ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ИМ. Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

МЕЛДО
АННА АЛЕКСАНДРОВНА

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЕГКИХ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Трофимова Татьяна Николаевна
доктор технических наук, профессор
Уткин Лев Владимирович

Санкт-Петербург
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5
ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЕГКИХ В XX И XXI ВЕКЕ: СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ, ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В МЕДИЦИНЕ 21
1.1. Очаговые образования в легких, эпидемиология рака легкого 21
1.2. Современные принципы диагностики рака легкого 23
1.3. Искусственный интеллект и машинное обучение в медицине 27
1.4. Интеллектуальные автоматизированные системы диагностики: подходы, методология и этапы обработки информации в них 30
1.5. Радиомика: основные понятия, роль в интеллектуальных автоматизированных системах диагностики 45
1.6. Вопросы объяснительного интеллекта 47
1.7. Перспективы развития организационной структуры отделения лучевой диагностики и ее совершенствования в системе менеджмента качества 49
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И ОБЗОР ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 54
2.1. Характеристика материала исследования 54
2.2. Характеристика методов сбора данных 55
2.3. Оборудование, техническое и программное обеспечение 56
2.4. Разметка патологических изменений на снимках компьютерной томографии 57
2.5. Методы предварительной обработки данных 61
2.6. Методы машинного обучения при разработке интеллектуальных автоматизированных систем диагностики очаговых образований в легких 65

2.7. Методы валидации интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких, математическая и статистическая обработка результатов 72
ГЛАВА 3. МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ И ТЕСТИРОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ 75
3.1. Анонимизация, кодирование данных и составление госпитального реестра 75
3.2. Анализ КТ-картины при раке легкого, сложности диагностики и валидация данных 75
3.3. Верификация патологии и присвоение метки класса 85
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ 90
4.1. Результаты первого этапа тестирования интеллектуальных автоматизированных систем диагностики по признаку «наличие образования в легком» 90
4.2. Результаты второго этапа тестирования 91
4.3. Результаты тестирования системы в сравнении с анализом компьютерных томограмм независимыми врачами-рентгенологами ... 98
ГЛАВА 5. СЕТЕВАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКУ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ 120
5.1. Общая архитектура сетевой платформы 120
5.2. Обеспечение безопасности персональных данных 127
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ ВНЕДРЕНИЯ ИАСД В СТРУКТУРУ ОТДЕЛЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ 130
ГЛАВА 7. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ 147
7.1. Объяснительный интеллект 147

7.2. Учет дополнительных сведений о пациенте при использовании интеллектуальных автоматизированных систем диагностики и в прогнозировании течения заболевания 165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 172
ВЫВОДЫ 192
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 194
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 197
ПРИЛОЖЕНИЕ 223

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БД – база данных

ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

ИАСД – интеллектуальная автоматизированная система диагностики

ИДС – информированное добровольное согласие

ИИ – искусственный интеллект

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МИС – медицинская информационная система

МКБ-10 – Международная классификация болезней, 10 пересмотр

МО – машинное обучение

МПР – мультипланарные реконструкции

МРТ – магнитно-резонансная томография

НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОИ – объяснительный интеллект

ОЛД – отделение лучевой диагностики

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ПЭТ-МРТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно-резонансной томографией

РГ – рентгенография

РЛ – рак легкого

СКЦ – суперкомпьютерный центр

СМК – стандарт менеджмента качества

СМУ – специализированное медицинское учреждение

СНС – сиамская нейронная сеть

СПбПУ – Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

УЗИ – ультразвуковая диагностика

ФГ – флюорография

ФФОМС – Федеральный фонд обязательного медицинского страхования

ЭС – экспертные системы

ACR – American College of Radiology (Американский колледж радиологии)

CBIS-DDSM – Curated Breast Imaging Subset of DDSM

DICOM – Digital Imaging and Communication in Medicine (Цифровое изображение и коммуникация в медицине)

DSM – Digital database for screening mammography (Цифровая база данных для скрининговой маммографии)

ISO – International Organization for Standardization (Международная организация по стандартизации)

IT – Information Technology (Информационные технологии)

LIDC-IDRI – The Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative (Консорциум баз данных изображений легких и Инициативный ресурс базы данных изображений)

LIRA – Lung Images Resource Annotated (Ресурс размеченных изображений легких)

LUNA-16 – LUng Nodule Analysis 2016 (Анализ легочных узлов 2016)

PACS – Picture Archiving and Communication System (Система архивации и передачи изображений)

TCIA – The Cancer Imaging Archive

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проблема дифференциальной диагностики очаговых образований в легких на протяжении многих лет остается актуальной. Современный уровень диагностического оборудования таков, что детекция очаговых образований в легочной ткани не представляет трудностей, однако сохраняются сложности в интерпретации данных изменений (Xie Y. 2019). От 20 до 40% случайно выявленных образований в легких являются злокачественными (Аксель Е.М. 2008, Барчук А.А. 2017). Рак легкого (РЛ) является самым распространенным из злокачественных новообразований во всех странах мира (Thandra K.C, Barsouk A., Saginala K. et al. 2021, Гончар А.П. 2019). Ежегодно в мире регистрируется около миллиона новых случаев РЛ, причем большинство выявляемых случаев приходится на индустриально развитые страны (54%) (Torre L.A. 2015). РЛ является основной причиной смертности от злокачественных заболеваний. В России РЛ также занимает первое место среди онкологических заболеваний, и его доля составляет 12%. В 15% всех случаев у умерших онкологических больных был выставлен диагноз РЛ. Каждая четвертая злокачественная опухоль, выявляемая у мужчин, и каждая двадцатая у женщин являются новообразованиями трахеи, бронхов, легкого (Чиссов В.И. 2015, Карамова Д.А. 2018). Необходимость динамического наблюдения очагов, подозрительных на злокачественные, а также развивающиеся скрининговые программы приводят к ежегодному увеличению количества рентгеновских исследований, включая компьютерную томографию грудной клетки (КТ) (Шваб К. 2016, Барчук А.А. 2017). Этот факт усугублен ситуацией пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда одним из основных диагностических критериев является выявление изменений в легких методом КТ (Багненко С.Ф. 2020). В целом цифровизация диагностических исследований приводит к увеличению количества обрабатываемой и хранимой информации о пациентах, что требует увеличения

скорости обработки со стороны врача. В связи с такой возрастающей нагрузкой особую важность приобретает применение автоматизированных и интеллектуальных программ обработки данных (Froz B.R. 2017, Морозов С.П. 2020).

Разработка автоматизированных средств принятия решений в рентгенологии началась в 50-х годах прошлого века (Deborah R. 2001), и сегодня можно с уверенностью сказать, что основным элементом автоматизации в этой области становится искусственный интеллект (ИИ) и его основная часть – машинное обучение (МО). В настоящее время под ИИ принято понимать одно из направлений информационных технологий, которое связано с изучением и разработкой систем, моделирующих возможности человеческого интеллекта, таких как способность к обучению, логическому рассуждению, выводу и принятию решений (Уткин Л.В. 2018).

Разработка интеллектуальных автоматизированных систем диагностики (ИАСД), как одного из направлений развития ИИ в медицине, является одним из таких подходов, способствующих качественной обработке данных лучевых исследований.

В представляемой работе рассматриваются вопросы разработки, внедрения новой методологии построения ИАСД очаговых образований в легких, в частности периферического рака легкого (РЛ). Также в работе предлагаются новые модели перспективного использования ИАСД в виде алгоритма объяснительного интеллекта (ОИ) и прогнозировании течения заболеваний на основе статистической теории анализа выживаемости.

В целом следует подчеркнуть, что актуальность работ по разработке ИАСД неоспорима как с точки зрения мировых тенденций, так и с позиции государственного вектора развития страны, так как в настоящее время ИИ является одним из показателей прорывного индустриального и информационно-технологического роста в мире (Гусев А.В. 2017). В связи с этим в работе уделено внимание не только подходам разработки ИАСД, но и вопросам внедрения их в практику специализированного медицинского учреждения (СМУ).

Наряду с внедрением систем ИИ в работу современного отделения лучевой диагностики (ОЛД) актуальным становится вопрос соответствия уровня технического и программного обеспечения и нормативно-законодательной базы (Морозов С.П. 2020). Качественные и количественные изменения в производимом диагностическом оборудовании и потоках обследуемых пациентов значительно опережают разработки новой нормативно-правовой базы в отношении модернизации процессов лучевой диагностики. Существующая ситуация не позволяет адаптировать традиционный стиль организации ОЛД к условиям, диктуемым постоянно обновляющимся техническим и программным обеспечением. Этот факт обусловливает развитие новых подходов и диагностических алгоритмов, способствующих увеличению скорости и качества обработки данных врачами-рентгенологами.

Актуальность преобразований диагностического процесса, формирование новых алгоритмов диагностики с использованием систем ИИ, обусловлена несколькими государственными программами. Так, в соответствии с утвержденной указом № 203 от 9 мая 2017 года Президента РФ Стратегией развития информационного общества (далее Стратегия 1), а также утвержденной указом № 490 от 10 октября 2019 года Национальной стратегией развития искусственного интеллекта на период до 2030 года (далее Стратегия 2), развитие ИИ в целом и в медицине в частности может быть рассмотрено как мера реализации и обеспечения национальных интересов и приоритетов как политической, так и экономической направленности. Разработка плана инновационной стратегии по внедрению систем ИИ на примере ИАСД очаговых образований в легких может послужить существенным шагом к реализации основных принципов Стратегий 1 и 2. Частный пример разрабатываемой ИАСД очаговых образований в легких на уровне конкретного медицинского учреждения может рассматриваться в качестве дополнения к работе врача-диагноста, как «помощника» врача для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы

В последние пять лет наблюдается прогрессирующее увеличение количества публикаций, посвященных ИИ в диагностике. Большая часть из них опубликована в технических журналах, освещает вопросы разработки ИАСД с точки зрения математического моделирования и IT-технологий (Ben-Cohen A. 2016, Conze P.-H. 2017, Farag A.A. 2017, Kim B.-C., Choi J.-S. , Suk H.-I. 2018, Holzinger A., Langs G., Denk H et all. 2019). В этих публикациях роль рентгенолога в разработке этих систем опускается. В изданиях медицинской направленности тематика создания ИАСД освещена в меньшем объеме. При этом описания ИАСД посвящены сравнительным характеристикам автоматизированных систем диагностики с большим или меньшим потенциалом информативности, а также сравнению ИАСД с врачами, однако не отражают этапы и алгоритмы построения ИАСД (Firmino M. , Morais A.H., Mendoca R.M 2014). В целом анализ публикаций англоязычной базы данных PubMed и национальной библиографической базы РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) показал, что исследования по разработке ИАСД, учитывающие «логику врача» в виде применения радиомических критериев формы, структуры очагов, отсутствуют. Вместе с тем имеются единичные обзорные работы, посвященные радиомике (Renée G., Abdallah I., Woodruff H.C. et all. 2020; Огнерубов Н.А. 2017). Вопросы внедрения и использования ИАСД в практике российских медицинских учреждений описаны в единичных публикациях и посвящены пилотным проектам (Морозов С.П. 2020). Работа Ш.Д. Хабердия и соавт. 2018 года посвящена вопросам оптимизации лучевой диагностики в условиях возрастающих потоков пациентов и увеличения количества цифровой информации, однако применение ИАСД при этом не рассматривается. Представленные в литературе и в сети интернет, базы медицинских данных не являются структурированными, не отражают единой концепции их построения (Wang X., Peng Y., Lu L. 2017).

Все это объясняет необходимость и актуальность выполнения данной диссертационной работы.

Цель работы

Улучшение лучевой диагностики очаговых образований в легких путем создания новой интеллектуальной автоматизированной системы диагностики с концепцией построения сетевой платформы.

Задачи исследования

1. Разработать методологию создания баз данных медицинских изображений для обучения и тестирования интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких.

2. Разработать и внедрить инструменты создания интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких, учитывающие «логику врача» при принятии решений о диагнозе «рак легкого».

3. Определить показатели информативности новой интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких.

4. Разработать структуру сетевой платформы для внедрения интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких в практику медицинских учреждений.

5. Разработать инновационную стратегию внедрения интеллектуальной автоматизированной системы диагностики для совершенствования лучевой диагностики очаговых образований в легких и определить место интеллектуальной автоматизированной системы диагностики в соответствии с процессным подходом в системе менеджмента качества.

6. Разработать систему подготовки медицинских данных для перспективных направлений использования интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких: алгоритм объяснительного интеллекта, алгоритм определения прогноза заданных событий.

Научная новизна

Впервые на основе анализа существующих ИАСД разработана новая модель интеллектуальной системы диагностики очаговых образований в легких, в частности периферического рака легкого, отличающаяся использованием совокупности методов неинтеллектуальной обработки изображений, неглубокого обучения и глубокого обучения (патент РФ № 2668699, 2018г).

Разработана архитектура и методология создания баз данных медицинских изображений для обучения и тестирования ИАСД очаговых образований в легких, построенная на принципах анонимизации, структуризации, верификации, присвоения меток классов, с использованием специальных программ и WEB-приложений как инструментов рентгенолога для автоматизированной разметки патологии, ранее не применявшихся (База данных компьютерных томограмм грудной клетки с выделенными и маркированными областями патологии легких – LIRA (Lung Image Resource Annotated), свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620232, 2019г)

Впервые реализованы принципы радиомики, основанные на «логике врача» при анализе очаговых образований в легких (патент РФ №2694476, 2019г).

Разработана сетевая платформа для реализации ИАСД очаговых образований в легких в практике медицинских учреждений.

Сформулирована инновационная стратегия совершенствования лучевой диагностики очаговых образований в легких в условиях разработки системы ИИ, учитывающая модернизацию профессиональной деятельности врача-диагноста, а также определяющая место ИАСД в системе менеджмента качества.

Предложена методика сбора медицинских данных для создания алгоритмов объяснительного интеллекта, позволяющего пояснять результаты интеллектуальной диагностики образований в легких на естественном языке (в формате лексических смысловых фраз).

Теоретическая и практическая значимость

Радиомика на основе метода хорд является цифровым описанием признаков очагового образования в легком, которое обладает меньшей размерностью по сравнению с изображением, что способствует оптимизации машинного обучения.

По результатам закрытых и открытых испытаний рассчитаны показатели информативности разработанной ИАСД очаговых образований в легких, в частности периферического рака легкого, свидетельствующие о значимости использования систем ИИ в качестве дополнительного инструмента поддержки принятия решения врача-рентгенолога.

Созданы программы и WEB-приложения для оконтуривания патологических образований, сегментации патологических образований на снимках КТ и IT-классификации образований, не применявшиеся ранее (Программа оконтуривания патологических образований в легких на основе мультипланарных реконструкций КТ изображений, свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018666100, 2018г.).

Создана и внедрена сетевая платформа, элементами которой являются ИАСД очаговых образований, в частности рака легкого, облачная система хранения данных, распределенная подсистема формирования баз данных и оконтуривания патологии на снимках КТ.

Сформулирована концепция модернизации деятельности врача лучевой диагностики в условиях внедрения ИАСД.

Методология и методы исследования

Для разработки, представляемой в работе ИАСД применена схема-алгоритм анализа врачом новообразования в легком на серии КТ, а именно по критериям формы, внутренней структуры, структуры окружающей (перифокальной) легочной ткани.

Материалом исследования послужили КТ грудной клетки. С точки зрения направления прикладной задачи материал рассматривался как два блока: блок данных для обучения системы и блок данных для тестирования системы. Данные первого блока включали: КТ грудной клетки из открытых баз данных (БД) LIDC-IDRI (The Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative – Консорциум баз данных изображений легких и Инициативный ресурс базы данных изображений) (данные 1018 пациентов), LUNA-16 (LUng Nodule Analysis – Анализ легочных узлов 2016) (данные 888 пациентов) а также собранных БД LIRA (Lung Images Resource Annotated – Ресурс размеченных изображений легких) (данные КТ 550 пациентов). Таким образом, всего для обучения системы использовано 2456 КТ грудной клетки. Блок данных для тестирования системы был разбит на 3 группы в соответствии с тремя этапами тестирования. 1-я группа – данные из открытой БД LIDC-IDRI (1018 пациентов КТ) использовались для первого этапа тестирования. Для оценки информативности ИАСД на первом этапе тестирования использовался метод кросс-валидации: данные группы 1 разделялись на подгруппы обучающих и тестирующих данных 4 : 1. Первая подгруппа – для вычисления обучающих параметров системы, вторая – тестирующая, для определения показателей качества классификации системы. Разбиение осуществлялось многократно для того, чтобы обеспечить использование всех данных и в обучении, и в тестировании. Далее для улучшения показателей информативности системы изменялись настраиваемые (tuning) параметры системы, и процедура кросс-валидации повторялась с новыми параметрами. Всего применено 22 цикла кросс-валидации, настройка параметров производилась до получения наилучшего результата.

2-я группа включала проспективные данные КТ грудной клетки 369 пациентов, обследованных в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» по поводу различных заболеваний, использовалась для второго этапа тестирования, при этом результаты, полученные при использовании ИАСД, сравнивались с результатами анализа КТ одним рентгенологом.

Первый и второй этапы тестирования системы были направлены на оценку способности системы выявлять очаговые образования в легких в целом.

3-я группа данных для тестирования системы в отношении дифференциальной диагностики очаговых образований, в частности периферического РЛ, составила 156 КТ грудной клетки с предварительным диагнозом периферический РЛ у пациентов, обследованных или направленных для консультации в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)». Все случаи из группы 3 были верифицированы гистологически или подтверждены результатами наблюдения. Группа 3 была выделена для оценки способности системы к дифференциальной диагностике очаговых образований, в частности трудно распознаваемых случаев. В данной группе показатели чувствительности, специфичности, точности ИАСД сравнивались с результатами анализа КТ пятью рентгенологами с различным стажем работы по специальности.

Таким образом, блок данных для тестирования ИАСД в целом включал 1174 КТ грудной клетки.

Критерии включения данных в исследование: серии КТ толщиной среза не более 2,5 мм. Применение контрастного препарата не являлось критерием включения, так как настройки системы производились целенаправленно на критерий «Т» на основе определения разницы плотностей тканей с естественной контрастностью. Определение стадирования РЛ по критерию «N» не входило в задачи исследования, поэтому отсутствие контрастного усиления не являлось критерием исключения из групп обследуемых.

Показатели информативности ИАСД рассчитаны на трех уровнях: 1 – методом кросс-валидации после формирования модели на материале открытых БД; 2 – на проспективном материале (КТ пациентов ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)») в сравнении с результатами анализа снимков одним рентгенологом (лично автором работы); 3 – в сравнении с результатами анализа пятью независимыми рентгенологами серий КТ пациентов с подтвержденным диагнозом. При этом этапы 1 и 2 ориентированы на выявление очаговых образований в легких в целом,

3 этап предполагает дифференциальную диагностику заболеваний, по КТ-картине схожих с РЛ.

Обработка данных осуществлена на базе суперкомпьютерного центра (СКЦ) СПбПУ Петра Великого, который представляет вычислительное поле, объединяющее три суперкомпьютера: «Политехник-РСК Торнадо», «Политехник-РСК ПетаСтрим», «Политехник-NUMA».

Положения, выносимые на защиту

1. Представляемая модель интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких относится к категории систем искусственного интеллекта.

2. Разработанная архитектура и основные принципы методологии создания пополняемой базы данных является основой для обучения ИАСД очаговых образований в легких.

3. Применение подходов, учитывающих «логику врача» при создании интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких, способствует улучшению свойств системы искусственного интеллекта в интеграции с медицинскими стандартами.

4. Модель внедрения интеллектуальной автоматизированной системы диагностики на основе сетевой платформы способствует постоянному расширению потенциала и совершенствованию интеллектуальной автоматизированной системы диагностики рака легкого.

5. Показатели информативности разработанной интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких позволяют использовать систему в качестве дополнительного инструмента для принятия решения врачом-рентгенологом.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки). Концепция построения и результаты работы соответствуют, в частности, определению специальности (лучевая диагностика – область медицинской науки о диагностике заболеваний органов и систем с помощью физических воздействий), а также пункту 1: область исследования специальности – диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях, и пункту 3: область применения специальности лучевая диагностика – диагностика любых заболеваний.

Апробация результатов диссертации

Степень достоверности полученных результатов обусловлена объемом используемого материала (более 2000 наблюдений КТ грудной клетки), тестированием результатов на трех уровнях с применением 22 циклов настраиваемых параметров ИАСД. Использованы современные методы статистической обработки.

Основные результаты диссертации представлены в виде устных докладов на: конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018); конференции «Интеллектуализация обработки информации» (Италия, Гаэта, 2018); XXI Международной конференции по мягким вычислениям и измерениям (SCM-2018) (Санкт-Петербург, 2018); Международной научной конференции «IEEE Northwest Russia Conference Of Mathematical Methods In Engineering And Technology: MMET NW 2018» (Санкт-Петербург, 2018); 5-й Всероссийской научно-технической конференции «Суперкомпьютерные технологии» (СКТ-2018) (Дивноморское, 2018); VII Международной научно-технической конференции «Информационные технологии в науке, образовании и производстве» (ИТНОП-2018) (Белгород, 2018); Европейском радиологическом конгрессе (ECR-2019)

(Австрия, Вена, 2019); конгрессе «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2019); Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2019); Международной конференции «Emerging Trends in Applied and Computational Physics 2019» (ETACP-2019) (Санкт-Петербург, 2019); Международной конференции The 24th Conference of the Open Innovations Association 2019 (FRUCT-24) (Москва, 2019); Международной конференции «Экстремальная робототехника» (Санкт-Петербург, 2019); Международной конференции The 25th Conference of the Open Innovations Association 2019 (FRUCT) (Хельсинки, Финляндия, 2019); Европейском радиологическом конгрессе (ECR-2020) (Австрия, Вена, 2020, формат онлайн); Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2021; научно-практической конференции «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 2021)

Апробация диссертации состоялась на ученом совете Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН 28.12.2020, протокол №12.

Внедрение результатов работы

Новый подход к разработке ИАСД очаговых образований в легких используется разработчиками лаборатории нейросетевых технологий и искусственного интеллекта Санкт-Петербургского политехнического института Петра Великого. Структура сетевой платформы для хранения и обработки данных ИАСД внедрена в Суперкомпьютерном центре «Политехнический» Санкт-Петербургского политехнического института Петра Великого. Принципы сбора медицинских данных, методология построения баз данных для машинного обучения, принципы радиомического анализа новообразований применяются в отделении лучевой диагностики ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», отделении лучевой диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» города Казани. Полученные данные применяются в учебном процессе Научно-клинического и образовательного

центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, отделении лучевой диагностики Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, кафедре рентгенологии и радиационной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Результаты используются при реализации проекта создания научного центра по направлению «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого.

Личный вклад автора

Автором обоснована актуальность и необходимость проведения научно-исследовательской работы, проанализированы и систематизированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации; определены основные особенности очаговых образований в легких, в частности периферического рака как предмета интеллектуальной диагностики с использованием ИАСД; определены тема и дизайн диссертации, ее основные задачи; разработаны методология создания баз данных для обучения ИАСД рака легкого, концепция автоматизированной разметки; сформулировано техническое задание на разработку специальных программ и WEB-приложений как инструментов рентгенолога при работе с данными. Также предложена архитектура нового класса ИАСД, основанная на принципах радиомики и концепции использования сиамских нейронных сетей (СНС); определены основные функции и элементы сетевой платформы для внедрения ИАСД. Автор также принимала активное участие на этапе настройки и доведения сетевой платформы до корректно функционирующего прототипа. Концепция инновационной стратегии для оптимизации лучевой диагностики в СМУ с учетом внедрения элементов ИИ полностью принадлежит автору представляемой к защите диссертации.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 38 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации материалов докторских диссертаций, 12 статей, индексируемых SCOPUS, 1 монография (в соавторстве). Также оформлено 2 патента, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, восьми глав, включая обзор литературы, главу «Материалы и методы», а также обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа изложена на 227 страницах, иллюстрирована 68 рисунками, содержит 20 таблиц. Список литературы включает 232 источника, из которых зарубежных – 162, отечественных – 70.

ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЕГКИХ В XX И XXI ВЕКЕ: СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ, ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В МЕДИЦИНЕ

1.1. Очаговые образования в легких, эпидемиология рака легкого

С развитием диагностической техники и появлением высокоточных компьютерных томографов выявление очаговых образований в легких перестало быть проблемой. Некоторые признаки, выявляемые при КТ, позволяют судить о принадлежности образования к категории доброкачественных и злокачественных, однако зачастую сохраняются трудности в дифференциальной диагностике (Тюрин И.Е. 2014). Существует две позиции ведения пациентов с выявленными очаговыми образованиями. Одни авторы считают, что при выявлении очагов малого размера целесообразно динамическое наблюдение, другие склоняются к ранней морфологической верификации и удалению очагов, подозрительных на злокачественные (Kubota T., Jerebko A., Dewan M. et al. 2011, Ганцев Ш.Х. , Моисеенко В.М. , Арсеньев А.И. и др. 2017, Карамова Д.А., 2018). Наиболее частые находки среди удаленных очагов – это периферический рак, туберкулез, саркоидоз, метастазы (Procop M. 2009, Тюрин И.Е. 2013, Vellido A. 2019). Исходя из этого, наиболее актуальной представляется проблема своевременной диагностики именно РЛ как социально-значимого заболевания.

Данные имеющихся раковых регистров мира констатируют лидирующую позицию РЛ в структуре онкологической заболеваемости (Forman D. , Bray F., Brewster D.H. et al. 2014). Из миллиона ежегодно диагностированных онкологических заболеваний на долю РЛ приходится 12%.

В структуре онкологической смертности РЛ лидирует в большинстве стран (Давыдов М.И. 2008; Чиссов В.И. 2010; Карамова Д.А. 2018; WHO Statistical Information System 2019).

В России отмечается региональный градиент показателей заболеваемости и смертности от РЛ. Смертность более 60 на 100 000 населения отмечается в 23 регионах России (Заридзе Д.Г. 2001, Давыдов М.И. 2008).

Анализ литературных научных сведений об эпидемиологии РЛ играет роль в данной работе, поскольку подчеркивает не только лидирующую позицию периферического РЛ в структуре заболеваемости. Он свидетельствует о региональных особенностях выявления очаговых образований в легких, что должно учитываться при разработке ИАСД.

Рост заболеваемости РЛ с начала XX века в индустриально развитых странах связан с факторами окружающей среды и с вредными привычками. Доказана прямая зависимость заболеваемости РЛ от роста употребления табака [Имянитов Е.Н. 2007]. При этом развитие плоскоклеточного рака ассоциировано с употреблением крепких сортов табака, смолы которого повреждают слизистую крупных бронхов, а популярность «легких» сигарет в странах запада привела к снижению заболеваемости плоскоклеточным раком, однако продуцируемые этими сигаретами нитрозамины, которые также являются канцерогенами, привели к учащению случаев аденокарцином (Имянитов Е.Н. 2018). РЛ у некурящих представлен преимущественно опухолями железистого происхождения (Mehta S., Mercan E., Bartlett J. et al. 2018). С точки зрения лучевой диагностики имеется корреляция между визуализационной картиной мелкоклеточного, плоскоклеточного рака и аденокарциномы, что вносит определенные сложности в дифференциально-диагностический ряд при интерпретации данных (Тюрин И.Е. 2003; Procop M. 2009).

Таким образом, имеется научное обоснование вариабельности визуализационной картины РЛ при КТ, что вносит определенные сложности в диагностику. На сегодня эти трудности не могут быть преодолены даже при высоком качестве современного оборудования. Исходя из изложенного анализа литературы этого подраздела, разработка и внедрение ИАСД как нового подхода, который смог бы повлиять на эпидемиологическую ситуацию по перифери-

ческому РЛ (как наиболее часто выявляемому заболеванию среди очаговых образований в легких), является, несомненно, актуальной.

1.2. Современные принципы диагностики рака легкого

Проблема диагностики РЛ в настоящее время не может считаться полностью решенной, поскольку зачастую опухоль выявляется на поздних стадиях. Причиной является большой спектр заболеваний, сходных по рентгенологической картине. Говоря о диагностике РЛ, необходимо понимать, что своевременное выявление этого заболевания зависит главным образом от грамотного выбора алгоритма обследования пациента. С этих позиций можно рассмотреть диагностический процесс в виде трехступенчатой модели, а именно: скрининг, первичная диагностика, уточняющая диагностика (Ганцев Ш.Х., Моисеенко В.М., Арсеньев А.И. и др. 2017).

Концепция скрининга рака основывается на предположении, что выявление и лечение заболевания на бессимптомном этапе снижает смертность. Попытки скрининговых исследований методами рентгенографии (РГ) и флюорографии (ФГ) были предприняты в 50-х годах прошлого века, однако ни одна из них не показала своей эффективности (Барчук А.А. 2017; Nash F.A. 1968; Hayata Y., Funatsu H., Kato H. 1982). В связи с тем, что чувствительность низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) значительно превышает РГ и ФГ, были предприняты попытки оценить эффективность данного метода диагностики в скрининге РЛ. До недавнего времени единственным из крупных исследований, которое показало эффективность в виде снижения смертности на 6,7%, был проект NLST (National Lung Screening Trial) (Alberle D.R., Adams A.M. 2011). В России интерес к организации скрининга РЛ обусловлен государственной программой, целевым показателем которой является снижение смертности от онкологических заболеваний (Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. Постановление Минздрава России от 15 апреля 2014 г. № 294). Первый успешный пилотный проект был запущен в Москве в 2017 году

(Гончар А.П. 2019). По результатам данного исследования за период 2017–2018 годов у 196 пациентов были выявлены признаки злокачественных новообразований в легких, вместе с тем диагноз был подтвержден лишь у 84 человек, из них в первой стадии – у 23. Данные результаты получены от анализа изображений специалистами 10 поликлиник. Исходя из их анализа, предполагается, что эффективность диагностики по активному выявлению РЛ большой группой врачей менее 50% может быть связана с отсутствием единых критериев интерпретации и зачастую носит субъективный характер. Этот факт является предпосылкой того, что разработка ИАСД очаговых образований в легких может повлиять на улучшение качества скрининга, а также снизить затраты на «лишние» исследования.

Современные стандарты проведения и интерпретации компьютерной томографии грудной клетки

КТ признана золотым стандартом в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых образований в легких. Неоспорима роль четкой методологии и стандартизации проведения исследования, особенно при объективном увеличении количества проводимых КТ, а также при постепенной цифровизации медицины (Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. и др. 2014; Трофимова Т.Н. 2015).

Исследование проводится в положении пациента на спине с поднятыми вверх руками. При использовании 1–16 срезовых томографов целесообразно сканировать в каудокраниальном направлении для уменьшения возможных дыхательных артефактов. Мультислайсовые томографы с числом спиралей более 24 позволяют выполнять сканирование с высокой скоростью, поэтому направление сканирования не имеет принципиального значения. Рекомендуемая толщина среза – не более 5 мм с реконструкцией 1–2 мм (Procop M. 2009). Болюсное контрастное усиление необходимо для современного уровня диагностики. Введение контрастного препарата осуществляется с помощью автоматического инъектора через гибкий катетер, который устанавливается в периферическую вену (преимущественно локтевого сгиба). Используются неионные контрастные препараты в концентрации 300 мг/мл в количестве не

менее 1 мл на килограмм массы тела. При избыточной массе тела пациента применимы концентрации 350–370 мг/мл (Тюрин И.Е. 2003). На современных томографах используется функция bolus tracking, то есть программа автоматического запуска сканирования по достижении порогового значения плотности в области интереса (поле ROI). Для определения артериальной фазы поле ROI выставляется на аорту. Пороговое значение плотности, запускающее сканирование, – 150–200 единиц Хаунсфилда. Скорость введения контрастного препарата составляет 3–4 мл/с. Сканирование выполняется на высоте полного спокойного вдоха. Натуживание при вдохе приводит к перераспределению внутригрудного и внутрибрюшного давления, уменьшению венозного возврата. Как следствие – контрастирование легочной артерии приостанавливается. Таким образом, может произойти потеря диагностической информации в виде недостаточной визуализации легочных сосудов, что важно для исключения тромбоэмболии легочных артерий (Ганцев Ш.Х. 2017).

Методика одномоментного венозно-артериального контрастирования также применима при КТ диагностике РЛ (Буровик И.А. 2015).

Имеющиеся в литературных источниках данные свидетельствуют также о том, что ожидания от диагностических возможностей современного оборудования связаны и с высокой степенью издержек как материального, так и нематериального характера. Стандартизация исследований уравновешивает затраты с медико-социальным и экономическим эффектами диагностики (Трофимова Т.Н. 2015). В связи с этим разработка ИАСД может быть рассмотрена как эффективный инструмент стандартизации обработки медицинских изображений.

Изучение врачом-рентгенологом КТ, как правило, состоит из структурного (анатомического) и денситометрического анализа. Структурный анализ состоит из оценки пневматизации легких в целом, подробного описания выявленного патологического очага, а также окружающей легочной ткани, изучения внутригрудных лимфоузлов, органов средостения, легочных сосудов и сердца, плевры, костных структур, мягких тканей. Денситометрический анализ нельзя считать объективным критерием оценки патологических очагов, так как абсолютная

стандартизация распределения контрастного вещества недостижима, оценка накопления контрастного вещества опухолью должна носить относительный характер (Трофимова Т.Н. 2017). Кроме того, зачастую, неоднородность структуры при нативном исследовании определить затруднительно.

Залогом успешной диагностики является использование клинических, анамнестических, лабораторных данных. Оценка патологического очага включает в себя описание основных макроскопических признаков, в том числе положения, формы, размеров, характера контуров и структуры патологически измененного участка, состояния окружающих его тканей.

На современном этапе развития доказательной медицины КТ позволяет выделять признаки РЛ, патогномоничные для его различных гистологических форм (Brandman S., Ko J.P. 2011; Froz B.R. 2017).

Уточненная диагностика подразумевает те диагностические манипуляции, которые дают максимальную информацию о распространенности РЛ для формирования лечебной тактики, а также биопсию под контролем средств медицинской визуализации.

Важнейшей задачей, стоящей перед врачом-рентгенологом, является формирование протокола, отражающего анализ изображений. В настоящее время имеется диссонанс между терминологией, встречаемой в описаниях из различных медицинских организаций, что может приводить к неоднозначности трактовок при выборе лечения пациента (Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А. и др. 2017). Рекомендации по стандартизации описаний исследований вносят вклад для объединения специализированных учреждений, а также при подготовке кадров, однако носят хаотичный характер, и в настоящее время нет единой концепции по внедрению унифицированных протоколов.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, имеется ряд проблем в диагностике очаговых образований в легких, которые нельзя считать полностью решенными.

1.3. Искусственный интеллект и машинное обучение в медицине

Имеется ограниченное количество публикаций, посвященных решению вопросов, описанных выше. Так в публикациях, посвященных скринингу, рассматривается гипотетическая возможность использования ИАСД для этой цели. В работе M. Liang и соавт. (2016) оценивалась информативность четырех ИАСД, при использовании НДКТ. Результаты показали возможность использования их в качестве второго мнения. Работы Ozdemir O., Russell R.L. , Berlin A.A. (2019) а также Trajanovski S. , Mavroeidis D., Swisher C.L. (2018) также посвящены вопросам использования ИАСД в скрининге, однако их результаты ограничены набором обучающих данных. В российских же источниках информация о применении ИАСД в скрининге РЛ отсутствует. Данный аспект обусловливает актуальность рассмотрения возможности для расширения стратегии скринингового программы по РЛ с использованием ИАСД.

Проблема отсутствия стандартизации проводимых исследований грудной клетки может быть решена посредством ИАСД. Поскольку разнородность полученных изображений является одним из ограничений при создании алгоритмов интеллектуальной диагностики, данные для МО должны быть максимально гомогенными (Meldo A.A. , Utkin L.V. 2019). Кроме того, разработка ИАСД предполагает максимальную четкость и смысловое уравновешивание описаний для стандартизации протоколов КТ.

Создание и внедрение ИАСД предполагает также становление четких критериев оценки визуализационной картины очаговых образований в легких различного генеза, в частности периферического РЛ. Знания этих особенностей позволяют выделять признаки для feature selection (англ. – отбор признаков) при МО. Без четкой формулировки тех признаков, которые отличают те или иные виды патологии создание ИАСД невозможно.

Таким образом, разработка и внедрение ИАСД очаговых образований, в частности РЛ, направлена на улучшение выявления этой группы патологии на всех уровнях, от скрининга до уточненной диагностики.

Разработка автоматизированных средств принятия решений в рентгенологии началась в 50-х годах прошлого века (Уткин Л.В. 2018). Первые алгоритмы ИИ представляли собой так называемые экспертные системы (ЭС) и относились к группе ИАСД с дедуктивным выводом (от общего к частному). Функционирование ЭС похоже на обучение ординатора опытным врачом, который, используя свой опыт, передает его в виде определенных правил вида «если – то». Примером может служить любая из схем алгоритма анализа рентгенограмм из учебника Л.Д. Линденбратена (Линденбратен Л.Д. 1984). Недостатком ЭС является тот факт, что невозможно составить правила «на все случаи жизни», особенно если эти случаи были ранее не известны. В большинстве современных алгоритмов ИИ лежит индуктивный вывод (от частного к общему), который решает следующую задачу: на основе имеющихся данных, например множества снимков КТ пациентов с РЛ, система обучается следующим образом: вначале она пытается выделить и обобщить закономерности, представленные во всех рассматриваемых наблю-дениях. Далее она выстраивает такие правила или алгоритмы, которые в дальнейшем могли бы делать выводы из новых данных (Мелдо А.А. , Уткин Л.В., Моисеенко В.М. 2018).

Таким образом, ИИ – это направление информационных технологий, которое связано с разработкой систем, моделирующих возможности человеческого интеллекта, таких как способность к обучению, логическому рассуждению, выводу и принятию решений (Уткин Л.В. 2018).

Машинное обучение – это часть ИИ, которая изучает методы построения алгоритмов, обучения системы на имеющихся данных (например, историях болезней, рентгеновских и КТ снимках, фотографиях и т. д.), которые впоследствии смогут быть инструментом для распознавания новых данных (новых пациентов) или прогнозирования, реализуя индуктивный вывод (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Моисеенко В.М. 2018). На Рисунке 1 отражена схема способов МО.

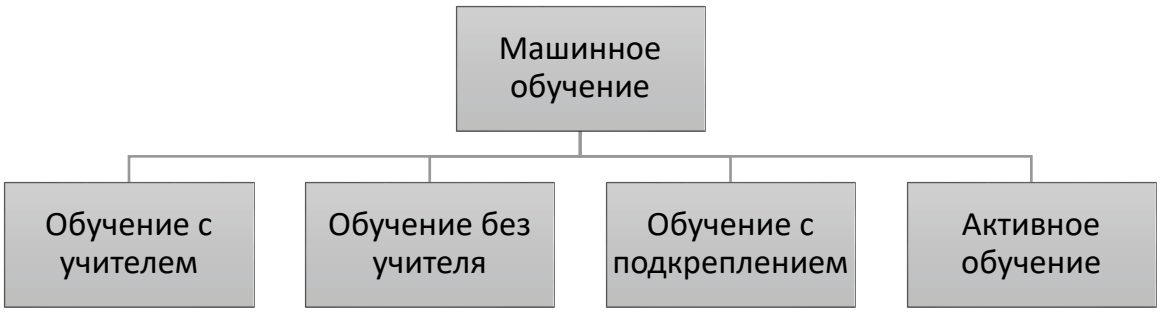


Рисунок 1 – Способы машинного обучения

По аналогии с обучением человека современные методы МО решают несколько типов задач. Первый тип – это обучение с учителем (англ. – supervised learning), когда каждый пример данных в обучающей выборке, например узловое образование на КТ, размечается определенным образом, что для машины определяет принадлежность этого примера к тому или иному классу (РЛ, туберкулезу, пневмонии, гамартоме и т. д.). Обучить систему без этих меток классов невозможно. Именно на основе помеченных объектов строится алгоритм классификации. Результат использования этого алгоритма – определение системой, к какому классу относится новый объект (например, злокачественное или доброкачественное образование). Второй тип задач – это обучение без учителя (англ. – unsupervised learning), когда обучающие данные не имеют меток принадлежности тому или иному классу, врач не участвует в разметке объектов, система сама выделяет различия на представленных данных. Третий тип – это активное обучение (англ. – active learning), когда размеченных данных мало или их нет (без учителя) и эксперт «вмешивается» в процесс обучения, чтобы, например, выбрать наиболее «ярких» представителей некоторого класса, а затем автоматически разметить все ближайшие к ним данные по некоторой метрике расстояния. Четвертый тип – это обучение с подкреплением (англ. – reinforcement learning), когда система обучается сама, получая «вознаграждения» или «штрафы» при выполнении определенных действий (Hu Y., Modat M. 2018).

Применительно к лучевой диагностике используется первый тип задач – обучение с учителем. Врач-рентгенолог является «учителем» для системы, размечая объект на снимке и присваивая ему ту или иную метку класса в обучающей выборке. Таким образом, в настоящее время нельзя усомниться в роли врача-рентгенолога в развитии ИАСД. Описание других видов МО в зависимости от типов решаемых задач приведено в работе А.А. Мелдо и соавт. (2018).

Задача отбора признаков (англ. – feature selection) – один из важнейших пунктов в МО. Он подразумевает определение тех паттернов, от которых зависит определение принадлежности изучаемого объекта к тому или иному классу. Именно эта задача объединяет специальности рентгенолога с разработчиком системы ИИ (англ. – data scientist) в понятии радиомика (Мелдо А.А. , Уткин Л.В. , Трофимова Т.Н. 2019).

В настоящее время имеется ряд публикаций об эффективности ИАСД, превышающей способности человека (Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A. 2017). Так, например, H.A. Haenssle и соавт. описывают, что алгоритм обучения на основе сверточных нейронных сетей поставил правильный диагноз меланомы в 95% случаев, тогда как результат анализа 58 профессиональных дерматологов составлял 86,6% (Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R. et al. 2018). Вместе с тем не имеется юридических, морально-этических и социальных инструментов, которые позволили бы использовать системы ИИ автономно. Поэтому сегодня в решении медицинских задач она рассматривается как помощник врача, в аспекте того, что «человек мог бы решить проблему, но компьютер сделает это быстрее» (Уткин Л.В. 2019).

1.4. Интеллектуальные автоматизированные системы диагностики: подходы, методология и этапы обработки информации в них

Анализ литературы показал, что большинство существующих ИАСД схожи с точки зрения применяемых методов ИИ и основных этапов обработки данных

(Froz B.R. et al. 2017) Основные типовые этапы включают: создание или использование баз обучающих данных, предварительную обработку данных, сегментацию и классификацию новообразований (Мелдо А.А., Уткин Л.В. 2018).

Базы обучающих данных для интеллектуальных автоматизированных систем диагностики

База обучающих данных – это множество снимков, образцов, примеров, при помощи которых осуществляется обучение ИАСД, а затем ее тестирование при появлении результатов обследования нового пациента после определенных настроек. Существуют открытые и закрытые БД. В настоящее время для различных органов и способов диагностирования собраны БД обоих видов. Открытые датасеты доступны через интернет. Они в основном используются для сравнения разрабатываемых ИАСД с точки зрения показателей информативности. Закрытые БД не доступны для широкого использования, применяются для обучения систем с более узкой направленностью, группы пациентов в них определены более точно, численность данных меньше, чем в открытых (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. 2020).

Очень значимой с точки зрения полноты сбора данных является «Цифровая база данных для скрининговой маммографии» (DSM – Digital database for screening mammography) и ее обновленная версия CBIS-DDSM (Curated Breast Imaging Subset of DDSM), созданная в 1997 году (Pereira S. et al. 2018). Этот набор данных включает 2620 оцифрованных маммограмм с подтвержденной патологией (доброкачественные и злокачественные новообразования), а также снимки без патологии. Каждое исследование включает в себя изображения каждой молочной железы в двух проекциях, информацию о пациенте (возраст на момент исследования, оценка плотности груди по рекомендациям ACR (American College of Radiology), информацию об изображении (сканер, пространственное разрешение). Такой подход к сбору медицинских данных наиболее эффективен для их обработки и построения алгоритма МО, поскольку в этом случае датасеты содержат исчерпывающую информацию для реализации эффективных ИАСД. Любая БД может быть использована для разработки ИАСД, несмотря на то что не

каждый открытый набор медицинских изображений содержит всю необходимую информацию. Медицинские БД могут включать изображения любых модальностей. Содержание БД зависит от типа анализируемой патологии и от способа, который используется для диагностики заболевания. (Litjens G., Torth R. 2014; Menze B.H. 2015; Xian M. 2018).

Медицинские датасеты собираются не только из радиологических изображений. Фотоизображения и данные дерматоскопии также могут быть использованы, если они являются основными методами диагностической визуализации. Например, система интеллектуальной автоматизированной диагностики меланомы, которая была представлена в известном исследовании K. Clark et al. (2013), была изучена с помощью набора данных HAM10000 (Haenssle H.A. 2018).

Идея сбора медицинских изображений исторически не нова. Одна из первых публичных БД Японского общества радиологических технологий (JSRT – Japanese society of radiological technology) была создана в 1998 году. Она является источником данных для целей образования, профессиональной подготовки и научных исследований. Всего в БД входит 247 оцифрованных рентгеновских снимков грудной клетки. Эти изображения разделены на подмножества с узловой (154 случая: 100 случаев злокачественные и 54 случая доброкачественные) и не узловой патологией (93 случая). БД также содержит текстовый файл со следующей информацией о каждом пациенте: размер узла (мм), возраст, пол, окончательный диагноз, анатомическое расположение узла и классификация узлов как злокачественных или доброкачественных. Интересной особенностью маркировки патологии в этой БД является определение местоположения каждого узелка не только по анатомическому положению, но и по координатам x и y на рентгеновском снимке (верхний левый угол определялся как начало координат X и Y). Идентификацию узлов на снимках проводили три опытных радиолога. Решения о типе каждой патологии принимались на основе консенсуса мнений трех торакальных рентгенологов.

NIH Chest X-Ray Dataset (National Institute of Health – Национальный институт здравоохранения, США) является общедоступным источником данных

для разработки методов автоматизированного выявления основных видов патологии легких (Wang X. et al., 2017). Он содержит 108948 рентгеновских снимков 32717 пациентов. Каждое изображение содержит текстовые метки с одним или несколькими ключевыми словами (ателектаз, кардиомегалия, выпот, инфильтрация, образование, узелок, пневмония, пневмоторакс или норма).

Программа раннего выявления рака легких США (ELCAP – Early Lung Cancer Action Program) 2003 года представлена в общедоступной БД изображений легких, которая состоит из 50 низкодозовых КТ легких с обозначенным расположением очагов, обнаруженных рентгенологом.

LISS (Public database of common imaging signs of lung diseases for computer-aided detection and diagnosis research and medical education) является общедоступной БД КТ легких для автоматизированного выявления и диагностики патологии, исследований и медицинского образования. Он содержит 271 КТ грудной клетки и соответствующие аннотации рентгенолога. Главной особенностью БД LISS является то, что она разработана с новой точки зрения КТ-изображений. Условием деления на подмножества является паттерн заболевания вместо обычно рассматриваемых узелков в легких. На снимках КТ 677 аномальных зон разделены на категории общих признаков заболевания легких: кальцификация, полости, спикулы, дольки, плевральная альтерация, слизистые пробки в бронхах, обструктивная пневмония, воздушная бронхограмма [94].

В работе K. Clark et al. (2013) описана одна из крупнейших коллекций медицинских изображений под названием TCIA (The Cancer Imaging Archive). TCIA – это сервис, который содержит большой архив медицинских изображений. Одной из задач TCIA является поощрение и поддержка открытых онкологических научных сообществ. Этот контент является собранием коллекций изображений и обеспечивает поиск любых метаданных в нем. Данные сгруппированы в коллекции по типу рака, по модальности изображения (МРТ, КТ, ПЭТ, РГ), а также по исследуемым органам (легкие, головной мозг и др.). Коллекции могут содержать изображения различных типов. Основным форматом файлов,

используемых TCIA для хранения изображений, является DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Дополнительные данные, такие как исходы пациентов, лечение, геномика, патология и экспертные анализы, также могут быть предоставлены в совокупности с изображениями. Что касается РЛ, то архив содержит 21 коллекцию, включая наборы данных, разделенные по гистологическим типам. Например, сборники «Клинический протеомный анализ опухоли Консорциума аденокарциномы легкого» (CPTAC-LUAD – Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium Lung Adenocarcinoma) и «Атлас генома рака аденокарциномы легкого» (TCGA-LUAD – The Cancer Genome Atlas Lung Adenocarcinoma) включают серию снимков с аденокарциномой 19 и 69 пациентов соответственно. Коллекция «Атлас генома рака плоскоклеточного рака легкого» (TCGA-LUSC – The Cancer Genome Atlas Lung Squamous Cell Carcinoma) представляет собой набор данных от 37 пациентов с плоскоклеточным РЛ; 7 коллекций содержат изображения немелкоклеточного РЛ.

Наиболее известными медицинскими БД изображений грудной клетки являются LIDC и IDRI. LIDC была организована национальным институтом рака (США) в 2001 году. В сборе данных приняли участие пять медицинских учреждений. Затем в 2004 году к ним присоединились дополнительно два академических центра и восемь частных компаний. Идея создания этого консорциума сопровождалась активным участием Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), что и определило успешность полученных результатов. В настоящее время LIDC-IDRI используется в качестве международного ресурса для разработки, обучения и тестирования ИАСД легочных узелков. Он основан на изображениях КТ грудной клетки. Объем этого банка медицинских изображений составляет 1018 КТ от 1000 пациентов, связанных с аннотациями рентгенологов. Патологические находки на КТ были разделены на 3 категории, которые интерпретировались четырьмя независимыми рентгенологами: «узелок ≥ 3 мм» определяется как любое поражение, которое рассматривается как узелок с наибольшим размером 3–30 мм, независимо от предполагаемого гистологического заключения; «узелок < 3 мм» определяется как узелок

размером менее 3 мм, который не является явно доброкачественным; «не узел ≥ 3 мм» определяется как любая находка, которая не определена как узелок. Процесс интерпретации проводился в два этапа: фаза слепого чтения, когда каждый рентгенолог независимо рассматривал каждую серию КТ и отмечал изменения, относящиеся к одной из трех категорий; фаза не слепого чтения, когда каждый из четырех рентгенологов независимо проверял свои оценки снимка, сверяясь с анонимными отметками своих коллег. Собственные метки рентгенолога при этом могли быть оставлены без изменений, удалены, изменены в зависимости от категории поражения или же могли быть добавлены дополнительные метки. Стоит отметить, что рентгенологи не обязательно должны были прийти к единому общему заключению. Таким образом, БД содержит, возможно, разные мнения специалистов к одному снимку. Пользователь имеет доступ ко всем четырем мнениям (Armato S.G. et al. 2011).

Набор данных LUNA-16 содержит 888 КТ с узлами ≥ 3 мм. Это подмножество LIDC-IDRI, за исключением случаев с толщиной среза более 2,5 мм. Валидация данных также проводилась с использованием мнений четырех опытных рентгенологов, однако морфологическое подтверждение патологии в этой БД отсутствует.

Исходя из вышесказанного, следует сделать вывод, что существует достаточно большое количество БД, пригодных для разработки ИАСД. Но у всех существуют определенные недостатки. Особенности описанных выше баз медицинских данных в том, что они плохо структурированы, не идентичны с точки зрения протоколов сканирования, разбиение на подмножества, как правило, не соответствует рекомендациям медицинского сообщества, современным классификациям и терминологии. Кроме того, даже в самых популярных БД нет меток класса, определяющих конкретное заболевание, например, «рак легких». В связи с этим разработка идеологии сбора и структурирования медицинских данных для разработки ИАСД в соответствии с «логикой врача» представляется, несомненно, актуальной.

Предварительная обработка данных

Изображения для обучения ИАСД необходимо подготовить для дальнейших этапов таким образом, чтобы минимизировать те факторы, которые могут снизить точность принятия решения на выходе. Предварительная обработка нужна для того, чтобы дальнейшее использование данных (сегментация и классификация) позволяло бы повысить эффективность соответствующих процедур. Основными методами, которые могут быть применены на этапе предварительной обработки, являются: фильтрация рентгеновской плотности по шкале Хаунсфилда (Haenssle H.A. 2018), фильтр Винера (Shao H., Cao L., Liu Y. 2012), быстрое преобразование Фурье (Ye X., Lin X., Dehmeshki J. 2009) и другие. Выбор методов предварительной обработки зависит от модальности получения изображений. Так, например, при использовании МРТ предстательной железы выполняются три процедуры предварительной обработки: стандартизация, когда изображения интерполируются до определенного разрешения; фильтрация («очистка» или выделение очага поражения); удаление из обучающих данных случаев с низким качеством изображения (Liu S. , Zheng H., Feng Y. 2017). Другой пример – МРТ прямой кишки, когда в качестве предварительной обработки применятся метод выравнивания гистограмм, в соответствии с которым все уровни интенсивности сигнала приводятся к одной частоте (Lee J. 2017). При использовании снимков КТ грудной клетки осуществляют выделение области интереса (легочную ткань) и удаляют остальные структуры (органы средостения, мягкие ткани грудной стенки, кости), а также удаляются дефекты, вызванные низкой контрастностью.

Сегментация

Следующим этапом обработки данных для всех модальностей получения изображений и различных органов является сегментация изображений. Этот этап не требуется, если ИАСД использует информацию о пациенте без диагностических изображений. Основная цель сегментации – выделение на снимках только участков патологии, которые затем будут классифицированы (Ипатов О.С., Уткин Л.В., Мелдо А.А. 2018). Сегментация существенно упрощает процесс МО, так как

дальнейшая обработка изображений сужается до выделенных областей (например, новообразований), исключая лишние воксели на снимках, которые не связаны с патологией. Одна из основных сложностей при решении задачи сегментации заключается в том, чтобы научить систему отличать патологические и анатомические структуры. Так, например, основными источниками ошибок при сегментации легкого являются образования, прилежащие к крупным сосудам, реберной плевре, средостению, диафрагме (Kumar V., Gu Y., Basu S.2012).

Анализ изменения интенсивности изображения на уровне вокселей для выделения признаков, связанных с формой изучаемого объекта, является основным подходом для всех модальностей (Yuheng S., Hao Y. 2017). Так, например, детальный обзор сегментации новообразований молочной железы, основанный на стандартной обработке маммограмм, приведен в работе M. Xian et al. (2018). При сегментации опухолей мозга по МРТ-данным, учитывается априорная информация об относительном расположении различных структур в органе, например, взаимосвязи между опухолью, отеком, зонами некроза (Menze B.H. et al. 2015). К методам сегментации относятся также следующие: метод множественных порогов серого (Messay T. et al. 2010), методы на основе формы (Pu J., Paik D., Meng X. 2011), методы фильтрации (Soriano D. 2014), подходы, использующие морфологические признаки (Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R. 2012) и другие. Эти способы сегментации опухолей применимы к изображениям любых органов.

Отличительная особенность перечисленных выше методов сегментации заключается в том, что они не являются интеллектуальными, то есть обучение системы на примерах на этом этапе не требуется, используются просто жесткие алгоритмы обработки изображений. Отсутствие обучения на данном этапе имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом, прежде всего, является отсутствие затрат времени на обучение и настройку параметров процедуры сегментации. Кроме того, недостаточное количество обучающих примеров также не играет роли для таких методов сегментации. Но при этом недостатком является то, что время обработки снимков может быть существенно больше, чем при

использовании интеллектуальных алгоритмов. Также далеко не всегда заранее можно учесть все возможные особенности новообразований в соответствующих алгоритмах, что снижает возможность сегментации, например при появлении каких-либо необычных объектов (Pham D.L., Xu C., Prince J.L. 2000). Поэтому параллельно со стандартными методами в последнее время стремительно развиваются интеллектуальные алгоритмы сегментации, которые обучаются на большом количестве примеров. Основу большинства таких алгоритмов сегментации составляют специальные глубокие нейронные сети (ориентированные именно на решение задачи сегментации) [Николенко С., Кадурин А. 2018]. Для дальнейшего обзора последовательности методов в МО необходимо дать описание понятия нейронная сеть.

Нейронная сеть: базовое описание

Каждый нейрон в сети является отдаленным аналогом биологического нейрона с точки зрения его функционирования или интерпретации (Рисунок 2[1]). Основное положение нейрофизиологии – это то, что передача импульса в биологическом нейроне невозможна, если не возникнет так называемый потенциал действия. Нейрон в МО – это функция-классификатор, который сравнивает весовую сумму (вклад каждого признака) входных данных с некоторым числом (порогом активации). При превышении порога активации (суммарный вклад признаков значителен) он на выходе выдает один результат классификации, если порог активации не превышен – другой результат.

[1] Иллюстративный материал заимствован из общедоступных ресурсов интернета, не содержащих указаний на авторов этих материалов и каких-либо ограничений для их заимствования.

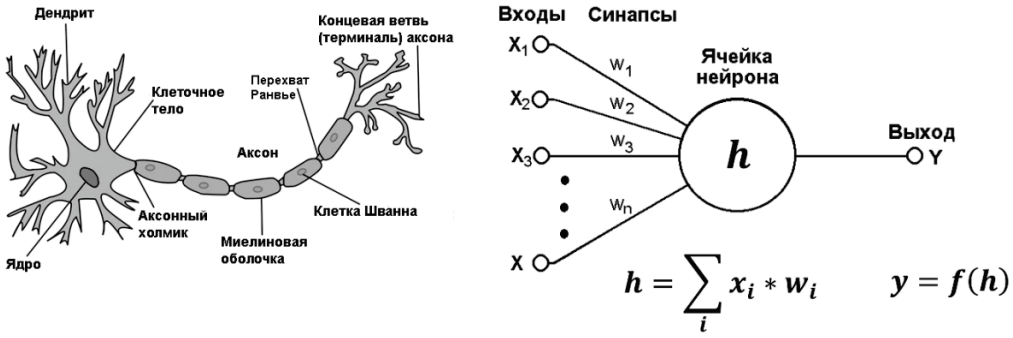


Рисунок 2 – Биологическая и математическая интерпретация понятия «нейрон»

Множества нейронов образуют нейронную сеть, с помощью которой можно реализовать практически любую математическую функцию входных данных. Обучить нейронную сеть – значит реализовать такую функцию путем вычисления оптимальных весов соединений нейронов. Основной проблемой обучения нейронных сетей является то, что для этого необходимо иметь обычно очень большое количество данных. Это отличает ИИ от человека, который, пройдя курс рентгенологии, сможет распознавать злокачественные и доброкачественные опухоли на снимках КТ, обучившись по нескольким десяткам примеров. Другим недостатком нейронной сети является ее «закрытость». Мы не можем знать, как выглядит обученная функция, как осуществляется обработка информации и как делается вывод. Таким образом, потенциал действия в биологическом нейроне является смысловым аналогом порогу активации в математической модели (Уткин Л.В. 2019).

В последние годы большинство разработок по алгоритмам сегментации было сосредоточено на использовании глубоких нейронных сетей. Их основу составляют сверточные сети, модификации которых описаны в многочисленных публикациях (Badrinarayana V. 2017; Cicek O., Abdulkadir A. 2016; Jaeger P.F. 2018; Ronneberger O., Fischer P., Brox T. 2015). При этом могут учитываться различные факторы, например, если требуется обработка размытых или неточных снимков (Lee J., Oh J.E., Kim M.J. 2017) или сегментация осложнена особенностями медицинских изображений (например, глиом головного мозга) (Kumar P., Nagar P., Arora C. 2018).

Многочисленные работы, посвященные сегментации, показывают, что для каждой модальности и для каждой конкретной задачи имеются подходы со своими особенностями. Этот факт подчеркивает необходимость координации действий медицинских работников и разработчиков систем ИИ (Zhao X., Wu Y., Song G. 2018)

Модификации сверточных сетей для сегментации новообразований в легком при обработке стандартной и низкодозовой КТ различны, что подтверждается авторами работ (Uday K.U., Rafi A.M, Hoque R. 2018; Aresta G. , Jacobs C. 2018). Таким образом, имеются подходы, учитывающие нюансы получения медицинских изображений, то есть для конкретной цели можно выбрать способ сегментации, который будет способствовать оптимальному результату, будь то скрининговые программы или первичная диагностика очаговых образований в легких.

В литературе имеется большое количество сведений о сегментации, свидетельствующее об обширном охвате разработками ИАСД для заболеваний различных органов и систем.

Однако нейронные сети имеют ряд недостатков, главные из которых – это длительное обучение и настройка, а также необходимость наличия большого объема данных для обучения. Еще один недостаток нейронных сетей – это то, что новые виды патологий могут быть не сегментированы, если в обучающей выборке не было похожих размеченных объектов. Поэтому большинство авторов-разработчиков ИИ считают, что говорить об однозначном преимуществе глубокого обучения пока преждевременно. Ниже приведен альтернативный глубокому обучению вариант МО.

Базовое понятие случайного леса

Промежуточным инструментом для сегментации между стандартной обработкой изображений и глубокими нейронными сетями являются так называемые случайные леса (Breiman L. 2011).

Случайный лес – это совокупность так называемых деревьев решений, один из наиболее эффективных композиционных методов МО. Дерево решений

представляет собой упорядоченную систему правил, имеющую разветвляющуюся структуру, в которой входные данные расщепляются по одиночному признаку каскадным способом. Например, из всех имеющихся образований на КТ одни – шаровидные, другие – нет, из всех шаровидных одни имеют ровный контур, другие – полициклический и т. д. (Рисунок 3).

Как видно из рисунка 3, если множество разделяется на две части, то одна из них будет содержать одни значения признаков, а другая – противоположные. Расщепление прекращается, когда подмножество данных с определенным набором значений признаков становится мало. Множество случайно построенных деревьев образует случайный лес, являющийся одним из лучших методов МО. Название «случайный» получено из того факта, что каждое дерево строится на подмножестве случайно выбранных данных и признаков из всего обучающего множества. При этом каждое дерево как бы «голосует» за принадлежность объекта к определенному классу. Таким образом, на основе того, какая часть деревьев «проголосовала» за тот или иной класс, – можно заключить с какой вероятностью объект принадлежит к тому или иному классу (РЛ или иное заболевание) (Utkin L.V. 2018).

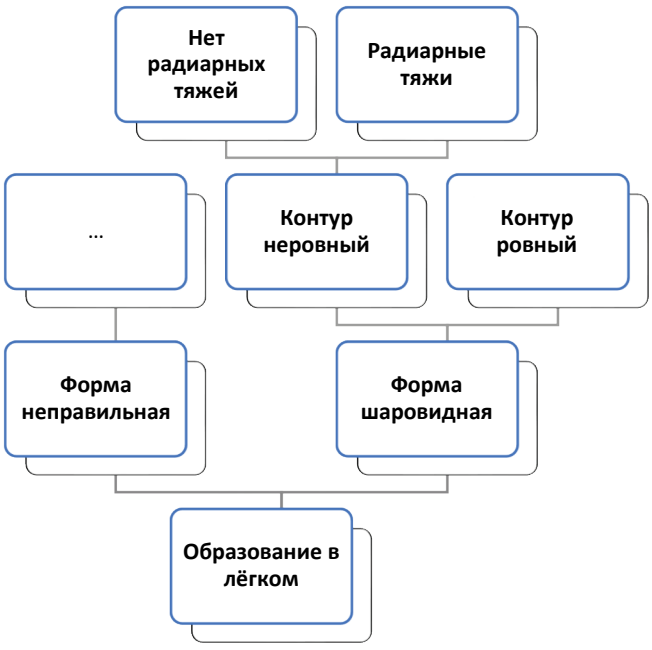


Рисунок 3 – Схема дерева решений: расщепление данных по одиночному признаку каскадным способом (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Прохоров И.Ю. 2018)

Случайный лес имеет ряд преимуществ. Прежде всего, он имеет малое число параметров, что делает его незаменимым при малом числе обучающих данных. Случайный лес может работать с пропущенными данными. Следует отметить, что в настоящее время также интенсивно развивается направление, связанное с каскадом случайных лесов, который называется глубоким лесом (Utkin L.V, Konstantinov A.V., Meldo A.A. 2019) и является определенной альтернативой глубоким нейронным сетям. Случайный лес относится к так называемым неглубоким алгоритмам МО, а глубокий лес – к глубоким алгоритмам (Zhou Z.-H., Feng J. 2017).

Подробное рассмотрение сегментации обосновано тем, что это наиболее важный этап всей процедуры интеллектуальной автоматизированной диагностики онкологического заболевания, так как если патология не обнаружена на этом этапе, то она не может быть классифицирована как злокачественная или доброкачественная.

Важно отметить два вывода из анализируемой литературы по теме обработки изображений: первое – возможности для разработки ИАСД заболеваний различных органов уже существуют, многие из приведенных систем показали хорошие результаты тестирования; второе – практически все эти возможности описаны в источниках с технической, а не медицинской направленностью, что, вероятно, и является причиной того, что медицинское сообщество, не имея достаточной информации, не может включиться в реализацию внедрения этих систем в практику.

Классификация

Этот этап подразумевает разделение всей обучающей выборки на классы, которые были определены в процессе постановки задачи в МО. Например, если при разметке обучающих данных были определены только два класса: доброкачественные или злокачественные образования, то при классификации будет определяться принадлежность неизвестного образования только этим двум классам. Целью классификации является также исключение ложноположительных случаев, которые неправильно идентифицированы на предыдущем этапе.

Аналогично этапу сегментации методы классификации можно разделить на две основные группы: методы неглубокого и глубокого обучения.

Количество ИАСД, реализующих неглубокие методы МО (метод опорных векторов, метод k ближайших соседей, деревья решений, наивный байесовский метод, композиции (бустинг, бэггинг, стекинг), неглубокие нейронные сети и т. д.), достаточно велико в зарубежной литературе (Santos A.M. 2014; Zhou Z. 2017; Froz B.R. 2017). В отечественной литературе публикаций гораздо меньше, но также имеются сведения о неглубоких методах классификации для опухолей легкого (Мелдо А.А., Уткин Л.В. 2018).

Роль методов глубокого обучения стала доминирующей с постоянным накоплением обучающих данных и существенным увеличением их объема. Основные инструменты классификации, используемые в ИАСД различных онкологических заболеваний в настоящее время – СНС и их различные модификации (Николенко С., Кадурин А. 2018). Также как и методы сегментации, существующие варианты для классификации созданы для ИАСД опухолей различных органов (Dey R. 2018; Hussein S. 2018; Hu Y. 2018; Lee B. 2018; Iesmantas T. 2018; Winkels M. 2018; Gomariz A 2019).

Несмотря на большой интерес к методам глубокого обучения, они зачастую дают худшие результаты, что обусловлено необходимостью обучения на больших наборах данных, что не всегда достижимо. Для решения проблемы объема выборок в последнее время стали появляться работы, использующие новый вид глубоких нейронных сетей, которые относятся к так называемым порождающим моделям, то есть моделям, которые генерируют изображения подобные тем, что имеются в обучающей выборке. Это позволяет в ряде случаев повысить эффективность ИАСД (Ren J., Hacihaliloglu I., Singer E.A. 2018; Tan J., Jing L., Huo Y. 2019). Основная идея таких сетей в рамках обработки медицинской информации заключается в генерации «маски» изображения органа или опухоли и анализе этой «маски» как истинного изображения. Рассмотренные новые модели глубокого обучения только начали активно использоваться в медицинской

диагностике. Однако они имеют большие перспективы, так как во многих задачах уже показали свою эффективность (Lu Y., Xu P. 2018).

Исходя из большого количества публикаций, которые посвящены применению глубоких нейронных сетей для сегментации и классификации медицинских данных, создается впечатление, что именно такие нейронные сети являются наилучшим инструментом для создания ИАСД. Однако в других работах отражены преимущества традиционных методов обработки изображений и методов неглубокого обучения (Hastie T., Tibshirani R, Friedman J..2014). В целом в проанализированной литературе нет указаний на однозначное преимущество какого-либо типа инструментария для ИАСД онкологического заболевания того или иного органа. Таким образом, для каждой ситуации, для каждого набора данных строится своя архитектура ИАСД.

Подробное изучение и разбор литературных источников о методах МО обоснован тем, что принятие медицинским сообществом идеи разработки систем ИИ в медицине, вероятнее всего, станет возможным и будет активно развиваться при понимании «как это работает».

Ответ на дискутабельный вопрос о том, что есть ИИ: наукоемкий процесс или просто технология, обретает именно научный смысл при междисциплинарном обмене знаниями между врачом и разработчиком системы ИИ. В приобретении знаний по МО врачу-рентгенологу открывается возможность расширить диапазон возможностей самого диагностического процесса, а также реализовывать свой потенциал на новом уровне. Знания о клинико-рентгенологических особенностях заболеваний, дополненные базовой информацией по МО, порождают новые навыки цифрового представления признаков патологии, выражающиеся в понятии «радиомика».

1.5. Радиомика: основные понятия, роль в интеллектуальных автоматизированных системах диагностики

Понятие радиомики подразумевает технологии и способы преобразования цифровых медицинских изображений в количественные данные с целью создания биомаркеров визуализации. Основная идея радиомики заключается в том, что некие особенности визуализации могут быть полезными для прогнозирования течения заболеваний (Yip S.S.F., Aerts H.J.W.L 2016). Прежде чем перейти к углубленному описанию вопроса радиомики, следует отразить прототипы этого направления в лучевой диагностике.

В онкологии, как и в большинстве других медицинских специальностей, информация, полученная посредством методов лучевой диагностики, обычно ограничивается визуальной интерпретацией фенотипических признаков опухоли, таких как форма, размер, контуры, структура опухоли, накопление контрастного препарата и т. д., то есть оценкой ее характеристик и свойств (Огнерубов Н.А. 2017). Роль методов визуализации обусловлена тем, что более 90% пациентов с онкологическими заболеваниями оцениваются именно с помощью них (Goyen M. 2014).

Выбор протокола сканирования, контроль получения изображений, радиологические отчеты с интерпретацией изображений – это традиционное понимание деятельности врача-рентгенолога и его роли в диагностическом процессе (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019). Фенотипы визуализации часто представлены в виде систем классификаций, которые помогают разделять пациентов по подгруппам или субпопуляциям для выбора лечения или оценки прогноза. Так, принятыми системами оценки опухолей являются критерии RADS, разработанные Американским рентгенологическим обществом, включающие в себя некие стандартизованные категории, характеризующие вероятность злокачественности опухолей: TI-RADS для оценки опухолей щитовидной железы (Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. 2017), BI-RADS – для характеристики и описания

образований в молочной железе (Hamy A.S. 2012), PI-RADS – аналогично для диагностики рака предстательной железы (Мищенко А.В. 2016). Lung-RADS – система стандартизованного описания очагов в легких при КТ, используемая при скрининге, также она применима при описании легочных очагов, если пациент обследуется впервые. В различных источниках показано, что в группе высокого риска по РЛ у 8–51% обследованных выявляется хотя бы один очаг в легком (Aberle D., Duan F., Apgar C.K. et al. 2014). При этом 95% очагов при верификации оказываются доброкачественными (Brandman S., Ko J.P. 2011). Четкие критерии, характеризующие паттерны злокачественности, определяют стандарты наблюдения за пациентом или принятие решения об операции. Таким образом, критерии стандартизации рентгенологических описаний RADS являются предшественниками радиомики в аспекте перевода визуализационной картины в некий цифровой контент, на который можно с той или иной степенью уверенности ориентироваться при принятии решения. Другим прототипом радиомического анализа можно считать так называемый пространственный коэффициент, предложенный японскими учеными в 2003 году. Коэффициент представляет собой соотношение максимального аксиального к максимальному вертикальному размеру. Большие цифры пространственного коэффициента указывают на то, что образование плоское и является доброкачественным (Takashima S., Sone S. 2003). То есть попытки формализовать данные лучевых исследований и перевести в некий числовой количественный формат предпринимались до периода активного развития МО в медицине. Это нужно, чтобы уменьшить субъективизм при интерпретации патологии врачом.

Технологии разработки ИАСД предполагают решение задач, связанных с извлечением количественных признаков из диагностических изображений, которые затем могут быть дополнены другими, представляющими интерес, результатами, включающими анамнестические и клинические данные о пациентах, что и является парадигмой радиомики (Огнерубов Н.А. 2017). При этом предполагается, что врач-рентгенолог при интерпретации патологии выбирает наиболее значимые признаки для принятия решения, которые могут

быть выражены количественно. Таким образом, у рентгенолога появляется возможность расширить диапазон своих навыков путем выделения радиомических критериев патологии для последующего их использования при обработке данных разработчиком системы ИИ. При этом врач-рентгенолог становится участником процесса разработки ИАСД, улучшая эффективность последней (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019). Так, в работах V. Kumar et al. (2018) и P. Lambin et al. (2012) отражены в качестве радиомических признаков при ИАСД рака предстательной железы: количественные характеристики изображения, связанные с объемом/формой, гистограммой объема интенсивности (функции первого порядка); функции текстур (функции второго порядка) и функции анализа преобразования.

В ряде случаев при сборе диагностической информации параметры сканирования могут быть разными. Однако количественное выражение признаков при радиомическом анализе может стандартизировать и «выравнивать» полученную информацию, улучшать качество разрабатываемой ИАСД через унифицирование алгоритмов классификации (Gillies R.J. , Kinahan P.E. , Hricak H. 2016).

Таким образом, радиомика – это не только комплекс инструментов для технической возможности создания ИАСД. Без участия врача с его клинико-рентгенологическими знаниями отбор значимых признаков может быть ограничен и как следствие – качество разрабатываемой системы не будет удовлетворительным. Данный аспект обусловливает разработку и развитие новой методологии в выделении и использовании диагностических критериев заболеваний для эффективного использования ИАСД в медицине.

1.6. Вопросы объяснительного интеллекта

Одним из наиболее динамично развивающихся сегодня направлений ИИ является направление, связанное с объяснением и интерпретацией решений, получаемых с использованием ИАСД. Вопросы объяснительного интеллекта (ОИ) в последние годы стали одними из приоритетных в литературе.

Несмотря на актуальность проблемы ОИ и наличие уже целого ряда новых интересных методов интерпретации решений алгоритмов МО, их применение в медицине и, в частности, в онкологии ограниченно. С одной стороны, это можно объяснить тем, что в настоящее время сами ИАСД еще не получили какого-либо распространения. С другой стороны, большая размерность данных, используемых в медицине, например, снимки КТ или МРТ, их сложная структура, также не позволяют говорить о значительном прогрессе в этой области. Несмотря на значительный интерес в последнее время к вопросам ИИ, сегодня очень мало публикаций, посвященных методам объяснения принятия решений в медицине. Даже несмотря на то, что интерес к применению моделей МО в диагностике онкологических заболеваний неуклонно растет, тематика объяснения решений ИАСД освещена недостаточно (Kann B.H., Thompson R., Thomas C.R. 2019). Большинство работ, посвященных интерпретации результатов основных моделей в медицине, то есть объяснению определенных диагнозов, предоставляемых различными ИАСД, отражают лишь анализ необходимости использования методов интерпретации и объяснения в медицине. Так, например, в публикации Y. Xie et al. (2019) приведены интервью шести врачей, которые выражают общее мнение об отношении врачебного сообщества к этой важной проблеме. Авторы M. Mun, T.B. Kohno (2007) описали, как клиницисты рассматривают необходимость объяснения результатов, предоставляемых основной моделью. Авторы этой работы отмечают, что для многих клиницистов системы ИАСД считаются приемлемыми, если есть объяснение, почему модель может давать ошибочные решения. Обзор ряда исследований, связанных с интерпретацией и объяснением полученных диагнозов, приведен в работе A. Vellido (2019).

Один из наиболее значимых и полных трудов, посвященных обсуждению проблем объяснения автоматизированных решений в медицине, принадлежит группе авторов: A. Holzinger, G. Langs, H. Denk и др. (2019), где приводится целый ряд аргументов в защиту того, что ОИ в медицине должен учитывать тот факт, что различные обучающие данные могут приводить к различным результатам. Поэтому необходимо, чтобы врачи имели возможность понять, как и

почему ИАСД принимает то или иное решение. Кроме того, объяснение диагноза может помочь повысить доверие врачей к разрабатываемым и внедряемым алгоритмам ИИ. Возможность объяснения диагноза или выбираемого лечения является неотъемлемой частью взаимодействия врача и ИАСД.

Необходимо отметить, что методы объяснения в лучевой диагностике онкологических заболеваний в литературе освещены недостаточно. Так, в направлении интерпретации снимков был предложен достаточно общий метод, описанный в исследовании (Zhao X., Wu Y., Song G. 2018), который позволяет генерировать диагностические отчеты в соответствии с изображениями.

За последние три года количество публикаций, посвященных разработкам ИАСД различных заболеваний, прогрессивно увеличилось, вместе с тем разработки алгоритмов ОИ освещены недостаточно. Однако актуальность развития ОИ несомненна для более четкого понимания выводов, сделанных с помощью автоматизированных систем диагностики.

1.7. Перспективы развития организационной структуры отделения лучевой диагностики и ее совершенствования в системе менеджмента качества

В последние десятилетия проникновение высокотехнологичных методов в здравоохранение и, в частности, в диагностические процессы, достигло такого уровня, когда оценка их выбора, алгоритмов применения и рационального использования становится сложной задачей, стоящей перед руководителями медицинских организаций. Этот факт свидетельствует об актуальной потребности в IT-решениях для оптимизации рабочих процессов в радиологии. Российские ученые Р.В. Рыжков, А.И. Громов, Г.М. Орлов, А.Б. Аведьян (2015) сформулировали и оценили причины низкой эффективности использования дорогостоящего цифрового диагностического оборудования без использования информационных технологий. В указанной работе рассчитанные потери от неэффективного использования ресурсов составляют до 100 000 рублей в день.

В связи с вышесказанным возрастает актуальность создания и внедрения новых форм управления, гарантирующих максимальную эффективность деятельности лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) при минимальных затратах и высоком качестве оказания медицинской помощи. Это напрямую связано с понятием качества медицинской помощи. Оценка качества медицинской услуги представляет собой трудную задачу, поскольку в отличие от товара она не имеет осязаемой структуры и свойств (Щепин О.П. 2002; Ястребова М.В. 2011). Тем не менее понятие «медицинская помощь надлежащего качества» раскрывается в ряде нормативных документов РФ (МЗ и ФФОМС) (Приказ Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи») и зарубежных источниках (Ланска Д.Дж. 1999).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) при разработке программ обеспечения качества медицинской помощи принимаются во внимание следующие факторы: квалификация врача и соблю-дение им технологии диагностики и лечения; риск для пациента от медицинского вмешательства; наличие ресурсов и оптимальность их использования; удовлетворенность пациента.

Одним из средств достижения установленного уровня и повышения качества медицинских услуг и удовлетворения требований потребителя (пациента) является применение системы менеджмента качества (СМК) в соответствии с требованиями международных стандартов ISO (Ланска Д.Дж. 1999). Опыт применения различных критериев оценки качества для повышения эффективности работы отделения лучевой диагностики, в том числе на основе стандартов менеджмента качества ISO 9001, отражен во многих отечественных публикациях (Мелдо А.А. 2017; Хоружик С.А., Богушевич Е.В., Спринджук М.В. 2011; Ястребова М.В., Карпенко А.К. 2011). В этих работах определены принципы организации ОЛД в условиях повышения количества цифровой информации, возрастающих потоков пациентов, необходимости четкого разделения функций персонала и контроля каждого этапа процессов, определяющих функциональные задачи отделения, кроме того, определены показатели

эффективности с применением принципов СМК. Автоматизация процессов с применением систем хранения данных PACS (Picture Archiving and Communication System) и РИС (рентгеновская информационная система) является неоспоримым фактором современной оптимизации процессов деятельности ОЛД (Харбедия Ш.Д., Алхазишвили А.В., Моисеева К.Е. 2018).

Таким образом, принцип СМК является одним из способов достижения качества медицинской помощи, осуществляемой ОЛД. Вместе с тем в литературе нет сведений, которые отражали бы эффективность использования ИАСД в работе ОЛД, внедрения систем ИИ на основе принципов ISO 9001, что обусловливает актуальность изучения данного вопроса в рамках диссертационного исследования. При решении вопроса о внедрении ИАСД в практику следует определить ее место в процессах цикла диагностической услуги, разработать ключевые показатели эффективности деятельности ОЛД с использованием системы ИИ, распределить дополнительные способы контроля и ответственность.

Таким образом, предполагается, что внедрение ИАСД в структуру процесса диагностической услуги в соответствии с принципами ISO 9001 будет способствовать улучшению показателей качества, определенных нормативно-правовой базой России.

Развитие службы лучевой диагностики сегодня представляется неотделимым от понятия «инновация» и связанных с ним производных. В большинстве публикаций, посвященных инновациям в медицине и, в частности, в диагностике, этот процесс связывают с поставкой нового высокотехнологичного оборудования (Рыжков Р.В. 2015). Однако российский и международный опыт показывают, что этого недостаточно и нельзя говорить об успешном инновационном развитии без эффективного междисциплинарного взаимодействия (Казакова О.Б., Кузьминых Н.А, Исхакова Э.И.). Приоритеты инновационного развития здравоохранения России и способы реализации технологического развития, в том числе и ИИ, отражены в нормативных документах Министерств здравоохранения и экономического развития РФ (Концепция долгосрочного социально-экономического

развития Российской Федерации на 2008–2020 гг. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р (ред. 28.09.2018); Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. Постановление Минздрава России от 15 апреля 2014 г. № 294; 48.Указ Президента Российской Федерации от 9 мая 2017 г. № 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы»).

Таким образом, с учетом вектора развития, определенного Министерством здравоохранения, необходима и актуальна разработка местных нормативных документов (регламентов, положений, стандартных операционных процедур и т. п.), которые помогут реализовать внедрение ИАСД на уровне конкретного медицинского учреждения.

В заключение данной главы следует отметить, что, несмотря на растущее количество публикаций, направленных на изучение ИАСД, они не отражают комплексного подхода к разработке подобных систем. Статьи, посвященные разработкам ИАСД, направлены на освещение вопросов с технической точки зрения, работы, опубликованные в медицинских изданиях, направлены лишь на сравнительный анализ информативности различных систем по сравнению с врачами.

Что касается БД, то, несмотря на большое количество создаваемых коллекций изображений, все они не имеют структурированной модели, не содержат меток классов, альтернативных основным изучаемым патологиям, поэтому не могут в полной мере служить источником обучающих данных для создания эффективных ИАСД.

Одним из вопросов, наиболее интересующих медицинское сообщество, является следующий: что станет со специальностью «рентгенология», насколько мы близки к тому, что машины заменят человека. Действительно, в зарубежных публикациях роль врачей-диагностов сводится к «поставщикам данных» для обучения систем ИИ, однако нигде не упоминается, что при взаимодействии врача и разработчика ИИ включение диагноста в процесс разработки ИАСД может способствовать прогрессивному развитию специальности «лучевая

диагностика» и переходу ее на новый уровень. Кроме того, не освещена идея, что опыт и логика врача могут являться основой, без которой эффективность разработки ИАСД можно подвергнуть сомнению.

В последнее время появляются бренды медицинского оборудования, маркетинговой меткой которого является «встроенный искусственный интеллект». Следует отметить, что данная формулировка не может соответствовать самому определению ИИ как компьютерной технологии, способной к обучению, принятию решения и выводу. Соответственно, встроенные в рентгеновские аппараты или компьютерные томографы инструменты являются лишь автоматизированными программами, которые не подвержены постоянному обновлению.

В литературе имеется ряд сведений по организации процессов медицинской, в частности диагностической деятельности, таких как СМК ISO 9001, однако нам не встретилось публикаций, отражающих модернизацию ОЛД в условиях развития ИАСД.

Таким образом, данная работа, в соответствии с поставленной целью и задачами, является актуальной и будет способствовать решению ряда вопросов, связанных с оптимизацией и корректировкой как разработки ИАСД, так и модернизации лучевой диагностики в целом.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И ОБЗОР ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала исследования

Материалом для исследования явились КТ грудной клетки. Были использованы ретроспективные данные из открытых БД и проспективные данные пациентов, обследованных или консультированных в ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)». Основной массив данных получен из крупных открытых БД: LIDC-IDRI и LUNA-16. Объем БД LIDC – 1018 КТ-изображений легких в формате DICOM (анонимные и несжатые) от 1000 пациентов и связанные с ними аннотации специалистов в виде XML-файлов. Датасет LUNA-16 содержит 888 КТ с узелками ≥ 3 мм. Он создан на основе LIDC-IDRI с исключением исследований с толщиной среза более 2,5 мм.

Пополняемая база данных LIRA на момент оформления работы включает 550 КТ, полученных при обследовании пациентов ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» или выполненных в других учреждениях и направленных для консультации, из них 327 мужчин и 223 женщины в возрасте от 28 до 71 года.

Коллекция изображений LIRA-2019 объединяет усилия нескольких специализированных онкологических и неонкологических учреждений с целью увеличения количества обучающих данных для оптимизации и улучшения качества обучения ИАСД. Метки классов на КТ грудной клетки в LIRA-2019 определены в соответствии с МКБ-10. Объединение данных различных организаций в единый консорциум осуществлялось с помощью облачного сервиса, созданного на базе суперкомпьютерного центра СПбПУ.

Сведения, полученные из литературы, показывают, что бесструктурность сбора медицинских данных может приводить к ограничениям формирования ИАСД. Концепция разработки БД является одним из ключевых вопросов представляемой работы, поэтому подробное описание структуры и методологии

создания базы медицинских данных LIRA и LIRA-2019 приводится в отдельной главе (Глава 3 диссертационной работы).

В качестве тестирующих выборок использован следующий материал: 1906 КТ из открытых БД; 369 КТ грудной клетки пациентов, обследованных по поводу различных заболеваний, как связанных с РЛ, так и не связанных с ним, это случайный набор данных, взятый во время текущей работы кабинета КТ, отобранный для тестирования разрабатываемой системы; 156 КТ грудной клетки больных с верифицированной патологией легких – для сравнения показателей информативности ИАСД и пятерых независимых врачей-рентгенологов с различным опытом работы по специальности «рентгенология».

Разделение материала на группы по полу и возрасту пациентов в работе не осуществлялось, поскольку данные параметры не оказывают влияния на конечную цель и задачи исследования. Кроме того, используемые для разработки ИАСД КТ из открытых БД изначально не включали данные характеристики пациентов.

2.2. Характеристика методов сбора данных

Ретроспективные данные были получены путем скачивания из интернет-ресурса открытых БД: LIDC-IDRI и LUNA-16.

Отбор проспективных данных лимитировался следующими параметрами: серии сканов выполнены в формате DICOM, с толщиной среза не более 2,5 мм. Не включались данные низкодозовых протоколов сканирования, использование или отсутствие контрастного усиления не являлось лимитирующим фактором.

При сборе данных для формирования БД в задачи рентгенолога входило следующее:

1. Отбор данных (соответствие качеству изображения и условиям сканирования, приведенным выше).

2. Интерпретация с формированием первичного заключения (в соответствии с должностными обязанностями). Анализ снимков и предварительный вывод по ним осуществлялся тремя рентгенологами.

3. Архивация данных до получения результатов морфологической верификации либо иных способов подтверждения патологии (с использованием сервера больницы).

4. Мониторинг результатов верификации (с использованием медицинской информационной системы (МИС) больницы).

5. Маркировка изображений.

6. Анонимизация данных.

7. Внесение данных в соответствующую подгруппу БД.

8. Ведение реестра учтенных случаев.

Для формируемых внутри БД подгрупп каждому случаю присваивалась та или иная метка класса для обучения системы. Особенностями LIRA являются включение верифицированных случаев, а также случаев с патологией из дифференциально-диагностического ряда (Прохоров И.Ю., Рябинин М.А., Мелдо А.А. 2018).

Сохранение несортированных данных до подтверждения патологии и присвоения метки класса осуществлялось на сервере больницы и на жестком диске. После верификации и присвоения соответствующей метки класса сохранение осуществлялось как на сервере больницы, так и на специально созданной облачной платформе на базе суперкомпьютерного центра СПбПУ – owncloud http://lira.neurotech.spbstu.ru (свидетельство о регистрации базы данных № 201962032).

2.3. Оборудование, техническое и программное обеспечение

Часть проспективных данных, составивших БД LIRA, а именно 480 КТ грудной клетки, была получена в ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)» на компьютерном томографе Siemens Somatom Definition 128. 70 КТ грудной клетки – материал,

поступавший для консультаций из сторонних медицинских организаций, разнородный по моделям томографов.

Просмотр КТ, предварительный анализ осуществлялся с помощью просмотровой программы RadiAnt DICOM Viewer, как универсального инструмента, устанавливаемого на любой визуализационный компьютер. Просмотр изображений осуществлялся на мониторах фирмы iiyama© с разрешением 2560 × 1440 Мпикс под управлением Windows 10.

Для мониторинга верификации патологии пациентов ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) использовалась МИС «Инфоклиника». Для присвоения метки класса случаям, представляемым из других медицинских учреждений, учитывалась представляемая сопроводительная медицинская документация.

Анонимизация данных была обязательным условием их использования в разработке ИАСД. Она выполнялась вручную посредством программы DicomCleaner™.

Обработка данных включала следующие этапы: подготовку датасетов, предварительную обработку изображений, сегментацию, обнаружение патологических объектов.

2.4. Разметка патологических изменений на снимках компьютерной томографии

Для этапа маркировки патологии на КТ, с целью упрощения процесса МО была разработана программа MAIA (Medical Artificial Intelligence Assistant, зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ №2018666100 12.12.2018 г.). Алгоритм предназначен для оконтуривания патологических образований в легких на основе мультипланарных реконструкций (МПР) изображений КТ в формате DICOM. Графическая оболочка реализована с помощью библиотек PyQT, а также стандартными средствами обработки изображения. Для обработки снимков КТ использован модуль pydicom, для трехмерной визуализации работы программы – VTK (visual tool kit).

С точки зрения разработчика ИАСД разметка должна отражать местоположение и тип выявляемой патологии, с позиции врача, осуществляющего разметку, – быть удобной и быстрой.

Используемая в исследовании программа оконтуривания MAIA повторяет хорошо известные для медицинского персонала приложения для просмотра КТ в формате DICOM. Интерфейс программы показан на Рисунке 4. Оконтуривание осуществлялось врачом с использованием МПР. Патологический объект заключался в прямоугольник на всех проекциях, образование должно быть полностью включено в него.

Рисунок 4 – Скриншот программы, используемой для оконтуривания патологии на КТ с использованием МПР

Если в окружающей легочной ткани имелись изменения (радиарные тяжи, как проявление местного лимфангита, очаги отсева, гало в виде «матового стекла»), они включались в область разметки. На Рисунке 5 – скриншот, отображающий размеченную патологию с помощью MAIA. Входными данными для программы являются снимки КТ в формате DICOM. При маркировке томографии в режиме мультипланарных реконструкций пользователь (врач) может изменять ширину окна по плотности для фильтрации томографического изображения, увеличивать или уменьшать изображение и маркировать изображение с помощью

прямоугольных областей. При выделении прямоугольника на одной из плоскостей, полосы появляются в других проекциях, показывая уровень, на котором был выбран прямоугольник, при выборе прямоугольника на второй плоскости на третьем изображении появляется выделенная область, показывающая объем отмеченного узелка.

Затем пользователь может сохранить отмеченную область с параметрами узелка, интерпретацией, комментариями, методом верификации и начать поиск других новообразований. Список всех найденных образований отображается внизу страницы в виде таблицы с возможностью выбора и поиска.

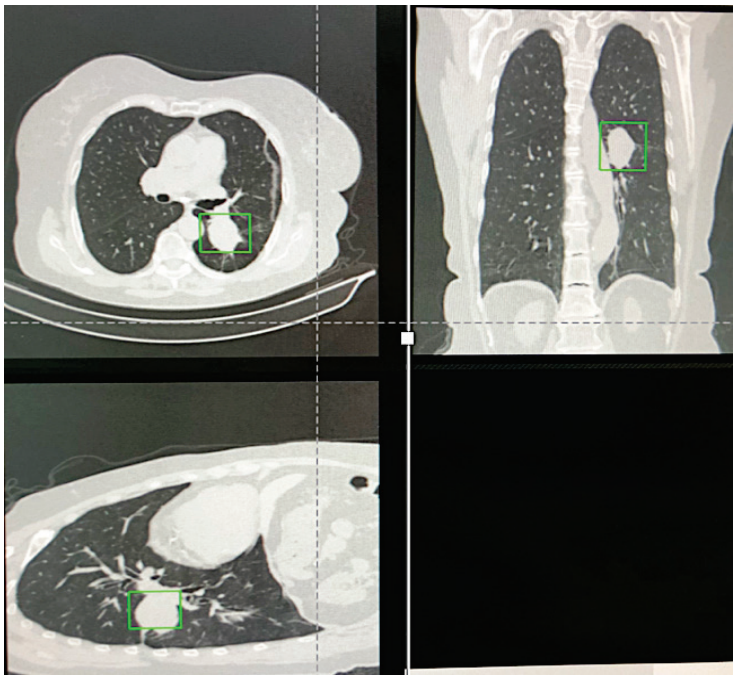


Рисунок 5 – Скриншот способа оконтуривания объекта с помощью программы MAIA: объект заключается в прямоугольник на МПР

Как следует из рисунка 5, с помощью начальных и конечных координат прямоугольника на каждой проекции определяются результирующие координаты параллелепипеда, описывающего трехмерный объект.

Разметка патологии с помощью MAIA занимает не более 20 секунд, в отличие от послайсового оконтуривания, когда требуется на каждом аксиальном срезе обвести контур патологии. Таким образом, использование MAIA ускоряет процесс разметки по сравнению с послайсовым оконтуриванием в 6–10 раз в

зависимости от размера объекта. Размеченный объект может быть реконструирован в объемном формате для наглядности изображения.

Результат предварительной обработки наглядно показан на рисунке 6.

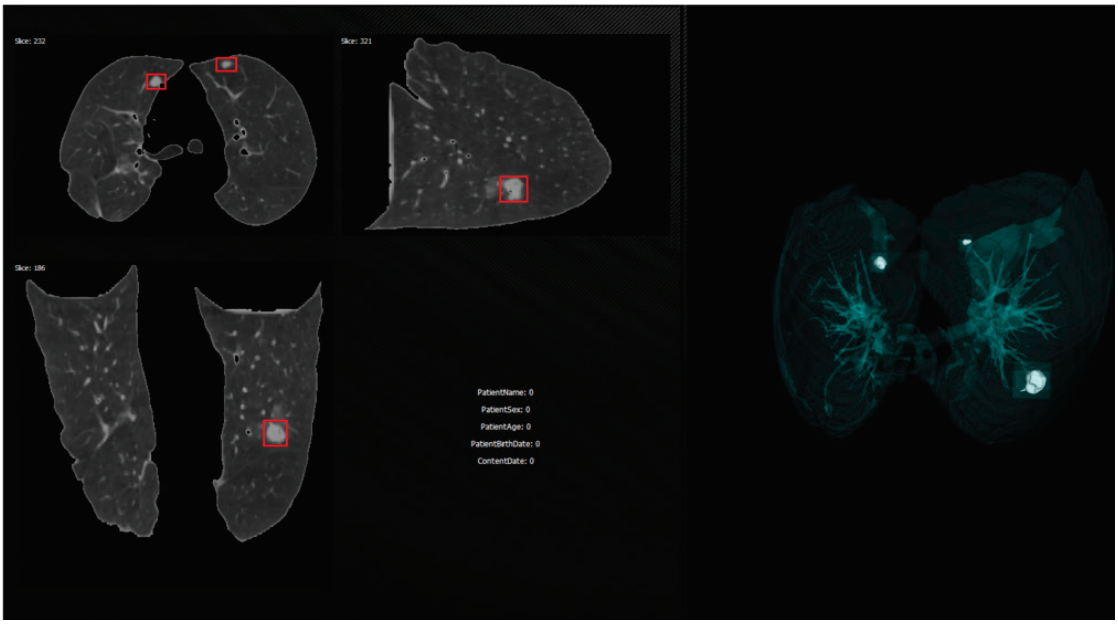


Рисунок 6 – Скриншот обработанных изображений КТ грудной клетки. В массиве выделенной легочной ткани на МПР выявлены и оконтурены патологические объекты (заключены в прямоугольники). Объемная реконструкция патологических объектов в сегментированной легочной ткани

С помощью программы MAIA были размечены все проспективные данные из обучающей выборки.

Классификация патологических объектов осуществлялась посредством ансамбля классификаторов на основе глубоких нейронных сетей и глубокого леса.

Для понижения размерности с целью улучшения классификации использовался программный модуль метода хорд (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018666379, патент на изобретение РФ № 2668699, 2018г).

Одним из преимуществ разработанной системы является постпроцессинг, созданный de novo, то есть без использования существующих пакетов постобработки, на используемом оборудовании, программное обеспечение для сегментации не использовало возможности приложений каких-либо компьютерных томографов. Этот шаг направлен на то, чтобы использование ИАСД было

независимым от модели имеющегося оборудования в каждом ЛПУ. Обработка изображений для формирования автоматизированной системы выявления объемных образований осуществлялась на базе Суперкомпьютерного центра «Политехнический» СПбПУ Петра Великого, который представляет собой вычислительное поле, объединяющее три суперкомпьютера: «Политехник-РСК Торнадо», «Политехник-РСК ПетаСтрим», «Политехник-NUMA».

2.5. Методы предварительной обработки данных

Фильтрация

Процедура предварительной обработки была направлена на выделение легочной ткани на снимках и отделение ее от других органов и тканей. Этот важный этап необходим для удаления шума, первичной фильтрации по значениям рентгеновской плотности, чтобы упростить процедуры сегментации и обнаружения патологии, а также чтобы снизить вычислительные затраты на следующих этапах. В соответствии с процедурой предварительной обработки, значения пикселей в каждом изображении КТ преобразовывались в значения единиц Хаунсфилда (HU), которые рассматривались как стандартная количественная шкала ослабления рентгеновского излучения. Значения HU для воздуха составляют около –1000, для тканей легких – приблизительно от –800 до –500, для костей – от +300 до +700, для воды – 0 (Рисунок 7)[2].

Рисунок 7 – Шкала Хаунсфилда. Значения поглощения рентгеновского излучения различными тканями, выражаемые единицами Хаунсфилда (HU)

[2] Иллюстративный материал заимствован из общедоступных ресурсов интернета, не содержащих указаний на авторов этих материалов и каких-либо ограничений для их заимствования.

При маскировке пикселей, которые находятся за пределами типичных интервалов для легочной ткани, удалялись «лишние», с точки зрения поставленной задачи, ткани грудной клетки (кости, средостение и контрастированные сосуды). Интервал для реализации сегментации на основе порога для тканей легкого взят от –450 до +200 значений HU (Уткин Л.В., Мелдо А.А., Ипатов О.С. 2018).

Сегментация

Для сегментации легочной ткани использовался алгоритм, основанный на так называемом методе разрастания регионов (region growing method), который реализован в виде модуля Connected Threshold из библиотеки Python ITK. Этот алгоритм группирует соседние вокселы в соответствии с их интенсивностью в пределах некоторого порога. Пиксели, которые находятся за пределами интервалов от –1000 до –400 HU, маскируются. Метод разрастания регионов – это интеративный метод, используемый для идентификации связанных областей (смежных наборов вокселов) на изображениях (Рябинин М.А., Уткин Л.В., Мелдо А.А. 2018). После выделения всех объектов, соответствующих диапазону плотностей, результатом сегментации было множество выделенных объектов – кандидатов в новообразования. Т. к. сегментация основана на показателях шкалы Хаунсфилда, в поле зрения могли попадать объекты, совпадающие по плотности с опухолевым узлом, но являющиеся при этом анатомическими объектами (например, участками сосудов). Для выделения сосудов и других плотных объектов в массиве сегментированной легочной ткани использовался так называемый алгоритм заливки (flood fill): многоуровневая процедура порогового определения на каждом слайсе. Описанные алгоритмы являются простыми или стандартными, то есть не обучались на примерах.

Обнаружение патологических образований

Обнаружение кандидатов в новообразования в сегментированных областях легких в каждом слайсе выполнялось с использованием многоуровневой процедуры порогового определения, за которой следовала процедура заполнения пустот с помощью алгоритма заливки и определения границ этих кандидатов.

С точки зрения постпроцессинга, все патологические объемные образования в легких условно разделялись на два подмножества: образования, располагающиеся изолированно в легочной ткани, и объекты, прилегающие к анатомическим структурам (сосудам, плевре, средостению). Помимо стандартных алгоритмов обработки, использовались две нейронные сети:

1. 3D U-Net: обучение этой сети выполнялось на Python с использованием пакета Keras с Tensorflow. Сеть состоит из кодирующей части и декодирующей. Кодирующая часть состоит из 5 блоков, каждый из которых имеет два сверточных слоя (2xConv) с ядром фиксированного размера (3 × 3 или 2 × 2), слой пулинга (Pooling) с размером не перекрывающихся окон 2 × 2. Декодирующая часть сети последовательно увеличивает карты разреженных признаков (данные на выходе кодирующей части) посредством последовательности обучаемых декодеров, доводя до размеров исходного изображения. Каждый блок декодирующей части содержал слой, выполняющий операцию, обратную свертке, или слой, выполняющий операцию, обратную пулингу, повышающий дискретизацию изображения (Up), за которой следуют два сверточных уровня. Операция конкатенации (Concat) использовалась в декодирующей части.

2. 2D U-Net: использует в качестве входных данных только изображения кортикальных отделов легких, которые получены после сегментации. Основная цель этой нейронной сети – это обнаружение новообразований малого размера, прилегающих к плевре. Изображение разбивалось на квадраты размера 16 × 16 пикселей. При этом для обучения использовались только те квадраты, которые содержат субплевральные отделы легких. Кодирующая часть состояла также из 5 блоков, каждый из которых имел два сверточных слоя (2xConv) с ядром фиксированного размера (3 × 3 п.), слой пулинга (Pooling) с размером не перекрывающихся окон 2 × 2 п. Между двумя операциями свертки в каждой паре слоев свертки использовались операции пакетной нормализации (batch normalization) и активации с функцией ReLu. Кроме того, после каждой операции пулинга в кодирующей части использована операция Dropout (удаление элементов нейронной сети) с вероятностью 0,3. Те же дополнительные операции

использовались и в декодирующей части. Каждый блок декодирующей части имеет специальный слой обратной свертки (ConvTransp), за которым следует операция конкатенации и два сверточных слоя. После каждой операции конкатенации использовалась операция Dropout с вероятностью 0,3.

Во всех нейронных сетях использовался метод оптимизации Adam (adaptive moment estimation) со скоростью обучения 0,0001, который сочетает в себе и идею накопления движения, и идею более слабого обновления весов для типичных признаков.

Новообразования, обнаруженные обычным методом и нейронными сетями U-Net, объединялись для их дальнейшей классификации и сокращения ложноположительных случаев (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Рябинин М.А. 2019).

Исходя из изложенного выше, процесс обработки изображений представляет собой трехканальную архитектуру, объединяющую простые методы сегментации и использование нейронных сетей. Схема процесса обработки данных показана на Рисунке 8[3].

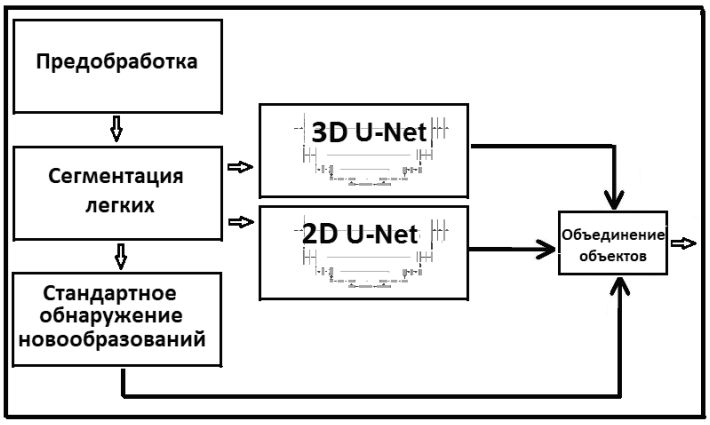


Рисунок 8 – Схема обработки изображений для обнаружения образования в легком

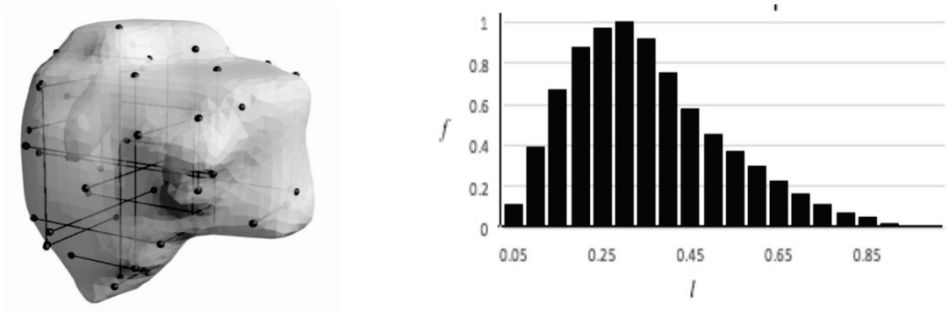
[3] https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38479334 (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Рябинин М.А. Комбинированная автоматизированная система сегментации и обнаружения новообразований для диагностики рака легкого // Робототехника и техническая кибернетика. 2019. Т. 7. № 2. С. 145–153. doi: 10.31776/RTCJ.7209.)

2.6. Методы машинного обучения при разработке интеллектуальных автоматизированных систем диагностики очаговых образований в легких

С точки зрения представления данных для обучения системы использовалась радиомика – цифровое представление признаков патологического образования, визуализируемого врачом для МО. Ключевыми признаками, характеризующими любое образование в легком, в том числе и периферический рак, и являющимися радиомическими критериями для разрабатываемой ИАСД, были определены: форма объекта, внутренняя структура и внешнее окружение (перифокальная легочная ткань) (Уткин Л.В., Рябинин М.А., Мелдо А.А., 2018).

Представление признаков по критерию формы объекта

Для представления признаков по критерию формы объекта применялся метод хорд (NEOchord) (патент на изобретение РФ № 2668699 2018г) . Метод основан на построении большого числа отрезков (хорд), соединяющих случайные пары точек на поверхности сегментированного образования. Далее строились гистограммы длин хорд, которые являются новым представлением признаков объекта меньшей размерности, подаваемого в автоматизированную систему на вход для обучения (Рисунок 9).

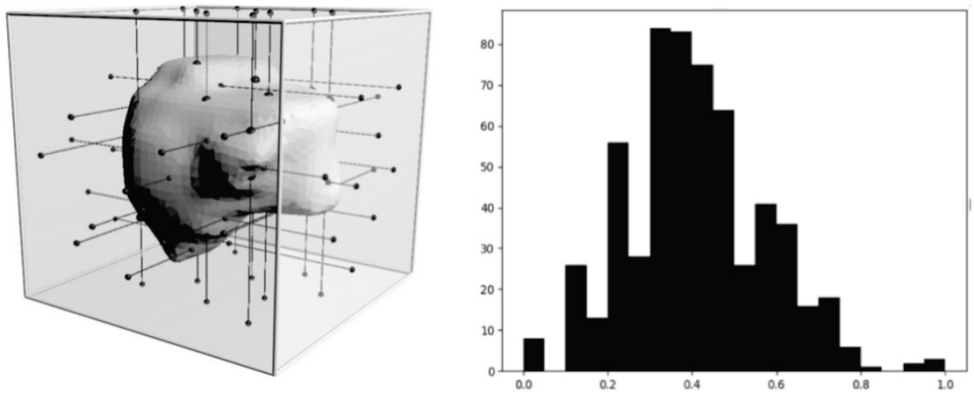


А Б

Рисунок 9 – Схема метода хорд (NEOchord): А – модель узлового образования с множеством точек на поверхности, соединенных отрезками (хордами); Б – гистограмма длин отрезков, нормированных по самой длинной хорде

Дополнительно для уточнения и подтверждения узловой формы объекта применялся следующий подход: вокруг объекта достраивался виртуальный куб и

строились хорды между внешним контуром объекта и внутренней поверхностью куба. Длины этих новых хорд также нормировались по максимальной и строились соответствующие гистограммы (NEOchord 1) (Рисунок 10).

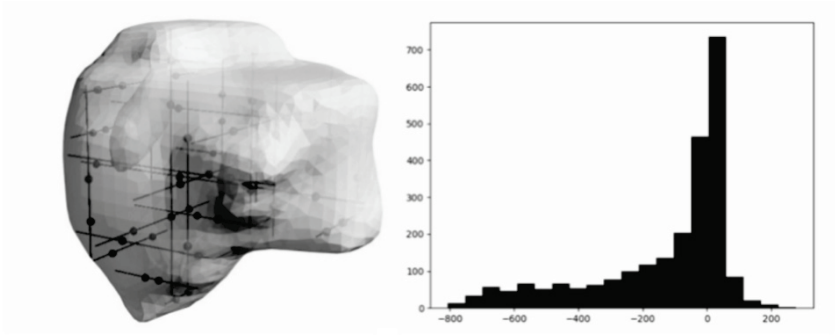


А Б

Рисунок 10 – Схема расширенного подхода метода хорд (NEOchord 1): А – модель узлового образования с виртуально достроенным кубом вокруг и проведенными хордами от поверхностей куба до поверхности образования; Б – гистограмма длин хорд, нормированных по максимальной

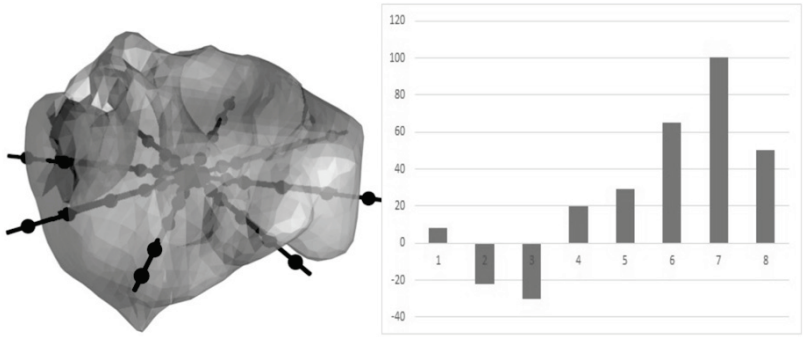
Представление признаков по критерию структуры объекта и окружающей легочной ткани

Для представления признаков по критерию внутренней структуры на каждой внутренней хорде равномерно распределялись t точек, в которых определялись показатели рентгеновской плотности по шкале Хаунсфилда. t является настраиваемым параметром, зависящим от конкретной реализации системы. В представленной работе плотности определялись в 5 точках каждой хорды. На множестве всех плотностей строилась гистограмма, которая расширяет вектор признаков (гистограмму длин хорд) путем конкатенации – NEOchordDens (Рисунок 11). Принимая во внимание факт неоднородности структуры опухолевых образований, было решено дополнить гистограммы плотностей с учетом центрально-периферического градиента плотности – NEOchordDens1 (Рисунок 12).



А Б

Рисунок 11 – Схема расширения вектора признаков по критерию внутренней структуры (NEOchordDens): А – модель узлового образования с множеством хорд, на каждой из которых измеряется плотность по шкале Хаунсфилда в 5 точках; Б – гистограмма плотностей



А Б

Рисунок 12 – Схема представления признаков по критерию внутренней структуры с учетом центрально-периферического градиента плотности (NEOchord Dens1): А – модель узлового образования; Б – гистограмма плотностей

Для представления признаков по критерию внешнего окружения (перифокальной легочной ткани) использовались гистограммы внешних плотностей – измерялись плотности на хордах, соединяющих стороны виртуального куба и поверхность образования, – NEOchordDens2 (Уткин Л.В., Ипатов О.С., Мелдо А.А. 2018).

Классификация объектов в соответствии с используемым вектором признаков

Для принятия решения о диагнозе пациента использована трехканальная архитектура системы ИАСД. Она состоит из традиционной реализации процесса классификации на основе каскада случайных лесов, называемых глубокими

лесами и двух СНС для пар объектов (Уткин Л.В., Крыштапович В.С., Тюльпин В.А. и др. 2019).

Первый канал содержит четыре различных класса, которые соответствуют четырем подмножествам подозрительных узелков, определяемых размером узелка (меньше или больше 200 вокселов) и его расположением (изолированный и субплевральный или перивезикулярный) (Utkin L.V., Meldo A.A., Konstantinov A.V. 2019)

Второй канал применялся, учитывая вариабельность КТ-картины при периферическом РЛ, а также обширный дифференциально-диагностический ряд, для образований с «нетипичным» строением. Он заключается в способе машинного обучения по единичным примерам (one-shot learning), одним из алгоритмов которого является применение СНС. Сиамская нейронная сеть состоит из двух одинаковых подсетей, объединенных на выходе. Идея заключается в том, чтобы обучить подсети сравнивать два вектора признаков с точки зрения их семантической близости или различия. Под семантической близостью (различием) понимается принадлежность пары образований одному и тому же диагнозу (различным диагнозам). Таким образом, процесс обучения сети использует все возможные пары образцов, которые имеются в распоряжении, что существенно увеличивает размер обучающей выборки (Рисунок 13) (Уткин Л.В., Мелдо А.А., Ипатов О.С. 2018).

В процессе эксплуатации пары входных данных для сиамской сети образуются следующим образом. На первый вход подается исследуемый образец неизвестного образования, а на второй – образец из БД LIRA (Рисунок 14).

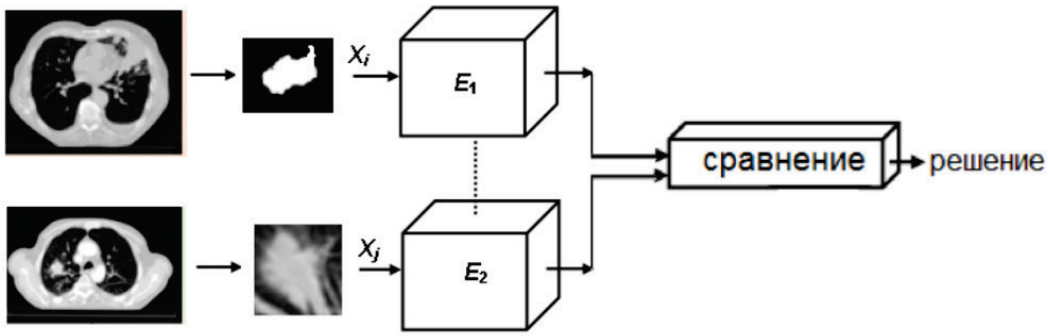


Рисунок 13 – Схема сиамской нейронной сети

Если нейронная сеть показала близость этих объектов, то принимается решение о том, что исследуемый образец близок одному из образцов из БД (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. 2019). В противном случае на второй вход подается следующий образец из БД LIRA, и процедура повторяется. Если при сопоставлении исследуемого образца со всеми образцами из БД LIRA во всех случаях сиамская сеть показала отсутствие близости объектов, то принимается решение о том, что исследуемый образец не может быть классифицирован с точки зрения имеющейся информации в БД LIRA и требуется дополнительное обследование.

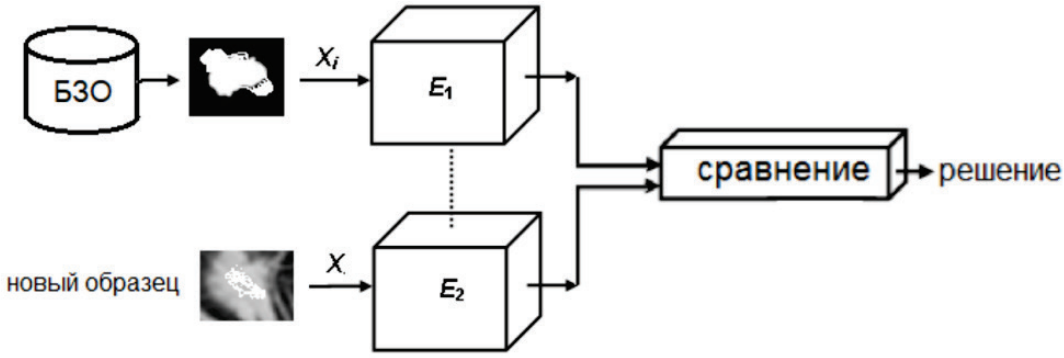


Рисунок 14 – Схема применения сиамской нейронной сети при исследовании нового объекта в сравнении с образцами БД LIRA

Сиамские нейронные сети, показанные на Рисунках 13 и 14, реализованы в виде пары сверточных нейронных сетей, обрабатывающих сегментированные изображения объектов легкого.

Третий канал использует СНС таким образом, что для понижения размерности данных и ускорения процесса обработки векторы признаков подаются на входы подсетей в виде совокупности гистограмм, а не изображений. Структура процесса использования сиамской сети показана на Рисунке 15, где E1 и E2 – две подсети с одинаковыми весами соединений. Выходы подсетей – новое представление признаков, евклидово расстояние между которыми вычисляется в блоке сравнения для принятия решения о семантической близости нового образца примерам из БД.

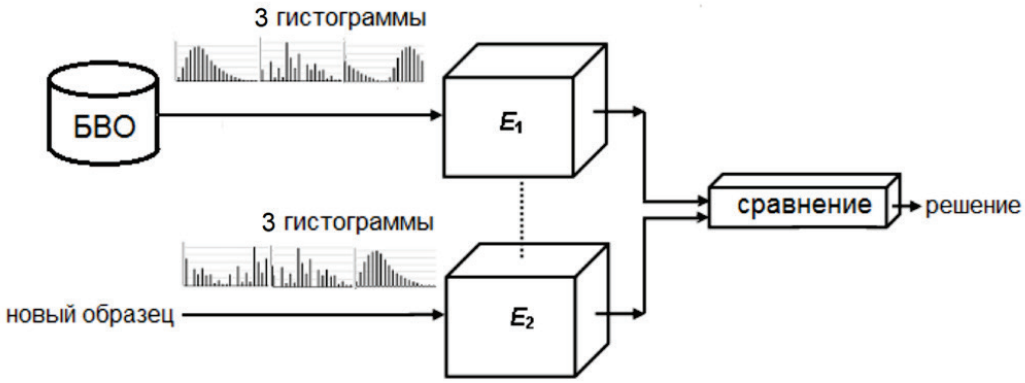


Рисунок 15 – Схема структуры сиамской сети, где на входы подсетей в качестве векторов признаков подаются гистограммы

Общая схема трехканальной системы классификации показана на Рисунке 16. Из Рисунка 16 видно, что каждый из четырех классификаторов первого канала обучается на гистограммах из обучающего множества, построенного в соответствии с размером узла и его расположением в легком. Каждый каскад глубокого леса содержит четыре случайных леса. Каждый лес состоит из 1000 деревьев решений. Количество признаков, случайным образом выбранных для построения деревьев, – это число векторов признаков, соответствующих гистограммам, то есть число столбцов в объединенных гистограммах. Каждый случайный лес осуществляет оценку распределения вероятностей классов путем подсчета доли примеров различных классов, которые попали в определенный конечный узел каждого дерева, и затем усреднения вероятностей по всем деревьям в лесу. В результате получаем вероятности

классов на этапе как обучения, так и тестирования (Utkin L.V., Kovalev M.S., Meldo A.A. 2019).

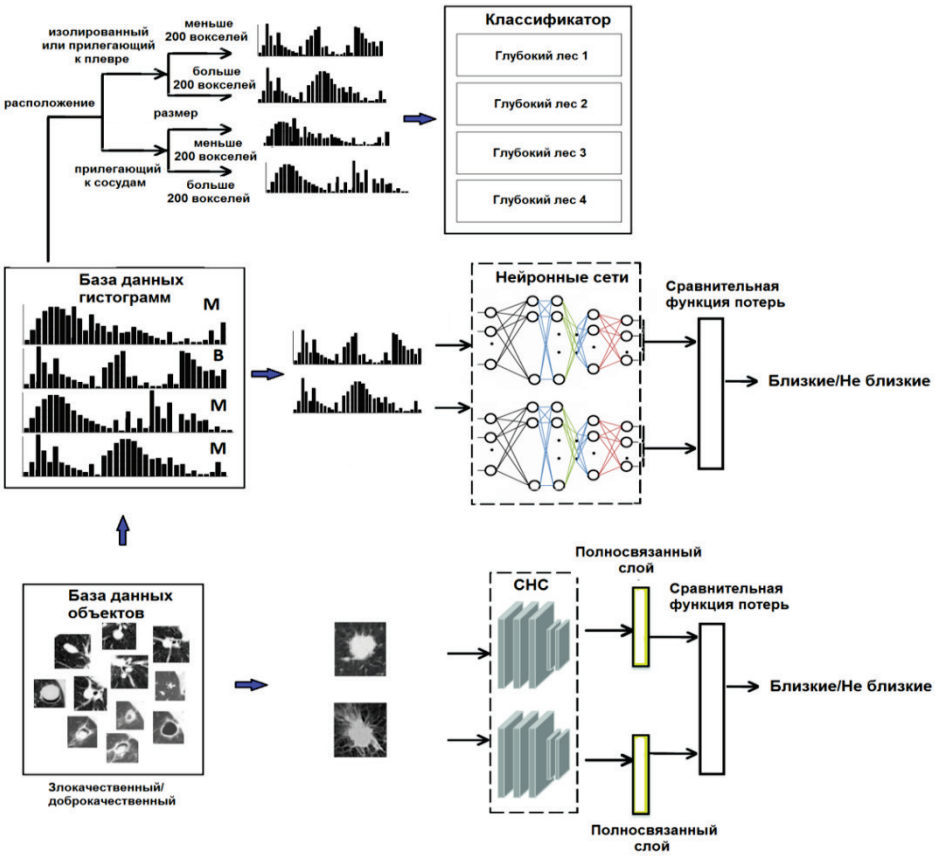


Рисунок 16 – Схема трехканальной системы классификации образований в легких в соответствии с векторами признаков на этапе обучения ИАСД

СНС второго канала обучается на парах гистограмм. Для обучения используются все пары объектов из обучающей БД, представленные в виде пяти гистограмм.

Третий канал – это СНС, состоящая из двух сверточных нейронных сетей. Трехмерные изображения пары новообразований, полученных на этапе сегментации, подаются на входы пары сверточных сетей. В качестве сверточной сети использована архитектура ResNet. Изображение опухоли представляется вектором из 16 признаков в семантическом пространстве (Utkin L.V., Konstantinov A., Meldo A.A. 2018).

В итоге две различные СНС обучаются для дальнейшего сравнения полученных результатов (Utkin L.V., Meldo A.A. 2018).

2.7. Методы валидации интеллектуальной автоматизированной системы диагностики очаговых образований в легких, математическая и статистическая обработка результатов

Методы тестирования

Тестирование системы осуществлялось в несколько этапов. Первый этап – оценка показателей информативности метода (чувствительности, специфичности, точности) с использованием материалов группы 1, а именно: открытых БД (1906 КТ). Группа 1 использовалась для обучения и тестирования ИАСД. Для оценки информативности системы использовался метод кросс-валидации: данные группы 1 разделялись на подгруппы обучающих и тестирующих данных 4 : 1. Первая подгруппа для вычисления обучающих параметров системы, вторая – тестирующая, для определения показателей качества классификации системы. Разбиение осуществлялось многократно для того, чтобы обеспечить использование всех данных и в обучении, и в тестировании. Далее для улучшения показателей информативности системы изменялись настраиваемые (tuning) параметры системы, и процедура кросс-валидации повторялась с новыми параметрами. Всего применено 22 цикла кросс-валидации, настройка параметров производилась до получения наилучшего результата (Meldo F.F., Utkin L.V. 2018).

Второй этап – оценка информативности ИАСД в отношении любых узелков в легких при текущей работе кабинета КТ. Использовалась группа 2, которая включала проспективные данные КТ грудной клетки 369 пациентов, обследованных по поводу других заболеваний. Результат обнаружения узелков системой сравнивался с результатами анализа одним рентгенологом.

Для третьего этапа использовалась группа 3 – анонимизированные данные КТ грудной клетки 156 пациентов с верифицированной патологией в легких из БД LIRA. Этот этап направлен на тестирование системы в отношении дифференциальной диагностики очаговых образований в легких, в частности периферического рака. Показатели чувствительности, специфичности, точности ИАСД

сравнивались с результатами пяти рентгенологов с опытом работы по специальности «рентгенология» от 1 до 17 лет. Анализ КТ рентгенологами производился с использованием просмотровой программы RadiAnt на мониторах, одинаковых для всех врачей.

Сформулирована задача – определить, является ли выявленная патология РЛ или нет с занесением результатов в таблицу Microsoft Excel. По результатам анализа врачей-рентгенологов рассчитывались показатели информативности в отношении диагностики периферического РЛ для каждого врача, для всех врачей, для врачей с опытом менее 5 лет и для врачей с опытом более 5 лет.

Технические и программные характеристики третьего этапа тестирования:

• веб-платформа AIzimov, версия 201906;

• облачное хранилище данных КТ на базе owncloud http://lira.neurotech.spbstu.ru, свидетельство о регистрации базы данных № 201962032;

• приложение для оконтуривания и выполнения функций интеллектуальной диагностики MAIA, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018666100,

• программный модуль классификации новообразований в легких с помощью метода хорд, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018666379, патент на изобретение № 2668699;

• облачная платформа на базе OpenStack для размещения информационно-вычислительных сервисов holly.ownrobot.ru.

Результаты заносились по критерию «рак/не рак» в таблицу Microsoft Excel.

Математическая и статистическая обработка результатов

Расчеты проводились на базе СКЦ «Политехнический», кластер Tornado.

Рассчитывались показатели информативности интеллектуальной автоматизированной диагностики в отношении периферического РЛ.

Для проверки статистической гипотезы о различии двух зависимых (парных) выборок (о наличии статистически значимых различий) применялся парный t-критерий Стьюдента, а также критерий Манна–Уитни.

Для учета непроверенных данных (неверифицированные случаи заболевания) в обучающих выборках был применен подход, основанный на функции потерь – то есть функции, которая характеризует потери при возможном неправильном принятии решений на основе наблюдаемых данных.

Для определения улучшенных свойств ИАСД также сравнивалась скорость принятия решения о патологии между системой и пятью врачами. Скорость принятия решения врачами анализировалась с помощью хронометража. На протяжении рабочей смены врачи анализировали загруженные на рабочую станцию снимки КТ с патологией и без нее. Измерялась скорость принятия решения о наличии и виде патологии в течение рабочей смены. В данном эксперименте врачи не разбивались на подгруппы в зависимости от опыта работы. Применялся только средний параметр времени для оценки влияния усталости (человеческий фактор) на скорость принятия решения.

ГЛАВА 3. МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ И ТЕСТИРОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ

Формирование БД является важным подготовительным этапом для создания ИАСД. Целью ее формирования является максимальная структуризация данных и разметка патологии на снимках, оптимальные для использования в МО. Структуризация подразумевает выбор оптимального дизайна БД в соответствии с поставленной задачей МО и методологией его осуществления.

3.1. Анонимизация, кодирование данных и составление госпитального реестра

Обезличивание, или удаление персональной информации о пациенте из массива обрабатываемых данных, было одним из ключевых условий формирования БД для разрабатываемой ИАСД. Оно выполнялась вручную посредством программы DicomCleaner™. Для идентификации принадлежности изображений тому или иному случаю и для удобства использования в работе каждой серии КТ присваивался персональный код. На основании кодов пациентов составлялся внутренний госпитальный реестр изучаемой когорты больных. На первом этапе выполнения диссертационной работы кодирование данных производилось по критерию анализа КТ-картины врачами-рентгенологами с учетом многообразия диагностических паттернов РЛ. На основе этих принципов была сформирована БД LIRA. Ниже приводятся примеры клинических наблюдений, обусловливающих данный подход.

3.2. Анализ КТ-картины при раке легкого, сложности диагностики и валидация данных

РЛ может иметь как классические паттерны при КТ, так и существенные различия в КТ-картине, благодаря вариабельности строения, обусловленной

«биологическим поведением» опухоли (Moiseenko, F.V., Stepanova, M.L., Volkov, N.M. 2020). Этот факт может являться причиной диагностических ошибок.

Ниже приведены аспекты, являющиеся основой для логической интерпретации врачом выявленных изменений на КТ, а также примеры клинических наблюдений, демонстрирующие сложности диагностики в нетипичных случаях.

Аденокарцинома может иметь различные рентгенологические признаки, которые зависят от морфологических типов. Наиболее часто наблюдаемым типом является инвазивная аденокарцинома. Типичными признаками инвазивной аденокарциномы являются узловая форма (близкая к шаровидной), нечеткие контуры с длинными радиальными спикулами, солидная неоднородная структура (Рисунок 17). Аденокарцинома со стелящимся типом роста (lepidic adenocarcinoma) представляет собой на снимках КТ участок уплотнения по типу «матового стекла» либо субсолидный узелок – наличие участка консолидации на фоне уплотнения по типу «матового стекла» (Рисунок 18).

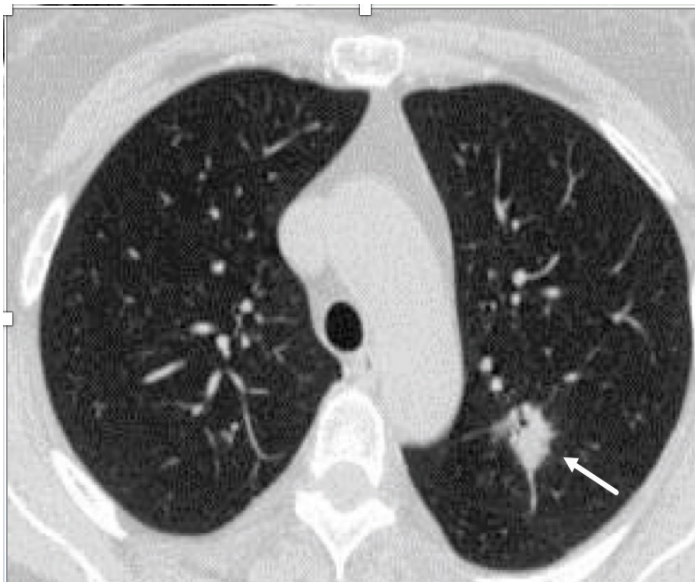


Рисунок 17 – КТ, аксиальный срез грудной клетки. Аденокарцинома в нижней доле левого легкого (стрелка)

Рисунок 18 – КТ, аксиальный срез грудной клетки. Аденокарцинома со стелящимся типом роста в верхней доле левого легкого представляется в виде субсолидного узелка (стрелка)

Плоскоклеточный рак обладает иной визуализационной картиной, что связано с особенностями его роста. Этот тип РЛ развивается из эпителия, выстилающего внутреннюю стенку бронхов, кровоснабжаемую бронхиальными артериями. В большинстве случаев форма опухоли также близка к шаровидной, в структуре опухоли имеется полость распада, имеются короткие радиарные тяжи (Рисунок 19).

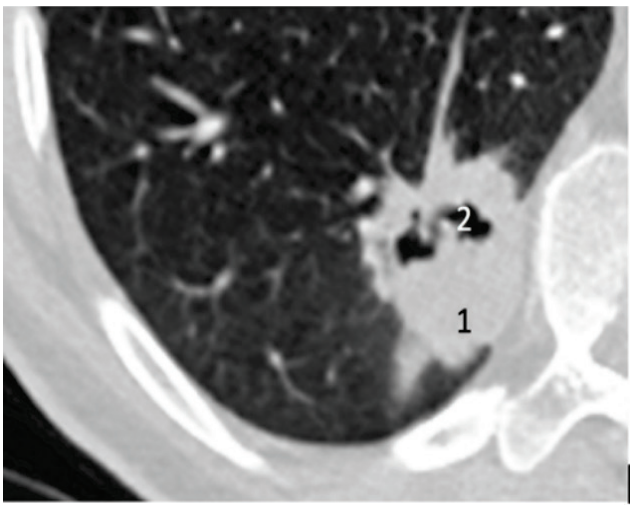


Рисунок 19 – КТ, аксиальный срез грудной клетки. Плоскоклеточный рак в нижней доле правого легкого: 1 – опухолевый узел; 2 – полость распада

На Рисунках 17, 18, 19 показаны типичные паттерны РЛ, интерпретация таких снимков не вызывает сомнений при диагностике.

Вместе с тем в ряде случаев выявляемая патология не имеет патогномоничных признаков (Кобцова Т.В., Мелдо А.А., Хейнштейн В.А. 2017). На Рисунке 20 – образование в нижней доле правого легкого не имеет признаков РЛ (не обладает узловой формой, имеет четкие, ровные контуры, плотность при нативном сканировании 48HU, при контрастном усилении накопления контрастного препарата не отмечалось. При проведении ПЭТ-КТ метаболической активности не зафиксировано. При гистологическом исследовании – муцинозная аденокарцинома. Еще один случай муцинозной аденокарциномы легкого представлен на Рисунке 21. Образование в верхней доле правого легкого не имеет формы узла, спикулообразного контура, при дополнительно проведенной ПЭТ-КТ признаков метаболической активности не отмечалось.

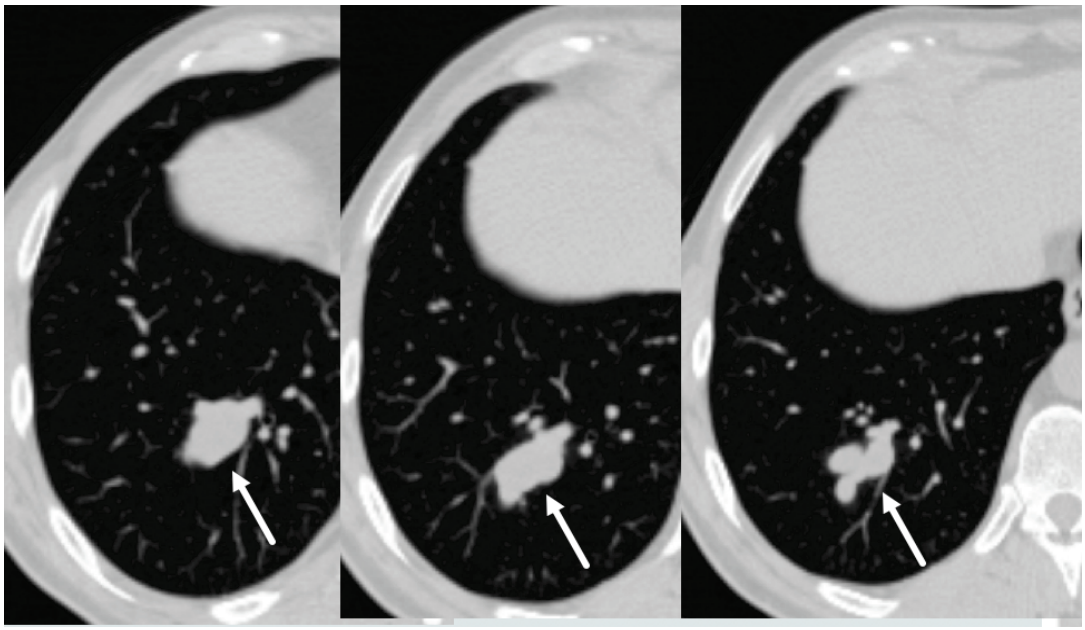
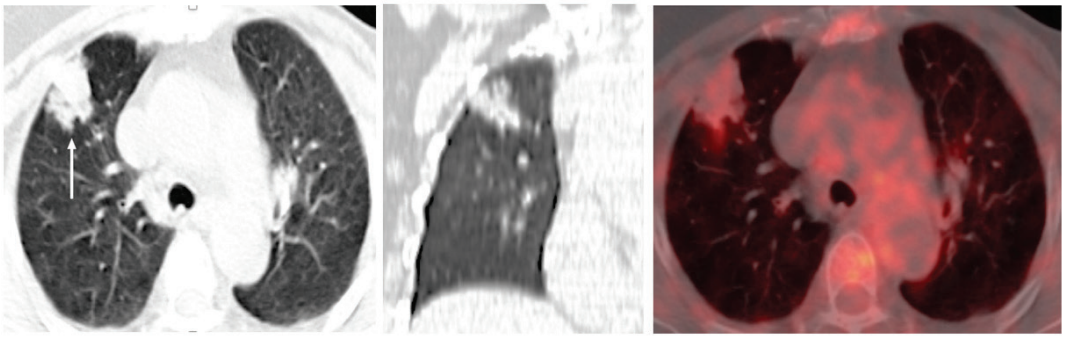


Рисунок 20 – КТ, аксиальные срезы грудной клетки. Муцинозная аденокарцинома в нижней доле правого легкого (стрелки) имеет признаки ретенционной кисты

Наиболее трудной представляется дифференциальная диагностика РЛ с инфильтративным и очаговым туберкулезом при отсутствии патогномоничных признаков последнего, таких как наличие очагов отсева в окружающей легочной

ткани. В анализируемом материале именно туберкулез занимает лидирующую позицию среди ложноотрицательных и ложноположительных случаев в отношении РЛ. Примеры продемонстрированы на Рисунках 22, 23.



А Б В

Рисунок 21 – Муцинозная аденокарцинома в верхней доле правого легкого: А – КТ, аксиальный срез грудной клетки: образование не имеет форму узла, основанием прилежит к реберной плевре (стрелка); Б – фронтальная проекция также демонстрирует неправильную форму и нечеткие контуры патологического образования; В – ПЭТ-КТ: образование не обладает метаболической активностью, SUV= 1,7

Рисунок 22 – КТ грудной клетки, аксиальный срез. В верхней доле правого легкого – овоидное образование с нечетким спикулообразным контуром (стрелка). При гистологическом исследовании – туберкулез

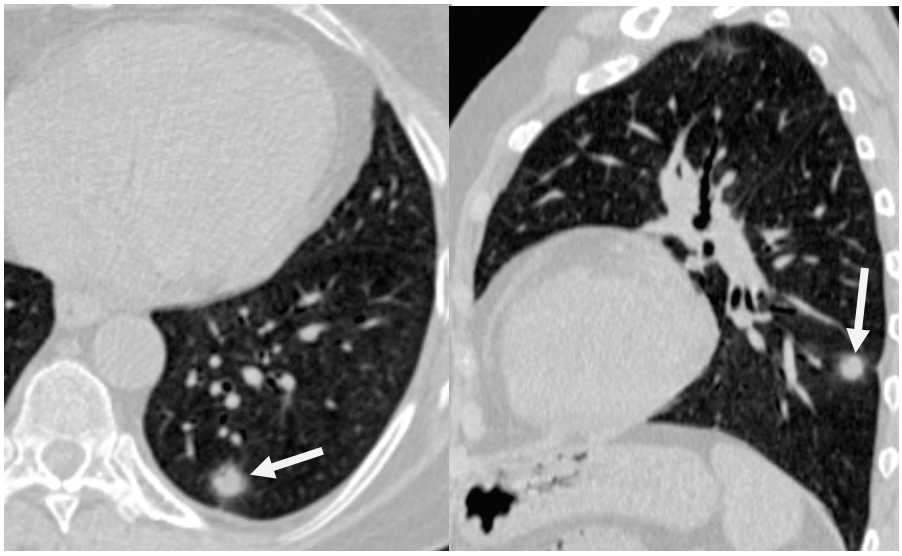


Рисунок 23 – КТ грудной клетки: аксиальный (справа) и сагиттальный срез. В нижней доле левого легкого – субсолидный узел (стрелки), имеются тонкие радиарные тяжи, втяжение реберной плевры на уровне образования. Образование имеет КТ-признаки аденокарциномы, при гистологическом исследовании – гранулематозное воспаление

Интересное клиническое наблюдение, демонстрирующее многообразие КТ-картины РЛ, продемонстрировано на Рисунках 24, 25, 26, 27. Пациент Ш., 63 года (А/к №867110), со скудной клинической картиной: жалобы на слабость, умеренную одышку, кровохарканье, кашель отсутствуют, курить бросил 5 лет назад (относительно обследования), профессиональные вредности отрицает. При очередном флюорографическом исследовании выявлено образование в левом легком, состоящее из полости и солидной части (Рисунок 24). При КТ в верхней доле левого легкого визуализируется образование, состоящее из полости со стенками неравномерной толщины и пристеночной солидной части. Дренирующий бронх не определялся, бронхи оттеснены, утолщена реберная плевра в месте прилегания образования (Рисунок 25). Солидная часть без признаков активного накопления контрастного препарата (при нативном исследовании плотность +21HU, при контрастировании в артериальной фазе +26HU), с ровным, четким контуром, на фоне ее прослеживаются не измененные контрастированные легочные сосуды (Рисунок 26). В соответствии с клинико-рентгенологической картиной было высказано предположение о гидатидной кисте в левом легком.

Выполнена верхняя лобэктомия слева, лимфодиссекция. Результат – плоскоклеточный рак. На Рисунке 27 – макропрепарат образования.

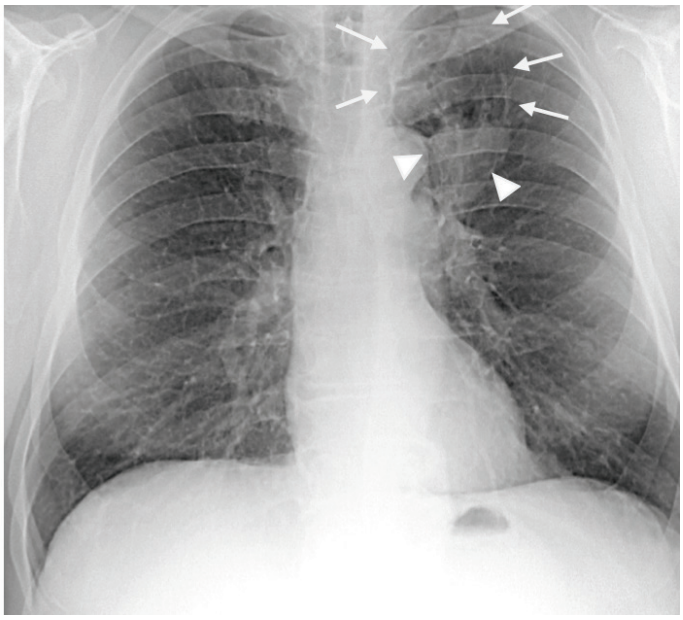


Рисунок 24 – Рентгенограмма грудной клетки. Пациент Ш., 63 года (А/к №867110). Патологическое образование в верхней доле левого легкого, состоящее из полости (стрелки) и солидной части (головки стрелок)

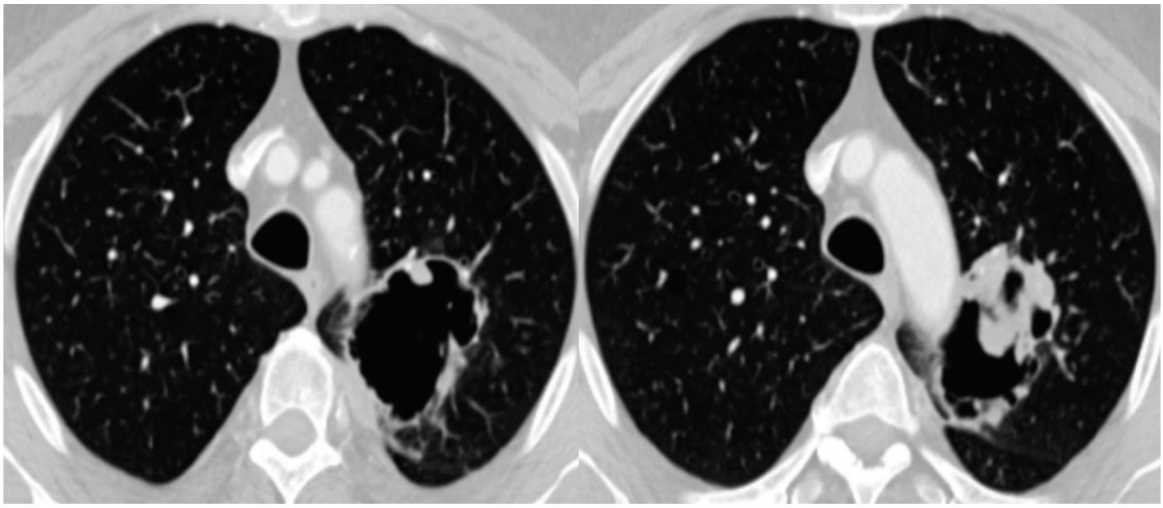


Рисунок 25 – КТ грудной клетки, аксиальный срез. Тот же больной. Полостная часть образования имеет стенки неравномерной толщины, радиарные спикулы отсутствуют, отмечается утолщение прилежащей плевры, бронхи, сосуды оттеснены

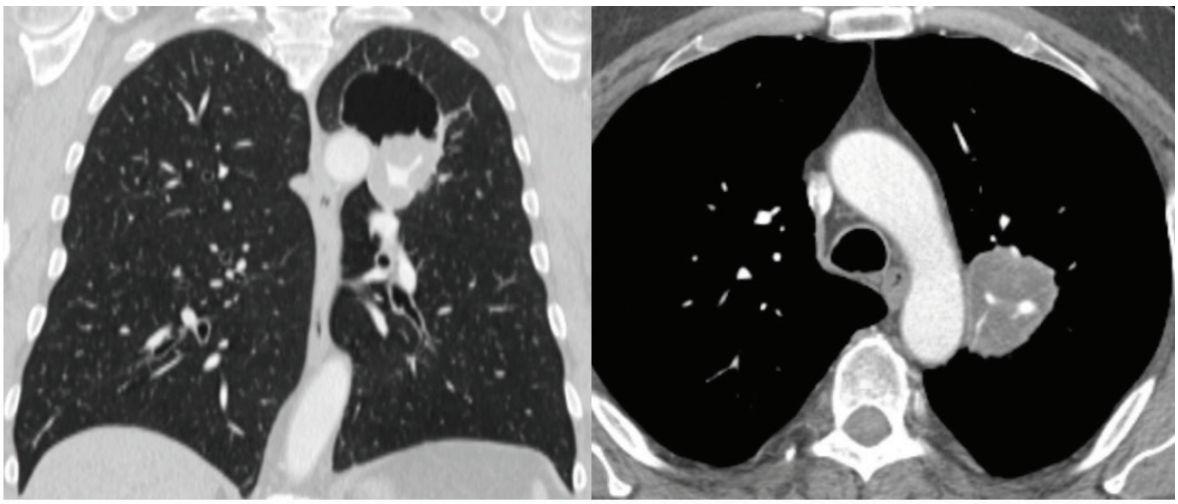


Рисунок 26 – КТ грудной клетки, фронтальный (справа) и аксиальный (слева) срезы. Тот же больной. В солидной части опухоли нет признаков накопления контрастного препарата, на ее фоне прослеживаются неизмененные сосуды

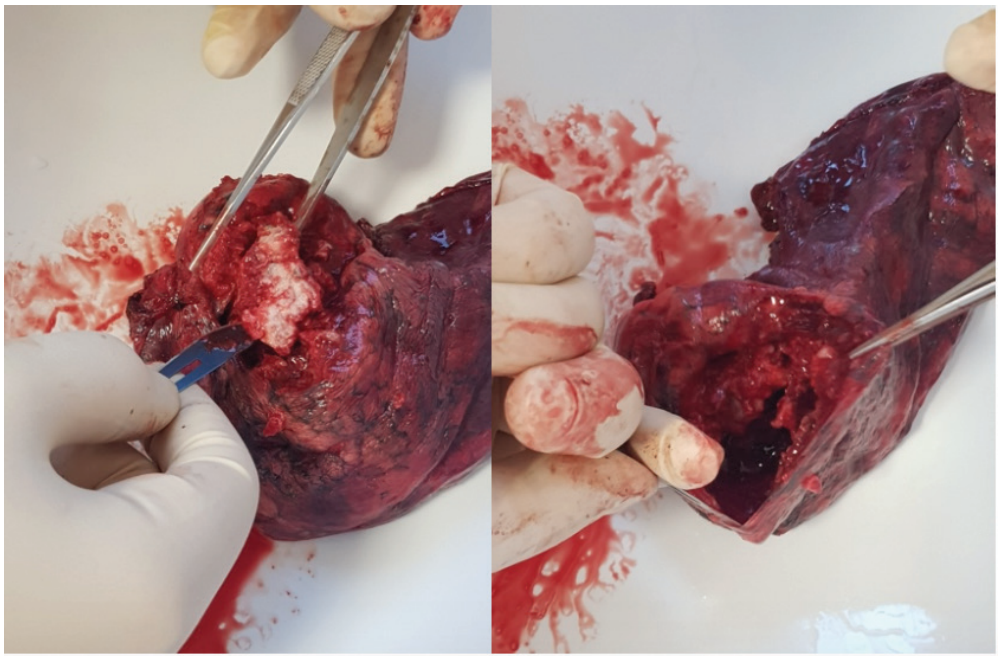


Рисунок 27 – Макропрепарат: верхняя доля левого легкого. Плоскоклеточный рак с метастазами в бронхолегочных лимфоузлах

Следующее клиническое наблюдение, демонстрирующее значительную вероятность ложноотрицательного результата при диагностике РЛ, касается молодой пациентки М., 30 лет (А/к №638697). При отсутствии жалоб, стажа курения, на фоне «полного здоровья» как случайная находка выявлено маленькое полостное образование в верхней доле правого легкого. Стенка образования

неравномерной толщины по типу «перстня» (Рисунок 28). В верхушках легких были выявлены воздушные буллы, также имелись единичные цилиндрические бронхоэктазы в легких. Заключение: КТ-картина может соответствовать аспергиллеме, нетуберкулезному микобактериозу. Результаты смывов из бронхов не подтвердили наличие инфекционной или микотической природы патологии. Пациентке выполнялись КТ через 3 и 6 месяцев. Через 6 месяцев общий размер образования без убедительной динамики, вместе с тем наблюдалось увеличение солидной части на 1,5 мм. Выполнена краевая резекция верхней доли правого легкого. При срочном гистологическом исследовании – аденокарцинома. Операция расширена до верхней лобэктомии.

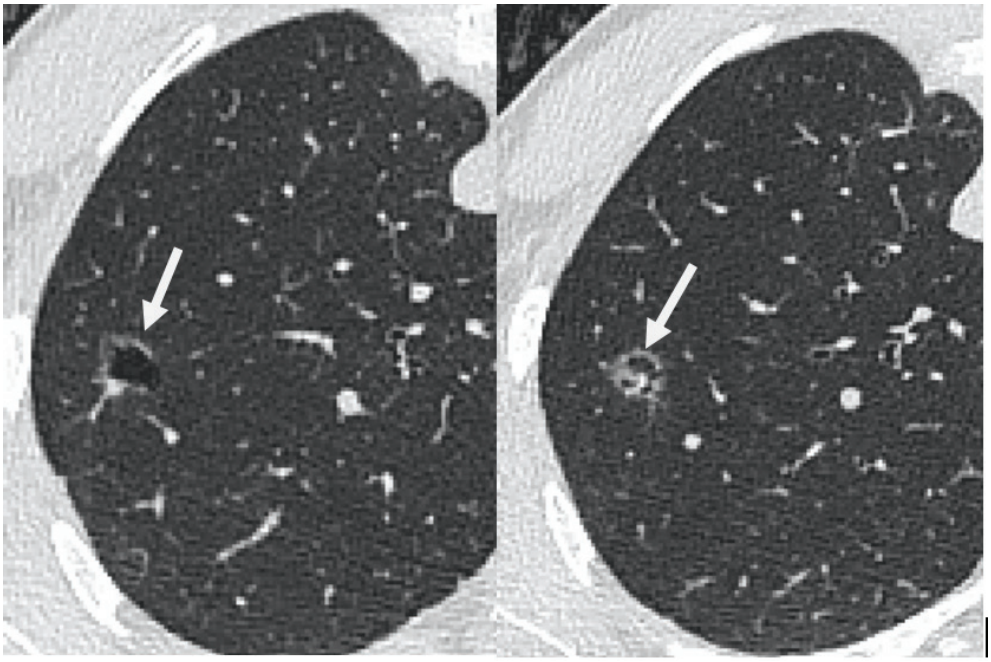


Рисунок 28 – КТ грудной клетки, аксиальные срезы. Пациентка М., 30 лет (А/к №638697). В верхней доле правого легкого маленькое полостное образование со стенкой неравномерной толщины (стрелки), отмечается симптом «перстня», характерный для аспергиллемы. Гистологическое заключение – аденокарцинома

Представленные выше клинические наблюдения демонстрируют многообразие и вариабельность КТ-картины при РЛ, а также сходных по признакам заболеваний из дифференциально-диагностического ряда, что послужило поводом для более детального изучения структуры визуализационных паттернов (Meldo A.A., Utkin L.V., Lukashin A. 2019). Так, результаты анализа

ретроспективной группы пациентов (n = 120), обследованных по поводу предположительного диагноза РЛ, показали, что типичной КТ-картиной обладают лишь 65% РЛ, в 26% случаев изображения КТ соответствовали нескольким заболеваниям, что требовало дополнительных дифференциально-диагностических критериев, в 9% случаев РЛ был крайне трудно распознаваем по КТ в связи с атипичной визуализационной картиной (Рисунок 29).

Рисунок 29 – Диаграмма, характеризующая доли типичных и атипичных паттернов РЛ при КТ

Основные заболевания, с которыми проводился дифференциальный диагноз это: туберкулез, пневмония, аспергиллема, нетуберкулезный микобактериоз, лимфома, саркоидоз, гидатидная киста. Окончательный диагноз РЛ установлен у 98 больных (81,6%). Истинно положительных результатов – 87 (88,8%). Среди ложноотрицательных результатов (11=11,2%): туберкулез – 4 (36,3%), пневмония – 2 (18,2%), аспергиллема – 1 (9,1%), ретенционная киста – 1 (9,1%), поражение внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе – 1 (9,1%), лимфома с поражением легкого – 1 (9,1%), гидатидная киста – 1 (9,1%). Среди ложноположительных (6) туберкулез составил 4 случая (66,7%), фиброз – 2 (33,3%). Истинно

отрицательные случаи (16): туберкулез – 8 (50,0%), пневмония – 5 (31,2%), абсцесс – 1 (6,3%), рубцующийся инфаркт – 2 (12,5%).

3.3. Верификация патологии и присвоение метки класса

В соответствии с вышеизложенным, можно заключить, что многообразие КТ-картины РЛ и его дифференциально-диагностический ряд являются фактором, который должен быть учтен при формировании БД. Это достижимо при верификации выявляемой патологии и включения данных в обучающую выборку только после ее подтверждения.

База данных LIRA

Учитывая разнородность визуализационных паттернов РЛ, нетипичных находок, а также для минимизации неточностей при обучении и тестировании ИАСД, БД, которая формировалась в ходе представляемой работы, была разбита на три подгруппы: «типичный рак легкого» (n = 354) – случаи, имеющие типичные паттерны РЛ, то есть те, предварительный вывод о которых совпадает у трех рентгенологов и РЛ гистологически подтвержден; «нетипичный рак легкого» (n = 36) – случаи, подтвержденные морфологически как РЛ, однако не имеющие типичных паттернов узлового РЛ; «не рак» (n = 160) – случаи образований, не являющихся РЛ, мнение о которых совпадает у минимум двух из трех рентгенологов и гистологически подтвержден процесс, не являющийся РЛ (доброкачественное образование, абсцесс, воспалительный процесс, туберкулез, лимфома и др.). В соответствии с этими подгруппами присваивались одноименные метки классов для этапа классификации при создании ИАСД РЛ. Очевидно, что описанные подгруппы не идентичны по количеству данных. Этот факт, особенно малое количество альтернативных РЛ примеров, усложняет процесс классификации при разработке ИАСД. Вместе с тем закономерно, что в специализированном учреждении контингент пациентов не может быть разнородным. Структура БД LIRA представлена на Рисунке 30.

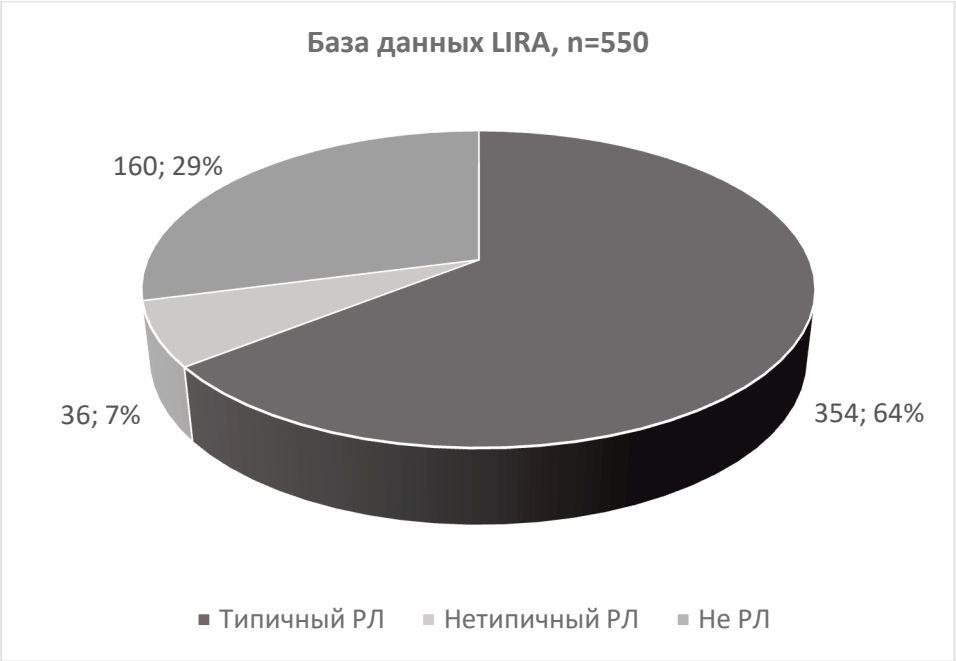


Рисунок 30 – Диаграмма, представляющая дизайн БД LIRA

Весовой вклад верифицированных и неверифицированных случаев в алгоритм интеллектуальных автоматизированных систем диагностики

В БД LIRA есть 95 случаев, которые не подтверждены морфологически. Это КТ пациентов, которые отказались от операции, или биопсия была невозможна из-за противопоказаний. Тем не менее эти данные были включены в обучающую выборку после заключения трех рентгенологов с пометкой «не подтверждено». Чтобы учесть непроверенные данные, был применен подход, основанный на функции потерь – то есть функции, которая характеризует потери при возможном неправильном принятии решений на основе наблюдаемых данных. Каждый вектор признаков, представляющий экземпляр тренировочной выборки, имеет вес (вклад) в принятие решения о том или ином выводе. То есть, очевидно, что мы «меньше доверяем» неверифицированному элементу обучающей выборки. Чтобы учесть это различие при обучении классификатора системы ИИ, веса вычисляются в соответствии с тем, подтвержденный или нет образец включается в выборку. Эти веса могут использоваться в функции потерь, на которой

обучается нейронная сеть или случайный лес. Если все элементы выборки были бы подтверждены, то предполагалось бы, что все данные равновероятны, что нарушается в нашем случае. В частности, если соответствующий случай взят из проверенной части обучающей выборки, его вес становится равным (1):

$$w1 = 1 / (N [1 – p + q \cdot p]). \quad (1)$$

где

w – вес;

N – количество случаев в обучающем наборе;

p – доля непроверенных случаев;

q – вероятность правильных решений врача.

Если случай не верифицирован, то его вес становится равным

$$w2 = q / (N [1 – p + q \cdot p]).$$

Чтобы вычислить q, мы анализировали результаты анализа набора данных, представленные пятью независимыми рентгенологами, которые оценили часть проверенных образцов в соответствии с критерием «рак» / «не рак». Это априорные вероятности, которые определяются исходя из анализа интерпретации врачей. Если несколько врачей делают анализ снимков, то q вычисляется следующим образом: пусть k врачей дали свои оценки: k1 определили образование как рак, k – k1 – как не рак. Если $k1 > k – k1$, то считаем, что выявленное образование является раком. Тогда k – k1 оставшихся врачей ошиблись, а k1 врачей корректны. Тогда q определяется как доля корректных ответов среди всех размеченных ими данных. Таким образом, веса позволяют более качественно обучать систему.

Результаты анализа серий КТ врачами-рентгенологами отражены в главе 4.

База данных LIRA-2019

Для уравновешивания количества данных в подгруппах были использованы анонимизированные данные других специализированных и неспециализированных учреждений, что позволило усовершенствовать пополняемую БД.

В ходе совершенствования ИАСД для обучения системы дифференциальной диагностике РЛ, БД LIRA была преобразована и расширена метками классов, соответствующими кодам заболеваний МКБ-10 (версия 2016 года), а именно: A15 – туберкулез легких, подтвержденный бактериологически или гистологически; D14.3 – доброкачественное новообразование бронха и легкого; C34 – злокачественное новообразование бронхов и легкого, D02.2 – карцинома in situ; J18 – пневмония без уточнения возбудителя; J85 – абсцесс легкого; I26 – легочная эмболия (инфаркт); D38.1 – доброкачественные новообразования неопределенного характера трахеи, бронхов, легкого; Mts – метка класса для метастазов рака другой локализации (Таблица 1).

Таблица 1 – Метки классов для БД LIRA-2019

Метка класса	Диагноз	Примечание
1	2	3
C34	Злокачественное новообразование бронхов и легкого	Морфологическая верификация обязательна
D14.3	Доброкачественное новообразование бронхов и легкого	Гамартома, фиброма, и т. д. Подтверждение морфологическое или наблюдением
J18	Пневмония без уточнения возбудителя	Подтверждение результатами наблюдения
J85.2	Абсцесс легкого	Морфологическая верификация обязательна
I26	Легочная эмболия (инфаркт)	Подтверждение результатами наблюдения
D38.1	Доброкачественное неуточненное новообразование неопределенного характера трахеи, бронхов, легкого	Перифиссуральные очаги, кальцинаты, участки локального фиброза. Допускается подтверждение результатами наблюдения
D38.1	Доброкачественное неуточненное новообразование неопределенного характера трахеи, бронхов, легкого	Перифиссуральные очаги, кальцинаты, участки локального фиброза. Допускается подтверждение результатами наблюдения

Продолжение таблицы 1

1	2	3
A15	Туберкулез, подтвержденный бактериологически или гистологически	Подтвержденные случаи
D02.2	Карцинома in situ	Уплотнение по типу матового стекла
Mts	Метастаз опухоли другой локализации	Морфологическая верификация обязательна

Исходя из вышеизложенного, методологию сбора медицинских данных для создания БД и разработки систем ИИ можно определить в виде следующих принципов:

1. Анонимизация – удаление сведений, характеризующих конкретного субъекта (пациента) из массива обрабатываемых данных.

2. Структуризация данных – разбиение обучающих данных на группы в соответствии с планируемым оптимальным дизайном БД. Это могут быть как группы изучаемой патологии, так и патологии из дифференциально-диагностического ряда.

3. Присвоение меток классов – обозначение групп обучающих данных названиями в соответствии с клиническими, визуализационными или иными ранжировочными принципами сообразно дизайну БД и методологии ее построения.

4. Верификация – подтверждение данных лучевой диагностики морфологическими или иными методами для минимизации неточностей при обучении системы ИИ.

5. Разметка патологии – оконтуривание на снимках тем или иным способом области интереса.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ

4.1. Результаты первого этапа тестирования интеллектуальных автоматизированных систем диагностики по признаку «наличие образования в легком»

Определение показателей информативности в отношении обнаружения образований в легких было первым этапом тестирования системы. Оно осуществлялось при использовании открытой БД LIDC-IDRI. В соответствии с методологией построения ИАСД, приведенной в главе 2, валидация показателей системы осуществлялась при использовании каждого вектора признаков, а именно формы объекта, его структуры, внешнего окружения (перифокальной легочной ткани).

Метод хорд (NEOchord), подробно представленный в главе 2, позволяет уточнить форму объекта при МО. Представление фенотипа образования в виде гистограмм является фактором, облегчающим и ускоряющим процесс обучения системы в связи со снижением размерности данных. Использование двух типов гистограмм (NEOchord 1): внутренних и внешних хорд – позволяет сделать обучающую выборку в виде гистограмм более информативной. При тестировании системы использование комбинации гистограмм внутренних и внешних хорд повышает точность автоматизированного алгоритма выявления любых новообразований, по форме приближенных к овоидной, на 2,4% при использовании базы данных LIDC (Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. 2019).

Основная идея отражения внутренней структуры исследуемых объектов при МО заключается в расширении вектора признаков, содержащего гистограммы длин хорд и гистограмму плотностей (NEOchordDens). Усовершенствование подхода NEOchordDens с расширением вектора признаков гистограммами внешних хорд показало, что их предлагаемая комбинированная структура

позволяет классифицировать образования, учитывая их внутреннюю структуру и перифокальную легочную ткань, а также повышает точность системы на 0,4%.

Использование подхода на основе СНС (NEOchordSi) на первом этапе тестирования ИАСД носило расчетный характер, было результатом численных экспериментов. Это обусловлено, тем, что дизайн БД LIDC-IDRI не подразумевает меток класса «рак легкого». Так как СНС определяют схожесть объектов и их различие, необходимо, чтобы была выделена группа данных, имеющих некую валидационную метку класса, что позволит системе сравнивать все имеющиеся объекты с этой контрольной группой. В численных экспериментах данная группа с предполагаемой меткой класса «рак легкого» была сгенерирована эмпирически с учетом изученной структуры паттернов РЛ при КТ.

Результаты, полученные в ходе первого этапа тестирования ИАСД, отражены в Таблице 2. Использованная методика кросс-валидации, описанная в главе 2, позволила улучшить репрезентативность результатов, поскольку можно было менять настраиваемые параметры системы до достижения наилучшего результата. Таким образом, в смоделированной тестирующей выборке было 160 случаев, в том числе 120 с предполагаемым РЛ и 40 без него.

Таблица 2 – Показатели информативности разрабатываемой ИАСД

Инструмент МО	Чувствительность	Специфичность	Точность
NEOchord	75%	84%	81%
NEOchord 1	93%	97%	95%
NEOchordDens	94%	97%	95,4%
NEOchordSi	95,8%	97,5%	96,2%

4.2. Результаты второго этапа тестирования

Данный этап тестирования ориентирован на анализ способности системы выявлять патологические образования в легочной ткани (легочные узелки) различного генеза на проспективном материале – то есть на сериях КТ пациентов, обследовавшихся в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» по различным причинам. Он

необходим для определения эффективности системы в умении распознавать любую патологию перед этапом дифференциальной диагностики. Проанализировано 369 КТ грудной клетки пациентов с наличием легочных узелков и без них. Результаты анализа ИАСД сравнивалась с результатами одного рентгенолога с опытом работы более 15 лет (лично автор представляемой работы). Задача заключалась в выявлении всех узелков в легочной ткани, независимо от предполагаемого генеза (доброкачественные, метастазы, РЛ или др.). На данном этапе не проводился коллективный анализ снимков несколькими врачами по нескольким причинам: во-первых, данные этих пациентов не были верифицированы, поэтому ошибки врачей достоверно проверить не представляется возможным, дополнительные же статистические расчеты в данном случае представляются нецелесообразными; во-вторых, цель представляемой к защите работы – разработка методологии создания и эксплуатации систем диагностики онкологических заболеваний на примере очаговых образований в легких, в частности РЛ, и анализ их возможностей в качестве «помощника врача» на различных тестовых данных, что тем не менее исключает детальный анализ автономного функционирования ИАСД. Анализ на проспективных данных, приведенный в этом разделе, производился, чтобы продемонстрировать высокий уровень обнаруживающей и диагностирующей способности ИАСД, но недостаточный как для дифференциальной диагностики, так и для автономного использования системы.

Первым этапом решения задачи является анализ врачом КТ грудной клетки и ответы на два вопроса: у скольких пациентов есть узелки в легких («положительный тест») и у скольких их нет («отрицательный тест»), при этом, если у пациента в выборке обнаруживалась иная патология – с КТ-признаками не онкологического заболевания (инфильтрация, ателектаз), он относился к категории «отрицательный тест». Участки уплотнения по типу «матового стекла» до 3 см относились к категории «положительный тест».

Результаты анализа выборки врачом представлены в Таблице 3. У 295 обследованных был выявлено 801 узелок, у 74 пациентов очаговых изменений в легких не выявлено.

Таблица 3 – Результаты выявления врачом очаговых образований в легких (количество пациентов и узелков)

Всего обследовано	«Положительный тест»		«Отрицательный тест»	
Пациенты	Пациенты	Узелки	Пациенты	Узелки
369	295	801	74	–

Если предположить, что врач во всех случаях прав, то можно условно рассчитать показатели информативности системы ИИ относительно врача. Для этого на вход ИАСД подавались данные с учетом ответов врача как истинных.

Результаты ИАСД в отношении больных отражены на Рисунке 31.

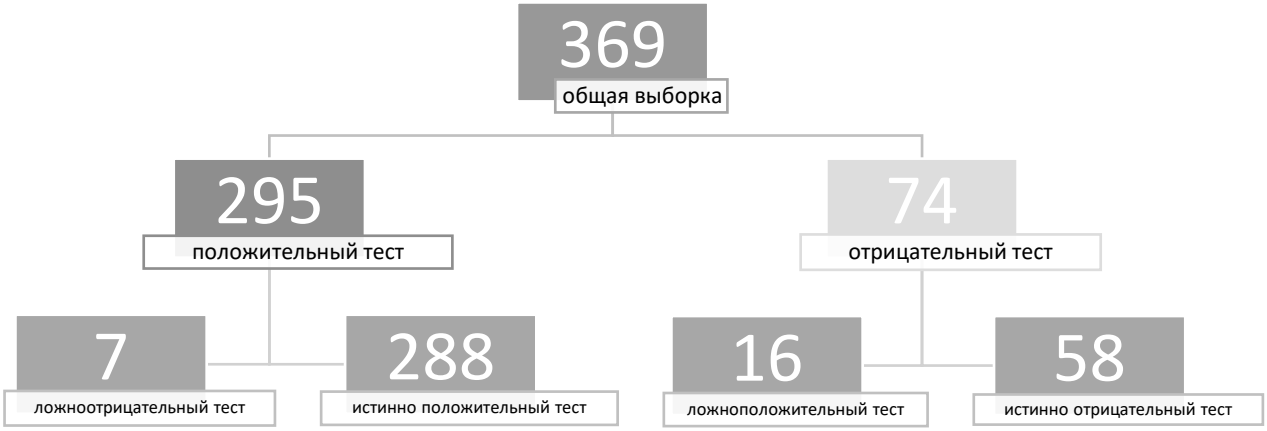


Рисунок 31 – Структура ответов системы ИИ при анализе проспективных данных (369 пациентов)

Далее на основании полученных результатов можно определить гипотетические показатели информативности системы относительно врача при предполо-

жительном утверждении, что решения врача истинны. Показатели чувствительности (Ч), специфичности (С), точности (Т) рассчитаны по формулам (2):

$$Ч = ИП / (ИП + ЛО) \times 100\%$$
$$С = ИО / (ИО + ЛП) \times 100\%$$
$$Т = (ИП + ИО) / N \times 100\%, \quad (2)$$

где

ИП – истинно положительные ответы;

ЛО – ложноотрицательные ответы;

ИО – истинно отрицательные ответы;

ЛП – ложноположительные ответы;

N – общее количество ответов (=369).

Таким образом, чувствительность ИАСД – 97,6%, специфичность – 78,4%, точность – 93,8%.

Далее врачом проанализированы ложноотрицательные и ложноположительные результаты ИАСД. При этом из 7 ложноотрицательных подтверждено 5, и 2 случая оказались истинно отрицательными, из 16 ложноположительных подтверждено 13, 3 из них оказались истинно отрицательными.

Учитывая результаты ИАСД, скорректированные врачом, рассчитаны показатели информативности для интегрированной системы «врач + ИИ»: чувствительность – 98,3%, специфичность – 82,9%, точность – 95,1%.

Таким образом, теоретически обосновано, что показатели информативности ИАСД увеличиваются при взаимодействии «врач + ИИ», что не подтверждает возможности автономного использования ИАСД.

Учитывая факт, что выборка состоит из пациентов специализированного онкологического учреждения, она не может быть равнозначной с точки зрения «положительного и отрицательного тестов», то есть у большего количества пациентов узелки того или иного генеза выявляются.

Примененный выше подход к расчету показателей информативности показан исходя из факта, что при диагностическом процессе изначально нет сведений – ошибся врач или нет, предполагается, что он принимает верное решение. Вместе с тем, неоспорим факт, что врач при принятии решения может ошибаться, однако контроль ошибки невозможен без второго мнения или морфологического подтверждения. В связи с этим, следующим этапом был повторный анализ снимков врачом с учетом результатов ИАСД. Задачей врача на этом этапе было проанализировать результаты ИАСД и сравнить со своими, в случае расхождений снимки просматривались ретроспективно и делались выводы об ошибке врача или системы. В результате повторного просмотра врачом снимков показатели ответов врача оказались следующими: ложноотрицательных (гипо-диагностика) – 34 узелка, ложноположительных нет; показатели ответов системы: ложноотрицательных (гиподиагностика) – 40 узелков, истинно положи-тельных (правильно определенных) – 795, ложноположительных (гипер-диагностика) – 11. Сведения о результатах ретроспективного повторного анализа относительно количества выявленных узелков у 369 пациентов представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Количество узелков в легочной ткани, выявленных при плановом обследовании 369 пациентов ГБУЗ «КНпЦСВМП(о)» с учетом ретроспективного анализа КТ

Результаты	ИП	ЛП	ЛО	ИО
Врач	801	0	34	74
ИАСД	795	11	40	63

При ретроспективном анализе ложноотрицательных результатов основной причиной ошибок врача были малые размеры невыявленных (пропущенных) узелков), от 2 до 5 мм. Нераспознанные же системой узелки были больше 5 мм, однако причиной ошибок являлось прилегание к средостению, сосуду или плевре, слияние с ателектазированной легочной тканью, расположение узелков на фоне диффузного уплотнения легочной ткани. Пример нераспознанного системой обра-

зования показан на Рисунке 32. Причинами гипердиагностики системы было ошибочное выделение анатомических структур как узелков. На Рисунке 33 – пример очага, «пропущенного» врачом.

Результаты данного этапа тестирования показали, что существует вероятность ошибки врача и ИАСД. Вместе с тем, причины ошибок разные, поэтому информативность системы «врач + ИАСД» повышается в сравнении с результатами только ИАСД.

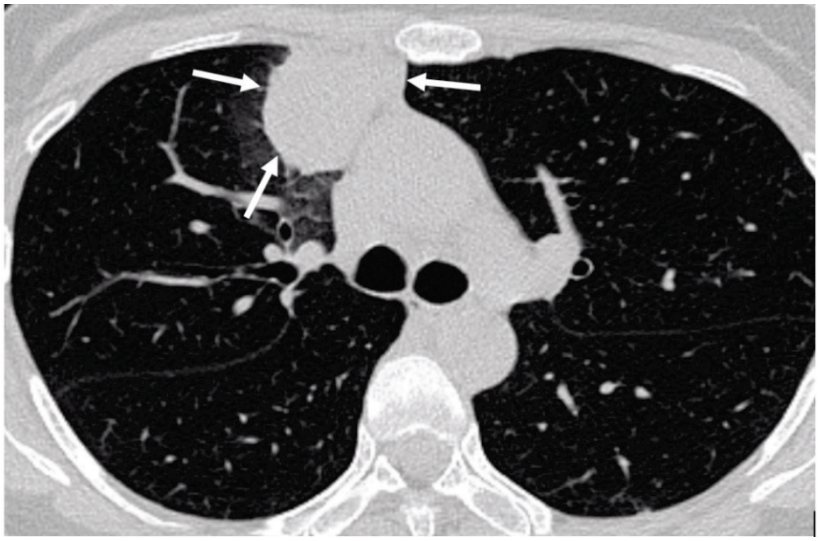


Рисунок 32 – КТ грудной клетки, аксиальный скан. Узел в 3-м сегменте правого легкого (стрелки) был не распознан системой. Причина – прилегание к структурам средостения, ошибка автоматической сегментации

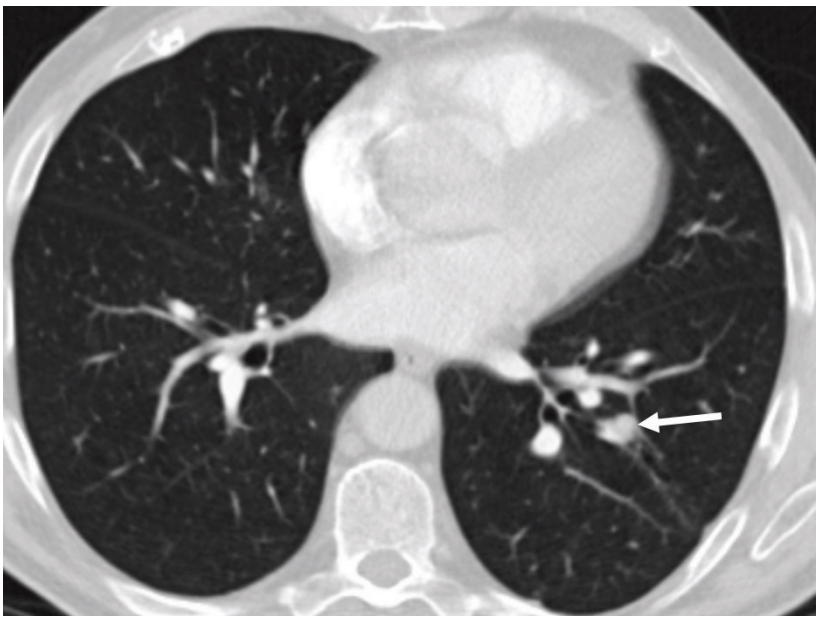


Рисунок 33 – КТ грудной клетки, аксиальный скан. Очаг в 9-м сегменте левого легкого выявлен после ретроспективного анализа снимков, не был распознан врачом при первичном анализе

Расчетные показатели, основанные на предположении, что все ответы врача верны, представлены для того, чтобы потенциально приблизить функционирование ИАСД к реальному диагностическому процессу, они не служили для сравнительного анализа показателей информативности «ИИ против врача», а наоборот служили подтверждением того, что использование ИИ в качестве помощника может улучшить результаты диагностики. Выявленные ошибки при ретроспективном анализе КТ имеют неравнозначную значимость. Наличие ложноположительных результатов системы ИИ при взаимодействии «ИИ + врач» нивелируется повторным анализом снимков, наличие ложноотрицательных ответов у больных, у которых до повторного просмотра снимков уже были очаги, не влияет на общий ответ «здоровый/больной», наличие ложноотрицательных ответов в группе пациентов, у которых изначально очаги выявлены не были, может иметь существенные последствия, цена ошибки в этом случае велика.

Улучшение показателей системы по выявлению узелков зависит от пополнения обучающих данных, улучшения качества сегментации и классификации системы, которая имеет альтернирующий характер.

Результаты первого и второго этапов тестирования указывают на различия показателей информативности системы в зависимости от референсных значений, то есть от вида тестирующей выборки.

Исходя из полученных результатов, различие в показателях информативности врача и ИАСД в отношении выявления узелков в легочной ткани на проспективном материале специализированного онкологического учреждения существует, что наблюдалось при анализе. Однако оно не являлось определяющим с точки зрения сравнительного анализа результатов тестирования системы и врача на данном этапе.

4.3. Результаты тестирования системы в сравнении с анализом компьютерных томограмм независимыми врачами-рентгенологами

Для определения эффективности использования разрабатываемой системы ИИ следующий этап тестирования производился в сравнении с результатами анализа КТ пятью врачами-рентгенологами с различным опытом работы по специальности. Тестирующая выборка этого этапа тестирования состояла из 156 КТ грудной клетки с верифицированной патологией. Из них 76 было выделено в отдельную группу (группа А), в которую были включены трудно интерпретируемые случаи: из групп «типичный рак легкого» (n = 3), «не типичный рак легкого» (n = 36), «не рак легкого» (n = 37). Результаты анализа КТ из группы А врачами представлены в Таблице 5. У двух врачей опыт по специальности более 5 лет на момент тестирования (рентгенологи 1 и 5), у трех – менее 5 лет (рентгенологи 2, 3, 4). Группа Б – 80 КТ грудной клетки с верифицированной патологией преимущественно с типичными паттернами: «типичный рак легкого» (n = 50), «не рак легкого» (n = 30).

Таблица 5 – Результаты анализа тестирующих выборок (группы А, Б) пятью независимыми врачами-рентгенологами

Специа-лист	ИП		ЛП		ИО		ЛО		ВСЕГО	
	гр. А	гр. Б	гр. А	гр. Б	гр. А	гр. Б	гр. А	гр. Б	гр. А	гр. Б
Врач 1	34	48	23	2	13	28	6	2	76	80
Врач 2	35	48	18	4	18	26	5	2	76	80
Врач 3	26	45	23	9	13	21	14	5	76	80
Врач 4	25	47	7	5	29	25	15	3	76	80
Врач 5	40	50	29	3	7	27	0	0	76	80

Примечание: ИП – истинно положительные ответы, ЛП – ложноположительные ответы, ИО – истинно отрицательные ответы, ЛО – ложноотрицательные ответы

Рассчитаны показатели информативности для каждого из врачей в соответствии с выборками групп А и Б (Таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Показатели информативности независимых рентгенологов при тестировании ИАСД (группа А, n = 76)

Специалист	Чувствительность	Специфичность	Точность
Врач 1	85,0	36,1	61,8
Врач 2	87,5	50,0	69,7
Врач 3	65,0	36,1	51,3
Врач 4	62,5	80,6	71,1
Врач 5	100,0	19,4	61,8

Таблица 7 – Показатели информативности независимых рентгенологов при тестировании ИАСД (группа Б, n = 80)

Спациалист	Чувствительность	Специфичность	Точность
Врач 1	96,0	93,3	95,0
Врач 2	96,0	86,6	92,5
Врач 3	90,0	70,0	82,5
Врач 4	94,0	86,7	90,0
Врач 5	100,0	90,0	96,3

При сравнении Таблиц 6 и 7 очевидны различия в показателях точности врачей при анализе КТ различной степени сложности. При классической рентгенологической картине диагноз не представляет затруднений. При интерпретации же патологии с нетипичными КТ-паттернами показатели информативности врачей ниже. Далее представлен анализ результатов диагностики врачами для группы трудно интерпретируемых случаев.

Сравнительная Таблица 8 демонстрирует показатели информативности для врачей из групп «опытных» (более 5 лет стажа) и «неопытных» (менее 5 лет стажа).

Таблица 8 – Сравнение показателей информативности групп врачей с различным опытом работы по специальности «рентгенология» для группы А

Специалисты/ критерий p	Чувствительность	Специфичность	Точность
Рентгенологи с опытом работы более 5 лет	92,5	27,8	61,8
Рентгенологи с опытом работы менее 5 лет	71,7	55,6	64,0
p по критерию Манна–Уитни	0,114	0,035	0,400
p по критерию Стьюдента	0,0325	0,022	0,655

Для анализа результатов тестирования были использованы процедуры статистической обработки на основе параметрических (критерии Стьюдента) и непараметрических (критерии Манна–Уитни) критериев статистического анализа. Вычисление соответствующих оценок статистической значимости результатов и выдвигаемых гипотез, а также визуализация полученных результатов анализа осуществлена на языке программирования R в среде R-Studio, который в настоящее время является одним из наиболее популярных языков и используется для проведения статистических и математических расчетов.

Рассмотрим в первую очередь применение непараметрических критериев, что связано с ограниченным объемом приведенных статистических данных, для которых проверку нормальности распределения вероятностей совокупностей достаточно сложно реализовать. Поэтому использовался U-критерий Манна–Уитни, который не требует проверки на нормальность распределения в отличие, например, от t-критерия Стьюдента. Таким образом, для статистического сравнения результатов наблюдений двух независимых выборок использовался U-критерий Манна–Уитни, который применяется для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Следует отметить, что независимость выборок условная. Она в явном виде не проверяется, так как выборки малы, но с точки зрения постановки эксперимента врачи независимо предоставляли свои диагнозы. Критерий является ранговым, поэтому он инвариантен по отношению к любому монотонному преобразованию шкалы измерения. Главное достоинство U-критерия Манна–Уитни заключается в том, что с его помощью можно сравнивать малые выборки объемом от 3 наблюдений, то есть тест позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками, что как раз и является целью его применения, так как данные существенно ограничены, что следует из соответствующих таблиц.

Поэтому он и использовался для сравнения результатов тестов, представленных в Таблице 8. Сравнивались две группы наблюдений по признакам наличия опыта менее 5 лет и более 5 лет. В анализируемом случае первая выборка – это данные по менее опытным врачам (стаж менее 5 лет). Вторая выборка – это данные по врачам с опытом (более 5 лет). Значения в выборках – это определенная характеристика информативности. При помощи рангового U-критерия Манна–Уитни было выявлено, имеется ли значимое различие в оценках двух групп врачей, или различия являются чисто случайными и объясняются «естественной» дисперсией выбранной характеристики.

Несмотря на тот факт, что критерий Манна–Уитни используется для малых выборок, количество врачей все равно недостаточно. Необходимо, чтобы в

каждой выборке было не менее 3 элементов. Поэтому в работе было предложено также использовать средние значения результатов тестов для каждой группы врачей.

Несмотря на небольшой объем выборки, для более детального статистического анализа был использован параметрический критерий Стьюдента (t-тест) для независимых выборок, который сравнивает средние значения двух выборок и позволяет делать вывод о том, различаются ли они друг от друга статистически или нет. Обычно нулевая гипотеза предполагает, что средние – равны. Основой применения критерия Стьюдента является предположение, что выборки нормально распределены.

Различия показателей для всех критериев считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

1. Сравнение по чувствительности.

U-критерий Манна–Уитни показывает уровень значимости нулевой гипотезы $p = 0,114$, что больше, чем 0,05. Несмотря на внешнее различие значений чувствительности для двух групп врачей, выборки не различаются статистически.

Критерий Стьюдента для независимых выборок дает значение уровня значимости нулевой гипотезы $p = 0,0325$, что говорит о том, что нулевая гипотеза отвергается и выборки различны.

В данном случае критерий Манна–Уитни более грубый, так как является порядковым и при малом количестве врачей в каждой группе относиться к значению уровня значимости по этому критерию следует с осторожностью. В то же время, несмотря на то что нормальное распределение является предположением, использование критерия Стьюдента является оправданным. Его достоверность подтверждается диаграммой размаха для чувствительности (Рисунок 34), из которой следует, что данные между верхним и нижним квартилями распределения не перекрываются, а область перекрытия всех областей незначительна.

2. Сравнение по специфичности.

Критерий Манна–Уитни p = 0,035.

Критерий Стьюдента p = 0,022.

Оба уровня значимости показывают, что нулевая гипотеза отвергается и выборки являются статистически различны.

3. Сравнение по точности.

Критерий Манна–Уитни p = 0,4.

Критерий Стьюдента p = 0,655.

Оба уровня значимости существенно больше 0,05. Поэтому нулевая гипотеза не отвергается, и выборки являются статистически неразличимыми.

Соотношения выборок с точки зрения чувствительности, специфичности и точности также показаны на диаграммах размаха (Рисунок 34). Из диаграмм видно, что только для точности группы полностью являются статистически неразличимыми.

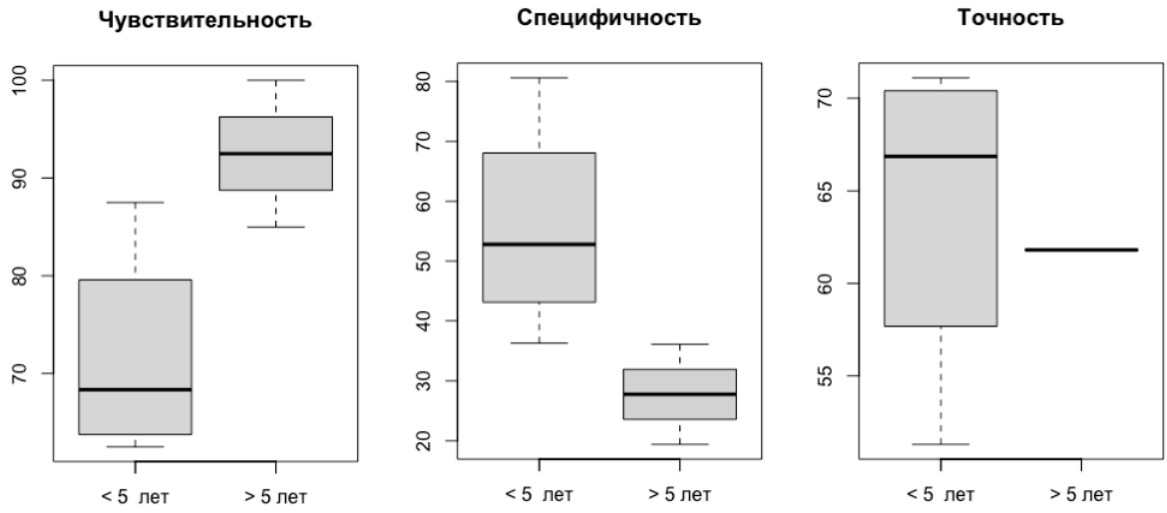


Рисунок 34 – Диаграммы размаха для показателей информативности врачей с опытом более и менее 5 лет

Проанализировано различие в оценках врачей для непосредственных значений ответов, то есть для ИП, ЛО, ИО, ЛП. В Таблице 8 представлены значения уровней значимости в соответствии с критериями Манна–Уитни и Стьюдента для различных ответов в двух группах врачей. Из Таблицы 8 видно, что на такой малой выборке критерий Манна–Уитни дает значения значимости больше 0,05, что свидетельствует о неразличимости двух выборок. Однако

значения ЛП и ИО очень близки к 0,05, и это дает право все-таки говорить, что по этим показателям группы различаются. Более того, критерий Стьюдента демонстрирует различие групп для ЛП, ИО и ЛО за исключением ИП. Обе группы практически не отличались при предоставлении истинно положительных ответов.

Таблица 9 – Значения уровня значимости различия ответов врачей по тестирующей выборке группы А (трудно интерпретируемые случаи) по двум критериям

Статистический метод	ИП	ЛП	ИО	ЛО
Критерий Манна–Уитни	0,114	0,057	0,057	0,071
Критерий Стьюдента	0,076	0,048	0,037	0,014

Тем не менее на диаграммах размаха явно видно различие между группами (Рисунок 35). Но вследствие малости выборок, критерии значимости статистических гипотез не всегда поддерживают эти различия.

В целом показатели информативности врачей для тестирующей выборки группы А соответствуют следующим значениям: чувствительность – 70,2%, специфичность – 44,4%, точность – 63,2%.

Таким образом, из вышесказанного следует, что на результат влияет набор данных в тестовой выборке, когда в нее включаются случаи с нетипичной визуализационной картиной. Кроме того, врачи были лишены возможности оценивать полный набор сведений о больном: анамнез, жалобы и клинические проявления заболевания, а также пол, возраст, стаж курения и т. д. Далее следует описание тестирования ИАСД относительно способности к дифференциальной диагностике различных очаговых образований.

Применимо к разрабатываемой системе ИИ данный этап тестирования заключался в применении трехканального алгоритма с последующим опреде-

лением показателей информативности системы для каждого канала в отдельности и для всего алгоритма в целом.

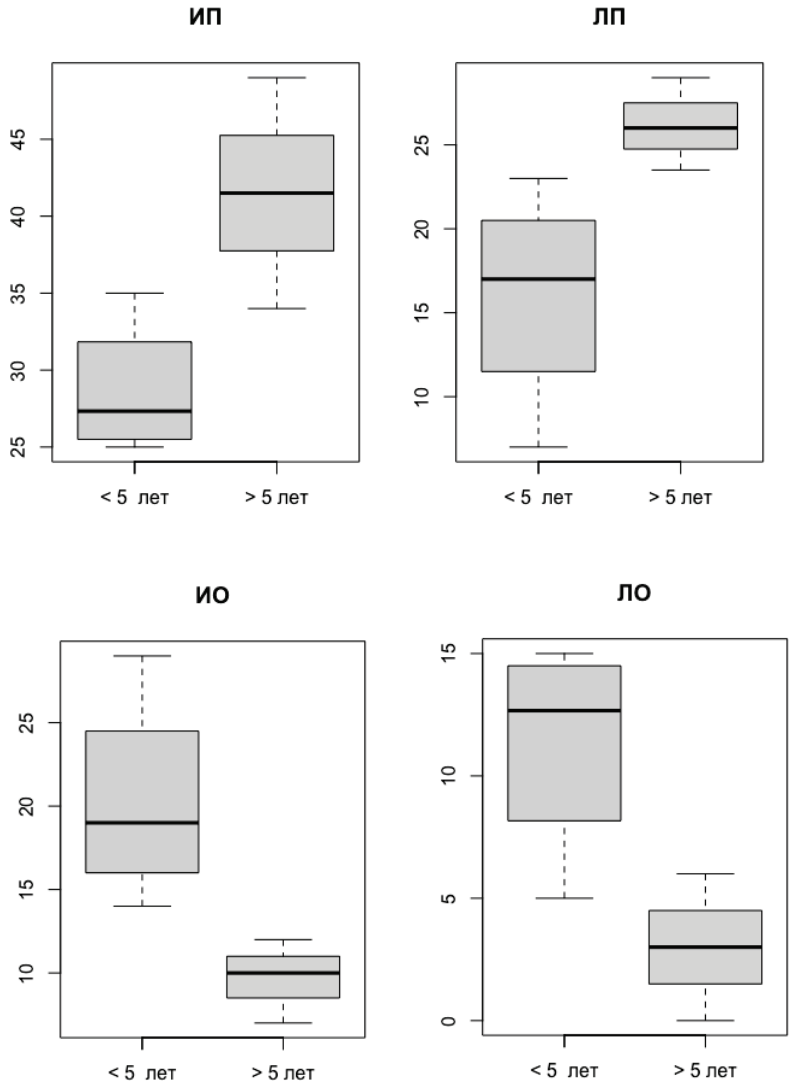


Рисунок 35 – Диаграммы размаха для различных ответов независимых врачей (ИП, ЛО, ИО, ЛП) по выборке пациентов группы А (трудно интерпретируемые случаи)

Общая архитектура представляет собой совокупность инструментов классификации, состоящую из трех каналов, один из которых обычный классификатор, не основанный на нейронной сети, два других канала – две СНС (Уткин Л.В., Крыштапович В.С., Тюльпин В.А., и др. 2019).

Входными данными для первого канала являются гистограммы, соответствующие новообразованиям. Он содержит четыре различных классификатора, которые соответствуют четырем подмножествам новообразований

различного размера (меньше или больше 200 вокселов) и расположения в легком (изолированные, прилегающие к плевре или сосудам). Все четыре классификатора одинаковы, основаны на использовании деревьев решений.

Второй канал использует СНС, обученную на основе пар гистограмм. Поэтому в качестве составляющих нейронных сетей используются полносвязные простые нейронные сети. Третий канал использует СНС, обученную на основе пар 3D-объектов на снимках КТ. Поэтому СНС использует сверточные нейронные сети.

Трехканальная архитектура системы на этапе обучения приведена на Рисунке 13. На этапе тестирования при обследовании нового пациента, «подозрительный» объект выделяется на выходе системы сегментации, как показано на Рисунке 36. Сегментированный объект далее соотносится с одним из четырех подмножеств, определяемых размерами и расположением объекта в легком[4]. Затем объект представляется в виде пяти гистограмм, которые подаются на вход одного из обученных глубоких лесов первого канала. Выход классификатора (в рамках представляемой к защите работы) – вероятности того, что анализируемый объект является или не является РЛ. В общем случае результат классификации – вероятности тех критериев, которые изначально заложены при формировании БД, например если система обучена на БД с метками классов «черное» и «белое», то выход классификатора не может быть «желтое». При формировании обучающей БД LIRA метки классов были «типичный рак», «нетипичный рак», «не рак». Вероятности выходов «типичный рак» и «нетипичный рак» объединяются на выходе классификатора, несмотря на то что при обучении системы веса данных из этих подгрупп различны.

Во втором и третьем каналах используются два представления «подозрительного» объекта: 3D-изображение и пять гистограмм. Соответствующий вектор признаков, обозначаемый как X, подается на вход первой нейронной сети первой обученной СНС. Второй вектор X_i подается на вход второй нейронной сети. Он

[4] Разделение выполнено разработчиком для удобства обработки данных, клинического и диагностического значения не имеет, поэтому подробно в диссертации не рассматривается.

выбирается из базы гистограмм различных новообразований, созданной на этапе обучения.

Если СНС показывает, что два вектора X и X_i являются семантически близкими, то принимается предварительное решение о том, что анализируемый объект, соответствующий вектору X, аналогичен с точки зрения диагноза, известному (размеченному) объекту, соответствующему вектору X_i из базы объектов. Иначе выбирается следующий вектор из базы объектов и процедура сравнения повторяется. Семантически близкие векторы определяются, используя условие $d(h,h_i) \le \tau$, где $h = f(X)$ – выход первой нейронной сети СНС; $h_i = f(X_i)$ – выход второй сети, τ – настраиваемый параметр, который определяется для функции потерь при обучении. Если имеются несколько семантически близких векторов, то они ранжируются в порядке возрастания расстояний $d(h,h_i)$. Первые k векторов выбираются для принятия решения о диагнозе объекта, соответствующего вектору X. Это очень похоже на алгоритм k ближайших соседей, но он реализован в пространстве признаков векторов h_i. Такая же процедура проводится и для третьего канала. Он отличается от второго канала только входными данными для СНС. Изображения новообразований поступают на входы второй СНС, которая состоит из двух сверточных нейронных сетей. Если семантически близкие векторы из общего набора данных не были найдены (все векторы признаков в наборе данных не удовлетворяют условию $d(h,h_i) \le \tau$), то принимается решение о дополнительном обследовании пациента.

Таким образом, сравниваются анализируемые объекты со всеми объектами из БД. Предположим, что t злокачественных образований с индексами $i_1,...,i_t$ и k – t доброкачественных образований с индексами $i_{t+1},...,i_k$ имеют место среди k ближайших образований для анализируемого X. Определим вероятность того, что X соответствует злокачественному образованию, следующим образом (3):

$$p_{\text{malign}}(X) = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{t} d(h, h_{i_j})}{\sum_{j=1}^{k} d(h, h_{i_j})}. \quad (3)$$

Если расстояния между h и представлением h_{i_j} мало, то $p_{\text{malign}}(X)$ становится близким к 1. Если расстояния $d(h, h_{i_j})$, $j = 1,...,k$, одинаковы, то $p_{\text{malign}}(X) = t/k$. Вероятность того, что X соответствует доброкачественному образованию, равна $p_{\text{benign}}(X) = 1 - p_{\text{malign}}(X)$.

В итоге получаем вероятности того, что исследуемый объект является или не является РЛ на выходах трех каналов. Каждому каналу назначается вес w_c, $c = 1, 2, 3$, который может быть вычислен на основе точности классификации каждого канала, например следующим образом (4):

$$w_c = N_{\text{correct}}(c) / N_{\text{test}}. \quad (4)$$

где

$N_{\text{correct}}(c)$ – число правильно классифицированных объектов в канале c;

N_{test} – число примеров для тестирования.

Отсюда получаем нормализованные веса $w_c^* = w_c / (w_1 + w_2 + w_3)$. Объединенные вероятности того, что объект является злокачественным образованием, вычисляются как (5):

$$P_{\text{malign}}(X) = \sum_{c=1}^{3} w_c^* \, p_{\text{malign}}^{(c)}(X). \quad (5)$$

где

$p_{\text{malign}}^{(c)}(X)$ – вероятность того, что объект является злокачественным образованием, для канала c.

Следует отметить, что предлагаемые реализации СНС требуют больших затрат времени для перебора всех примеров из обучающего набора данных (гистограмм и 3D-изображений). Однако реализацию этого процесса можно сделать более эффективной, если параллельно с обучением СНС создавать наборы данных, содержащие представления векторов признаков в новом пространстве на выходе каждой нейронной сети, входящей в СНС, то есть векторов h_i. Тогда процедура тестирования сводится к обычному вычислению расстояний $d(h,h_i)$ и их сравнению. При такой реализации из двух сетей в каждой СНС используется в процессе тестирования только одна сеть для вычисления $h = f(X)$ (Utkin L.V., Meldo, A.A., Kovalev M.S. 2019).

Предлагаемая архитектура системы классификации с использованием СНС делает реальной возможность «объяснимости системы», то есть гипотетически врач может визуально последовательно сравнить новый объект с k наиболее близкими семантически объектами из набора данных и понять, как и почему было принято то или иное решение с использованием моделей МО. Фактически врач действует так же, как и в своей повседневной практике, анализируя КТ нового пациента. Он использует свой опыт, основанный на изучении ранее рассмотренных изображений в руководствах, предыдущей практике и т. д. Эта важная особенность отсутствует в большинстве систем классификации и требует разработки дополнительных средств для решения этой задачи (Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseenko V.M. 2019)

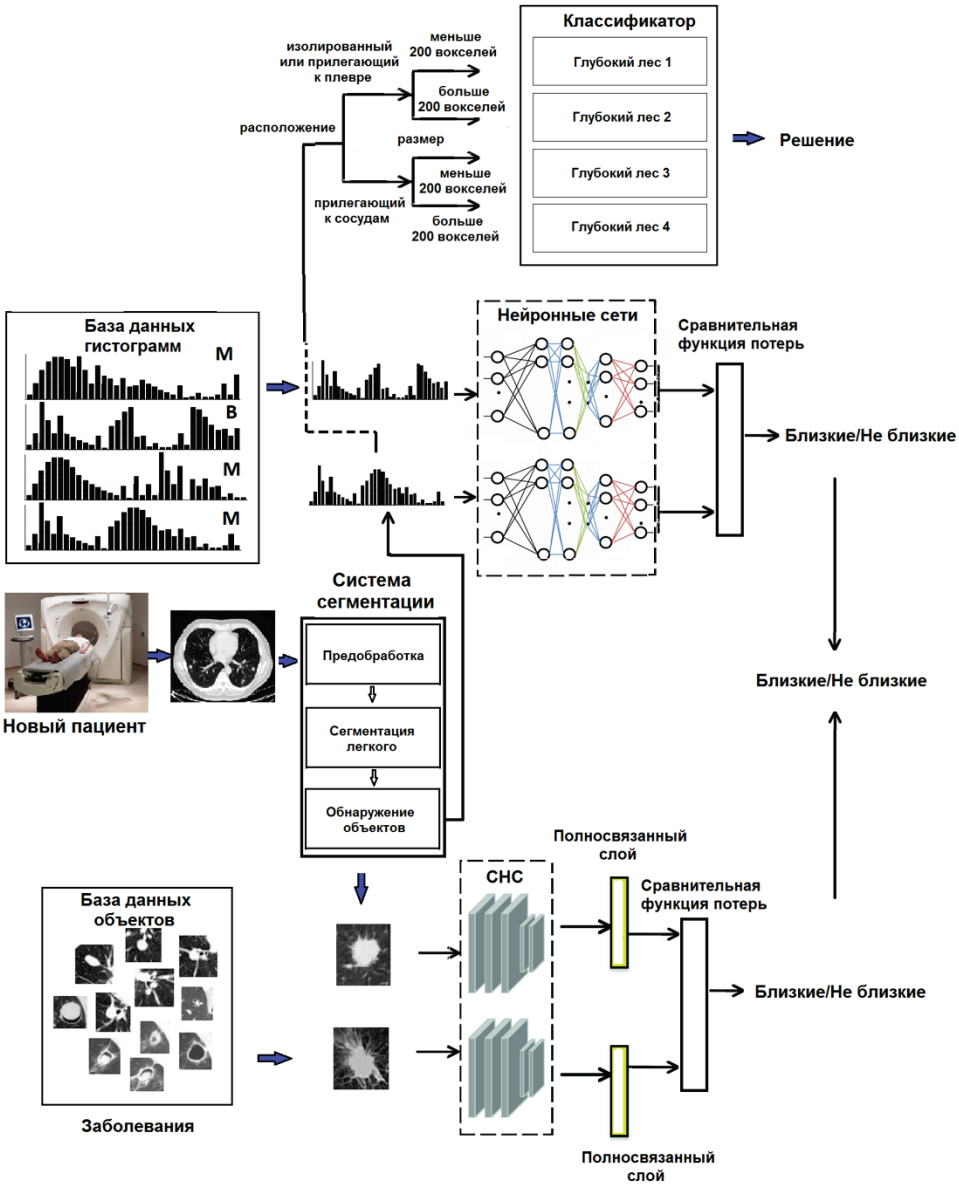


Рисунок 36 – Структура ИАСД на этапе тестирования (Utkin L.V., Konstantinov A.V., Chukanov V.S. 2019)

В процессе обучения ИАСД на пациентах из БД LIRA были получены следующие характеристики системы, начиная с 40 примеров и заканчивая случаем, когда LIRA содержит 196 примеров (характеристики анализировались по мере заполнения БД). Испытания ИАСД проводились на пяти этапах в зависимости от наполняемости БД LIRA, а именно для 40, 76, 120, 160 и 196 примеров. В Таблице 10 представлены результаты вычисления показателей информативности для всех этих случаев.

Таблица 10 – Показатели информативности ИАСД на атипичных примерах и обученной на примерах из БД LIRA в зависимости от количества примеров n для обучения (группа А)

n	Чувствительность	Специфичность	Точность
40	68,3%	14,0%	43,1%
76	70,4%	21,6%	50,6%
120	80,6%	38,4%	60,8%
160	89,9%	55,2%	70,2%
196	93,1%	62,3%	76,1%

Для анализа результатов тестирования и их сравнения с результатами врачей были снова использованы процедуры статистической обработки на основе параметрического критерия Стьюдента. В отличие от предыдущих экспериментов, здесь необходимо анализировать одновыборочный эксперимент, когда выборка результатов тестирования врачей сравнивается с одним из значений показателя информативности ИАСД. Сравнение осуществляется для n = 76.

Одновыборочный t-критерий Стьюдента служит для проверки нулевой гипотезы о равенстве среднего значения показателя информативности группы врачей со результатом по тому же показателю информативности ИАСД. Например, выборку значений чувствительности (85,0; 87,5; 65,0; 62,5; 100) из Таблицы 4, получаемых врачами, которые анализировали n = 76 пациентов, сравниваем с тем же показателем чувствительности 70,4, получаемым ИАСД (Таблица 9). Применение критерия Стьюдента дает уровень значимости нулевой гипотезы p = 0,248, что больше, чем 0,05.

Аналогичным образом были исследованы и другие показатели, что показано в Таблице 10. В Таблице 11 приведены значения уровня значимости нулевой гипотезы, когда ИАСД была обучена на 120, 160 и 196 примерах с нетипичными КТ-паттернами. Из Таблицы 10 видно, что только для точности при n = 196 уровень значимости нулевой гипотезы меньше 0,05. Тем не менее из диаграмм размаха на Рисунках 37, 38, 39 видно, что при увеличении размера выборки происходит значительное увеличение показателей информативности ИАСД по

отношению к врачам. Особенно это четко проявляется на диаграммах рассеяния для специфичности и точности. Однако статистически значимым на той группе врачей, которая использовалась, это увеличение не является.

Отсюда можно сделать вывод, что обучение ИАСД на большем количестве данных по атипичным случаям делает ее диагностическую способность сопоставимой с группой врачей. Однако отсутствие статистически значимого различия не позволяет говорить об использовании ИАСД без врача.

Таблица 11 – Значения уровня значимости нулевой гипотезы по критерию Стьюдента в зависимости от количества примеров n для обучения (группа А)

n	Чувствительность	Специфичность	Точность
76	0,248	0,089	0,023
120	0,936	0,587	0,578
160	0,236	0,353	0,116
196	0,118	0,156	0,021

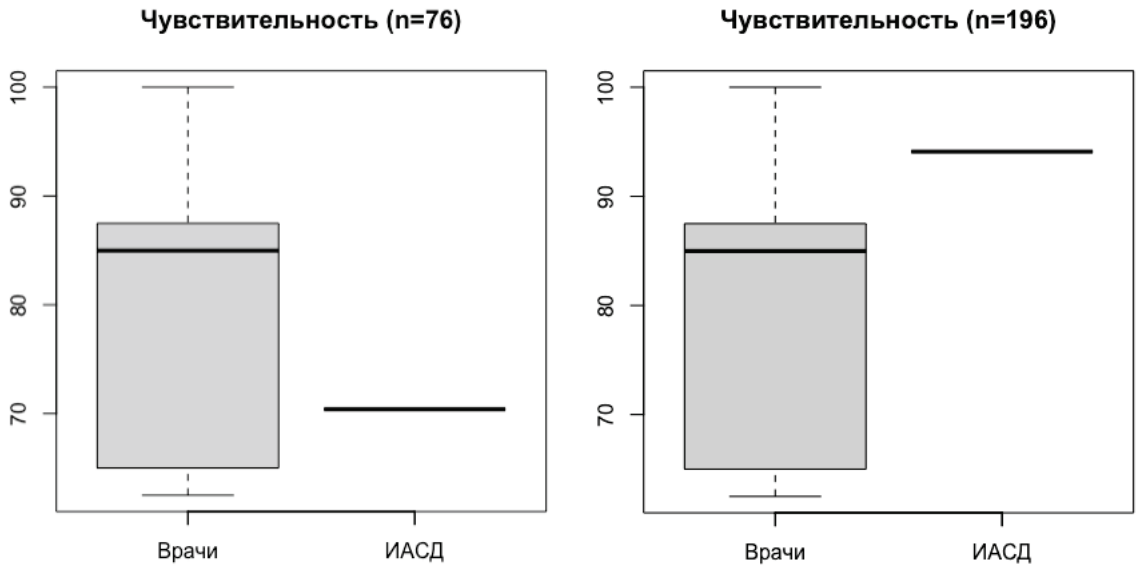


Рисунок 37 – Диаграммы размаха для чувствительности при n = 76 и n = 196 в тестирующей выборке группы А

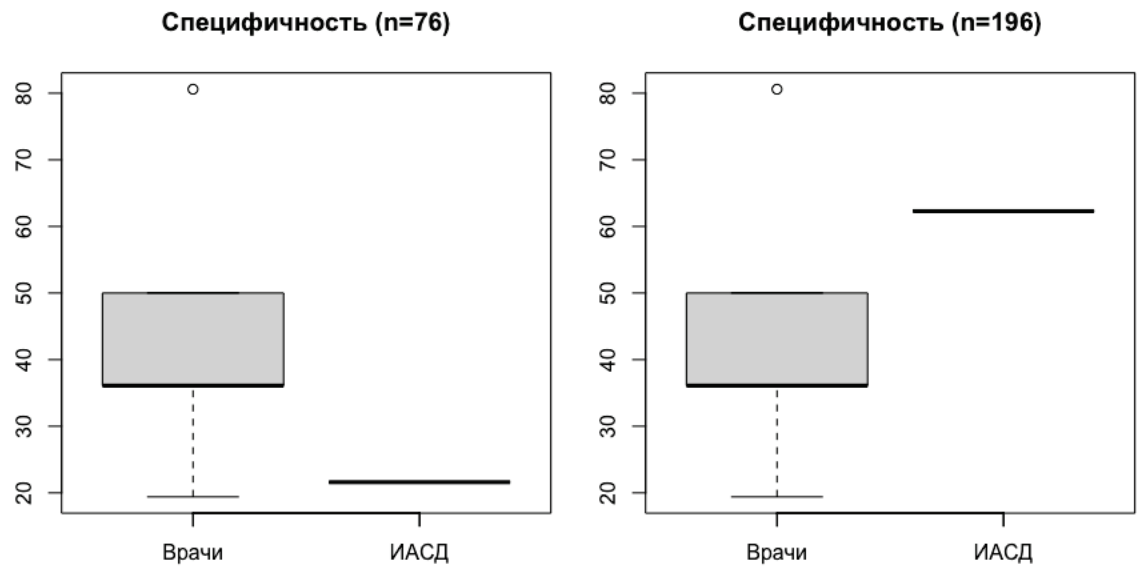


Рисунок 38 – Диаграммы размаха для специфичности при n = 76 и n = 196 в тестирующей выборке группы А

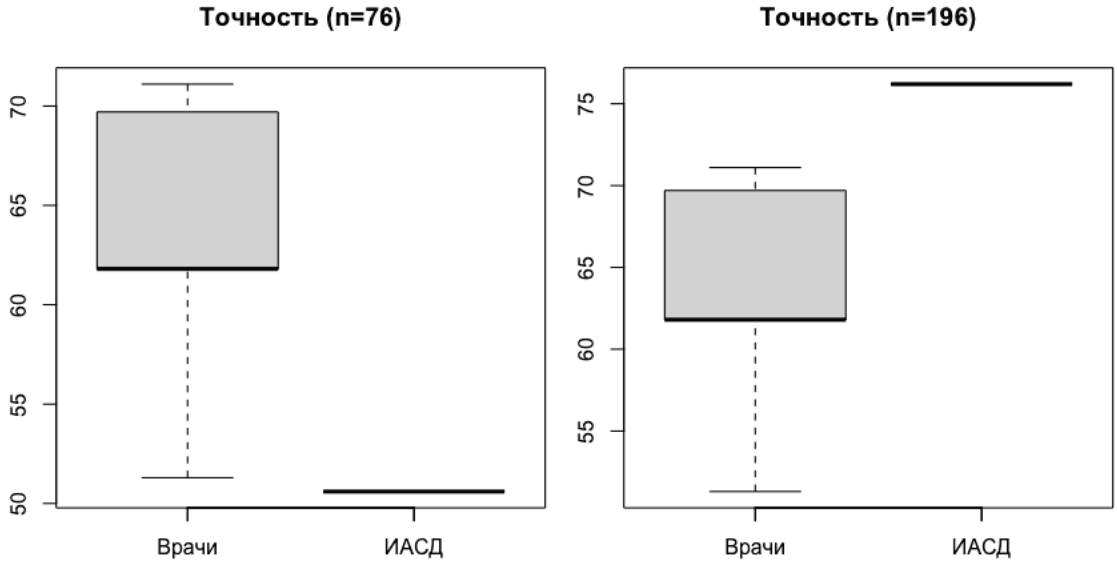


Рисунок 39 – Диаграммы размаха для точности при n = 76 и n = 196 в тестирующей выборке группы А

На Рисунке 40 представлен анализ только врачей с опытом до 5 лет при сравнении с ИАСД, обученной на 196 пациентах. Значения уровня значимости для чувствительности, специфичности и точности p равны 0,114; 0,659; 0,199 соответственно. Несмотря на то, что значения уровня значимости все равно не достигают значения 0,05, видно существенное различие между диаграммами с участием опытных врачей и только врачей с опытом до 5 лет.

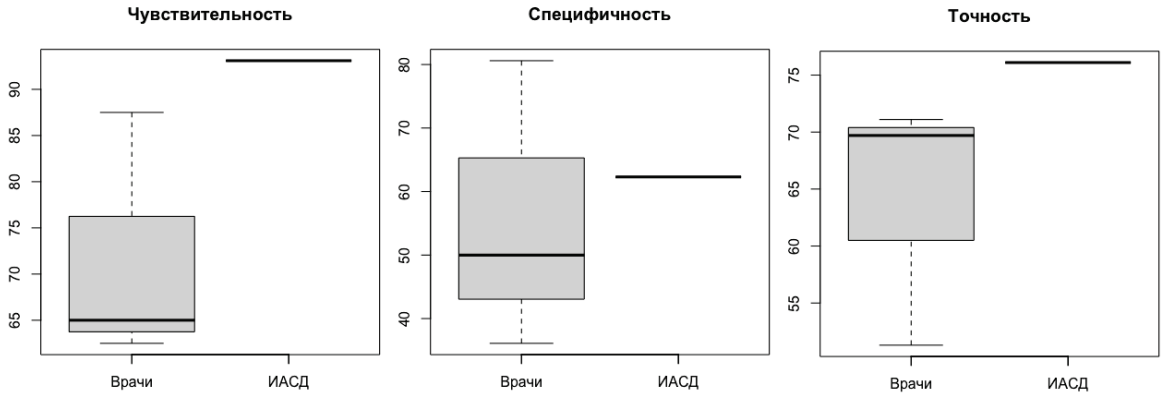


Рисунок 40 – Диаграммы размаха для точности при n = 196 в группе А и при ответах врачей с опытом до 5 лет

Аналогичные исследования были проведены и для тестирующей выборки группы Б, полученной на данных n = 80 пациентов. Показатели информативности врачей для этой группы представлены в Таблице 12. В этом случае, ИАСД тестировалась на всех 80 пациентах. Результаты тестирования и соответствующие значения уровня значимости нулевой гипотезы при сравнении с врачами показаны в Таблице 12. Из Таблицы видно, что все уровни значимости не превышают 0,05. Отсюда следует, что нет статистически значимого различия между ИАСД и врачами. Нельзя однозначно сказать, что ИАСД лучше или хуже с точки зрения диагностики. Интересно также проанализировать только врачей с опытом до 5 лет. Несмотря на то, что значения уровня значимости стали существенно ниже, они не достигают значения 0,05. Однако наглядно видно из диаграмм размаха на Рисунках 41 и 42, что соотношение показателей информативности в пользу врачей существенно смещается в пользу ИАСД при анализе врачей с опытом до 5 лет. Это сравнение дает возможность рассматривать ИАСД на уровне неопытного врача при анализе данных группы Б.

Таблица 12 – Показатели информативности ИАСД на n = 80 примерах тестирующей выборки группы Б и соответствующие значения уровня значимости нулевой гипотезы при сравнении с группой врачей

Статистический показатель	Чувствительность	Специфичность	Точность
Показатель по критерию Стьюдента	95,4%	83,6%	91,3%
Уровень значимости p для всех врачей	0,908	0,6911	0,987
Уровень значимости p для врачей с опытом до 5 лет	0,362	0,696	0.427

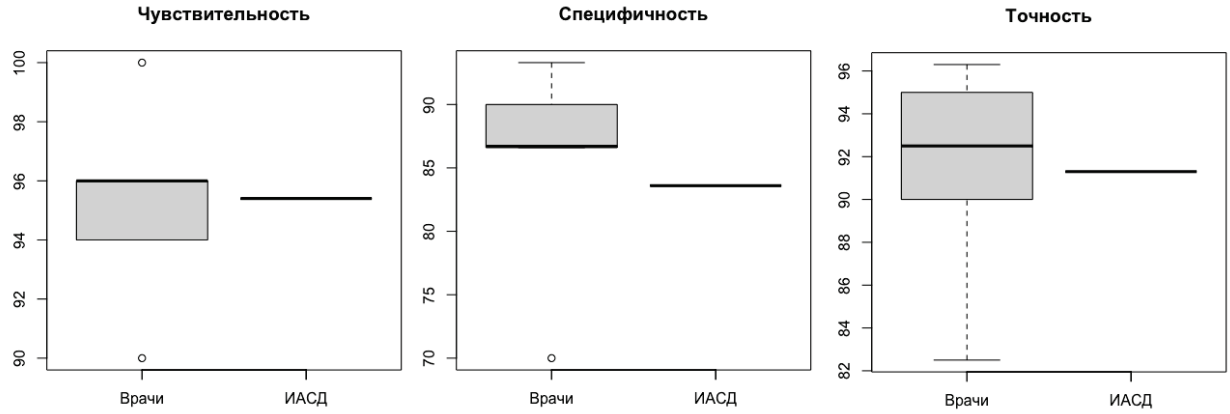


Рисунок 41 – Диаграммы размаха для чувствительности, специфичности и точности для сравнения пятерых врачей и ИАСД при тестировании данных из группы Б

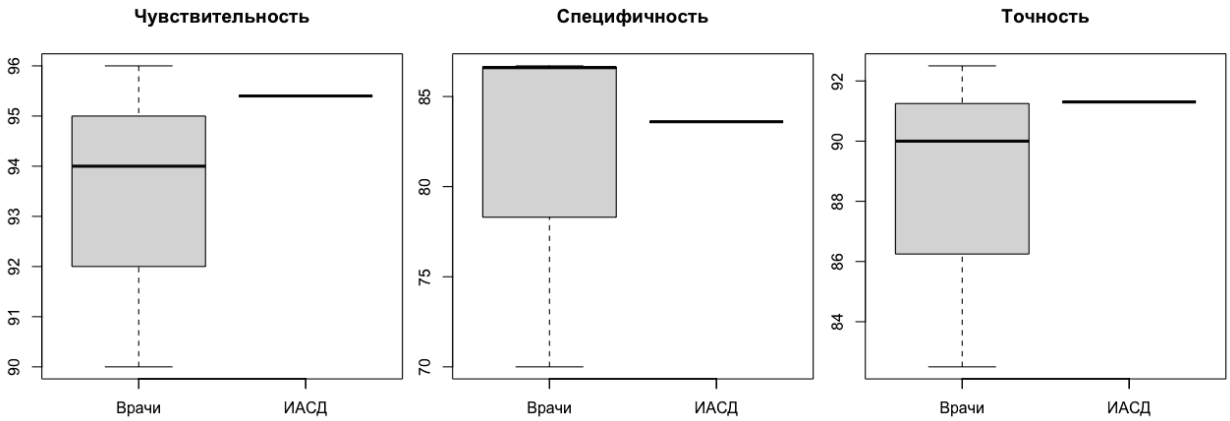


Рисунок 42 – Диаграммы размаха для чувствительности, специфичности и точности для сравнения врачей с меньшим опытом (до 5 лет) и ИАСД при тестировании данных группы Б

Результаты тестирования ИАСД для группы А показаны в Таблице 13 и для группы Б в Таблице 14.

Таблица 13 – Результаты анализа ИАСД по тестирующей выборке группы А

Количество примеров в обучающей выборке	ИП	ЛП	ИО	ЛО	ВСЕГО
76	32	24	7	13	76
196	81	41	68	6	196

Таблица 14 – Результаты анализа ИАСД по тестирующей выборке группы Б

Количество примеров в обучающей выборке	ИП	ЛП	ИО	ЛО	ВСЕГО
80	48	5	25	2	80

Далее проведены исследования каждого канала ИАСД после обучения на 196 пациентах из группы А.

Предварительно в результате кросс-валидации определяются веса каналов в зависимости от их способности правильно диагностировать тестовые данные. По результатам тестирования получены следующие веса каналов: $w1 = 0{,}11$; $w2 = 0{,}63$; $w3 = 0{,}26$. Из полученных весов видно, что первый канал, основанный на использовании глубоких лесов и гистограмм в качестве входных данных, имеет наименьший вес. Это связано с тем, что глубокие леса недостаточно эффективно классифицируют атипичные случаи, выборка которых достаточно мала для обучения. Два других канала основаны на использовании сиамских сетей. Они продемонстрировали несравнимо лучшие результаты. В то же время, третий канал, использующий сегментированные 3D-образования и построенный

на сверточных нейронных сетях, показал худшие результаты по сравнению с сиамскими сетями, использующими гистограммы. Это связано с недостаточностью объема обучающей выборки для обучения сложных нейронных сетей, требуемых для классификации трехмерных изображений. Вес второго канала оказался самый высокий, что позволило достичь значительных показателей информативности ИАСД в целом.

В Таблице 15 показаны характеристики информативности каждого канала и всей системы в целом с учетом полученных весов.

Таблица 15 – Характеристики информативности каналов ИАСД и системы в целом (группа А, n = 196)

Каналы ИАСД	Вес	Чувствительность	Специфичность	Точность
Канал 1	0,11	0,89	0,57	0,701
Канал 2	0,63	0,94	0,64	0,78
Канал 3	0,26	0,924	0,604	0,74
ИАСД	1,0	0,930	0,623	0,761

При рассмотрении типичных случаев из группы Б были получены в результате кросс-валидации другие веса каналов. По результатам тестирования получены следующие веса каналов: w1 = 0,34; w2 = 0,4; w3 = 0,26. Как видно из полученных весов, соотношение их – примерно, как и в предыдущем эксперименте, когда рассматривались атипичные случаи. Однако веса теперь более равномерно распределены по каналам. Это связано с тем, что все классификаторы обучены на достаточно большом объеме данных. В Таблице 16 показаны характеристики информативности каждого канала и всей системы в целом с учетом полученных весов для тестирующей выборки группы Б.

Таблица 16 – Характеристики информативности каналов ИАСД и системы в целом (группа Б, n = 80)

Каналы ИАСД	Вес	Чувствительность	Специфичность	Точность
Канал 1	0,34	0, 958	0,843	0,926
Канал 2	0,40	0,96	0,839	0,912
Канал 3	0,26	0,94	0,821	0,898
ИАСД	1,0	0,930	0,836	0,913

Здесь возникает вопрос, какие веса каналов брать в общем случае в режиме эксплуатации системы, когда априори нет информации, какой случай анализируется – атипичный или типичный. В этом случае предлагается следующая методика определения весов каналов. Пусть a – доля атипичных случаев в практике определенного медицинского учреждения. Тогда итоговый вес канала определяется как w = a × w(атип.) + (1-a) × w(тип.). Так, если, например, доля атипичных случаев 30%, то есть a = 0,3, то итоговый вес равен w = 0,3w(атип.) + 0,7w(тип.). Для рассматриваемых экспериментов получаются веса w1 = 0,271; w2 = 0,469; w3 = 0,26.

Таким образом, исходя из полученных результатов тестирований, следует, что:

1. ИАСД очаговых образований в легких демонстрирует высокую обнаруживающую способность узелков в легочной ткани, однако недостаточную для дифференциальной диагностики и автономного использования системы.

2. Использование СНС в трехканальной модели системы позволяет проводить дифференциальную диагностику очаговых образований в легких с высокой степенью достоверности.

3. Показатели информативности в диагностике очагов в легких возрастают при взаимодействии «врач + ИАСД».

4. Показатели информативности ИАСД зависят от настроек системы и от количества примеров в обучающей выборке.

5. Отмечена закономерность в показателях информативности врачей-рентгенологов с различным опытом работы по специальности, заключающаяся в том, что точность диагностики в группе случаев с нетипичными паттернами достоверно не различается.

ГЛАВА 5. СЕТЕВАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКУ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Наибольшее количество используемых и описанных в литературе систем ИАСД в медицине интегрированы в те или иные модальности лучевой диагностики. Вместе с тем, очевидно, что использование системы независимо от имеющегося оборудования имеет бесспорные экономические и организационные преимущества. Представляемая в диссертационной работе ИАСД не интегрирована в единицы медицинского оборудования, может быть использована независимо от набора техники, которой располагает медицинское учреждение. В данной главе представлен подход для использования системы в интернет-пространстве, а именно формирование интернет-платформы для применения ИАСД в практике специализированного учреждения, а также для объединения поставщиков данных (медицинских центров) с целью постоянного улучшения показателей системы, путем увеличения количества данных в обучающей выборке. Организация предлагаемой платформы позволяет быстро и легко работать с обучающими наборами данных, а также запрашивать результаты автоматизированного интеллектуального анализа. Платформа названа Doctor AIzimov, аналогично с представляемой в диссертации ИАСД. Название – это интегрирование аббревиатуры AI (artificial intelligence) и имени известного писателя-фантаста Айзека Азимова, который является автором трех законов робототехники (Lukashin A., Ilyashenko A.,Utkin L. 2019).

5.1. Общая архитектура сетевой платформы

Платформа Dr. AIzimov включает в себя следующие системы:

1. Основная система, которая развернута в инфраструктуре Санкт-Петербургского политехнического университета и отвечает за хранение и

обработку данных, предоставление услуг и приложений конечным пользователям (Рисунок 43).

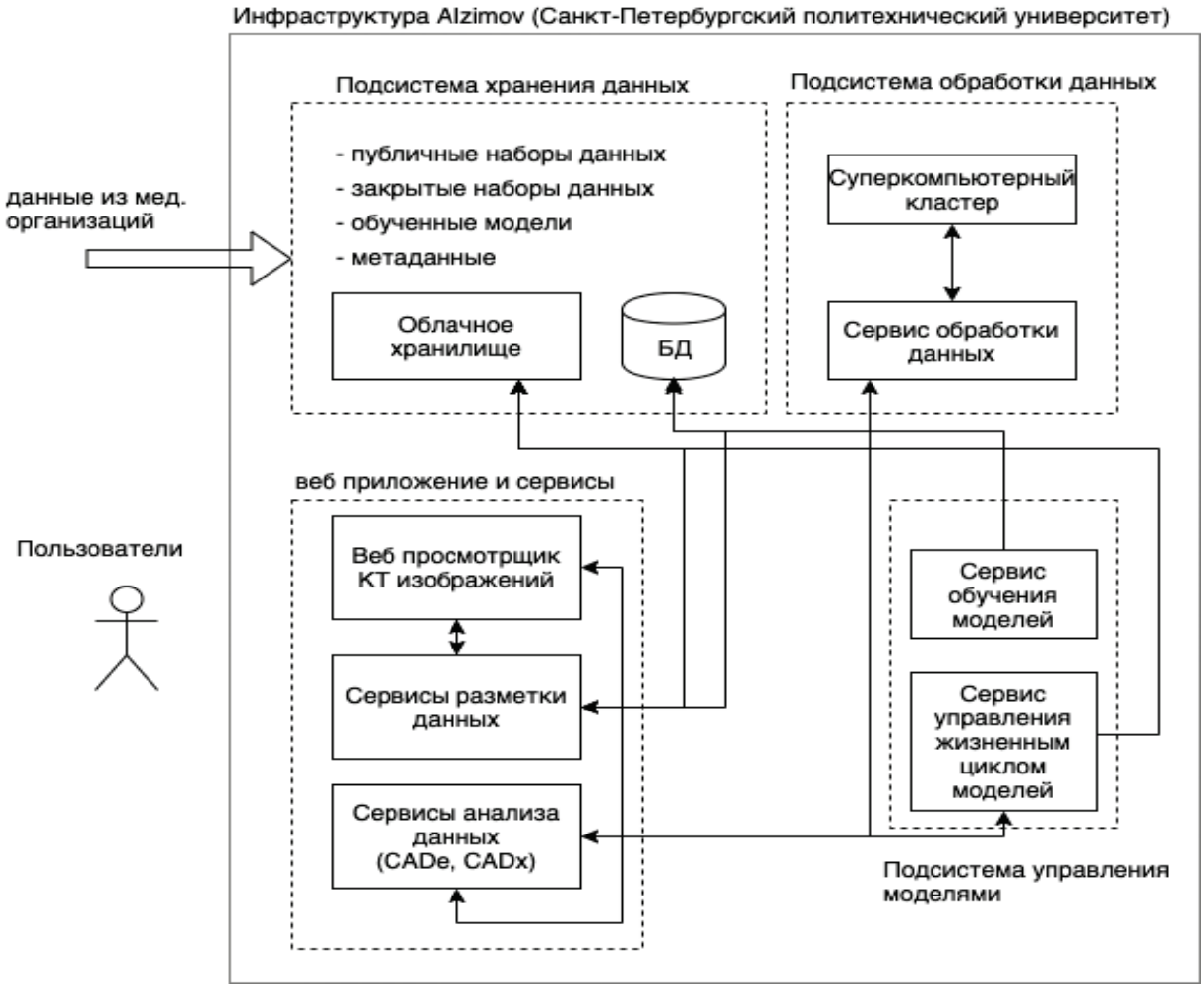


Рисунок 43 – Архитектура основной системы платформы Dr. AIzimov

Основная система состоит из следующих подсистем:

А. Подсистема хранения данных.

Подсистема хранения данных состоит из файлового хранилища с облачной архитектурой и реляционной БД. Облачное хранилище используется для хранения больших файлов, таких как серии КТ и файлы с размеченной патологией в организованной структуре папок. Реляционная БД используется для хранения метаданных, учетных записей пользователей, связей между файлами данных и т. д. Для обеспечения легкого доступа к данным для хранения файлов используется сервис owncloud.

Б. Подсистема обработки данных.

Подсистема обработки данных включает в себя сервис, который связан с кластером Tornado – одним из суперкомпьютеров, расположенных в Санкт-Петербургском суперкомпьютерном центре СПбПУ. Tornado предоставляет вычислительные узлы на базе x86_64 с процессорами Intel Xeon E5 2697 v3 (28 ядер, 56 аппаратных потоков) и 64 ГБ оперативной памяти и графическими процессорами Nvidia Tesla. Всего в кластере насчитывается 612 калькуляторов такого типа производительностью более 1 петафлопса. Суперкомпьютерные системы подключены к одному сетевому хранилищу, доступ к которому осуществляется через планировщика задач SLURM (Simple Linux Universal Resource Manager). Использование данного планировщика с открытым исходным кодом позволяет разрабатывать программные средства для управления задачами и распределять их по вычислительным узлам в соответствии с заданными характеристиками. Для выполнения задач на одном или нескольких узлах суперкомпьютера необходимо загрузить данные томографии. Для этого по защищенному соединению набор изображений загружается на сервер, а затем задача с загруженными данными ставится в очередь на выполнение. Для организации работы очереди также используется планировщик задач SLURM. Серверная часть приложения периодически опрашивает планировщик заданий и определяет момент времени, когда результаты готовы и могут быть загружены для дальнейшего использования (Рисунок 44).

Использование суперкомпьютера позволяет выполнять множество задач параллельно и обрабатывать данные с нескольких томографов одновременно с использованием многоядерных процессоров и графических ускорителей. Обработка данных организована анонимно, при этом конфиденциальность пациентов и их данных не нарушается, а передача данных осуществляется с использованием шифрования и защищенных протоколов передачи данных.

Рисунок 44 – Алгоритм первичной обработки данных на суперкомпьютере «Торнадо»

B. Веб-приложения и сервисы.

Данная подсистема содержит сервисы для пользователей платформы. Она включает в себя службы приема, просмотра, обработки данных. Для оптимизации организации всех этапов процесса работы с данными система обработки MAIA была реализована через веб-приложение и усовершенствована. Этот инструмент позволяет врачу открыть, просматривать изображения, маркировать патологию для создания обучающих выборок, аннотировать данные в соответствии с установленными метками классов, отправлять данные в глобальное хранилище данных через сервер AIzimov. Усовершенствованная программа MAIA повторяет хорошо известные для медицинского персонала приложения для просмотра снимков в формате DICOM. Интерфейс программы показан на Рисунке 45. Для маркировки патологии в приложении MPR пользователь может изменять ширину окна, увеличивать или уменьшать изображение и маркировать изображение с помощью прямоугольных областей. При этом на экране появляется информация об объеме и средней плотности выделенной области. Затем пользователь может сохранить отмеченную область с параметрами узелка сообразно меткам классов, комментариями, дополнительными сведениями. Список всех найденных образований отображается внизу страницы в виде таблицы с возможностью выбора и поиска. Используя React с JavaScript и адаптивным макетом, клиентское

приложение адаптировано для использования на мобильных устройствах, то есть врач может использовать его с планшета и мобильного телефона.

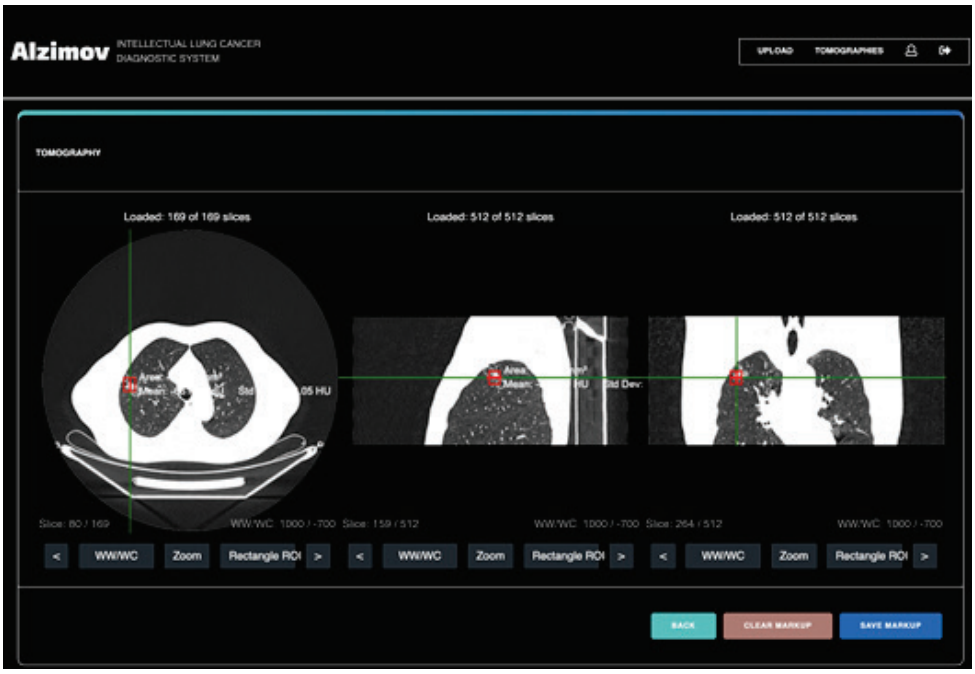


Рисунок 45 – Скриншот интерфейса программы MAIA, реализованной через веб-приложение Dr. AIzimov

Существует также отдельная папка для обученных моделей, каждая из которых имеет следующие метаданные: на каком наборе данных она была обучена, на каком наборе данных она была протестирована и параметры качества модели. Этот сервис предоставляет процессы интеллектуальной диагностики РЛ.

Таким образом, клиентское приложение позволяет просматривать КТ, размечать патологию и запрашивать результат диагностики очаговых новообразований. Для разработки клиентских приложений были использованы язык JavaScript, фреймворк React и библиотека для работы со слайсами Cornerstone.

Система организации Dr. AIzimov в отделении лучевой диагностики

Эта система устанавливается в ОЛД больницы для обеспечения возможности работы с локальной копией данных и загрузки новых снимков в

основную систему. В ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» установлена первая система, архитектура которой показана на Рисунке 46.

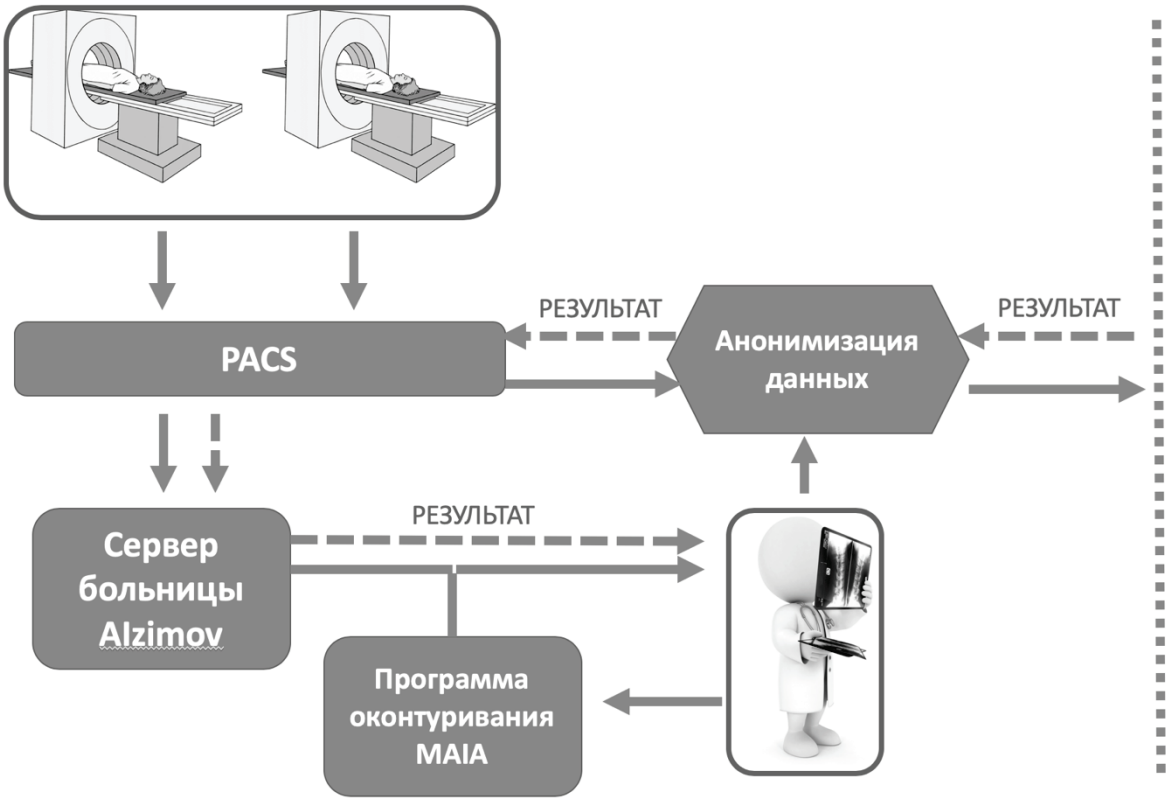


Рисунок 46 – Схема архитектуры, установленной в ОЛД Санкт-Петербургского онкоцентра

Архитектура, изображенная на Рисунке 46, является прототипом систем, которые можно устанавливать в любых больницах. Платформа интегрирована с PACS больницы.

1. Получение КТ из PACS-системы и сохранение на сервере платформы, установленном в периметре ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)».

2. Анонимизация снимка КТ – удаление всех персональных данных пациента из метаданных КТ. За периметр ЛПУ отправляются данные КТ с присвоенным уникальным идентификатором без какой-либо информации о пациенте. Анонимизированные результаты обработки сохраняются в БД LIRA (http://lira.neurotech.spbstu.ru).

3. Передача через облачное хранилище снимка КТ на сервер, установленный в периметре СПбПУ.

4. Запуск процесса обработки на вычислительных системах суперкомпьютерного центра СПбПУ.

5. Сохранение результатов обработке в облачном хранилище.

6. Получение результатов на сервере, установленном в периметре ЛПУ.

После передачи результатов обработки в ЛПУ врач на своем рабочем месте может посмотреть на результаты обработки, сравнить с собственной диагностикой и при необходимости отправить скорректированные результаты в БД облачной платформы.

При поступлении новой КТ с компьютерного томографа она автоматически поступает на локальный сервер Dr. AIzimov. Сервер предназначен для хранения промежуточных данных исследуемых выборок КТ пациентов до верификации патологии, работы по разметке патологии, формированию и хранению обучающей выборки после разметки и верификации, для анонимизации и отправки данных для МО.

Для интеграции нескольких больниц в консорциум поставщиков данных и пользователей AIzimov предложена следующая классификация типов совместной работы:

1. Полная интеграция для поставщиков данных (вариант, используемый в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)»). Данный вид интеграции предполагает полную настройку сервисов AIzimov на стороне партнера. Он включает в себя сервер AIzimov, синхронизацию с облачным хранилищем, программное обеспечение MAIA. Он также включает в себя полный доступ к веб-приложению. Эта настройка в основном требуется для организации, которая собирает и обрабатывает данные для их дальнейшей доставки в наборы данных AIzimov. Врач работает в локальной инфраструктуре и отправляет готовые данные на платформу, а также запрашивают результаты диагностического алгоритма при интерпретации новых снимков.

2. Удаленная работа с данными. Этот тип интеграции включает доступ к веб-приложениям и доступ к облачному хранилищу для работы с локальными

копиями данных. Этот тип настройки полезен, когда организация-поставщик данных находится в другом регионе или стране.

3. Удаленная работа с компьютерной томографией: запуск диагностики и тестирования рака. Этот тип интеграции предназначен для использования, когда требуется только удаленное тестирование данных. Это позволяет запускать процессы интеллектуальной диагностики на КТ-изображениях и просматривать результаты. Для этого требуется только настроить новые учетные записи и ограничения доступа в веб-приложении

5.2. Обеспечение безопасности персональных данных

Одна из задач – обеспечение безопасности при использовании платформы, алгоритмов и сервисов AIzimov. С одной стороны, доступ к наборам данных должен быть ограничен, а с другой стороны – должен быть способ быстрого обмена данными между различными сторонами для упрощения сотрудничества. Способ обеспечения безопасности и структура хранения данных в облаке показаны на Рисунке 47.

Структура хранилища позволяет организациям работать независимо друг от друга над собственными наборами данных, которые являются закрытыми для других участников консорциума. После завершения работы с сетами КТ и анонимизации данные могут быть использованы для пополнения БД LIRA в открытом доступе.

Такой подход позволяет работать со всеми данными любым пользователям, например, для перекрестной проверки аннотированных КТ, для научных архивов, обучающих программ для врачей и т. д. (Muliukha, V., Lukashin, A., Utkin, L. 2020)

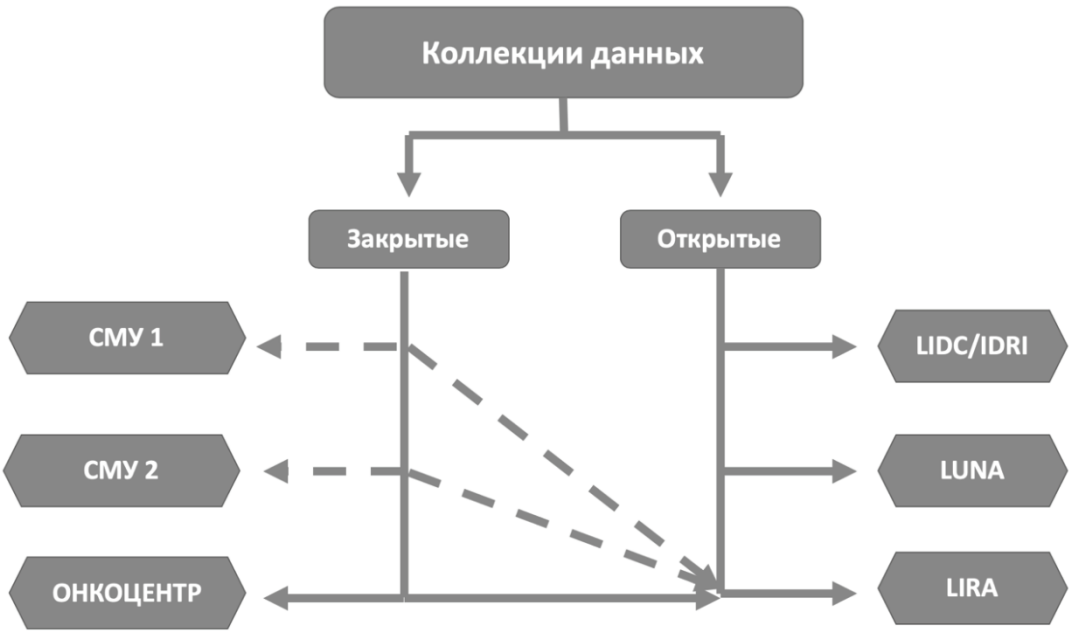


Рисунок 47 – Структура облачного хранилища AIzimov

Медицинские данные требуют особого внимания. Согласно действующему законодательству, данные пациентов медицинских учреждений относятся к персональным данным и требуют соответствующей защиты. С развитием интеллектуальных методов диагностики и созданием публичных БД со снимками пациентов анонимизация становится крайне актуальной задачей. Открываемые для общественности данные о результатах диагностики должны быть анонимизированы, то есть эти данные не должны содержать любую информацию о пациенте, которая может прямо или косвенно его идентифицировать. К персональным данным относятся ФИО пациента, дата рождения, место жительства, возраст, пол и прочие сведения, содержащиеся в личной документации. Врач имеет доступ к данной информации, находясь в пределах больницы. Вместе с тем выход такой информации за пределы медицинского учреждения ведет к нарушению действующего законодательства и строгим мерам по отношению к юридическим и физическим лицам, допустившим раскрытие персональных данных. Поэтому наборы медицинских данных, подлежащие опубликованию, должны быть тщательно анонимизированы и неоднократно проверяться. В снимках КТ или МРТ, которые представлены файлами в формате DICOM, персональная информация может содержаться в самих файлах. При

формировании БД LIRA информация в DICOM-файлах удалялась ручным способом (врачом с помощью программы DICOMcleaner) Этот способ является рискованным – при повторении набора операций над большим количеством файлов можно непреднамеренно ошибиться или пропустить файл, что приведет к опубликованию персональной информации. Поэтому способ автоматической анонимизации является дополнением для минимизации вероятности ошибки при построении публичных БД. Общая концепция анонимизации снимков пациентов базируется на следующих принципах:

1. Ручная анонимизация в пределах медицинского учреждения.

2. Автоматическая анонимизация при передаче данных за пределы больницы (Рисунок 46).

3. Проверка данных, размещенных в открытом хранилище, на наличие персональных данных в них. Осуществляется путем сканирования с помощью отдельной программы с периодичностью не реже, чем происходит пополнение БД.

Вышеприведенные меры позволяют избежать нежелательных ситуаций и обеспечивают выполнение законодательства в области персональных данных и применимы как в России, так в Европе и США.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ ВНЕДРЕНИЯ ИАСД В СТРУКТУРУ ОТДЕЛЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Материал данной главы посвящен анализу ИАСД с точки зрения критериев инновационности. Данный материал включен в работу на основании того, что при наличии набора критериев, которые могут определять тот или иной научный продукт как инновацию, его интеграция в практическую деятельность представляется более гибкой.

Свойства продуктовой инновации ИАСД заключаются в значительном усовершенствовании технических характеристик, во встроенном программном обеспечении, в актуальности для пользователя (врача) и потребителя (пациента). Способ предоставления диагностической услуги с использованием ИАСД в качестве продуктовой инновации является усовершенствованным (быстрота, эффективность, доверие). Эти качества достигаются такими свойствами, как скорость принятия решения, повышение точности за счет уменьшения влияния «человеческого фактора» на результат, увеличение степени доверия пациентов. Так как качество медицинской услуги напрямую зависит от таких понятий, как своевременность, точность, безопасность, то улучшение характеристик диагностики очаговых образований в легких с помощью ИАСД определяется следующими свойствами: ускорение диагностического процесса, уменьшение влияния человеческого фактора на результат, эффективность, экономия ресурсов, увеличение степени доверия пациентов.

Как продукт ИАСД РЛ – это система поддержки принятия решений врача-рентгенолога, обладает новизной с точки зрения использования за неимением аналогов.

Скорость обработки снимка КТ с помощью ИАСД – от 20 секунд (данные полученные с суперкомпьютера «Торнадо») до 42 секунд (процессор i5 с частотой 1,7 Гц). Для измерения скорости принятия решения врачом с помощью хронометража измерялось время от начала просмотра серии сканов грудной клетки до принятия решения о наличии, отсутствии патологии и виде патологии

(к какой группе заболеваний она относится: доброкачественное образование, злокачественное, воспалительный процесс и т. п.). Измерялось время принятия решения шести врачей с опытом работы по специальности от 1 года до 17 лет. Общее количество измерений 80. Не учитывалось время на загрузку снимков на рабочую станцию и на описание. Наибольшее значение времени принятия решения было 2760 секунд, наименьшее – 20 секунд. Среднее время принятия решения составило 208 секунд, медиана – 89 секунд. На Рисунках 48 и 49 отражен диапазон значений времени принятия решения врачами, демонстрирующий так называемые выбросы.

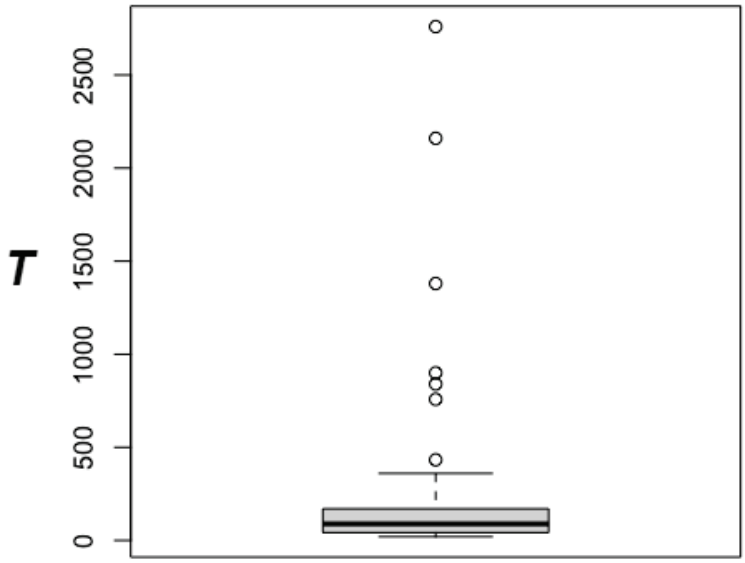


Рисунок 48 – Диаграмма размаха, демонстрирующая выбросы времени принятия решения врачами

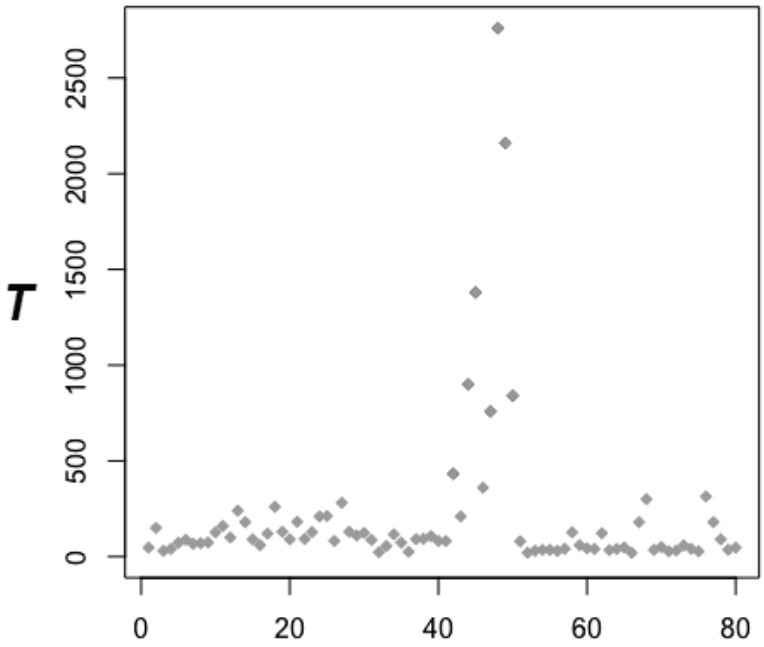


Рисунок 49 – Диаграмма времени принятия решения шестью врачами, графически демонстрирующая выбросы

В Таблице 17 показаны значения времени принятия решения врачами с выбросами и без них.

Таблица 17 – Средние значения времени диагностики врачей с выбросами и без них

Показатель значения времени	Среднее значение (с)	Нижняя граница (с)	Верхняя граница (с)
С выбросами	207,6	113,2	301,8
Без выбросов	101,0	83,1	118,9

Как видно из расчетов Таблицы 17 и диаграмм на Рисунках 48, 49, время принятия решения по наличию и виду патологии в легком врачами-профессионалами в среднем не столь велико, но имеет значительные колебания, что свидетельствует о влиянии «человеческого фактора» (усталость, «сложность для интерпретации», опыт, темперамент и т. д.), а также демонстрирует нестабильность показателей. В то же время работа ИАСД зависит только от качества интернет-связи и компьютерной мощности используемого оборудо-

вания, которой располагает пользователь. В рутинной практике, кроме времени, затрачиваемого на принятие решения, врачу-рентгенологу необходимо время на формирование полного заключения. Учитывая этот факт, интервал времени от начала просмотра снимков до окончания процесса описания может увеличиваться до 1 часа и более. Кроме того, время, затрачиваемое врачом на интерпретацию серий сканов онкологического пациента, в 3–4 раза превышает время проведения самой процедуры КТ. В разделе, посвященном модернизации организационной структуры ОЛД в условиях разработки, внедрения, использования систем ИИ, описан подход к описаниям снимков с использованием структурированных протоколов, которые могут быть использованы как в рутинной практике, предоставляя полную информацию для клиницистов, так и в качестве материала электронной истории болезни, которую разработчики ИАСД могут использовать для улучшения системы без дополнительной обработки. Структурированный протокол описания в СМУ – удобный инструмент, сокращающий время на обработку данных врачом.

Сводная Таблица 18 отражает комплекс улучшенных свойств ИАСД по сравнению с традиционной диагностической услугой в отношении критериев качества медицинской услуги.

Таблица 18 – Оценка эффективности использования ИАСД в соответствии с критериями качества медицинской помощи

Критерий качества	Система ИИ	Специалист
1	2	3
Своевремен-ность	Время обработки данных КТ на процессоре i5 с частотой 1,7 Гц занимает максимум 42 секунды	Среднее время принятия решения при КТ грудной клетки онкологического пациента составляет 208 секунд (3,5 минуты). Плюс нерегулируемое время для оформления протокола.

Продолжение Таблицы 18

1	2	3
«Командная работа»	Использование системы возможно как в качестве первичного анализа, с последующей интерпретацией врачом, так и в качестве проверки заключения врача	Зачастую отсутствует второе мнение
Укрепление образования	Обучение системы на основе большого количества входных данных. В системе Doctor AIzimov используются алгоритмы на основе глубоких лесов, что обладает воспроизводимостью результатов, поэтому врач может укреплять свои знания, изучив алгоритм принятия решения системой	Ограниченное количество специалистов высшей категории, недостаток кадров в регионах, несовершенная система постдипломного образования, отсутствие системы анализа диагностических ошибок
Ресурсы	Нет зависимости от имеющегося в ЛПУ томографа. Корректировка пропускной способности кабинета КТ	Пропускная способность зависит от штатного расписания, при этом время на интерпретацию превышает время самого исследования в 3–4 раза

Таким образом, данный подраздел показывает, что использование ИАСД обеспечивает значительные усовершенствования в технических характеристиках, во встроенном программном обеспечении, в актуальности для пользователя (врача) и потребителя (пациента). Способ предоставления диагностической услуги в качестве продуктовой инновации является усовершенствованным (быстрота, эффективность, доверие). Исходя из вышеизложенного, представляемая в работе ИАСД очаговых образований в легких может считаться продуктовой инновацией, поскольку ее внедрение в практику медицинского специализированного учреждения является новым как по части свойств, так и по части способов использования.

Представление ИАСД в качестве процессной инновации подразумевает, во-первых, новизну подходов к процессу создания системы, что описано в главе 2, во-вторых, новизну способов «доставки потребителю» (пациенту), а именно

возможность встраивания ИАСД в процесс диагностической услуги с точки зрения процессного подхода системы менеджмента качества. С точки зрения полного цикла создания ИАСД от начала разработки до получения медицинской диагностической услуги потребителем (пациентом) инновационные процессы можно разделить на два этапа. Первый связан с технологией, оборудованием и программным обеспечением, второй с процессами «доставки потребителю», то есть организацией процессного подхода внутри ОЛД для наиболее удобного встраивания ИАСД в диагностическую процедуру.

При рассмотрении первого этапа следует подчеркнуть, что процессы, положенные в основу алгоритма представляемой ИАСД, отличаются от имеющихся мировых аналогов тем, что отражают последовательный анализ патологии в легком, приближенный к логике врача. Так, обучение системы производится по последовательному представлению признаков опухолевого узла, таких как форма, внутренняя и внешняя структура, причем для понижения размерности обучающих данных используются гистограммы, построенные при обработке изображений. Для представления информации о форме выявляемого объекта применяется метод NEOchord (подробно описан в главе 2 диссертационного исследования). Данный подход, а также способ понижения размерности данных путем построения комбинации гистограмм, подаваемых на вход классификатора автоматизированной системы для обучения, способствуют тому, что процесс обучения системы упрощается и ускоряется.

Использование СНС является новым способом автоматизированной дифференциальной диагностики очаговых образований. Основная ее идея заключается в том, чтобы обучить две подсети, объединенные на выходе, сравнивать два вектора признаков с точки зрения их семантической близости или различия. Под семантической близостью (различием) понимается принадлежность пары образований одному и тому же диагнозу (различным диагнозам) (подробное описание в главе 2).

Таким образом, на этапе разработки приближение предлагаемой архитектуры ИАСД к логике врача является улучшенным способом производства

диагностической услуги, так как использует для этого новые технические приемы.

С точки зрения «доставки потребителю» (пациенту) с учетом сохранения и улучшения ключевых показателей эффективности предлагается способ на основе процессного подхода СМК ISO9001. В соответствии с картой процессов СМК диагностическую услугу, такую как КТ грудной клетки, можно представить в виде последовательной линейной модели (Рисунок 50). Вся диагностическая услуга представляется как процесс, условно разбивается на три этапа, каждый из которых рассматривается как звено в процессной модели, где выход одного процесса является входом другого (Мелдо А.А., 2018).

Рисунок 50 – Схема процессной модели, характеризующей диагностическую услугу в целом в соответствии с критериями СМК

Линейная модель диагностической услуги в СМУ позволяет выделить ключевые показатели эффективности для каждого из звеньев цепи.

Работа врача связана со вторым и третьим этапами. Она также представляется в виде последовательной линейной модели, состоящей из анализа и интерпретации снимков и формирования заключения (Рисунок 51).

Рисунок 51 – Линейная модель процесса деятельности врача-рентгенолога в соответствии с процессной моделью СМК

Исходя из схем на Рисунках 50, 51 можно сделать вывод, что, при наличии распределенной ответственности на каждом этапе рабочего процесса и контроле эффективности каждого звена цепи, будут достижимы критерии качества, определяемые при разработке программ ВОЗ по обеспечению качества медицинской помощи. Таким образом, при встраивании ИАСД в процесс диагностической услуги задача состоит в том, чтобы алгоритм способствовал улучшению этих показателей.

В данном случае изменению подлежит тот этап процессной модели, который связан с деятельностью врача. Из линейного он может быть представлен в виде замкнутого цикла, который строится в соответствии с необходимостью постоянного дообучения ИАСД (Рисунок 52).

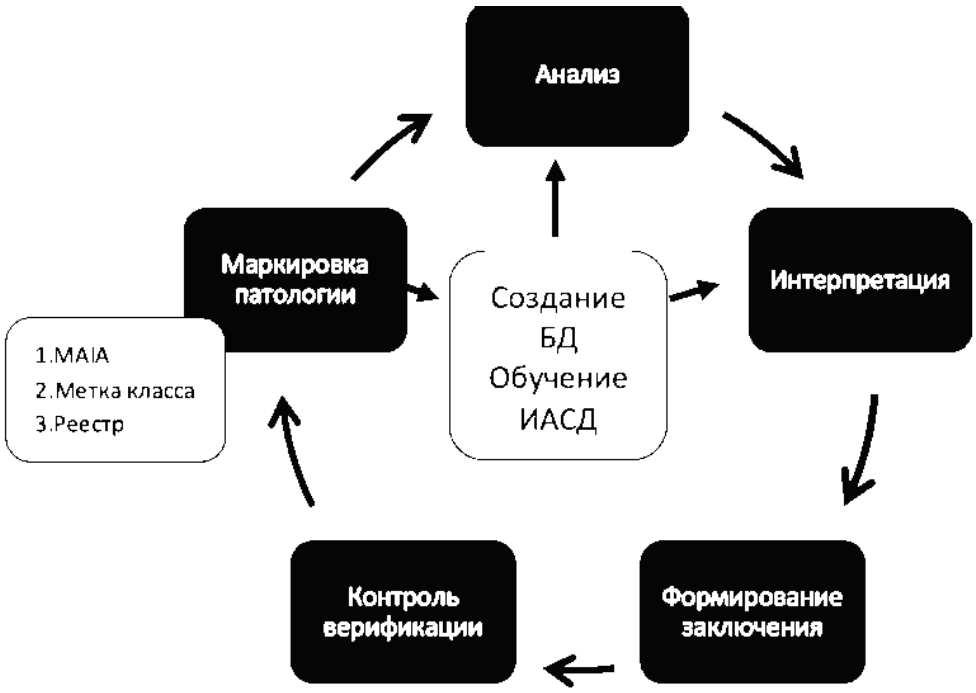


Рисунок 52 – Преобразование процессной модели деятельности врача-рентгенолога в условиях создания ИАСД (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019)

Как показано на Рисунке 52, в условиях разработки ИАСД деятельность врача-рентгенолога преобразуется в циклический процесс, подразумевающий кроме анализа и интерпретации изображений контроль верификации патологии, присвоение меток класса для МО, маркировку патологии и формирование БД изучаемой патологии. Формирование больничного реестра подразумевает кодирование с учетом тех факторов, которые могут быть использованы в дальнейшем для статистической обработки информации, например, использование года исследования в шифре случая может быть полезным при анализе заболеваемости. Реестр представляет собой внутренний госпитальный ресурс, который также может быть использован в обучающих программах и научных исследованиях.

Таким образом, процесс деятельности рентгенолога в условиях разработки, внедрения и использования ИАСД не должен быть линейным, то есть конечным. Это означает следующее: постоянно пополняемая БД и увеличение количества информации в обучающей выборке ИАСД сделает возможным дообучение системы для улучшения результатов; с другой стороны – отслеживая результаты верификации и формируя БД, врач получает дополнительный опыт, углубляет

знания, особенно в случаях с нетипичной визуализационной картины. Данный подход является предпосылкой реструктуризации деятельности отделения и перехода к научно-практической ориентации специалистов лучевой диагностики в СМУ.

Из вышеизложенного следует, что ИАСД отвечает критериям процессной инновации, так как представляет собой совокупность новых, значительно улучшенных способов реализации систем ИИ, а также новых способов «доставки потребителю» (пациенту).

Рассмотрение ИАСД в качестве организационной инновации означает внедрение новых организационных методов в повседневной работе ОЛД, в организации рабочих мест и внешних связей (междисциплинарное взаимодействие рентгенолог–клиницист, связь рентгенолог–пациент). Также они могут повлечь полную реорганизацию работы ОЛД (Шикина И.Б., Сорокина Н.В., Вардосанидзе С.Л. 2006)

В ОЛД ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» изменения осуществлялись в процессе разработки ИАСД и закрытого тестирования системы, что способствовало появлению схемы взаимодействия «врач + ИАСД». В этом качестве у рентгенолога появляется новый уровень приложения знаний. А именно внедрение практики кодификации знаний, то есть практика постоянного обновления БД при выявлении каждого нового случая заболевания. На первоначальном этапе использования системы врач на своем рабочем месте получает обработанные системой данные и сравнивает результат со своей собственной интерпретацией патологии. Заключение выносится врачом. После морфологической верификации процесса врач кодирует результат, направляет снимки на дообучение системы или на пополнение БД в зависимости от того, верно ли система распознала результат до верификации. Выявленные новые случаи отправляются на дообучение системы, что будет приводить к ее постоянному совершенствованию. Данный подход также может быть использован и в подборе учебного материала таким образом, чтобы сделать его более доступным для персонала. Таким образом, будет происходить одновременное «взаимовыгодное» дообучение

интеллектуальной системы и повышение квалификации врача-рентгенолога (Рисунок 52). Кроме того, в процесс вовлечена работа мультидисциплинарной команды «врач + разработчик + ИАСД». Врач-рентгенолог приобретает новый статус «специалиста по данным», управляя диагностическими процессами. Вероятен вариант развития событий, что с ростом количества цифровой информации и совершенствованием систем ИИ функциональные обязанности рентгенолога и его профессиональные навыки будут сдвигаться в сторону «кодификации знаний», то есть врач будет реализовывать свой потенциал на новом уровне, определяя новые задачи для ИИ. Основными принципами модернизации лучевой диагностики в ОЛД являются следующие:

1. Организация проведения исследований:
   - анонимизация снимков (использование аббревиатуры ИОФ и личного идентификационного номера (ID)) при проведении исследования;
   - автоматическая транспортировка данных на PACS-сервер;
   - организация расписания по потокам в соответствии с исследуемой патологией.
2. Организация информационного поля для пациента:
   - внесение изменений в информированное добровольное согласие;
   - внесение изменений в протокол врачебного заключения, с информацией об использовании системы ИИ;
   - разработка информационных материалов для пациентов.
3. Организация рабочих процессов врачей-рентгенологов:
   - внесение изменений в положение об ОЛД в соответствии с задачами по разработке, внедрению, использованию систем ИИ;
   - внесение изменений в должностную инструкцию врача-рентгенолога;
   - организация научно-практических групп в соответствии с изучаемыми видами патологии и разработкой соответствующих ИАСД;
   - разработка структурированных протоколов описания;

- установка программного обеспечения для врачей для разметки и анонимизации данных;
- разработка стандартной операционной процедуры «Лучевое исследование в рамках разработки, внедрения, использования ИАСД».

4. Организация взаимодействия «врач + разработчик»:
   - организация и поддержание в рабочем состоянии сервера для хранения и обработки данных, применяемых для разработки ИАСД;
   - организация и поддержание в рабочем состоянии интернет-платформы и облачного хранилища для формирования БД;
   - обучение врачей базовым знаниям по МО, обучение разработчиков принципам получения снимков с изучаемой патологией и их интерпретации.

Таким образом, разработанная система диагностики образований в легких может отвечать всем вышеуказанным позициям на пути к улучшению качества диагностической медицинской помощи, а, следовательно, соответствует понятию организационной инновации.

Необходимо отметить, что потребность в диагностической услуге с применением ИАСД может быть не только не принята, но и отвергнута на первом этапе. Пациент, страдающий онкологическим заболеванием, находится в состоянии хронического стресса, который может усугубляться усложнением диагностических процедур, вместе с тем, эффект от лечения зависит от объёма и качества проведённого диагностического исследования (Мелдо А.А., Буровик И.А. 2015). Для минимизации психологических барьеров со стороны потребителей (пациентов) необходимо создание информационного поля, реализуемого через визуальный, аудио каналы коммуникации. В рамках реализации инновационной стратегии развития службы лучевой диагностики такими материалами служат информационные листовки, каналы средств массовой информации (СМИ), лекции для пациентов, посты в сети интернет. В качестве подготовительного этапа перед вводом нового вида инновационной диагностической услуги в качестве тестирования рынка использовался опросный

метод потенциального потребителя (пациентов). Пациентам предлагалось ознакомиться с информацией о возможностях ИАСД в диагностике очаговых образований в легких, далее – заполнить анкету. Результаты анкетирования представлены на Рисунке 53.

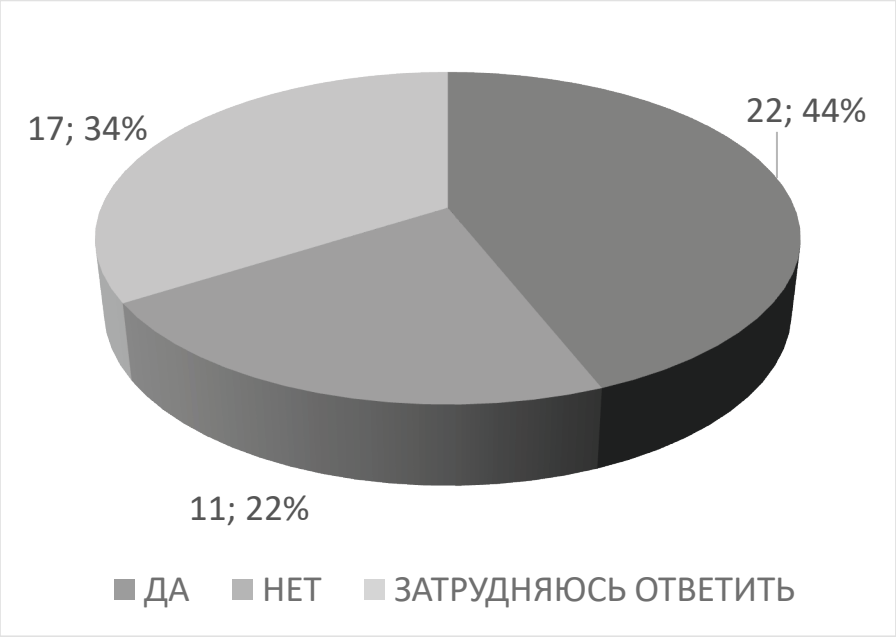


Рисунок 53 – Результаты опроса пациентов «Считаете ли вы, что для подтверждения диагноза, выставляемого врачом, необходимо дополнительное исследование снимков с использованием системы искусственного интеллекта в качестве второго мнения?»

В связи с неразвитостью рынка инноваций в здравоохранении, очевидно, что его субъекты должны быть переориентированы на новые ступени профессиональной деятельности, то есть дизайн предоставления медицинской диагностической услуги должен быть изменен как на этапе разработки, так и на этапах внедрения и использования алгоритмов ИАСД. При этом эксплуатация готовой ИАСД предполагается в трех вариантах.

Первый вариант подразумевает использование готового завершенного продукта (ИАСД) без мероприятий, подразумевающих пополнение БД и дообучение системы. Этот подход применяется в настоящее время при использовании некоторых ИАСД, встраиваемых в модальности диагностического оборудования. Его недостатками являются невозможность улучшения результатов

диагностики с помощью алгоритмов ИИ, соответствие только одному типу инноваций (продуктовой), что подразумевает сертификацию продукта как медицинского изделия.

Второй вариант подразумевает возможность автоматического дообучения ИАСД при пополнении БД. Функция дообучения закладывается разработчиком в алгоритм ИИ.

Третий вариант эксплуатации основан на постоянном дообучении системы и модернизации программного обеспечения для улучшения качеств системы и повышения эффективности ее использования. В этом случае в дизайне предоставления диагностической услуги разработчик является одним из участников, система обладает критериями всех типов инноваций и может быть внедрена не только как продукт (изделие медицинского назначения), но и в качестве модернизированного организационного процесса.

Измененный усовершенствованный дизайн выполнения услуги складывается из взаимодополняющих функций врача-рентгенолога и разработчика, представлен на Рисунке 54.

Дизайн заключения, которое будет формироваться при принятии решения о диагнозе врачом с использованием ИАСД, должен подразумевать два направления: первое – это результат, выдаваемый пациенту на руки, данное заключение содержит решение, полученное путем коллаборации «врач + ИИ», без указания степеней уверенности отдельных участников. Второе – результат сохраняемый в МИС и импортируемый для дообучения системы, содержит результаты решения как врача, так и ИАСД. Это необходимо для упрощения дальнейшего процесса проводимых мероприятий по улучшению эффективности системы.

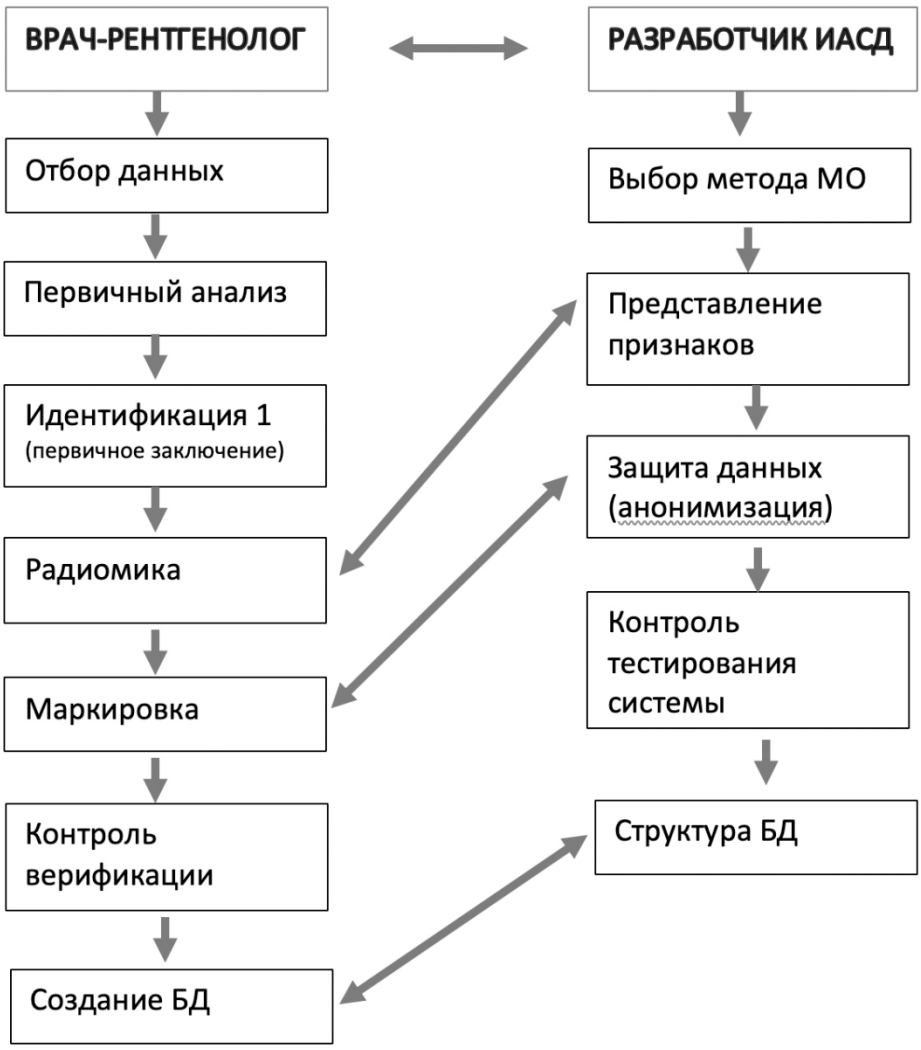


Рисунок 54 – Схема дизайна выполнения медицинской диагностической услуги с использованием ИАСД, где разработчик является участником предоставления услуги

Пропускная способность кабинета КТ зависит от штатного расписания, при этом при плановой работе кабинета время на интерпретацию превышает время самого исследования в 3–4 раза. Использование ИАСД в практике СМУ позволяет сократить время на интерпретацию за счет использования структурированных протоколов, а также за счет участия алгоритма ИИ. При этом стратегии использования ИАСД может быть две: первая – когда врач получает решение системы, подтверждает или отклоняет его, формирует протокол. В данном случае время, затрачиваемое на услугу КТ грудной клетки, сократится в 2–4 раза. Вторая стратегия аналогична той, которая используется на этапе разработки системы, то есть, когда врач анализирует снимки сам, формирует первичное мнение, далее

получает мнение ИАСД, сравнивает со своим и формирует заключение. Во втором случае время на интерпретацию может быть сокращено только за счет использования структурированного протокола приблизительно на 1/3. Соответственно, количество услуг может быть увеличено.

Особенностью внедрения, представляемой ИАСД является то, что она обладает признаками всех категорий инновационности.

Подробное рассмотрение ИАСД как универсальной инновации, сочетающей в себе признаки всех типов инноваций, позволяет более гибко рассматривать юридические вопросы согласования и сертификации систем ИИ в целом.

Внедрение системы как продукта должно быть подтверждением ориентированности ее в интересах пациента, что подразумевает разработку основ «объяснимости», под которыми подразумевается четкое изложение в доступных источниках основ, целей использования ИИ, преимуществ для пациента, таких как повышение качества диагностики и безопасность. Меры по информированию пациентов о новой структуре диагностики призваны устранить барьер недоверия у пациента.

Внедрение системы как процесса подразумевает определение и прописывание нового диагностического алгоритма работы врача-рентгенолога, у которого появляются новые функциональные задачи, которые связаны с кодификацией знаний, получением «обратной связи» по результатам морфологической верификации образования в легком.

Внедрение системы ИИ с точки зрения маркетинговой инновации означает, что необходимо проведение мер по перерасчету норм нагрузки на врача и пропускной способности компьютерного томографа, пересмотр ключевых показателей эффективности ОЛД.

Исходя из сказанного выше, инновационная стратегия модернизации лучевой диагностики строится на следующих принципах:

1. Перестройка организации или ее реструктуризация с учетом включения в нее инновационной составляющей.

2. Реорганизация рабочих процессов: междисциплинарное взаимодействие, развитие консорциумов по формированию БД, развитие информационного поля, расширение функциональных обязанностей и знаний врачей-рентгенологов в сторону «специалист по данным», кодировки знаний.

3. Инновационная стратегия должна содержать ясные директивы и временные ориентиры, быть гибкой, поддерживаться организационным дизайном и коррелировать с общей корпоративной стратегией.

4. Результат инновационных изменений должен быть ориентирован на потребности потребителя (пациента).

5. Процесс установления целей инновационной стратегии преобразует стратегическое видение в те результаты, к которым надо стремиться.

6. Инновации являются одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования эффективности диагностики в целом.

В ОЛД ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» инновационная стратегия в качестве пилотного проекта заключалась в следующем: выделены экспериментальные кадровые позиции для врачей-рентгенологов, чтобы оценить ИАСД как организационную инновацию по критериям ключевых показателей эффективности, установлено устойчивое междисциплинарное взаимодействие «врач + разработчик», что способствует усовершенствованию системы ИИ и ее дообучению в процессе текущей работы. При этом мера ответственности за диагностику сохранялась за врачом, что не противоречит нормативно-правовой базе, проводится обучение врачей-рентгенологов базовым знаниям по МО, разработаны новые подходы кодификации знаний в виде структурированных протоколов и радиомического анализа патологии.

Внедрение представляемой к защите ИАСД в деятельность СМУ направлено на удовлетворение потребностей пациента, коррелирует с общей государственной и корпоративной стратегией, не противоречит общему устоявшемуся дизайну диагностического процесса, имеет под собой конкретные цели, является одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования деятельности учреждения в целом и ОЛД в частности.

ГЛАВА 7. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ДИАГНОСТИКИ

7.1. Объяснительный интеллект

Для увеличения степени доверия к автоматизированному принятию решения, помимо полученного диагноза, важно получить ответы на вопросы, почему используемая модель или алгоритм диагностики предлагает тот или иной результат, какие отличительные признаки на снимке или клинические характеристики пациента явились определяющими при постановке диагноза, либо какие симптомы дают основание, чтобы поставить иной диагноз.

В этом разделе приводится описание нового подхода к объяснению решений, полученных с помощью ИАСД, и его реализации в виде алгоритма объяснения. Главная особенность подхода заключается в том, что он дает объяснения (краткие описания выявленной патологии) в виде специальных предложений (фраз) на естественном языке. Алгоритм состоит из двух частей. Первая часть представляет собой стандартную локальную объяснительную модель, которая используется для выбора важных признаков из специального представления признаков сегментированных объектов в легких. Локальность модели заключается в объяснении диагноза одного конкретного пациента. Вторая часть – это модель, цель которой – соединить выделенные важные признаки и преобразовать их в «предложения-объяснители» (фразы) на естественном языке. Вторая часть фактически выполняет функцию объяснения полученных гистограмм в терминологии врача. На этапе обучения алгоритма используется специальный словарь простых фраз. Предлагается также его модификация, которая значительно упрощает некоторые части алгоритма и сводит задачу объяснения к набору простых классификаторов.

Таким образом, вся предлагаемая модель ОИ состоит из двух частей: первая – это стандартная модель, которая использует выбранные важные ключевые

признаки в виде разреженных гистограмм, объясняющих или интерпретирующих решение в виде совокупности этих значимых признаков. Вторая – это модель, которая трансформирует эти признаки в простые предложения (фразы) на естественном языке.

Улучшенный вариант алгоритма – это представление этих частей в виде совокупности простых классификаторов.

Общая схема подсистемы классификации с объяснителями на этапе обучения приведена на Рисунке 55.

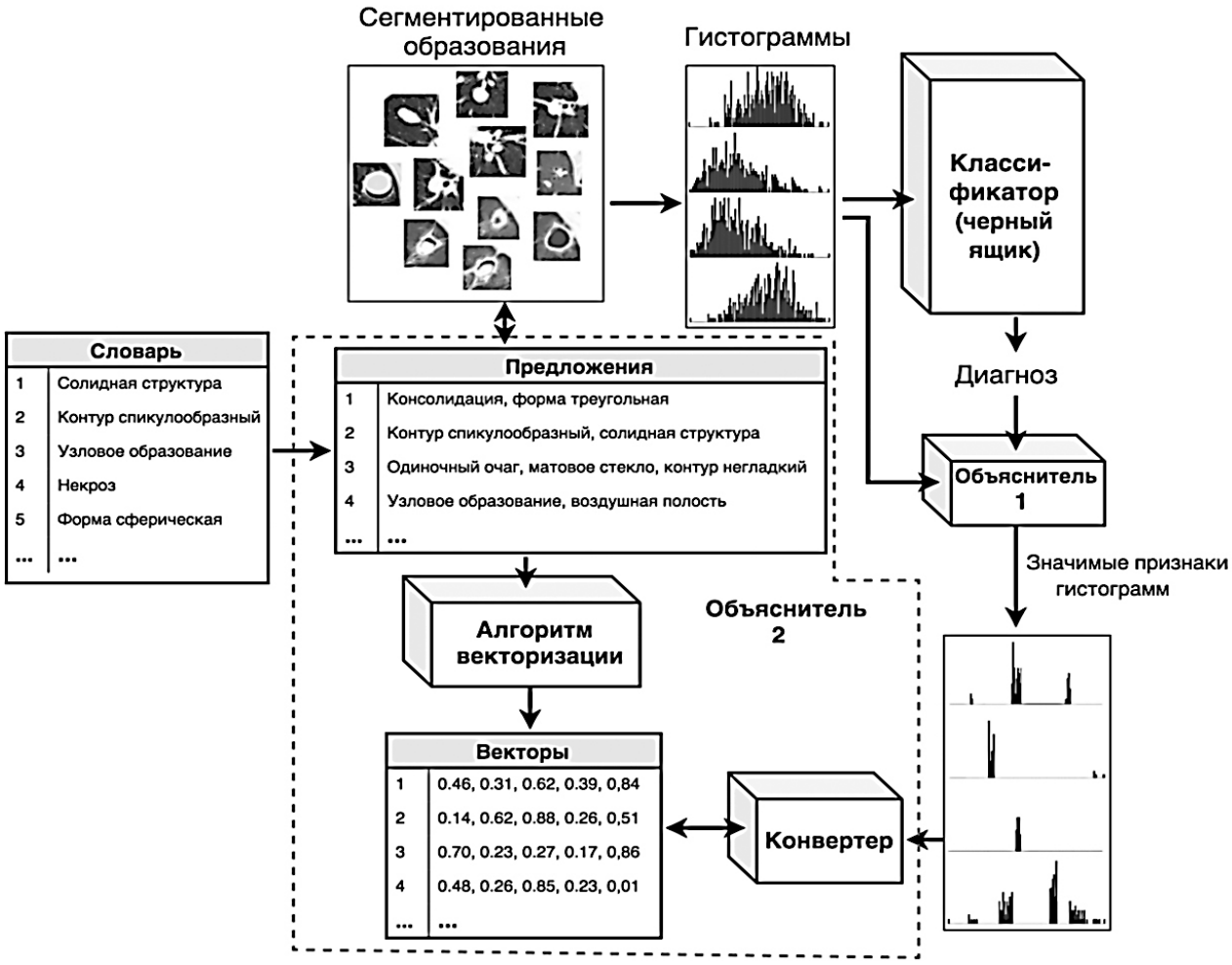


Рисунок 55 – Схема обучения алгоритма объяснительного интеллекта

Предполагается, что классификатор – это обученный «черный ящик», который обеспечивает диагностику заболевания и обучен на имеющемся наборе данных, содержащий сегментированные подозрительные на опухоль объекты в легких. В соответствии с методом представления признаков сегментированных

3D-объектов каждый объект представляется в виде набора гистограмм, которые можно рассматривать как набор данных для классификатора малой размерности по сравнению с исходными сегментированными объектами. Следовательно, классификатор обучается на основе набора данных в виде гистограмм. Объяснитель 1 – это локальная объяснительная модель, которая использует набор гистограмм в качестве обучающего набора данных и результаты классификации (диагнозы) в соответствии с выбранными признаками, соответствующими каждому сегментированному образованию. Кроме того, рассматривается подход, который является агностическим по отношению к модели «черного ящика», то есть детали модели «черного ящика» неизвестны, за исключением его входов и соответствующих выходов. Объяснения получаются путем применения интерпретирующей локальной модели к каждому обучающему примеру.

Результатом объяснения для каждой гистограммы является набор важных признаков, представленных в виде «разреженной» гистограммы или в виде K пар чисел, так что каждая пара состоит из номера важного признака в исходной гистограмме и его значения. Количество важных признаков для каждого сегментированного объекта ограничено значением K, которое можно рассматривать как параметр настройки модели. Другими словами, на гистограмме есть столбцы, которые объясняют диагноз, то есть части гистограммы наиболее значимые в решении. Мы ограничиваем их числом K, а остальные обнуляются, так как не важны. В итоге получаются «разреженные» гистограммы (K ненулевых столбцов, остальные нулевые). Если Объяснитель 1 предоставляет линейную комбинацию признаков с некоторыми коэффициентами (гистограмма, заключающая в себе значимые признаки и незначимые (нулевые) признаки), то для обработки Объяснителем 2 выбираются объекты с наибольшими значениями коэффициентов. То есть результат объяснения представляется в виде простого вектора признаков, ненулевые элементы которого соответствуют важным признакам, или в виде «разреженной» гистограммы.

Объяснитель 2 можно рассматривать как несколько процедур, которые направлены на преобразование результатов Объяснителя 1 в предложения

естественного языка, описывающие важные особенности сегментированных образований с точки зрения заявленной диагностики. Для достижения вышеуказанной цели Объяснитель 2 содержит преобразователь в виде нейронной сети, который преобразует набор пар важных признаков или «разреженных» гистограмм в предложения.

Поэтому для обучения преобразователя необходимо представить предложения в виде числовых векторов. Это можно сделать с помощью словаря фраз и допустимых предложений, составленных из этих фраз. Лексика формируется врачом и содержит простые фразы, описывающие основные признаки образований в легких. Примеры фраз соответствуют современным классификациям и принятой международной терминологии: «единичный очаг по типу “матового стекла” менее 6 мм», «единичный солидный очаг», «форма сферическая (овальная)», «воздушная полость в структуре», «некроз в структуре», «гомогенная структура», «контур неровный», «контур нечеткий», «контур спикулообразный» и т. д.

Следующий шаг – создание набора всех допустимых предложений из простых фраз в словаре. Это также осуществляется врачом. Снимки из БД LIRA были дополнены краткими фразами, характеризующими выявленные образования.

В ходе модернизации деятельности врача отделения лучевой диагностики были сформированы формализованные структурированные протоколы описания патологии в легких, которые учитывают подобный подход в текущей работе. Это способствует успешному экспортированию медицинских данных разработчикам без дополнительной обработки. Структурированный протокол создан в МИС, имеется возможность экспортировать данные в виде ключевых фраз на естественном языке, которые переводятся в численные коды и используются для обучения алгоритма без дополнительной обработки информации. Скриншот структурированного протокола из МИС представлен на Рисунке 56. Переход от классического описания к структурированным протоколам позволяет кодировать медицинские данные, экономить временной ресурс, они являются едино-

образными и соответствуют стандартам, принятым в медицинском сообществе. На печать выводится протокол, имеющий всю необходимую информацию для клинициста, но в лаконичном упрощенном стиле.

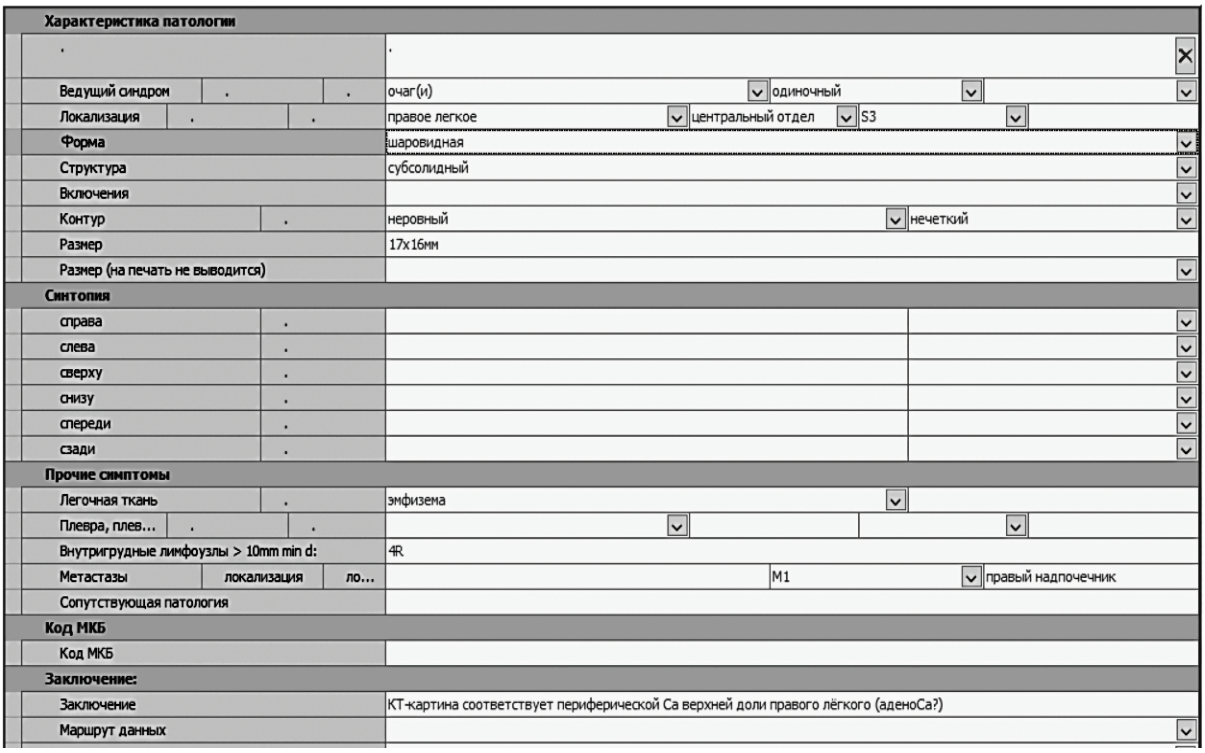


Рисунок 56 – Скриншот страницы в МИС, отображающий модель заполнения структурированного протокола

Таким образом, каждый пример сопровождается набором простых терминов, кратко описывающих его. Затем к каждому предложению в наборе предложений присваивается простой код. Однако простое кодирование не учитывает смысловую нагрузку предложений. Семантическое сходство и различие пары предложений может быть определено их отношением к одной и той же патологии или различным заболеваниям. Кроме того, проблема может заключаться в том, что на КТ-изображениях различных заболеваний может наблюдаться похожая картина. Таким образом, другой способ учета смыслового значения кодов заключается в создании матрицы попарного сравнения, которая обеспечивает веса для всех пар предложений (фраз), определяющих сходство или несходство между ними. В одном случае вес равняется 0, если значения семантически различны, в противном случае вес имеет значение 1.

Таким образом, предложения представляются в виде векторов числовых признаков данных с более низкой размерностью и определенным смысловым отношением (сходством или различием) между ними таким образом, чтобы евклидово расстояние между двумя векторами, соответствующими аналогичным предложениям, было как можно меньше и наоборот.

Имея примеры предложений и соответствующие наборы важных признаков в виде гистограмм, преобразователь как стандартная нейронная сеть может быть обучен таким образом, что его входным вектором являлся вектор важных признаков в виде «разреженной» гистограммы, а выходным вектором – соответствующее предложение (фраза).

Этап тестирования выполняется таким же образом, как и обучение. Общая схема этого этапа приведена на Рисунке 57.

Для нового пациента соответствующий сегментированный объект также представляется в виде гистограммы, которая подлежит классификации. Результаты классификации и гистограмма подаются в Объяснитель 1, который производит K важных признаков в виде «разреженных» гистограмм, характеризующих образование в легком. Вектор важных признаков преобразуется в предложения (фразы). Далее полученный вектор признаков сравнивается со всеми векторами представленных признаков с помощью евклидова расстояния. Значение ближайшего вектора указывает на предложение (фразу), объясняющее результат классификации первого этапа.

Рисунок 57 – Схема этапа тестирования алгоритма объяснительного интеллекта

Описанный выше подход и соответствующий алгоритм имеют два важных недостатка. Во-первых, нам нужно иметь набор предложений, которые полностью описывают все диагнозы. На практике этот набор может быть неполным. Кроме того, каждое отдельно выбранное предложение из набора фраз не может самостоятельно объяснять тот или иной диагноз, так как не всегда очевидно, вклад какого признака более важен для постановки диагноза «злокачественное образование». Выбранные предложения из множества могут маскировать наиболее важные особенности, которые как раз и объясняют диагноз. Предложенный алгоритм не позволяет выделить наиболее важные по значимости предложения из комплекса фраз. Кроме того, эксперименты показали, что конвертер часто переобучается из-за небольшого доступного набора данных для обучения и большого количества допустимых предложений. Это второй недостаток алгоритма.

Поэтому предложен путь усовершенствования алгоритма, с дополнением его Объяснителем 2, что приводит к простому и точному решению. По сути, мы

получаем совершенно новый оригинальный алгоритм объяснения, который не использует набор предложений, их векторное представление и конвертер.

Разделим множество простых фраз из набора (словаря) на *n* непересекающихся подмножеств *s*1…*sn*. Каждое подмножество содержит простые фразы, относящиеся к одному понятию, например, структура, форма, контур. Подмножество, соответствующее понятию «контур», например, может включать фразы: «контур ровный», «контур неровный» и т. д. Важно, чтобы из каждого подмножества можно было выбрать только один элемент (фразу), соответствующий конкретному диагнозу.

Основная идея улучшения заключается в том, что существует подмножество «разреженных» гистограмм, которое соответствует одной из простых фраз из подмножества фраз, например, фразе «контур нечеткий». Это означает, что данное подмножество «разреженных» гистограмм принадлежит к одному классу под названием «контур нечеткий». Другой вид гистограмм относится к другому классу, например, под названием «форма сферическая (овальная)». Таким образом, каждая фраза может рассматриваться как класс или метка класса. Следовательно, мы можем построить классификатор, который будет определять классы гистограмм, соответствующие фразам из одного подмножества. Важно предусмотреть случай, когда гистограмма не принадлежит ни к одному классу (фразе) из подмножества фраз. В этом случае мы введем пустой или фиктивный класс.

Предлагается построить *n* классификаторов, по одному для каждого подмножества, таким образом, что входные данные всех классификаторов – это «разреженная» гистограмма важных признаков, полученных на выходе Объяснителя 1, а выходные данные – это класс, который определяется одной из фраз из подмножества. Другими словами, каждая «разреженная» гистограмма может быть классифицирована в один из классов (фраз) из подмножества. Более того, эта гистограмма принадлежит к одному из классов, включая «пустые» классы во всех подмножествах. Пусть *h*1…*hN* – множество всех «разреженных» гистограмм – таких, что каждая из них соответствует некоторому значению

класса *pk*. Классы обозначаются как 0; 1; 2; ...; *ck*, где *ck* – количество фраз в *k*-ом. Мы вводим пустой класс 0 для того, чтобы учесть случаи, когда нет фраз из подмножества, которые соответствуют гистограмме. Это очень важное введение – чтобы избежать случая, когда класс не выявлен, вводится пустой класс.

Таким образом, мы имеем несколько (*n*) классификаторов в виде функций fk: $\{h1; ...hN\} \rightarrow \{0; 1; 2; ...ck\}$, $k = 1; ...; n$, что может быть реализовано, например, с помощью нейронной сети. Важно отметить, что обучающий набор для каждого классификатора состоит из всех гистограмм.

Одним из условий успешной реализации алгоритма является присвоение каждому сегментированному образованию набора простых фраз, описывающих его. Фразы являются основными понятиями, характеризующими образование при описании врачом.

Основными критериями, по которым осуществляется интерпретация того или иного образования в легком врачом-рентгенологом, являются форма, структура, контур, наличие включений в структуре, иногда и дополнительные рентгенологические симптомы, такие как тракция плевры и т. п. Описанная в главе 4 методология радиомического анализа образований основана на представлении признаков по критериям формы, внутренней и внешней структуры, соответственно этой концепции составлен «словарь» терминов, обозначающих ключевые признаки образования в легком при его описании врачом для формулировки выходных данных при классификации (Таблица 19).

На этапе тестирования полученная на выходе Объяснителя 1 «разреженная» гистограмма важных признаков подлежала классификации с использованием всех классификаторов, по всем векторам признаков, которыми являются группы параметров (подмножества фраз). Определенное количество фраз в соответствии с результатами классификации объединяются в предложение, которое можно рассматривать как объяснение интерпретируемого образования. Если результат классификации равен 0, то пояснительное предложение не содержит элементов из соответствующего подмножества. Кроме того, в рамках такого подхода известны также распределения вероятностей классов (фраз) для каждого классификатора.

Поэтому может быть введен порог для выбора важных фраз. Если пороговое значение больше наибольшей вероятности класса, то соответствующая фраза включалась в объяснительное диагностическое предложение. Порог рассматривался как параметр настройки всей системы объяснения.

Таблица 19 – Примеры простых фраз, описывающих образование в легком, для обучения и тестирования системы ОИ

1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
		узловое образование/mass
		консолидация/consolidation
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
		треугольная/triangular
		неправильная/irregular
3	Структура/structure	солидная/solid
		частично солидная/subsolid
		матовое стекло/GGO
4	Включения/inclusions	кальций/calcium
		некроз/necrosis
		воздушная полость/air cavity
		жир/fat
		воздушная бронхограмма/air bronchogram
		гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	ровный/smooth
		неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	четкий/clear
		нечеткий/unclear
		спикулообразный/spiculed

Схема Объяснителя 2 показана на Рисунке 58.

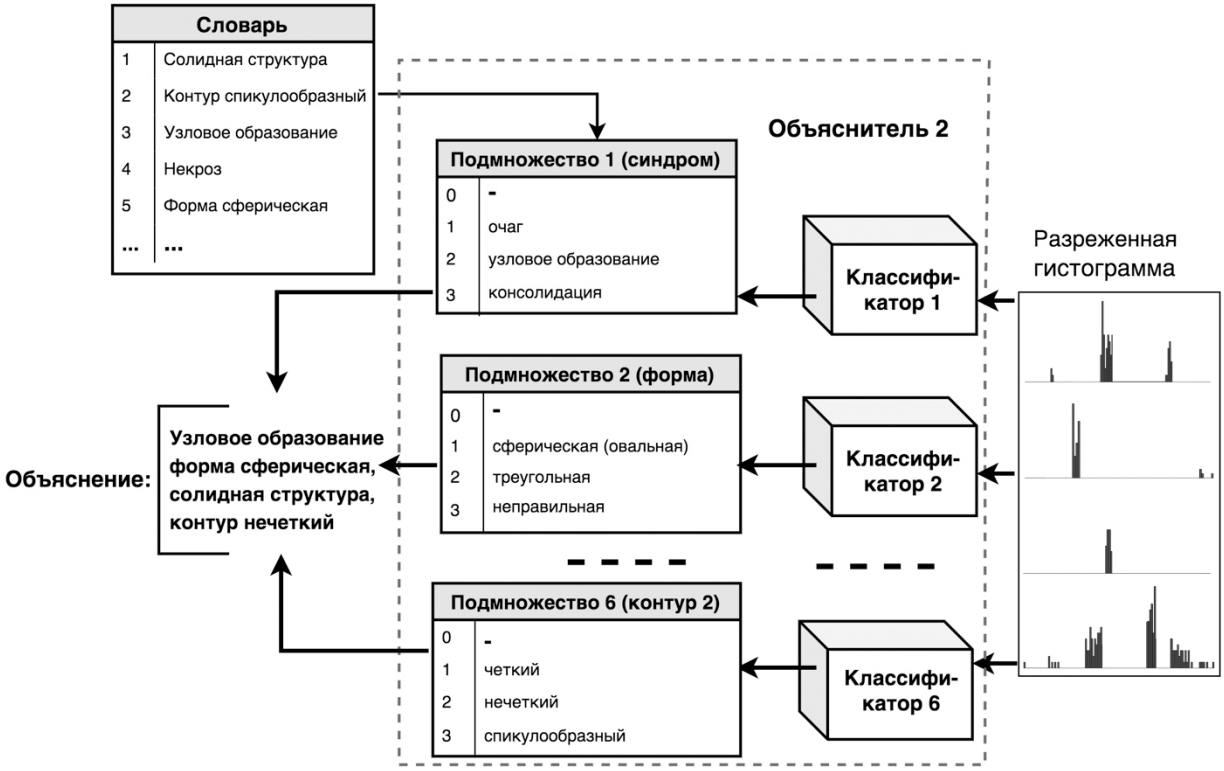


Рисунок 58 – Схема улучшенной модели алгоритма объяснительного интеллекта

Из схемы видно, что подмножества простых фраз строятся из лексики (словаря) (подмножество 1, подмножество 2, …, подмножество $n = 6$). Классификаторы 1, 2, …, $n = 6$ обучаются с помощью набора гистограмм и соответствующих фраз. Метки классов – это соответствующие фразы в подмножествах. Для примера, показанного на Рисунке 57, на этапе тестирования мы получаем объяснение в виде второго класса (из подмножества 1 – синдром), первого класса (из подмножества 2 – форма), первого класса (из подмножества 3 – структура), второго класса (из подмножества 6 – контур 2). Выходы остальных классификаторов – нулевые классы, то есть отсутствие фраз для описания либо незначительная вероятность наиболее вероятного класса.

Из Таблицы 18 видно, что все фразы описания образования в легком делятся на 6 классов: ведущий синдром, форма, структура, включение, контур 1, контур 2. Количество фраз в подмножествах может быть различно, при этом имеется 6 классификаторов для обучения соответственно числу классов плюс пустой класс.

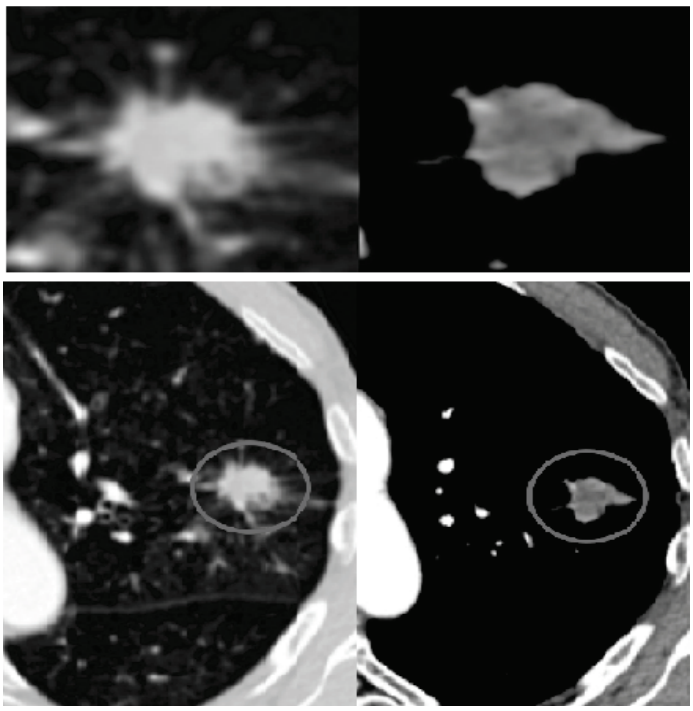
Классификатор «черного ящика» реализован с помощью двух различных каналов, так что каждый канал является отдельным классификатором. Входные данные для каналов представляют собой гистограммы, состоящие из пяти частей. Первая часть основана на длинах хорд и характеризует форму образования, имеет 20 столбцов гистограммы. Вторая часть, характеризующая внутреннюю структуру опухоли, состоит из 40 столбцов. Третья часть, характеризующая форму и основанная на длинах внешних хорд, имеет 10 столбцов. Четвертая часть, характеризующая перифокальную легочную ткань, имеет 20 столбцов. Наконец, пятая часть входных данных, учитывающая изменения рентгеновской плотности с учетом центрально-периферического градиента внутри опухоли, состоит из 10 столбцов. В сумме каждая гистограмма представлена 100 столбцами. Первый канал основан на каскаде случайных лесов, называемых глубоким лесом для классификации гистограмм. На самом деле первый канал содержит четыре различных класса, которые соответствуют четырем подмножествам подозрительных объектов, определяемых их размером (меньше или больше 200 вокселов) и его расположением (изолированный и субплевральный или прилежащий к сосудам). На самом деле все классификаторы идентичны, но они обучаются на четырех различных подмножествах. Второй канал представляет собой ансамбль из 50 полносвязанных триплетных нейронных сетей. Конечные вероятности всей двухканальной классификационной системы вычисляются путем взвешенного усреднения вероятностей каналов, где веса определяются исходя из точности каждого канала (Utkin, L.V., Konstantinov A.V., Chukanov V.S. 2020).

В последней реализации Объяснителя 1 используется комбинация методов возмущения и метода прототипов. Метод возмущения – способ, при котором производится незначительное изменение какого-либо параметра и анализируется изменение результата на выходе, в нашем случае изменения касаются столбцов гистограмм. Те столбцы, которые при изменении их размера дали на выходе изменение диагноза, и являются определяющими важные признаки в классах подмножеств. Метод прототипов – метод, при котором для каждого диагноза

определяется «среднее значение» (прототип). Те результаты, которые наиболее близки к прототипу, и есть значимые.

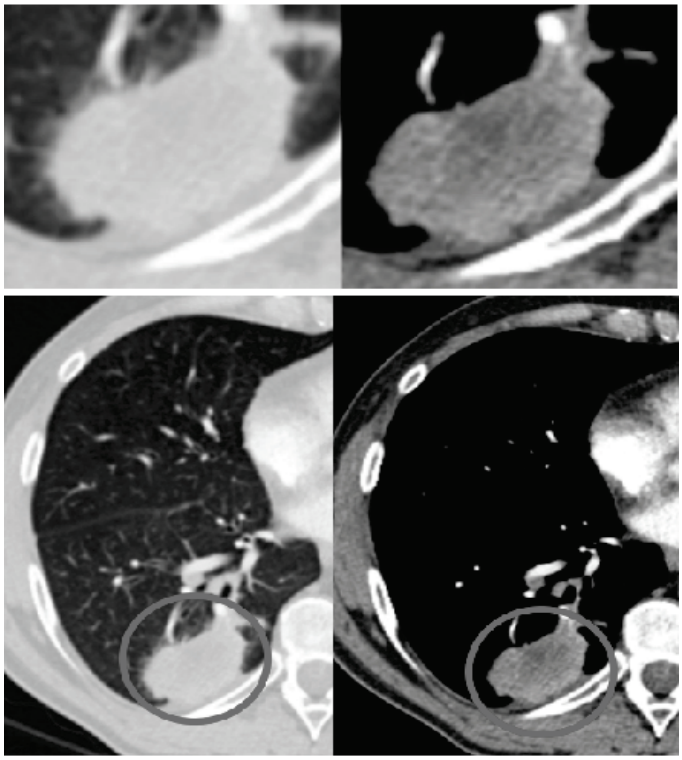
Классификаторы 1–6 Объяснителя 2 реализуются с помощью случайного леса, состоящего из 500 деревьев решений. Выходные данные случайного леса – это распределение вероятностей классов (фраз).

Рассмотрим несколько примеров объяснения результатов ИАСД. На Рисунках 59 и 60 представлены два случая периферического РЛ и результаты объяснения в виде фраз, полученные в виде классов из 6 классификаторов.



	Подмножество	Классы (фразы)
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	спикулообразный/spiculed

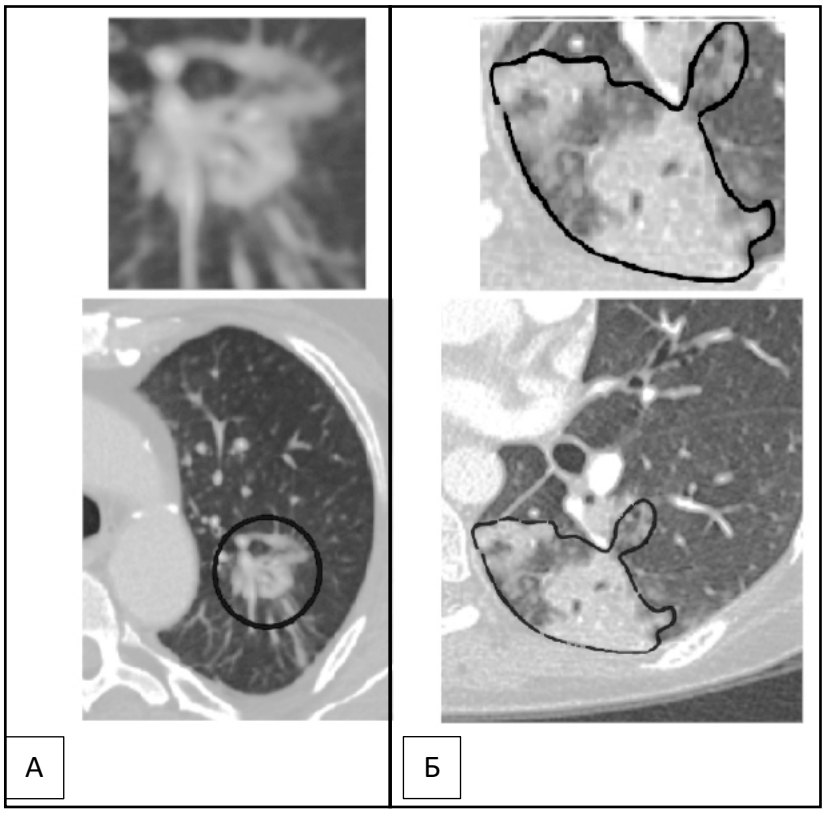
Рисунок 59 – Пример периферического РЛ и результаты объяснения с помощью алгоритма ОИ (Meldo, A., Utkin, L., Kovalev, M. 2020)



	Подмножество	Классы (фразы)
1	Ведущий синдром/находка/finding	узловое образование/mass
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	некроз/necrosis
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear

Рисунок 60 – Пример объяснения в виде фраз результатов автоматизированной диагностики периферического РЛ

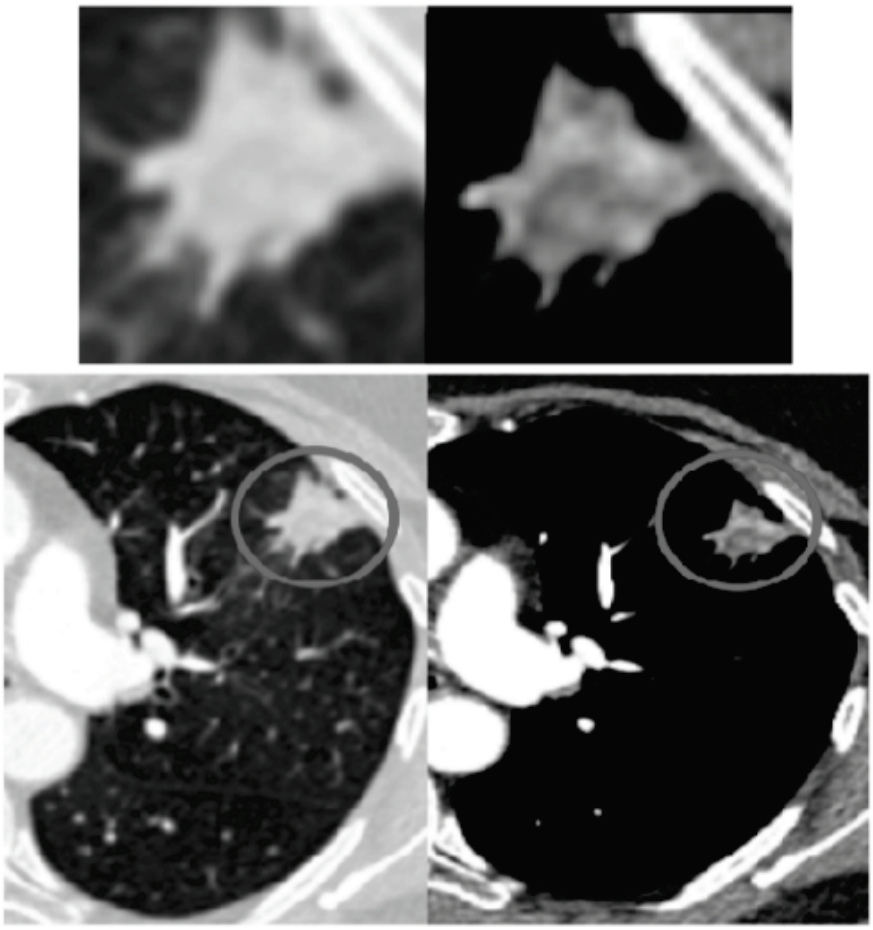
При объяснении результатов автоматизированной диагностики других заболеваний легких из дифференциально-диагностического ряда РЛ набор фраз при обучении алгоритма отличался от используемого при РЛ. Результаты объяснения изменений на КТ у пациентов с пневмонией отображены на Рисунке 61.



	Подмножество	Классы (фразы) для случая А	Классы (фразы) для случая Б
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule	консолидация/consolidation
2	Форма/shape	неправильная/irregular	неправильная/irregular
3	Структура/structure	солидная/solid	частично солидная/subsolid
4	Включения/inclusions	воздушная бронхограмма/air bronchogram	воздушная бронхограмма/air bronchogram
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear	нечеткий/unclear

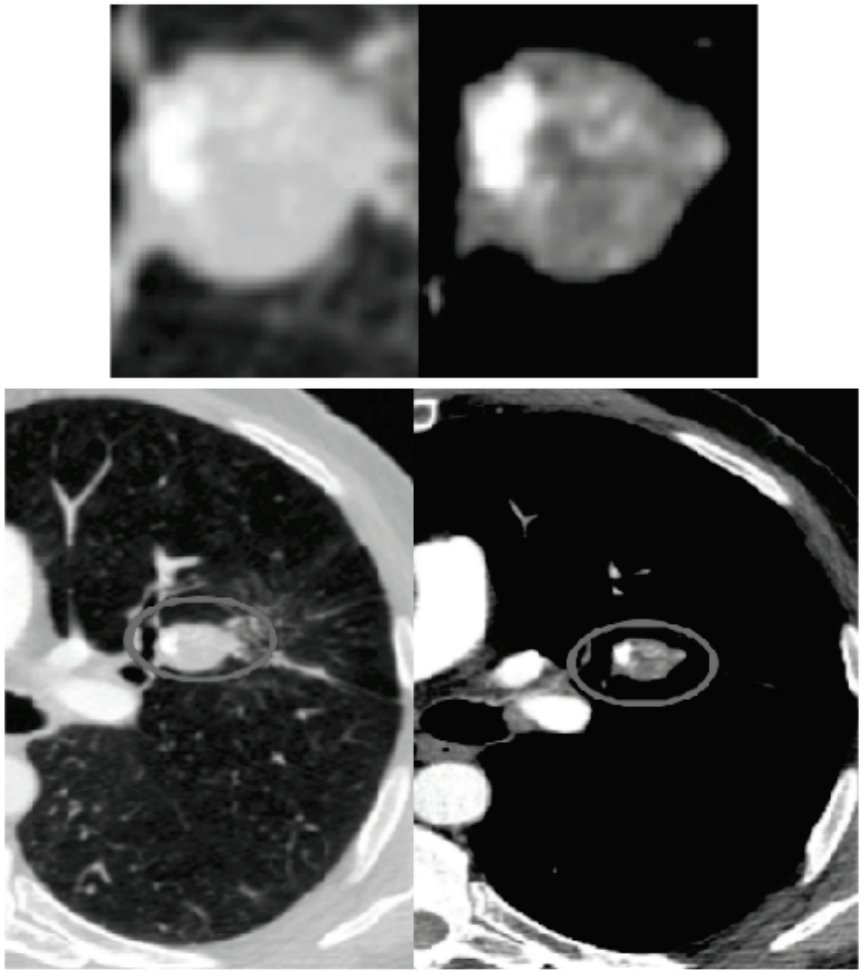
Рисунок 61 – Примеры объяснения в виде фраз результатов автоматизированной диагностики пневмонии (А и Б)

На Рисунках 62 и 63 представлены примеры объяснения выявленных изменений на КТ у пациентов с инфаркт-пневмонией и гамартомой.



	Подмножество	Классы (фразы)
1	Ведущий синдром/находка/finding	консолидация/consolidation
2	Форма/shape	треугольная/triangular
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear

Рисунок 62 – Пример объяснения патологии в легком с помощью алгоритма ОИ (инфаркт-пневмония)



	Подмножество	Классы (фразы)
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	кальций/calcium
5	Контур1/Contour1	ровный/smooth
6	Контур2/Contour2	четкий/clear

Рисунок 63 – Пример объяснения патологии в легком с помощью алгоритма ОИ (гамартома)

Таким образом, в данном разделе рассматривается алгоритм, состоящий из двух подсистем объяснения, предоставляющий простые описания выявленной патологии с помощью естественного языка. Он был разработан для того, чтобы при использовании ИАСД пользователь (врач) мог понимать, почему получен тот

или иной результат, являющийся выводом системы интеллектуальной диагностики.

В Таблице 20 представлено сравнение параметров обучения ИИ и ОИ.

Таблица 20 – Сравнение параметров обучения алгоритмов ИИ и ОИ

Параметры	ИИ	ОИ
Классы	РЛ (С34) Туберкулез (А15) Доброкачественное образование (D14.3) и т. д.	Ведущий синдром Форма Структура Включения Контур 1 Контур 2
Признаки	Форма Внутренняя структура Перифокальная легочная ткань	1. Очаг, узловое образование, консолидация 2. Сферическая, треугольная, неправильная 3. Солидная, частично солидная, матовое стекло 4. Кальций, некроз, воздушная полость, воздушная бронхограмма, жир 5. Ровный, неровный 6. Четкий, нечеткий, спикулообразный
Представление признаков	Гистограммы длин хорд, плотностей	«Разреженные» гистограммы

В разделе приведены только теоретические результаты как показатель того, что дальнейшие разработки данной тематики, несомненно, будут продолжены. Это важный шаг, который может существенно влиять на перспективы использования ИАСД медицинским сообществом и его производительность. Разработка и исследование различных модификаций алгоритма является важным направлением дальнейших исследований .

7.2. Учет дополнительных сведений о пациенте при использовании интеллектуальных автоматизированных систем диагностики и в прогнозировании течения заболевания

Очевидно, что врач устанавливает диагноз в соответствии с совокупностью информации: клинико-рентгенологической, анамнестической и т. д., иными словами, врач анализирует пациента в целом, а не только снимки. При интерпретации КТ пациента с очаговым образованием в легком, врач-рентгенолог должен учитывать дополнительные сведения, которые могут помочь в принятии решения о той или иной патологии (Utkin, L.V., Kots M.V.,Chukanov V.S. 2020),. Ниже представлено клиническое наблюдение. Пациентка П., 78 лет (А/к № 868129), на КТ грудной клетки выявлены разно-родные по визуализации изменения: в 6-м сегменте очаг с неровными контурами, прилежащий к междолевой плевре, по форме ближе к шаровидной, с четкими контурами (Рисунок 64). В силу малых размеров он не обладает всеми признаками инвазивной аденокарциномы или плоскоклеточного рака. Вместе с тем, у этой пациентки имелись изменения по типу «матового стекла» в верхней доле правого легкого (Рисунок 65).

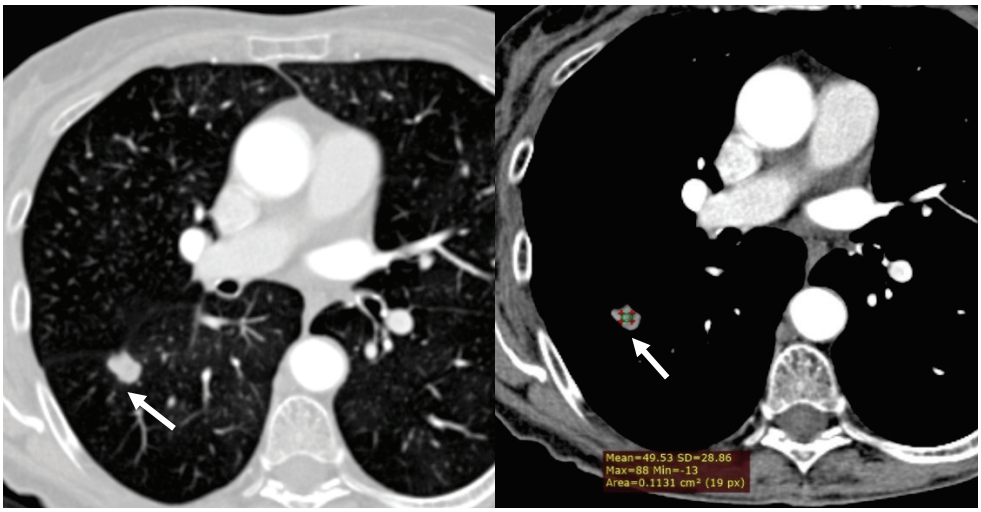


Рисунок 64 – КТ грудной клетки пациентки П., 78 лет (А/к № 868129). В 6-м сегменте правого легкого очаг 12 × 8 мм (стрелки), втягивающий междолевую плевру, средняя плотность +49HU

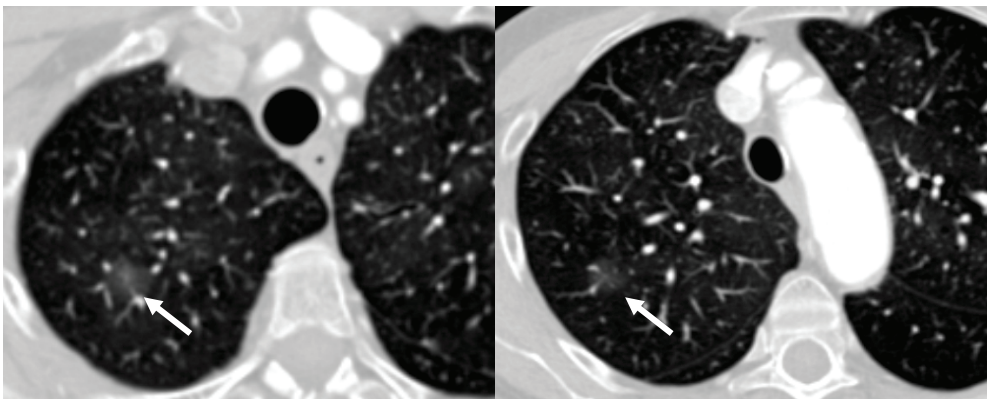
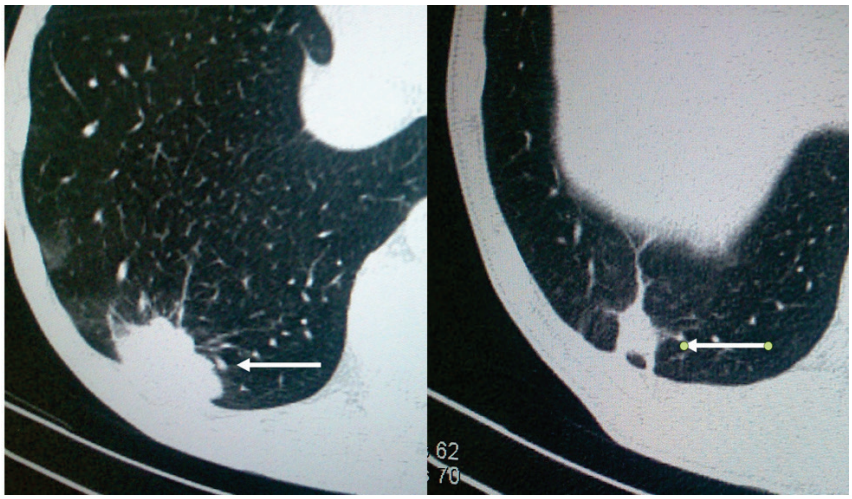


Рисунок 65 – КТ той же пациентки (А/к № 868129): в верхней доле правого легкого – участки уплотнения по типу «матового стекла» менее 3 см

Участки уплотнения по типу матового стекла могут являться как проявлениями РЛ (преинвазивная аденокарцинома со стелящимся типом роста или карцинома in situ), так и характеризовать воспалительные изменения или кровоизлияния. Уточняющие данные о пациентке, такие как: возраст 78 лет, частые «простудные заболевания» при смене климата в анамнезе, бессимптомность заболевания на момент исследования, курение в течение более 20 лет по 1 пачке в день, – позволили сделать вывод о том, что образование в 6-м сегменте правого легкого является раком, участки уплотнения по типу «матового стекла» более вероятно имеют доброкачественную природу (воспалительные изменения). Дополнительно пациентке была выполнена ПЭТ-КТ, при которой метаболическая активность отмечалась в области образования в 6-м сегменте и отсутствовала в иных отделах легких. Пациентке была выполнена диагностическая торакоскопия, при которой взят материал для биопсии из 6-го и 2-го сегментов правого легкого. Результат морфологического исследования: в материале из 6-го сегмента правого легкого – клетки аденокарциномы, в материале из 2-го сегмента правого легкого – клетки без атипии. Таким образом, вывод о выявленной патологии был верным на основании комплексного анализа клинической и рентгенологической информации.

Другой пример – пациент 56 лет (А/к № 831573), направлен для дообследования с предварительным диагнозом РЛ. При КТ в нижней доле правого легкого определяется образование с неровным контуром, наличием длинных радиарных

спикул (Рисунок 66А). Формально данные признаки могут соответствовать аденокарциноме. Вместе с тем при изучении анамнеза заболевания выяснено, что заболевание манифестировало с острой кинжальной боли в правом боку, одышки, кроме того, у пациента имеется тромбофлебит правой подколенной вены. Курение отрицает. Первичные симптомы разрешились без лечения, однако при плановом обследовании на рентгенограммах в правом легком было выявлено затемнение. Клиническая картина и анамнестические данные противоречат РЛ. Спустя 6 месяцев при контрольной КТ отмечается регресс «образования» (Рисунок 66Б). Таким образом, общая клинико-рентгенологическая картина соответствует инфаркту в нижней доле правого легкого.



А Б

Рисунок 66 – КТ пациента 56 лет (А/к № 831573): А – аксиальный срез, в нижней доле правого легкого определяется «образование» с неровным спикулообразным контуром; Б – при контрольном исследовании через 6 месяцев отмечается регресс изменений

Данные примеры демонстрируют необходимость учитывать дополнительные сведения о больном при интерпретации изображений. Чтобы учитывать дополнительные данные при принятии решения системой (анамнестические и клинические данные о больном, в том числе стаж и интенсивность курения (количество пачка/лет) и др.) теоретически применим метод, основанный на

теореме Байеса[5]. Она показывает, как вероятность способна значительно меняться после определенного числа возникших событий. Сущность байесовской парадигмы состоит в том, что при нахождении исследователем новой информации она дает основу для измерения вероятностей, которые обусловлены связанными между собой событиями. Применимо к представляемой работе данный подход позволяет улучшать результат интеллектуальной автоматизированной диагностики при внесении новых сведений о пациентах при дообучении системы (Уткин Л.В., Рябинин М.А. 2018).

Таким образом, применительно к ИАСД должна быть решена проблема, как использовать дополнительные данные о пациенте, включая возраст, пол, курение и т. д., в виде новых признаков. Байесовская процедура модификации заключается в следующем. Прежде всего, определялись априорные вероятности того, что анализируемое новообразование является злокачественным или доброкачественным. Эти вероятности есть не что иное, как объединенный выход трех каналов ИАСД, то есть априорная вероятность злокачественного новообразования X есть $P_{рак}(X)$. Отсюда априорная вероятность доброкачественного очага определяется как $P_{не\ рак}(X) = 1 - P_{рак}(X)$.

Далее необходимо найти условные вероятности $P(x_i = a \mid Y)$, где $Y \in \{\text{рак, не рак}\}$, x_i – один из дополнительных признаков с индексом i, $i = 1,...,m$. Условная вероятность $P(x_i = a \mid Y = d)$ может быть оценена, используя обобщенную оценку Лапласа для того, чтобы избежать ситуации, когда по какому-либо признаку данных нет и $\#x_i(d) = 0$, следующим образом (6):

[5] Теорема Байеса получила свое название в честь ее автора Томаса Байеса (1702–1761) – английского математика, первым предложившего применение сформулированной им теоремы для корректировки убеждений, опираясь на свежеполученную информацию [11].

$$P(x_i = a \mid Y = d) = \frac{\#x_i(a,d)+1}{\#x(d)+s_i}. \quad (6)$$

где

$\#x_i(a,d)$ – число пациентов в обучающей выборке из класса d, где *i*-й признак имеет значение a;

$\#x(d)$ – общее число пациентов в классе d;

s_i – число возможных значений для x_i, то есть число значений дополнительного признака.

В дальнейшем считаем, что d принимает только значения 2, то есть имеется два класса {рак, не рак}. Например, если 100 пациентов имеют рак и 80 из них курят, то $s_i = 2$ (курит, не курит), $\#x_i$(курит, рак) =80 , $\#x_i$(рак) = 100 (7):

$$P(x_i = курит \mid Y = рак) = \frac{80+1}{100+2}. \quad (7)$$

Имея условные вероятности $P(x_i = a \mid Y = d)$, априорные вероятности рака и не рака для нового пациента можно модифицировать, и соответствующие апостериорные вероятности вычисляются следующим образом (8):

$$\begin{aligned} P^*_{рак}(X) &= P(Y = рак \mid X) \\ &= C \cdot P_{рак}(X) \cdot \prod_{i=1}^{m_{реал}} P(x_i = a_i \mid Y = рак). \end{aligned} \quad (8)$$

Апостериорная вероятность не рака определяется аналогично (9):

$$\begin{aligned} P^*_{не\ рак}(X) &= P(Y = не\ рак \mid X) \\ &= C \cdot P_{не\ рак}(X) \cdot \prod_{i=1}^{m_{реал}} P(x_i = a_i \mid Y = не\ рак). \end{aligned} \quad (9)$$

где

C – коэффициент пропорциональности, который определяется из условия $P^*_{рак}(X) + P^*_{не\ рак}(X) = 1$;

$m_{реал} \le m$ – реальное число известных дополнительных признаков о пациенте.

Введение $m_{реал}$ следует из того, что некоторая дополнительная информация о пациенте может отсутствовать и это надо учитывать. Поэтому используются только те признаки о пациенте, которые имеются в распоряжении. В частности, если нет вообще дополнительной информации о пациенте, то $P^*_{рак}(X) = P_{рак}(X)$ и $P^*_{не\ рак}(X) = P_{не\ рак}(X)$, то есть априорная и апостериорная вероятности совпадают и равны вероятности на выходе трехканальной системы.

Байесовский метод позволяет дообучать ИАСД таким образом, чтобы использовать любые дополнительные данные о пациенте для принятия решения о диагнозе. Количество примеров в обучающей выборке при этом может быть мало.

Теоретические сведения и расчеты, приведенные в данном подразделе, свидетельствуют о том, что перспектива развития и совершенствования ИАСД не ограничена только наращиванием БД и настройкой параметров алгоритмов. Работы по дальнейшим разработкам этого направления, несомненно, будут продолжены. Для этого необходимо объединение врачебного сообщества и разработчиков в единую мультидисциплинарную команду. Для актуализации роли медицинских работников в данном процессе необходимы организационные решения по модернизации цифровых историй болезни в целом, а именно переходу на кодификацию медицинских данных. Подготовка данных для реализации процесса обучения состоит в обработке историй болезни пациентов и составлении реестра признаков, которые гипотетически могут влиять на те или иные события. Реестр по РЛ включает следующие разделы: общая информация о больном, показатели крови на момент выявления заболевания, лечение, течение заболевания. В каждом разделе содержатся сведения, которые могут прямо или косвенно влиять на исход заболевания, продолжительность жизни и т. д. Всего 71 показатель. Перспективным подходом к сбору подобной, трудоемкой в постобработке, информации является разработка в МИС структурированного

протокола, который включал бы все эти параметры и мог бы импортироваться и совмещаться с данными лучевых исследований.

На уровне ОЛД это реализовано в виде формализованного протокола описания, который может быть использован разработчиком без дополнительной постобработки информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка автоматизированных средств принятия решений в рентгенологии началась в 50-х годах прошлого века, пик актуальности поиска новых подходов к обработке диагностической информации приходится именно на начало XXI века, что связано со стремительным ростом количества цифровых данных. Цифровизация диагностических исследований приводит к увеличению количества обрабатываемой и хранимой информации о пациентах, что требует увеличения скорости обработки со стороны врача (Deborah R. 2001; Froz B.R. 2017, Морозов С.П. 2020). В настоящее время основой автоматизации в области обработки цифровых данных, в том числе медицинских, является ИИ и его основная часть – МО. Наиболее корректным и отражающим сущность понятия является следующее определение: ИИ – одно из направлений информационных технологий, которое связано с изучением и разработкой систем, моделирующих возможности человеческого интеллекта, таких как способность к обучению, логическому рассуждению, выводу и принятию решений (Уткин Л.В. 2018). МО – это часть ИИ, которая изучает методы построения алгоритмов, обучения системы на имеющихся данных (например, историях болезней, рентгеновских и КТ-снимках, фотографиях и т. д.), которые впоследствии смогут быть инструментом для распознавания новых данных (новых пациентов) или прогнозирования течения заболевания. Точки приложения ИИ в медицине – это: оценка цифровой диагностической информации с анализом и выводом по ней, улучшение качества изображений (снижение эффекта шума при низкодозовых протоколах), 3D-моделирование (Гусев А.В. 2017; Уткин Л.В. 2018). Представляемая к защите работа посвящена первой из них, а именно вопросам разработки, внедрения и использования ИАСД очаговых образований в легких, в частности периферического РЛ. Выбор данной патологии в качестве прототипа и основы для создания последующих ИАСД онкологических заболеваний связано с социальной значимостью РЛ и его лидирующей позицией в структуре онкологи-ческой

заболеваемости во всех странах мира (Чиссов В.И. 2015; Барчук А.А. 2017; Карамова Д.А. 2018).

Анализ литературы показал, что прогрессирующее увеличение количества публикаций на тему ИИ в медицине приходится на 2018–2020 годы, вместе с тем в отечественной литературе не имеется достаточного количества сведений о принципах и методологии построения систем ИИ, роли врачебного сообщества в разработках этих систем, интеграции междисциплинарного взаимодействия в процесс их создания и развития.

Наряду с разработкой самих систем ИИ, актуален поиск новых путей для приведения в соответствие современного уровня технического и программного обеспечения и рабочих процессов в отделении лучевой диагностики, поскольку качественные и количественные изменения в производимом диагностическом оборудовании значительно опережают разработки новой нормативно-правовой базы в отношении модернизации лучевой диагностики.

Актуальность представляемой к защите диссертации обусловлена также тем, что развитие ИИ в целом и ИАСД в частности является предметом стратегических государственных программ. Так, в соответствии с утвержденной указом № 203 от 9 мая 2017 года Президента РФ Стратегией развития информационного общества, а также утвержденной указом № 490 от 10 октября 2019 года Национальной стратегией развития искусственного интеллекта на период до 2030 года, развитие ИИ в целом и в медицине в частности, рассматривается как мера реализации и обеспечения национальных интересов и приоритетов как политической, так и экономической направленности (Моисеенко В.М., Мелдо А.А., Уткин Л.В. и др. 2018).

Дизайн исследования построен в соответствии с этапностью создания ИАСД и ее реализации. Первый этап – подбор данных. В качестве материала использовались серии КТ грудной клетки толщиной слоя не более 2,5 мм. Не использовались данные низкодозовых протоколов сканирования, использование или отсутствие контрастного усиления не являлось лимитирующим фактором.

Для обучения системы основной массив данных получен из крупных открытых БД: LIDC-IDRI и LUNA-16, включающих 1018 и 888 КТ-изображений легких соответственно, в формате DICOM (анонимизированные и несжатые). Еще один блок обучающих данных – сформированная и пополняемая БД LIRA, созданная на базе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)», которая на момент оформления работы насчитывает 550 КТ грудной клетки.

На этапе подбора данных также было выполнено пилотное исследование по анализу паттернов РЛ для определения принципа присвоения меток классов в обучающей выборке. Оно заключалось в анализе 120 серий КТ грудной клетки пациентов с предполагаемым диагнозом РЛ тремя рентгенологами с последующей верификацией патологии. Выводы об очаговых образованиях после морфологического исследования делались с точки зрения типичности КТ-картины РЛ. За типичные КТ-паттерны РЛ были приняты узловая (близкая к шаровидной) форма, неровный, нечеткий контур, радиарные тяжи (спикулы), неоднородная структура, возможное наличие полости некроза или кавитации, отсутствие кальцинатов в структуре, отсутствие перифокальных очагов отсева.

Второй этап исследования – это непосредственно машинное обучение. Последовательность МО для формирования ИАСД состояла в предварительной обработке изображений, радиомике, классификации. Предварительная обработка была основана на автоматической фильтрации и сегментации таким образом, что соответствующие значения пикселей на снимках преобразовывались в значения единиц Хаунсфилда. Фильтрация подразумевала удаление тканей, значения пикселей которых находятся за пределами денситометрических интервалов для легочной ткани. Сегментация была реализована на основе метода разрастания регионов, что подразумевает группировку соседних вокселов в соответствии с их интенсивностью в пределах некоторого порога. Пиксели, которые находятся за пределами заданного порога, маскируются. Кроме описанных выше стандартных алгоритмов обработки применялись две нейронные сети: 3D U-Net и 2D U-Net.

Радиомика как цифровое представление признаков патологического образования, визуализируемого врачом для МО, представлена в работе как основа для

обучения системы. За ключевые признаки, характеризующие очаговое образование в легком, в частности периферический рак, были приняты форма объекта, внутренняя структура и внешнее окружение (перифокальная легочная ткань). Радиомический анализ был построен в соответствии с представлением векторов этих признаков. В основу представления признаков по критерию формы был положен метод хорд (патент на изобретение РФ № 2668699, 2018г). Метод основан на построении большого числа отрезков (хорд), соединяющих случайные пары точек на поверхности сегментированного образования. Целью метода является получение количественного выражения формы объекта, который имеет меньшую размерность по сравнению с изображением, что реализовано с помощью построения гистограммы длин хорд. Гистограммы плотностей в рандомно расположенных точках на каждой хорде являются цифровым представлением признака структуры очага. При построении гистограммы плотностей учитывался центрально-периферический градиент, характеризующий неоднородность структуры образований и возможные включения (от кальцинатов до воздушных полостей). Таким образом, совокупность гистограмм являлась новым представлением признаков очага в легком по критерию формы, структуры, но меньшей размерности, что было использовано в качестве улучшения входящих данных для оптимизации машинного обучения.

Классификация в МО – это совокупность методов, позволяющих системе делать вывод о диагнозе. В работах A. Ben-Cohen, I. Diamant, E. Klang et al., W. Bulten, G. Litjens использовались бинарные классификаторы на основе сверточных нейронных сетей. В представляемой работе для принятия решения о диагнозе пациента была использована трехканальная архитектура классификации. Она состояла из традиционного алгоритма на основе каскада случайных лесов, называемых глубокими лесами и двух СНС для пар объектов. Трехканальная архитектура классификации включала СНС в виде изображений и в виде гистограмм. Идея СНС позволила учитывать вариабельность КТ-картины очаговых образований в легких, в частности периферического РЛ, а также заболеваний по КТ-картине схожих с ним. В процессе обучения использовались

все возможные пары образцов из обучающей выборки для сравнения двух векторов признаков с точки зрения их семантической близости или различия. Под семантической близостью (различием) понимается принадлежность пары образований одному и тому же диагнозу (различным диагнозам). Такой подход к МО предполагает, что при тестировании и эксплуатации системы новый объект, подлежащий автоматизированному анализу, сравнивается со всеми примерами из БД, и вывод делается на основании нахождения максимально семантически близкого образца.

Третий этап исследования – это тестирование. В качестве тестирующих выборок использован следующий материал: группа 1 - 1906 КТ из открытых БД; группа 2 - 369 КТ грудной клетки пациентов, обследованных по поводу различных заболеваний, как связанных с РЛ, так и не связанных с ним; группа 3 - 156 КТ грудной клетки больных с верифицированной патологией легких. В качестве валидирующего метода для тестирования системы на материале группы 1, применялась т.н. кросс-валидация. Идея метода в том, что данные разделялись на подгруппы обучающих и тестирующих выборок 4 :1. Первая подгруппа для вычисления обучающих параметров системы, вторая – тестирующая, для определения показателей качества классификации системы. Разбиение осуществлялось многократно для того, чтобы обеспечить использование всех данных и в обучении, и в тестировании. Всего применено 22 цикла кросс-валидации, настройка параметров производилась после каждого из них, до получения наилучшего результата.

Для тестирования системы на материале группы 2 использовался проспективный материал – 369 КТ грудной клетки пациентов Петербургского онкоцентра, обследовавшихся по разным причинам. Результаты сравнивались с данными анализа этих КТ одним рентгенологом (непосредственно автором работы). Особенностью данного тестирования было то, что учитывалась возможность ошибки как со стороны врача, так и со стороны ИАСД. Целью этого этапа было не сравнивать врача и ИАСД, а показать улучшение результатов

диагностики очаговых изменений в легких при использовании системы ИИ в качестве автоматизированного второго мнения.

Целью тестирования ИАСД на материале группы 3 было показать способность ИАСД к дифференциальной диагностике очаговых изменений в легких, в частности периферического РЛ. Данные группы 3 (156 КТ с верифицированной патологией из БД LIRA) анализировались пятью независимыми рентгенологами, показатели информативности в отношении РЛ сравнивались с результатами ИАСД. Особенностью данного тестирования было то, что случаи группы 3 разбиты на подгруппы с типичными и нетипичными КТ-паттернами в отношении РЛ. Сравнение результатов по подгруппам осуществлялось с данными, полученными рентгенологами со стажем менее 5 лет, более 5 лет и всеми рентгенологами.

Диагностика РЛ подразумевает не только анализ данных визуализации, но и анамнестические, клинические, лабораторные данные (Ганцев Ш.Х. 2018, Тюрин И.Е. 2014). Для того чтобы система могла использовать дополнительные данные о пациенте (такие как курение, и т. п.) при принятии решения, теоретически разработан метод, основанный на функции потерь, в частности теореме Байеса. Сущность байесовской парадигмы состоит в том, что при внесении новой информации в обучающую выборку она дает основу для изменения вероятностей искомых событий, что обусловлено патогенетическими связями.

Для проверки статистической гипотезы о различии двух зависимых (парных) выборок (о наличии статистически значимых различий) применялся парный t-критерий Стьюдента, а также критерий Манна–Уитни.

Все расчеты проводились на базе суперкомпьютерного центра «Политехнический», кластер Tornado.

Завершающий этап исследования – это реализация ИАСД. Он состоял из разработки концепции использования сетевой платформы в качестве основы для использования системы; преобразования процессов деятельности врачей-рентгенологов специализированного учреждения в условиях создания и тестирования ИАСД очаговых образований в легких; а также в анализе ИАСД с

точки зрения критериев инновационности для оценки перспектив внедрения в практику. В качестве демонстрации улучшенных свойств ИАСД как продуктовой инновации сравнивалась скорость принятия решения о патологии между системой и пятью врачами. Скорость принятия решения врачами анализировалась с помощью хронометража. Измерялась скорость принятия решения о наличии и виде патологии в течение рабочей смены. В данном эксперименте врачи не разбивались на подгруппы в зависимости от опыта работы. Применялся только средний параметр времени для оценки влияния на скорость принятия решения усталости (человеческий фактор).

Из проанализированной литературы следует, что большинство алгоритмов ИИ, предназначенных для медицинских целей, реализуются как продуктовая инновация (Жуков Е.А., Блинов Д.С., Леонтьев В.С. и соавт. 2020; Гусев А.В. 2017). Это означает, что созданная система встраивается в новые модели оборудования и функционирует неотделимо от него. Этот подход позволяет использовать систему лишь на исходном уровне ее информативности, но исключает ее дообучение и улучшение показателей информативности в ходе использования. Российский проект «Botkin AI» реализован через облачные технологии, однако данный продукт размещен на платформе Microsoft, что подразумевает возможность ограничения доступа к системе. В представляемой диссертационной работе отражена концепция внедрения ИАСД на основе созданной de novo сетевой платформы, что позволяет использовать ее независимо от моделей имеющегося в медицинских учреждениях оборудования, а также пополнять обучающие выборки медицинских данных для постоянного дообучения системы. Такой подход позволяет отнести разработанную ИАСД очаговых образований в легких к категории систем искусственного интеллекта, поскольку она моделирует способность человеческого интеллекта к постоянному обучению. Модель реализации на базе сетевой платформы расширяет потенциал ИАСД поскольку позволяет решать задачи, связанные с внесением новых данных в обучающую выборку, а также обеспечивать защиту персональных данных. Общая концепция анонимизации снимков пациентов базируется на следующих принципах:

1. Ручная анонимизация в пределах медицинского учреждения.

2. Автоматическая анонимизация при передаче данных за пределы больницы.

3. Проверка данных, размещенных в открытом хранилище, на наличие персональных данных в них. Осуществляется путем сканирования с помощью отдельной программы с периодичностью не реже, чем происходит пополнение БД.

В ходе написания работы были выявлены недостатки открытых БД, которые могут влиять на точность результатов системы ИИ. В основном это отсутствие структурированности (Han G. Liu X. 2015), систематизации меток классов и альтернативных к изучаемой патологии примеров (Litjens G., Torth R. 2014; Menze B.H. 2015; Xian M. 2018]. Вместе с тем существуют коллекции медицинских изображений, содержащие исчерпывающую информацию для реализации эффективных ИАСД (Pereira S., Alves V., Silva C.A 2018). В представленной работе проведен анализ многообразия проявлений периферического РЛ на КТ, а также многочисленные примеры сходной КТ-картины заболеваний из дифференциально-диагностического ряда. Результаты пилотного исследования ретроспективной группы пациентов (n = 120), обследованных по поводу предположительного диагноза РЛ, показали, что типичной КТ-картиной обладают лишь 65% РЛ, в 26% случаев изображения КТ соответствовали нескольким заболеваниям, что требовало дополнительных дифференциально-диагностических критериев, в 9% случаев РЛ был крайне трудно распознаваем по КТ в связи с атипичной визуализационной картиной. В связи с вышеописанным анализом ретроспективной группы больных, метки классов для обучения системы были определены следующим образом: «типичный рак легкого» (n = 354) – случаи, имеющие типичные паттерны РЛ, то есть те, предварительный вывод о которых совпадает у трех рентгенологов и гистологически подтвержден РЛ; «нетипичный рак легкого» (n = 36) – случаи, подтвержденные морфологически как РЛ, однако не имеющие типичных паттернов узлового РЛ; «не рак» (n = 160) – случаи образований, не являющихся РЛ, мнение о которых совпадает у минимум двух из

трех рентгенологов и гистологически подтвержден процесс, не являющийся РЛ (доброкачественное образование, абсцесс, воспалительный процесс, туберкулез, лимфома и др.). На первом этапе написания работы такое разбиение на подгруппы с соответствующими метками классов было обусловлено малым количеством примеров в обучающей выборке, альтернативных РЛ. По мере пополнения материала в БД и совершенствования ИАСД спектр меток классов был расширен в соответствии с кодами заболеваний МКБ-10 (версия 2016 года). Представленные метки классов отражены в Таблице 1.

Таким образом, структурирование данных, присвоение меток классов, включение в обучающую выборку случаев не только изучаемой патологии, но и других заболеваний дифференциально-диагностического ряда являются одними из основных принципов методологии создания баз медицинских данных.

Еще одной важной составляющей формирования базы медицинских данных является разметка патологии на снимках. Послайсовое оконтуривание является трудоемким и затратным по времени. В данной работе описан новый способ оконтуривания патологии на основе МПР, который позволяет указать координаты изменений на снимке, а также добавить необходимые сведения (метки классов) (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ РФ №2018666100, 2018г).

Крайне важным для медицинского сообщества является условие сохранения врачебной тайны и защиты персональных данных при формировании БД. Анонимизация снимков является важнейшим условием при включении их в обучающую выборку. Данные не могут быть отправлены на обработку за пределы больницы без анонимизации сведений о пациенте. Все КТ, включенные в пополняемую БД LIRA, являются анонимизированными.

Таким образом, в ходе работы сформулированы основные принципы методологии формирования баз медицинских данных, которые заключаются в следующем:

1. Анонимизация – удаление сведений, характеризующих конкретного субъекта (пациента) из массива обрабатываемых данных.

2. Структуризация данных – разбиение обучающих данных на группы в соответствии с планируемым оптимальным дизайном БД.

3. Присвоение меток классов – обозначение групп обучающих данных названиями сообразно дизайну БД и методологии ее построения.

4. Верификация – подтверждение данных лучевой диагностики морфологическими или иными методами для минимизации неточностей при обучении системы ИИ.

5. Разметка патологии – оконтуривание на снимках тем или иным способом области интереса.

Результаты тестирования ИАСД.

Тестирование выполнялось в три этапа соответственно трем группам тестирующей выборки. Валидация показателей системы осуществлялась при использовании векторов признаков, а именно формы объекта, его структуры, внешнего окружения (перифокальной легочной ткани). Первый этап тестирования был направлен на определение способности ИАСД определять очаговые образования в легких. Подобная задача была решена в работе Santos A.M. (2014) с показателями чувствительности 90,6%, специфичности 85%, точности 88,4%, в работе Xiao Zh (2019) с показателями чувствительности 87,4%, специфичности 91,7%. В нашей работе использование дополняющих критериев расширения векторов признаков гистограммами внешних хорд (NEOchord 1), внутренних плотностей (NEOchordDens) увеличивало показатели информативности системы. Использованный метод кросс-валидации состоял из 22 циклов с осуществлением параметров настройки (тюнинг-параметров) после каждого из них. Для того чтобы определить информативность системы в отношении РЛ, были использованы численные эксперименты. Это связано с тем, что дизайн открытых БД не предполагает метки класса «рак легкого» и верификации объектов (Wang X., Peng Y. 2017) Использование СНС (NEOchordSi) подразумевает сравнение объектов, и необходимо, чтобы была выделена группа данных, имеющих некую валидационную метку класса, что позволит системе сравнивать все имеющиеся объекты с этой контрольной группой. В численных экспериментах данная группа была

сгенерирована эмпирически с учетом КТ-паттернов периферического РЛ. Итоговая смоделированная тестирующая выборка включала 160 случаев, в том числе 120 с предполагаемым РЛ, и 40 без него. Использование NEOchordSi также показало увеличение показателей информативности системы. На Рисунке 67 представлена схема, демонстрирующая улучшение параметров ИАСД в зависимости от применения тюнинг-параметров и постепенного расширения вектора признаков в обучающих выборках.

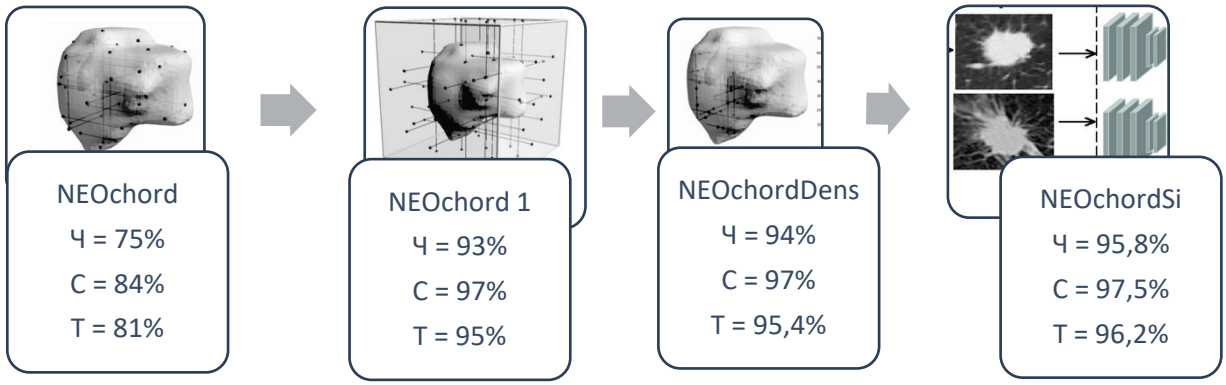


Рисунок 67 – Схема улучшения параметров ИАСД при первом этапе тестирования

Второй этап тестирования был ориентирован на определение способности ИАСД определять очаговые образования на проспективном материале с изучением возможности использования ее в качестве помощника врача. Целью также было максимально приблизить тестирование к реальным условиям диагностики очаговых образований врачом. Валидация данных этого этапа частично носит расчетный характер, поскольку при диагностическом процессе изначально нет сведений: ошибся врач или нет. Поэтому изначально при тестировании системы относительно врача предполагалось, что он принимает верное решение. Результаты: чувствительность – 97,6%, специфичность – 78,4%, точность – 93,8%.

Вместе с тем неоспорим факт, что врач при принятии решения может ошибаться, однако контроль ошибки невозможен без второго мнения или морфологического подтверждения. Далее врачом анализировались ложноположительные и ложноотрицательные ответы системы. Учитывая результаты ИАСД,

скорректированные врачом, рассчитаны показатели информативности для интегрированной системы «врач + ИИ»: чувствительность – 98,3%, специфичность – 82,9%, точность – 95,1%.

Исходя из факта, что врач также может ошибаться, снимки анализировались повторно с целью выявления неточностей и проводился анализ причин расхождений. Причинами ошибок врача чаще всего были малые размеры образований, в то время как причинами ошибок ИАСД являлись иные причины: прилегание к средостению сосуду или плевре, слияние с ателектазированной легочной тканью, расположение узелков на фоне диффузного уплотнения легочной ткани.

Расчетные показатели, основанные на предположении, что все ответы врача верны, представлены для того, чтобы потенциально приблизить функционирование ИАСД к реальному диагностическому процессу, они не служили для сравнительного анализа показателей информативности «ИИ против врача», а наоборот служили подтверждением того, что использование ИИ в качестве помощника может улучшить результаты диагностики.

Таким образом, результаты, полученные в ходе второго этапа тестирования, показали высокую информативность выявляющей способности системы для очаговых образований в легких, но недостаточную для ее автономного использования. Вместе с тем показано, что вероятность ошибки как со стороны врача, так и со стороны системы уменьшается при использовании ИАСД в качестве помощника (автоматизированного второго мнения).

Результаты первого и второго этапов тестирования указывают на различия показателей информативности системы в зависимости от референсных значений, то есть от вида тестирующей выборки.

Наиболее интересные результаты получены в ходе третьего этапа тестирования, который был направлен на определение возможности ИАСД к дифференциальной диагностике очаговых образований в легких, в частности периферического РЛ. В доступной литературе нам не встретилось информации о решениях подобных задач. Дизайн тестирования построен следующим образом: пять

независимых рентгенологов с опытом работы до 5 лет и более 5 лет анализировали случаи из БД LIRA, причем общее количество КТ (n = 156) было разбито на две подгруппы: А и Б. А – подгруппа КТ (n = 76) с образованиями, имеющими нетипичные паттерны в отношении РЛ, с заболеваниями из дифференциально-диагностического ряда по КТ-картине похожими на РЛ. Б – подгруппа КТ (n = 80), из которых 50 – с образованиями, имеющими типичные паттерны РЛ, и 30 – примеры заболеваний, не являющихся РЛ. Анализ показателей информативности врачей осуществлялся по подгруппам А и Б для групп врачей в зависимости от стажа работы и для всех врачей в целом. Далее проводился анализ показателей информативности ИАСД по сравнению с врачами.

Анализ показателей информативности пяти врачей-рентгенологов для тестирующей выборки группы А показал следующие значения: чувствительность – 70,2%, специфичность – 44,4%, точность – 63,2%, при этом замечено, что различия имеются в показателях чувствительности (значимо больше у «опытных» врачей) и специфичности (значимо больше у «неопытных» врачей). Значимых различий в точности диагностики между «более опытными» и «менее опытными» врачами в данной подгруппе выявлено не было. Это означает, что на результат влияет набор данных в тестовой выборке, когда в нее включаются случаи с нетипичной визуализационной картиной. Кроме того, врачи были лишены возможности оценивать полный набор сведений о больном: анамнез, жалобы и клинические проявления заболевания, а также пол, возраст, стаж курения и т. д.

Тестирование системы для данной подгруппы производилось в применении трехканального алгоритма с последующим определением показателей информативности системы для каждого канала в отдельности и для всего алгоритма в целом. В процессе обучения ИАСД на пациентах из БД LIRA были получены следующие характеристики системы, начиная с 40 примеров и заканчивая случаем, когда LIRA содержит 196 примеров (характеристики анализировались по мере заполнения БД). Испытания ИАСД проводились на 5 этапах в зависимости от наполняемости БД LIRA, а именно для 40, 76, 120, 160 и 196 примеров. Для

анализа результатов тестирования и их сравнения с результатами врачей был использован метод статистической обработки на основе параметрического критерия Стьюдента. В отличие от предыдущих экспериментов, здесь необходимо анализировать одновыборочный эксперимент, когда выборка результатов тестирования врачей сравнивается с одним из значений показателя информативности ИАСД. Сравнение в подгруппе А осуществляется для n = 76. Показатели информативности ИАСД для тестирующей выборки, содержащей случаи с нетипичными паттернами: чувствительность – 70,4%, специфичность – 21,6%, точность – 50,6%. Уровень значимости нулевой гипотезы в соответствии с критерием Стьюдента при обучении системы на 76 примерах по критерию чувствительности и специфичности $p > 0,05$, по критерию точности $p < 0,05$, что говорит о том, что выборка значений чувствительности и специфичности, получаемых врачами, не отличается статистически от результатов ИАСД. При увеличении количества примеров в тестовой выборке происходит значительное увеличение показателей информативности ИАСД по отношению к врачам, однако статистически значимым на той группе врачей, которая использовалась, это увеличение не является. Таким образом, обучение ИАСД на большем количестве данных, включающем атипичные случаи, делает ее диагностическую способность сопоставимой с группой врачей. Однако отсутствие статистически значимого различия не позволяет говорить об использовании ИАСД без врача.

Аналогичные исследования были проведены и для тестирующей выборки группы Б, полученной на данных n = 80 пациентов. Результаты сравнения по всем показателям информативности (чувствительности, специфичности и точности) не превысили 0,05, что говорит о том, что нет статистически значимого различия между ИАСД и врачами. Нельзя однозначно сказать, что ИАСД лучше или хуже с точки зрения диагностики. Интересно заметить, что при сравнении ИАСД с группой врачей со стажем менее 5 лет и группой, включающей опытных врачей, значения уровня значимости нулевой гипотезы хоть и не достигли 0,05, но стали гораздо ниже. Это говорит о том, что возможности разработанной ИАСД находятся примерно на уровне молодого врача-рентгенолога.

При сравнении вклада каждого канала ИАСД в результат диагностики выборки, включающей атипичные случаи, выявлено, что второй и третий каналы (использующие СНС) имеют наибольший вес. Это связано с тем, что на определение нетипичных случаев главным образом влияет увеличивающееся количество примеров в БД, с которыми система сравнивает новый пример. Для группы патологии с типичными паттернами веса каналов распределяются более равномерно, что обусловлено тем, что и на этапе обучения использован достаточно большой объем данных.

Несмотря на определенное количество публикаций на тему развития различных ИАСД, они освещаются лишь в качестве научных разработок. Достаточного количества сведений об организационных изменениях для внедрения этих систем в практику в российских источниках не имеется, однако разработаны важные нормативные документы, регламентирующие использование и тестирование систем ИИ (Морозов С.П., Владзимирский А.В., Кляшторный В.Г., 2019, Городов О.А., 2019, Андреев В.К. 2020). Вопросы внедрения интеллектуальных систем являются стратегическими и требуют отдельного изучения. Основным источником понятий и терминов в сфере планирования и учета инновационной деятельности является Руководство Осло. Этот нормативный документ Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Европейского статистического бюро (Евростат) является основным и признанным в мире. Анализ разработанной ИАСД с точки зрения критериев инновационности показал, что она обладает признаками всех типов инноваций. На основе изученного материала по данной тематике в диссертационной работе предлагаются схемы путей внедрения ИАСД не только как продуктовой, но и организационной, процессной, маркетинговой инноваций, а также план инновационной стратегии модернизации организационной деятельности ОЛД в условиях разработки, внедрения, использования ИАСД.

Представление ИАСД в качестве процессной инновации подразумевает, во-первых, новизну подходов к процессу создания системы, что описано в главе 2, во-вторых, новизну способов «доставки потребителю» (пациенту), а именно

возможность встраивания ИАСД в процесс диагностической услуги с точки зрения процессного подхода системы менеджмента качества. В работе представлена идея преобразования линейной модели предоставления диагностической услуги в циклическую (Рисунок 52), которая способствует постоянному совершенствованию как системы, так и опыта врача, деятельность которого расширяется на контроль верификации, присвоение метки класса, разметку патологии, пополнение БД. Данный подход является предпосылкой реструктуризации деятельности отделения и перехода к научно-практической ориентации специалистов лучевой диагностики в СМУ.

Организационные инновации в диагностике должны приводить к улучшению удовлетворения нужд потребителя (пациента), то есть качества медицинской помощи. В ходе работы установлено, что принципы организационно-инновационных изменений ОЛД основаны на четырех блоках преобразований, показанных на Рисунке 68.

Рисунок 68 – Алгоритм организационно-инновационных изменений ОЛД

Анализ функций ИАСД по критериям инновационности приведен в работе для определения вектора развития службы лучевой диагностики. Внедрение системы как продукта должно быть подтверждением ориентированности ее в интересах пациента, что подразумевает разработку основ «объяснимости», под которыми подразумевается четкое изложение в доступных источниках основ, целей использования ИИ, преимуществ для пациента, таких как повышение качества диагностики и безопасность. Меры по информированию пациентов о новой структуре диагностики призваны устранить барьер недоверия у пациента.

Внедрение системы как процесса подразумевает определение и прописывание нового диагностического алгоритма работы врача-рентгенолога, у

которого появляются новые функциональные задачи, которые связаны с кодификацией знаний, получением «обратной связи» по результатам морфологической верификации образования в легком.

Внедрение системы ИИ с точки зрения маркетинговой инновации означает, что необходимо проведение мер по перерасчету норм нагрузки на врача и пропускной способности компьютерного томографа, пересмотр ключевых показателей эффективности ОЛД.

На основании глубокого анализа ИАСД с точки зрения критериев инновационности в диссертации сформулированы принципы инновационной стратегии развития ОЛД. Реализация этой идеологии на практике осуществлялась в качестве пилотного проекта. Были созданы научно-практические группы, в рамках которых выделены позиции для врачей-рентгенологов, чтобы оценить ИАСД как организационную инновацию по критериям ключевых показателей эффективности, установлено устойчивое междисциплинарное взаимодействие «врач СМУ + разработчик», что способствует усовершенствованию системы ИИ и ее дообучению в процессе текущей работы. При этом мера ответственности за диагностику сохраняется за врачом, что не противоречит нормативно-правовой базе, проводится обучение врачей-рентгенологов базовым знаниям по МО, разработаны новые подходы кодификации знаний в виде структурированных протоколов и радиомического анализа патологии.

В целом резюме по данному разделу диссертации заключается в том, что внедрение представляемой к защите ИАСД как универсальной инновации в деятельность специализированного медицинского учреждения направлено на удовлетворение потребностей пациента, коррелирует с общей государственной и корпоративной стратегией, не противоречит общему устоявшемуся дизайну диагностического процесса, имеет под собой конкретные цели, является одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования деятельности учреждения в целом и ОЛД в частности.

Один из подразделов диссертации освещает разработку алгоритма объяснительного интеллекта как подхода к объяснению решений, полученных

автоматизированной системой диагностики РЛ. Актуальность этой разработки обоснована необходимостью увеличения степени доверия к автоматизированному принятию решений медицинского сообщества и пациентов. Вопросы объяснительного интеллекта освещены в литературе недостаточно. Существуют отдельные публикации по этой тематике в иностранных журналах технической направленности. В этих работах преобладает математическое моделирование результатов ИИ. Так в работе Antwarg L., Shapira B. в 2019 году описан метод SHARP (SHapley Additive exPlanation) для объяснения результатов выявленных аномалий с помощью ИИ. В данном исследовании описаны технические приемы и математические подходы, однако в нем не содержится информация, свидетельствующая о виде патологии и практическом применении алгоритма. В нашей работе ключевым моментом является отражение системы подготовки данных для создания алгоритма ОИ. Идея заключается в том, что на выходе алгоритм ОИ дает объяснения (краткие описания выявленной патологии) в виде специальных предложений (фраз) на естественном языке. Для обучения алгоритма вначале были сформулированы ключевые термины и фразы, характеризующие очаговые образования в легких, в частности периферический РЛ. Они были добавлены как дополнительные признаки к каждому примеру БД LIRA. Кроме того, описания новых случаев, выявляемых в процессе текущей работы кабинета КТ, осуществлялись в виде структурированных протоколов, которые состоят из этих же фраз. Второй этап обучения алгоритма ОИ – это представление признаков в виде «разреженных гистограмм», то есть выбор тех столбцов из всей гистограммы, которые отвечают за конкретный признак. Каждый вид гистограмм отвечает за какой-то признак (контур, структуру, форму). В алгоритме ОИ эти признаки становятся классами, в каждом из которых имеется несколько значений (Таблица 20).

В диссертации приводятся теоретические результаты алгоритма прогнозирования различных событий в течение заболевания (смерть, время до прогрессирования и т. п.), сочетая автоматизированный анализ снимков и дополнительную клиническую информацию. В настоящее время сведения о прогности-

ческих и предиктивных факторах получаются путем проведения исследований с обработкой результатов на основе моделей Кокса. Вместе с тем данный подход не может быть применим в персонализированной медицине. Поэтому в данной работе была предложена теоретическая модель с применением метода Байеса для расчета прогностического времени событий в течение заболевания (смерть, время наступления рецидива и т. д.). Для данной задачи, по аналогии с учетом дополнительных данных о больном при принятии решения о диагнозе, осуществляется вычисление условной вероятности появления какого-либо события X при реализации комплекса признаков Y. Подготовка данных для реализации процесса обучения состояла в обработке историй болезни пациентов и составлении реестра признаков, которые гипотетически могут влиять на те или иные события. Реестр по РЛ включал следующие разделы: общая информация о больном, показатели крови на момент выявления заболевания, лечение, течение заболевания. В каждом разделе содержатся сведения, которые могут прямо или косвенно влиять на исход заболевания, продолжительность жизни и т. д. Всего 71 показатель. Перспективным подходом к сбору подобной, трудоемкой в постобработке, информации является разработка в МИС структурированного протокола, который включал бы все эти параметры и мог бы импортироваться и совмещаться с данными лучевых исследований.

Объем, обширность и актуальность представляемой работы, новые подходы и методы, освещенные в ней, позволяют обоснованно считать дальнейшую разработку ИАСД перспективным направлением. Работа отражает вектор развития российской науки в направлении развития и внедрения автоматизи-=рованных интеллектуальных систем в практику медицинских учреждений.

ВЫВОДЫ

1. Основными принципами методологии создания базы данных для создания ИАСД очаговых образований в легких являются: анонимизация, структуризация, верификация патологии, систематизация меток классов в соответствии с анализом паттернов рака легкого.

2. Подходы на основе «логики врача» реализуются с помощью радиомики и таких инструментов мащинного обучения как классификаторы на основе сиамских нейронных сетей и деревьев решений. Они обеспечивают объяснимость результатов и приближают качество ИАСД к принятым в медицинском сообществе критериям.

3. Диагностический алгоритм с использованием разработанной ИАСД обладает высокими показателями информативности (чувствительность – 97,6%, специфичность – 78,4%, точность – 93,8%), возрастающими прямо пропорционально увеличению количества обучающих данных. При этом информативность диагностики увеличивается при форме деятельности «врач + ИАСД» в показателях чувствительности на 0,7%, специфичности на 4,5%, точности на 1,3%.

4. Подход к внедрению ИАСД на основе сетевой платформы позволяет более гибко использовать систему не зависимо от моделей имеющегося в ЛПУ оборудования. Он обусловливает оптимальное хранение и обработку данных, а также возможность дообучения ИАСД при постоянном пополнении количества обучающих данных.

5. Методика интегрирования ИАСД в диагностический процесс в соответствии с принципами стандарта менеджмента качества основана на комплексе преобразований рабочих процессов, а именно проведения КТ-исследований грудной клетки, анализа очаговых образований в легких и описания снимков, а также организация устойчивого междисципли-нарного взаимодействия «врач–разработчик».

6. Структурированные протоколы описания КТ грудной клетки, интегрированные в МИС, составляют основу системы подготовки медицинских данных для таких перспективных путей развития систем ИИ, как алгоритм объяснительного интеллекта при интеллектуальной автоматизированной диагностике очаговых образований в легких и алгоритм определения прогностических событий рака легкого, которые фактически являются реализацией элементов персонализированной медицины.

7. Интеллектуальная автоматизированная система диагностики очаговых образований в легких базируется на моделировании возможностей человеческого интеллекта, таких как способность к дообучению, формированию логического вывода и принятию обоснованного решения, что позволяет отнести ее к категории систем искусственного интеллекта.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Основным перспективным направлением разработки данной работы является пополнение обучающей выборки с патологией легких и совершенствование базы медицинских данных с учетом возможных новых поставленных задач при разработке новых алгоритмов ИИ. Это обусловлено в первую очередь результатами тестирований ИАСД очаговых образований, которые показали, что качество автоматизированного принятия решений зависит от количества примеров при машинном обучении. Кроме того, дальнейшая структуризация медицинских данных может помочь в разработках новых ИАСД.

Для того чтобы система могла использовать дополнительные данные о пациенте (такие как курение, и т. п.) при принятии решения, теоретически разработан метод, основанный на функции потерь, в частности теореме Байеса. В рамках представляемой к защите работы получены только расчетные теоретические результаты, практические же результаты данного направления являются перспективой развития ИАСД. Сущность байесовской парадигмы состоит в том, что при нахождении исследователем новой информации она дает основу для измерения вероятностей, которые обусловлены связанными между собой событиями.

В последние 1,5–2 года в литературе стало появляться больше статей, посвященных актуальности такого направления ИИ, как объяснительный интеллект. Анализ литературы по тематике ОИ показал, что объяснительные алгоритмы могут помочь повысить доверие врачей к интеллектуальным автоматизированным способам обработки диагностической информации (Antwarg L., Shapira B., 2019) В нашей работе ключевым моментом являлась система подготовки данных для ОИ и его математическое моделирование. В перспективе планируется доведение алгоритма до действующего прототипа.

Также при дальнейшей разработке темы планируется решение задач, связанных с интеграцией ИИ в клиническую деятельность. В подразделе, посвященном ИАСД как маркетинговой инновации, рассмотрены основные

препятствия в продвижении диагностической услуги с применением ИАСД: как психологические, так и экономические. В диссертации не приводится клинико-экономическое обоснование и дизайн возможного маркетингового продвижения ИАСД, что, несомненно, является актуальным.

Также перспективным направлением развития темы является переориентирование специалистов лучевой диагностики на новые ступени профессиональной деятельности в условиях применения систем ИИ. Это может быть реализовано с учетом коллаборации врачей и разработчиков, что требует новых перспективных организационных решений.

Таким образом, несомненна актуальность продолжения работ по тематике развития ИАСД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для реализации алгоритмов искусственного интеллекта в лучевой диагностике очаговых образований в легких целесообразна максимальная стандартизация проведения КТ грудной клетки, интерпретации изображений, а также система разметки и структурирование базы данных.
2. Для оптимизации использования данных КТ грудной клетки при создании ИАСД очаговых образований в легких целесообразна форма описания в виде структурированных протоколов.
3. Для успешного внедрения и использования интеллектуальной автоматизированной системы диагностики должностные функции врача-рентгенолога в специализированном лечебно-профилактическом учреждении могут быть модернизированы и дополнены новыми навыками «специалиста по данным».
4. Целесообразно объединение лучевых исследований в единые базы данных на единой интернет-платформе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкин, А.Н. Толковый словарь по искусственному интеллекту / А.Н. Аверкин, М.Г. Гаазе-Рапопорт, Д.А. Поспелов. – М.: Радио и связь, 1992. – 256 с.
2. Трофимова, Т.Н. Алгоритмы лучевой диагностики в системе обязательного медицинского страхования: методические рекомендации / Т.Н. Трофимова, Н.А. Карлова, А.В. Мищенко [и др.]. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. – 138 с.
3. Барчук, А.А. Эффективность скрининга рака / А.А. Барчук, А.И. Арсеньев, А.М. Беляев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 557–567.
4. Буровик, И.А. Оптимизация методики мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении онкологических больных / И.А. Буровик, А.А. Локшина, С.А. Кулева // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 129–134.
5. Гончар, А.П. Большая тройка в скрининге рака легкого / А.П. Гончар, А.Е. Николаев, А.Н. Шапиев [и др.]. // Сборник тезисов VI Международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». – 2019. – С. 101–102.
6. ГОСТ ISO 9001-2011. Межгосударственный стандарт Системы менеджмента качества. Требования (ISO 9001:2008, IDT) – М. Стандартинформ, 2012.
7. Гусев, А.В. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении / А.В. Гусев, С.Л. Добриднюк // Информационное общество. – 2017. – № 4 (5). – С. 78–93.
8. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака / Д.Г. Заридзе // Вопросы онкологии. – 2001. – № 9. – С. 6–14.
9. Звягин, Л.С. Применение байесовского подхода в измерениях аналитических данных как фактор формирования процессов системного экономического развития / Л.С. Звягин // Молодой ученый. – 2017. – № 22. –

С. 256–261. – URL https://moluch.ru/archive/156/44114/ (дата обращения: 08.01.2020).

10. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2010. – 255 с.
11. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 260 с.
12. Имянитов, Е.Н. Рак легкого в начале XXI века / Е.Н. Имянитов // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 400.
13. Имянитов, Е.Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях легкого / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2018. – Т.19, № 2. – С. 93–104.
14. Казакова, О.Б. Инновационное развитие экономики: российский и зарубежный опыт [в 2 ч.] / О.Б. Казакова, Н.А. Кузьминых, Э.И. Исхакова // Сборник материалов I Международной научно-практической конференции. Часть 1. – Уфа: Аэтерна, 2015. – С. 7.
15. Карамова, Д.А. Исследование заболеваемости злокачественными заболеваниями легких / Д.А. Карамова, А.И. Кудинова, А.В. Толстова, В.Н. Савельев // Авиценна. – 2018. – № 17. – С. 44–47.
16. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на 2008–2020 гг. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р (ред. 28.09.2018).
17. Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. Постановление Минздрава России от 15 апреля 2014 г. № 294.
18. Ланска, Д.Дж. Оценка качества медицинского обслуживания / Д.Дж. Ланска, А.Дж. Харц // Международный медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 2–6.
19. Линденбратен, Л.Д. Медицинская рентгенология / Л.Д. Линденбратен, Л.Б. Наумов. – М.: Медицина. – 1984. – 384 с.

20. Лопатников, Л.И. Экономико-математический словарь: Словарь современной экономической науки / Л.И. Лопатников. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Дело, 2003. – 520 с.
21. Мелдо, А.А. Алгоритмы диагностики XXI века. Искусственный интеллект в распознавании рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 292–298.
22. Мелдо, А.А. Деонтологические аспекты лучевых исследований у онкологических больных / А.А. Мелдо, И.А. Буровик // Евразийский союз ученых. Современные концепции научных исследований. – 2015. – № 10 (19). – С. 102–104.
23. Мелдо, А.А. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, Т.Н. Трофимова // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 11 (1). – С. 9–17.
24. Мелдо, А.А. Разработка и оценивание процессов системы менеджмента качества в условиях отделения лучевой диагностики бюджетного медицинского / А.А. Мелдо // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – Т. 1, № 9. – С. 5–10.
25. Мелдо, А.А. Обзор методов машинного обучения в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2018. – № 3. – С. 28–38.
26. Мелдо, А.А. Реализация инновационного подхода в медицине на примере интеллектуальной системы диагностики рака легкого Doctor AIzimov / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко [и др.] // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 64–71.
27. Мелдо, А.А. Реализация системы искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, Т.Н. Трофимова [и др.] // Тезисы доклада на конференции «Кардиоторакальная радиология», Санкт-Петербург, 21–23 марта 2019 года. – СПб.: Человек и его здоровье, 2019. – С. 127–129.

28. Мелдо, А.А. Эволюция искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, И.Ю.Прохоров [и др.] // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: Сборник тезисов. – 2018. – С.102-103.
29. Мелдо, А.А. Новые подходы к разработке алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, Т.Н. Трофимова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 1, № 10. – С. 8-18. doi: 10.22328/20795343-2019-10-1-8-18.
30. Мелдо, А.А. Комбинированная автоматизированная система сегментации и обнаружения новообразований для диагностики рака легкого / А.А.Мелдо, Л.В.Уткин, М.А.Рябинин // Робототехника и техническая кибернетика. – 2019. – Т. 7. - № 2. – С.145-153. doi: 10.31776/RTCJ.7209.
31. Мелдо, А.А. Реализация системы искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / А.А.Мелдо, Л.В.Уткин, М.А.Рябинин [и др.] // Vi Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология». Сборник тезисов. – 2019. – С.127-129.
32. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи / О.П. Щепин, В.И. Стародубов, Г.И. Линденбратен, Г.И. Галанова. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
33. Мищенко, А.В. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2 / А.В. Мищенко, Н.А. Рубцова, Б.Я. Алексеев [и др.] // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 81–89. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89.
34. Моисеенко, В.М. Автоматизированная система обнаружения объемных образований в легких как этап развития искусственного интеллекта в диагностике рака легкого / В.М. Моисеенко, А.А. Мелдо, Л.В. Уткин [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 3 – С. 62–68.

35. Морозов, С.П. Решения на базе искусственного интеллекта – новый стандарт безопасности в лучевой диагностике / С.П. Морозов. – М.: Московская медицина, 2020. – № 2 (36). – С. 24–26.
36. Морозов, С.П., Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика) / А.В. Владзимирский, В.Г. Кляшторный [и др.]. – Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. – Вып. 57. – М., 2019. – 51 с.
37. Багненко, С.Ф. Начало эпидемии COVID-19 / С.Ф. Багненко, В.В. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова [и др.]. – СПб.: Балтийский медицинский и образовательный центр, 2020. – 360 с.
38. Нидюлин, В.А. Об эпидемиологии рака легких / В.А. Нидюлин, Б.В. Эрдниева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 66–71.
39. Николенко, С. Глубокое обучение / С. Николенко, А. Кадурин, Е. Архангельская. – СПб.: Питер., 2018. – 480 с.
40. Огнерубов, Н.А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы / Н.А. Огнерубов, И.А. Шатов, А.В. Шатов // Вестник ТГУ. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 1–9.
41. Приказ Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 13.08.2015 № 38494).
42. Ганцев, Ш.Х. Рак легкого / Ш.Х. Ганцев, В.М. Моисеенко, А.И. Арсеньев [и др.]. – Серия «Библиотека врача-специалиста» – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с.
43. Ипатов, О.С. Интеллектуальные системы диагностики и выбора лечения онкологических заболеваний / О.С.Ипатов, Л.В.Уткин, А.А.Мелдо // Материалы VII Международной научно-технической конференции «Информационные в науке, образовании и производстве» (ИТНОП-2018). – 2018. - № 7. – С.245-247.

44. Кобцова, Т.В. Нетипичные находки в диагностике периферического рака легкого / Т.В.Кобцова., А.А.Мелдо, В.А.Хейнштейн // Сборник трудов конференции Кардиоторакальная радиология, Москва. – 2017. – С.52-53.
45. Прохоров, И.Ю. Формирование баз данных с целью машинного обучения в диагностике рака легкого / И.Ю.Прохоров, М.А.Рябинин, А.А.Мелдо, Л.В.Уткин // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: Сборник тезисов. – 2018. – С.124-125.
46. Рыжков, Р.В. PACS + RIS + телерадиология: от разговоров к реальным проектам в России / Р.В. Рыжков, А.И. Громов, Г.М. Орлов, А.Б. Аведьян // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – Т. 6, № 4. – С.91–96.
47. Рябинин, М.А. Сегментация новообразований в легких на снимках компьютерной томографии / М.А.Рябинин, Л.В.Уткин, А.А.Мелдо // Сборник «Неделя науки СПбПУ. Материалы научной конференции с международным участием. – 2018. – С.176-180.
48. Трофимова, Т.Н. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей / Т.Н. Трофимова, А.В. Мищенко, Б.А. Минько [и др.]; под ред. Т.Н. Трофимовой. – СПб., 2017. – 300 с.
49. Долгушин, Б.И. Стандарты РКТ- и МРТ-исследований с внутривенным контрастированием в онкологии / Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин, А.Б. Лукьянченко [и др.]. – М.: ООО «ВПП», 2014. – 51 с.
50. Давыдова, М.И. Статистика злокачественных опухолей в России и странах СНГ в 2006 году / М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008 – № 2 (прил. 1). – С. 8–151.
51. Сыстерова, А.А. Внедрение инноваций в здравоохранении / А.А. Сыстерова, Е.Г. Тоцкая // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 5. – С. 17–18.
52. Тимофеева, Л.А. Применение системы TI-RADS в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Т.Н. Алешина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 632–636.

53. Туманова, У.Н. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцелюллярного рака / У.Н. Туманова, Г.Г. Кармазановский, А.И. Щеголев // Медицинская визуализация. – 2014. – № 6. – С. 44–50.

54. Тюрин, И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких / И.Е. Тюрин // Лучевая диагностика. – 2014. – № 3. – С. 28–32.

55. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной клетки / И.Е. Тюрин. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 371 с.

56. Тюрин, И.Е. Одиночные очаги в легких: критерии дифференциальной диагностики / И.Е. Тюрин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 50–52.

57. Указ Президента Российской Федерации от 9 мая 2017 г. № 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы».

58. Указ Президента РФ № 490 от 10 октября 2019 года «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации на период до 2030 года» (Национальная стратегия развития искусственного интеллекта в период до 2030 года).

59. Уткин, Л.В. Медицинские интеллектуальные системы на примере диагностики рака легкого / Л.В.Уткин, О.С.Ипатов, А.А.Мелдо // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2018. - № 8. – С.241-249. Doi: 10.23683/2311-3103-2018-8-241-249.

60. Уткин, Л.В. Интеллектуальная система выбора лечения на основе каскада случайных лесов в рамках анализа выживаемости / Л.В.Уткин, М.А.Рябинин, А.А.Мелдо // Труды Международной научной конференции «IEEE Northwest Russia Conference On Mathematical Methods in Engineering And Technology: MMET NW 2018» СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2018. – С.534-537.

61. Уткин, Л.В. Случайные леса и метод хорд для интеллектуальной диагностики рака легких / Л.В.Уткин, М.А.Рябинин, А.А.Мелдо // Сборник докладов в 2-х томах. –СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2018. -№ 2. – С.11-14.

62. Уткин, Л.В. Медицинские системы искусственного интеллекта на примере диагностики рака легкого / Л.В.Уткин, О.С.Ипатов, А.А.Мелдо // Материалы 5-й Всероссийской научно-технической конференции «Суперкомпьютерные технологии (СКТ-2018)»: Сборник докладов в 2-х томах. – 2018. - № 2. – С.127-131.

63. Уткин, Л.В. Трехканальная интеллектуальная система классификации новообразований для диагностики рака легкого / Л.В.Уткин, А.А.Мелдо, В.С. Крыштапович [и др.] // Робототехника и техническая кибернетика. – 2019. – Т. 7. - № 3. – С.196-207. Doi: 10.31776/RTCJ.7304.

64. Харбедия, Ш.Д. Субъективная оценка организации и качества работы отделения лучевой диагностики / Ш.Д. Харбедия, А.В. Алхазишвили, К.Е. Моисеева, А.В. Алексеева // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4, № 9. – С.72–79.

65. Хоружик, С.А. Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких / С.А. Хоружик, Е.В. Богушевич, М.В. Спринджук [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 25–35.

66. Шваб, К. Четвертая промышленная революция / К. Шваб: [перевод с английского]. – М.: Эксмо, 2016. – 137 с.

67. Шикина, И.Б. Удовлетворенность пациентов как критерий оценки качества медицинской помощи в многопрофильном стационаре / И.Б. Шикина, Н.В. Сорокина, С.Л. Вардосанидзе, А.И. Лихота // Проблемы управления здравоохранением. – 2006. – Т. 5, № 30. – С. 22–26.

68. Шилович, А. Инновационная деятельность и ее основные направления / А. Шилович // Планово-экономический отдел. – 2004. – № 4. – С. 10.

69. Элинсон, М.Б. Нерешенные проблемы рентгенотехники / М.Б. Элинсон, А.М. Элинсон, А.И. Мазуров, Ю.А. Вейп // Медицинский алфавит. – 2006. – № 12. – С. 8–11.

70. Ястребова, М.В. Реализация принципов системы менеджмента качества в лучевой диагностике не примере отделения магнитно-резонансной

томографии / М.В. Ястребова, А.К. Карпенко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 2. – С. 9–13.

71. Agnes, S.A. Automatic lung segmentation in low-dose chest CT scans using convolutional deep and wide network (CDWN) / S.A. Agnes, J. Anitha, J.D. Peter // Neural Computing and Applications. – 2018. – P. 1–11.
72. Antwarg L., Shapira B.. Explaining anomalies detected by autoencoders using SHAP. arXiv preprint, arXiv:1903.02407. – 2019
73. Aresta, G. iW-Net: an automatic and minimalistic interactive lung nodule segmentation deep network [Электронный ресурс] / G. Aresta, C. Jacobs, T. Araujo [et al.] // arXiv:1811.12789. – Nov 2018.
74. Armato III, S.G. The lung image database consortium (LIDC) and image database resource initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on ct scans / S.G. Armato III, G. McLennan, L. Bidaut [et al.] // Medical Physics. – 2011. – Vol. 38(2). – P. 915–931.
75. Badrinarayanan, V. SegNet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation / V. Badrinarayanan, A. Kendall, R. Cipolla // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 2017. – Vol. 39 (12). – P. 2481–2495.
76. Bai, W. Automated cardiovascular magnetic resonance image analysis with fully convolutional networks / W. Bai, M. Sinclair, G. Tarroni [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2018. – Vol. 20 (65). – P. 1–12.
77. Balogh, E.P. Improving diagnosis in health care / E.P. Balogh, B.T. Miller, J.R. Ball // The National Academies press. – Washington, 2015. – 444 p.
78. Banerjee, S. A CADe System for Gliomas in Brain MRI using Convolutional Neural Networks [Электронный ресурс] / S. Banerjee, S. Mitra, A. Sharma, B.U. Shankar // arXiv:1806.07589. – Jun 2018.
79. Barata, C. Development of a clinically oriented system for melanoma diagnosis / C. Barata, M.E. Celebi, J.S. Marques // Pattern Recognition. – 2017. – Vol. 69. – P. 270–285

80. Ben-Cohen, A. Fully convolutional network for liver segmentation and lesions detection. International Workshop on Large-Scale Annotation of Biomedical Data and Expert Label Synthesis / A. Ben-Cohen, I. Diamant, E. Klang [et al.]. – Springer, 2016. – Vol. 10008. – P. 77–85.
81. Bilic, P. The Liver Tumor Segmentation Benchmark (LiTS) [Электронный ресурс] / P. Bilic, P.F. Christ, E. Vorontsov [et al.] // arXiv: 1901.04056. – Jan 2019.
82. Brandman, S. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography / S. Brandman, J.P. Ko // J. Thorac. Imaging. – 2011. – Vol. 26. – P. 90–105.
83. Breiman, L. Random forests / L. Breiman // Machine Learning. – 2001. – Vol. 45 (1). – P. 5–32.
84. Bulten, W. Unsupervised Prostate Cancer Detection on H&E using Convolutional Adversarial Autoencoders / W. Bulten, G. Litjens // arXiv:1804.07098. – Apr 2018.
85. Cancer Incidence in Five Continents / D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster [et al.] (eds.) // IARC Scientific Publications. – 2014. – Vol. 10, N 164. – 10 p.
86. Cancer Incidence in Five Continents / M.P. Curado, B. Edvards, H.R. Shin [et al.] (eds.). – Lyon: IARC, 2008. – Vol. IX. – 837 p. (International Argency for Research on Cancer. Scientific Publication N 160).
87. Cicek, O. 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation / O. Cicek, A. Abdulkadir, S.S. Lienkamp [et al.] // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016. Lecture Notes in Computer Science. – Springer, Cham, 2016. – Vol. 9901. – P. 424–432.
88. Clark, K. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository / K. Clark, B. Vendt, K. Smith [et al.] // J. Digit. Imaging. – 2013. – Vol. 26 (6). – P. 1045–1057. https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7.
89. Comments on National Coverage Analysis (NCA) for Lung Cancer Screening with Low Dose Computed Tomography (CAG-00439N) / D. Aberle, F. Duan,

C.K. Apgar [et al.] Provided by members of the National Lung Screening Trial Research Team. Available at: Accessed October 13, 2014.

90. Conze, P.-H. Scale-adaptive supervoxel-based random forests for liver tumor segmentation in dynamic contrast-enhanced CT scans / P.-H. Conze, V. Noblet, F. Rousseau [et al.] // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2017. – Vol. 12 (2). – P. 223–233.
91. Deborah, R. Daking. Buyers move cautiously into digital radiography / R. Deborah // Diagnostic Imaging. – 2001 December. – P. 51–54.
92. Deng, Y. A Strategy of MR Brain Tissue Images' Suggestive Annotation Based on Modified U-Net [Электронный ресурс] / Y. Deng, Y. Sun, Y. Zhu [et al.] // arXiv:1807.07510v4. – Jul 2018.
93. Dey, R. Diagnostic classification of lung nodules using 3D neural networks [Электронный ресурс] / R. Dey, Z. Lu, Y. Hong // arXiv:1803.07192. – Mar 2018.
94. Dhanachandra, N. Image Segmentation using K-means Clustering Algorithm and Subtractive Clustering Algorithm / N. Dhanachandra, K. Manglem, Y.J. Chanu // Procedia Computer Science. – 2015. – № 54. – P.764–771.
95. ELCAP Public Lung Image Database Web [Электронный ресурс] http://www.via.cornell.edu/lungdb.html.
96. Esteva, A. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks / A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoa [et al.] // Nature. – 2017. – Vol. 542. – P. 115–118.
97. Farag, A.A. Feature fusion for lung nodule classification / A.A. Farag, A. Ali, S. Elshazly // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2017. – Vol. 12 (10). – P. 1809–1818
98. Firmino, M. Computer-aided detection system for lung cancer in computed tomography scans: review and future prospects / M. Firmino, A.H. Morais, R.M. Mendoca [et al.] // BioMed. Eng. OnLine. – 2014. – Vol. 13 (1). – P. 41.

99. Froz, B.R. Lung nodule classication using articial crawlers, directional texture and support vector machine / B.R. Froz, A.O. de Carvalho Filho, A.C. Silva [et al.] // Expert Syst. Appl. – 2017. – Vol. 69. – P.176–188.

100. Geremia, E. Spatially adaptive random forests / E. Geremia, B.H. Menze, N. Ayache // 2013 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. – San Fransisco, CA, USA, 2013. – P. 1332–1335.

101. Gillies, R.J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // Radiology. – 2016. – Vol. 278 (2). – P. 563–577. doi:10.1148/radiol.2015151169.

102. Gomariz, A. Siamese networks with location prior for landmark tracking in liver ultrasound sequences [Электронный ресурс] / A. Gomariz, W. Li, E. Ozkan [et al.] // arXiv:1901.08109. – Jan 2019.

103. Goodfellow, I.J. Generative Adversarial Networks [Электронный ресурс] / I.J. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza [et al.] // arXiv:1406.2661. – Jun 2014.

104. Goyen, M. Radiogenomic imaging-linking diagnostic imaging and molecular diagnostics / M. Goyen // World. J. Radiol. – 2014. – Vol. 6, N 8. – P. 519–522.

105. Grady, L. Isoperimetric Graph Partitioning for Image Segmentation / L. Grady, E.L. Schwartz // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 2006. – Vol. 28 (3). – P. 469–475.

106. Guo, Z. Deep LOGISMOS: Deep learning graph-based 3D segmentation of pancreatic tumors on CT scans [Электронный ресурс] / Z. Guo, L. Zhang, L. Lu [et al.] // arXiv:1801.08599. – Jan 2018.

107. Haenssle, H.A. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists / H.A. Haenssle, C. Fink, R. Schneiderbauer [et al.] // Ann. Oncol. – 2018, 28 May – Vol. 29, N 8. – P. 1836–1842.

108. Hamy, A.S. BI-RADS categorisation of 2,708 consecutive nonpalpable breast lesions in patients referred to a dedicated breast care unit / A.S. Hamy, S. Giacchetti, M. Albiter [et al.] // Eur. Radiol. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 9–17.

109. Han, G. The LISS-A Public Database of Common Imaging Signs of Lung Diseases for Computer-Aided Detection and Diagnosis Research and Medical Education / G. Han, X. Liu, F. Han [et al.] // IEEE Trans. Biomed. Eng. – Feb. 2015. – Vol. 62 (2). – P. 648–656.

110. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – N.Y.: Springer, 2014. – 739 p.

111. Havaei, M. Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks / M. Havaei, A. Davy, D. Warde-Farley [et al.] // Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 35. – P. 18–31.

112. Holzinger, A. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine / A. Holzinger, G. Langs, H. Denk [et al.] // Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. e1312. – Режим доступа: 10.1002/widm.1312.

113. Hu, Y. Weakly-Supervised Convolutional Neural Networks for Multimodal Image Registration [Электронный ресурс] / Y. Hu, M. Modat, E. Gibson [et al.] // arXiv:1807.03361. – Jul 2018.

114. Huang, Y.-J. 3D RoI-aware U-Net for Accurate and Efficient Colorectal Tumor Segmentation [Электронный ресурс] / Y.-J. Huang, Q. Dou, Z.-X. Wang [et al.] // arXiv:1806.10342. – Jun 2018.

115. Hussein, S. Supervised and unsupervised tumor characterization in the deep learning era [Электронный ресурс] / S. Hussein, M.M. Chuquicusma, P. Kandel [et al.] // arXiv:1801.03230. – Jan 2018.

116. Iesmantas, T. Convolutional capsule network for classification of breast cancer histology images [Электронный ресурс] / T. Iesmantas, R. Alzbutas // arXiv:1804.08376. – Apr 2018.

117. International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. Lyon. Available from: http://ci5.iarc.fr. (accessed: 26.02.2017).

118. Jadoon, M. Three-Class Mammogram Classification Based on Descriptive CNN Features / M. Jadoon, Q. Zhang, I.U. Haq [et al.] // BioMed Research International. – 2017. – Vol. 9 (Article ID 3640901). – P. 1–11.

119. Jaeger, P.F. Retina U-Net: Embarrassingly Simple Exploitation of Segmentation Supervision for Medical Object Detection [Электронный ресурс] / P.F. Jaeger, S.A.A. Kohl, S. Bickelhaupt [et al.] // arXiv:1811.08661. – Nov 2018.
120. Jiang, X. Automatic co-segmentation of lung tumor based on random forest in PET-CT images / X. Jiang, D. Xiang, B. Zhang [et al.] // Medical Imaging 2016: Image Processing. – International Society for Optics and Photonics. – 2016. – Vol. 9784. – P. 97842W-1–97842W-7.
121. JSRT Database Japanese Society of Radiological Technology Web [Электронный ресурс]. – 2004. – http://db.jsrt.or.jp/eng.php.
122. Kamnitsas, K. Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation / K. Kamnitsas, C. Ledig, V.F. Newcombe [et al.] // Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 36. – P. 61–78.
123. Kang, B. Random Forest with Learned Representations for Semantic Segmentation [Электронный ресурс] / B. Kang, T.Q. Nguyen // arXiv:1901.07828. – Jan 2019.
124. Kang, G. 3D multi-view convolutional neural networks for lung nodule classication / G. Kang, K. Liu, B. Hou, N. Zhang // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. e0188290.
125. Kann, B.H. Artificial intelligence in oncology: current applications and future directions / B.H. Kann, R. Thompson, C.R. Thomas Jr [et al.] // Oncology. – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 46–53.
126. Khosravan, N. S4ND: Single-Shot Single-Scale Lung Nodule Detection [Электронный ресурс] / N. Khosravan, U. Bagci // arXiv:1805.02279. – Jun 2018.
127. Kim, B.-C. Multi-Scale Gradual Integration CNN for False Positive Reduction in Pulmonary Nodule Detection [Электронный ресурс] / B.-C. Kim, J.-S. Choi, H.-I. Suk // arXiv:1807.1058. – Jul 2018.
128. Kingma, D.P. Auto-Encoding Variational Bayes [Электронный ресурс] / D.P. Kingma, M. Welling // arXiv:1312.6114v10. – May 2014.

129. Kohl, S.A.A. A Probabilistic U-Net for Segmentation of Ambiguous Images [Электронный ресурс] / S.A.A. Kohl, B. Romera-Paredes, C. Meyer [et al.] // arXiv:1806.05034v3. – Dec 2018.
130. Kostis, W.J. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images / W.J. Kostis, A.P. Reeves, D.F. Yankelevitz, C.I. Henschke // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2003. – Vol. 22(10). – P. 1259–1274.
131. Kubota, T. Segmentation of pulmonary nodules of various densities with morphological approaches and convexity models / T. Kubota, A. Jerebko, M. Dewan [et al.] // Med. Image Anal. – 2011. – N 15. – P. 133–154.
132. Kumar, P. U-SegNet: Fully convolutional neural network based automated brain tissue segmentation tool [Электронный ресурс] / P. Kumar, P. Nagar, C. Arora, A. Gupta // arXiv:1806.04429. – Jun 2018.
133. Kumar, V. Radiomics: the process and the challenges / V. Kumar, Y. Gu, S. Basu [et al.] // Magn. Reson. Imaging. – 2012. – Vol. 30, N 9. – P. 1234–1248.
134. Lambin, P. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis / P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 441–446.
135. Lana, T. RUN:Residual U-Net for Computer-Aided Detection of Pulmonary Nodules without Candidate Selection [Электронный ресурс] / T. Lana, Y. Lia, J.K. Murugia [et al.] // arXiv:1805.11856. – May 2018.
136. Lee, B. A Robust and Effective Approach Towards Accurate Metastasis Detection and pN-stage Classification in Breast Cancer [Электронный ресурс] / B. Lee, K. Paeng // arXiv:1805.12067. – May 2018.
137. Lee, J. Fully Convolutional Network-based Multi-Task Learning for Rectum and Rectal Cancer Segmentation [Электронный ресурс] / J. Lee, J.E. Oh, M.J. Kim [et al.] // arXiv:1901.07213. – Mar 2017.
138. Lefkovits, L. Brain tumor segmentation with optimized random forest / L. Lefkovits, S. Lefkovits, L. Szilágyi // International Workshop on Brainlesion:

Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. – Springer, Cham, 2016. – P. 88–99.

139. Lei, Y. MSoft Activation Mapping of Lung Nodules in Low-dose CT Images [Электронный ресурс] / Y. Lei, Y. Tian, H. Shan [et al.] // arXiv:1810.12494. – Oct 2018.
140. Liang, M. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Computer-aided Detection of Missed Lung Cancers / M. Liang, W. Tang, D.M. Xu [et al.] // Radiology. – 2016 Oct. – Vol. 281, N 1. – P. 279–288. – Режим доступа: doi: 10.1148/radiol.2016150063.
141. Litjens, G. Evaluation of prostate segmentation algorithms for MRI: the PROMISE12 challenge / G. Litjens, R. Torth, W. van de Ven [et al.] // Medical Image Analysis. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. 359–373. – Режим доступа: 10.1016/j.media.2013. 12.002
142. Liu, S. Prostate Cancer Diagnosis using Deep Learning with 3D Multiparametric MRI [Электронный ресурс] / S. Liu, H. Zheng, Y. Feng, W. Li // arXiv:1703.04078. – 2017. – Режим доступа: 10.1117/12.2277121.
143. Liua, X. Multi-view Multi-scale CNNs for Lung Nodule Type Classification from CT Images / X. Liua, F. Houb, H. Qinc, A. Hao // Pattern Recognition. – 2018. – Vol. 77. – P. 262–275.
144. Long, J. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation / J. Long, E. Shelhamer, T. Darrell // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2015. – P. 3431–3440.
145. Lowekamp, B.C. The design of simple ITK / B.C. Lowekamp, D.T. Chen, L. Ibanez, D. Blezek. // Frontiers in Neuroinformatics. – 2013. – Vol. 7, N 45. – P. 1–14.
146. Lu, Y. Anomaly Detection for Skin Disease Images Using Variational Autoencoder [Электронный ресурс] / Y. Lu, P. Xu // arXiv:1807.01349. – 2018.
147. Lukashin, A. The Platform for Intellectual Diagnostics of Lung Cancer / A. Lukashin, A. Ilyashenko, L. Utkin [et al.] // Proceedings of the 25th Conference

of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland. - 2019. - № 25. – P.520-526.

148. Makarchuk, G. Ensembling Neural Networks for Digital Pathology Images Classification and Segmentation [Электронный ресурс] / G. Makarchuk, V. Kondratenko, M. Pisov [et al.] // arXiv:1802.00947. – 2018.
149. McIntyre, A. Lung cancer-A global perspective / A. McIntyre, A.K. Ganti // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 115, N 5. – P. 550–554.
150. Mehta, S. Y-Net: Joint Segmentation and Classification for Diagnosis of Breast Biopsy Images [Электронный ресурс] / S. Mehta, E. Mercan, J. Bartlett [et al.] // arXiv:1806.01313. – 2018.
151. Meldo, A.A. Radiomics as a basis for transformation of radiologists skills and parthnership / A.A. Meldo, L.V. Utkin // J. Phys.: Conf. Ser. – 2019. – Vol. 1236 (1). – P. 012063.
152. Meldo, A.A. A computer-aided system for differential diagnosis of lung diseases / A.A. Meldo, L.V. Utkin // Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts. – Moscow: TORUS PRESS. – 2018. – P.35.
153. Meldo, A.A. Database Acquisition for the Lung Cancer Computer Aided Diagnostic Systems / A.A. Meldo, L.V. Utkin, A.A.Lukashin, V.Muliukha // Proceedings of the 25th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland.- 2019. – P.220-227. Doi: 10.23919/FRUCT48121.2019.8981537.
154. Meldo, A.A. A new architecture of the computer-aided system for lung cancer diagnostics / A.A. Meldo, L.V. Utkin, V.M.Moiseenko [et al.] // Insights Imaging. ECR 2019. Book of Abstracts/ - 2019/ - P.556. doi: 10.1186/s13244-019-073-y.
155. Meldo, A.A. Radiomics and the multidisciplinary approach in the development of CAD system in lung cancer diagnostics / A.A. Meldo, L.V. Utkin // Extreme Robotics. – 2019. – V. 1. - № 1. – P.504-510. Doi: 10.31776/ConfER.
156. Meldo, A. The natural language explanation algorithms for the lung cancer computer-aided diagnostic system / A. Meldo, L. Utkin, V.Kovalev, E. Kasimov

// Artificial intelligence in medicine. – 2020. - № 108. – P.101952. doi: 10.1016/j.artmed.2020.101952.

157. Menze, B.H. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS) / B.H. Menze, A. Jakab, S. Bauer [et al.] // IEEE Trans. Med. Imaging. – 2015. – N 34. – P.1993–2024.
158. Messay, T. A new computationally efficient CAD system for pulmonary nodule detection in CT imagery / T. Messay, R. Hardie, S. Rogers // Med. Image Anal. – 2010. – Vol. 14. – P. 390406.
159. Min, H. Multi-scale mass segmentation for mammograms via cascaded random forests / H. Min, S.S. Chandra, N. Dhungel [et al.] // IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). – 2017. – P. 113–117.
160. Moiseenko, F.V. Predictive value of the dynamic determination of circulating tumor DNA on PFS in patients with EGFR mutated NSCLC, with osimertinib therapy / F.V.Moiseenko, M.L.Stepanova, N.M.Volkov [et al.] // Voprosy onkologii (in Russ.). – 2020. – V. 66. - № 2. – P.135-142. Doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-2-135-142.
161. Mooij, G. Automatic segmentation of prostate zones [Электронный ресурс] / G. Mooij, I. Bagulho, H. Huisman // arXiv:1806.07146. – 2018.
162. Moora, T. de. Automated soft tissue lesion detection and segmentation in digital mammography using a U-Net deep learning network [Электронный ресурс] / T. de Moora, A. Rodriguez-Ruiz, A.G. Merida [et al.] // arXiv:1802.06865v2. – 2018.
163. Muliukha, V. Anomaly detection approach in cyber security for user and entity behavior analytics system / V. Muliukha, A. Lukashin, L. Utkin [et al.] // Proceedings, 28th European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. ESANN. – 2020. – P.251-256.
164. Nash, F.A. South London Lung Cancer Study / F.A. Nash, J.M. Morgan, J.G. Tomkins // Br. Med. J. – 1968. – N 5607 (2). – P. 715–721. – Режим доступа: https://doi.org/10.1136/bmj.2.5607.715.

165. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening / N. L. S. T. R. Team; D.R. Alberle, A.M. Adams [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 395–409.

166. Nazeri, K. Two-Stage Convolutional Neural Network (2S-CNN) for Breast Cancer Histology Image Classification [Электронный ресурс] / K. Nazeri, A. Aminpour, M. Ebrahimi // arXiv:1803.04054. – 2018.

167. O'Connor, J.P.B. Imaging biomarker roadmap for cancer studies / J.P.B. O'Connor, E.O. Aboagye, J.E. Adams [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 14, N 3. – P. 169–186.

168. O'Connor, J.P.B. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome / J.P.B. O'Connor, C.J. Rose, J.C. Waterton [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 249–257.

169. Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data, 3rd Edition = Руководство Осло: Рекомендации по сбору и анализу данных по инновациям / Пер. с англ. Государственное учреждение «Центр исследований и статистики науки». – М.: ЦИСН, 2006. – 192 с.

170. Ozdemir, O. A 3D Probabilistic Deep Learning System for Detection and Diagnosis of Lung Cancer Using Low-Dose CT Scans [Электронный ресурс] / O. Ozdemir, R.L. Russell, A.A. Berlin // arXiv:1902.03233v1 [cs.CV]. – 2019.

171. Pereira, S. Adaptive feature recombination and recalibration for semantic segmentation: application to brain tumor segmentation in MRI [Электронный ресурс] / S. Pereira, V. Alves, C.A. Silva // arXiv:1806.02318. – 2018.

172. Pham, D.L. Current Methods in Medical Image Segmentation / D.L. Pham, C. Xu, J.L. Prince // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2000. – Vol. 2. – P. 315–337.

173. Pinto, A. Brain tumour segmentation based on extremely randomized forest with high-level features / A. Pinto, S. Pereira, H. Correia [et al.] // 37th Annual International Conference of the IEEE «Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)», IEEE. – 2015. – P. 3037–3040.

174. Prior, F. The public cancer radiology imaging collections of The Cancer Imaging / F. Prior, Smith K., Sharma A. [et al.] // Archive. Sci. Data. – Jan. 2017. – Vol. 4. – P. 124. – Режим доступа: 10.1038/sdata.2017.124.

175. Procop, M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the body / M. Procop, M. Galanski. – Stuttgart–New-York: Thieme, 2009. – Vol. 2. – 690 p.

176. Pu, J. Shape break-and-repair strategy and its application to automated medical image segmentation / J. Pu, D. Paik, X. Meng [et al.] // IEEE Trans. Vis. Comput. Gr. – 2011. – N 17. – P. 115–124. – Режим доступа: 10.1109/TVCG.2010.56.

177. Rasche, C. Melanoma Recognition with an Ensemble of Techniques for Segmentation and a Structural Analysis for Classification [Электронный ресурс] / C. Rasche // arXiv:1807.0690. – 2018.

178. Ren, J. Adversarial Domain Adaptation for Classification of Prostate Histopathology Whole-Slide Images [Электронный ресурс] / J. Ren, I. Hacihaliloglu, E.A. Singer [et al.] // arXiv:1806.01357. – 2018.

179. Results of Lung Cancer Screening Programs in Japan Recent Results in Cancer Research / Y. Hayata, H. Funatsu, H. Kato [et al.]. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1982. – P. 163–173.

180. Ribli, D. Detecting and classifying lesions in mammograms with Deep Learning [Электронный ресурс] / D. Ribli, A. Horvath, Z. Unger [et al.] // arXiv:1707.08401. – 2017.

181. Robinson, R. Automated Quality Control in Image Segmentation: Application to the UK Biobank Cardiac MR Imaging Study [Электронный ресурс] / R. Robinson, V.V. Valindria, V. Bai [et al.] // arXiv:1901.09351. – 2019.

182. Romero, F.P. End-to-end discriminative deep network for liver lesion classification [Электронный ресурс] / F.P. Romero, A. Diler, G. Bisson-Gregoire // arXiv:1901.09483. – 2019.

183. Ronneberger, O. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation [Электронный ресурс] / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox // arXiv:1505.04597. – 2015.

184. Santos, A.M. Automatic detection of small lung nodules in 3D CT data using Gaussian mixture models, Tsallis entropy and SVM / A.M. Santos, A.O. de Carvalho Filho, A.C. Silva [et al.] // Engineering Applications of Articial Intelligence. – 2014. – Vol. 36. – P. 27–39.

185. Shao, H. A detection approach for solitary pulmonary nodules based on CT images / H. Shao, L. Cao, Y. Liu // In Computer Science and Network Technology (ICCSNT), 2012 2nd International Conference On. Changchun. – 2012. – P. 1253–1257.

186. Soriano, D. Mammogram Classification Schemes by Using Convolutional Neural Networks / D. Soriano, C. Aguilar, I. Ramirez-Morales [et al.] // Technology Trends. CITT 2017. Communications in Computer and Information Science, Springer, Cham. – 2018. – Vol. 798. – P.71–85.

187. Suarez-Cuenca, J. Application of the iris filter for automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography images / J. Suarez-Cuenca, P. Tahoces, M. Souto [et al.] // Comput. Biol. Med. – 2009. – N 39. – P. 921–933.

188. Taha, A. Kid-Net: Convolution Networks for Kidney Vessels Segmentation from CT-Volumes [Электронный ресурс] / A. Taha, P. Lo, J. Li, T. Zhao // arXiv:1806.06769. – 2018.

189. Takashima, S. Indeterminate Solitary Pulmonary Nodules Revealed at Population-Based CT Screening of the Lung: Using First FollowUp Diagnostic CT to Differentiate Benign and Malignant Lesions / S. Takashima, S. Sone, F. Li [et al.] // AJR. – 2003. – N 180. – P. 1255–1263.

190. Takashima, S. Small Solitary Pulmonary Nodules (1 cm) Detected at Population-Based CT Screening for Lung Cancer: Reliable High-Resolution CT Features of Benign Lesions / S. Takashima, S. Sone, F. Li [et al.] // AJR. – 2003. – N 180. – P. 955–964.

191. Tan, J. LGAN: Lung Segmentation in CT Scans Using Generative Adversarial Network [Электронный ресурс] / J. Tan, L. Jing, Y. Huo [et al.] // arXiv:1901.03473. – 2019.

192. Tan, M. A novel computer-aided lung nodule detection system for CT images / M. Tan, R. Deklerck, B. Jansen [et al.] // Medical physics. – 2011. – Vol. 38 (10). – P. 5630–5645.

193. Tonekaboni, S. What clinicians want: Contextualizing explainable machine learning for clinical end use [Электронный ресурс] / S. Tonekaboni, S. Joshi, M.D. McCradden, A. Goldenberg // arXiv:1905.05134v2. – 2019.

194. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108.

195. Trajanovski, S. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning [Электронный ресурс] / S. Trajanovski, D. Mavroeidis, C.L. Swisher [et al.] // ArXiv:1804.01901v2. – 2018.

196. Tschandl, P. The HAM10000 Dataset: A Large Collection of Multi-Source Dermatoscopic Images of Common Pigmented Skin Lesions [Электронный ресурс] / P. Tschandl, C. Rosendahl, H. Kittler // arXiv:1803.10417. – 2018.

197. Uday, K.U. Lung Cancer Tumor Region Segmentation Using Recurrent 3D-DenseU-Net [Электронный ресурс] / K.U. Uday, A.M. Rafi, R. Hoque, M.K. Hasan // arXiv:1812.01951. – 2018.

198. Utkin, L.V. A Siamese deep forest / L.V. Utkin, M.A. Ryabinin // Knowledge-Based Systems. – 2018. – Vol. 139. – P. 13–22.

199. Utkin, L.V. Deep Forest as a framework for a new class of machine learning models / L.V. Utkin, A.V. Konstantinov, A.A. Meldo // National Science Review. – 2019. – Vol. 4. – P. 123–145.

200. Utkin, L.V. A deep forest classifier with weights of class probability distribution subsets / L.V.Utkin, M.S.Kovalev, A.A.Meldo // Knowledge-Based Systems. – 2019. – V. 173 (1-2). – P. 15-27. Doi: 10.1016/j.knosys.2019.02.022.

201. Utkin, L.V. A weighted random survival forest / L.V. Utkin, A.V. Konstantinov, V.S.Chukanov [et.al] // Knowledge-Based Systems/ - 2019/ - V.177. – P. 136-144. Doi: 1016/j.knosys.2019.04.015

202. Utkin, L.V. An Ensemble of Triplet Neural Networks for Differential Diagnostics of Lung Cancer / L.V.Utkin, A.A.Meldo, M.S.Kovalev // Proceedings of the 25th

Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland. – 2019. - № 25. – P.346-352.

203. Utkin, L.V. Estimation of Personalized Heterogeneous Treatment Effects Using Concatenation and Augmentation of Feature Vectors / L.V.Utkin, M.V. Kots, V.S.Chukanov [et al.] // International Journal on Artificial Intelligence Tools. – 2020. – V. 29. - № 5. – 2050005. Doi: 10.1142/S0218213020500050.
204. Utkin, L.V. A New Adaptive Weighted Deep Forest and Its Modifications / L.V.Utkin, A.V. Konstantinov, V.S.Chukanov [et al.] // International Journal of Information Technology & Decision Making. – 2020. – V. 19. - № 4. – P. 963-986. Doi: 10.1142/S0219622020500236.
205. Utkin, L.V. Deep Forest Improvement by Using Weighted Schemes / L.V.Utkin, A.V. Konstantinov, A.A.Meldo [et al.] // Proceedings of the 24th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Moscow, Russia. – 2018. – P. 451-456. Doi: 10.23919/FRUCT.2019.8711886.
206. Utkin, L.V. A weighted random survival forest for constructing controllable models / L.V.Utkin, A.A.Meldo // Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts of the 12th International Conference. – 2018. – P.33.
207. Vellido, A. The importance of interpretability and visualization in machine learning for applications in medicine and health care / A. Vellido // Neural. Comput. & Applic. – 2019. – P. 1–15.
208. Vesal, S. SkinNet: A Deep Learning Framework for Skin Lesion Segmentation [Электронный ресурс] / S. Vesal, N. Ravikumar, A. Maier // arXiv:1806.09522. – 2018.
209. Walawalkar, D. A fully automated framework for lung tumour detection, segmentation and analysis [Электронный ресурс] / D. Walawalkar // arXiv:1801.01402. – 2018.
210. Wang, G. Automatic brain tumor segmentation using cascaded anisotropic convolutional neural networks / G. Wang, W. Li, S. Ourselin, T. Vercauteren // Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. –

Lecture Notes in Computer Science. – Vol. 10670. – Springer International Publishing, 2018. – P. 178–190.

211. Wang, X. Chest X-Ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases / X. Wang, Y. Peng, L. Lu [et al.] // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). – 2017 – P. 3462–3471.
212. Weiss, W. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma / W. Weiss, K.R. Boucot // Arch. Intern. Med. – 1974. – N 2 (134). – P. 306–311.
213. WHO Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/whosis.
214. Winkels, M. 3D G-CNNs for Pulmonary Nodule Detection [Электронный ресурс] / M. Winkels, T.S. Cohen // arXiv:1804.04656. – 2018.
215. Wu, J. DeepMiner: Discovering Interpretable Representations for Mammogram Classification and Explanation [Электронный ресурс] / J. Wu, B. Zhou, D. Peck [et al.] // arXiv:1805.12323. – 2018.
216. Wynder, E.L. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology / E.L. Wynder, J.E. Muscat // Environ. Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, Suppl. 8. – P. 143–148.
217. Xian, M. A Benchmark for Breast Ultrasound Image Segmentation (BUSIS) [Электронный ресурс] / M. Xian, Y. Zhang, H.D. Cheng [et al.] // arXiv:1801.03182. – 2018.
218. Xie, Y. Outlining the Design Space of Explainable Intelligent Systems for Medical Diagnosis [Электронный ресурс] / Y. Xie, G. Gao, X. Chen // arXiv:1902.06019. – 2019.
219. Xu, Y. Medical breast ultrasound image segmentation by machine learning / Y. Xu, Y. Wang, J. Yuan [et al.] // Ultrasonics. – 2019. – Vol. 91. – P. 1–9.
220. Ye, X. Shape-based computer-aided detection of lung nodules in thoracic CT images / X. Ye, X. Lin, J. Dehmeshki [et al.] // Biomed Eng IEEE Trans. – 2009. – Vol. 56 (7). – P. 1810–1820.

221. Yip, S.S.F. Applications and limitations of radiomics / S.S.F. Yip, H.J.W.L. Aerts // Phys. Med. Biol. – 2016. – Vol. 61, N 13. – P. R150–R166.
222. Yu, Q. Crossbar-Net: A Novel Convolutional Network for Kidney Tumor Segmentation in CT Images [Электронный ресурс] / Q. Yu, Y. Shi, J. Sun [et al.] // arXiv:1804.10484. – 2018.
223. Yuan, J. Hybrid-feature-guided lung nodule type classication on CT images / J. Yuan, X. Liu, F. Hou [et al.] // Computers & Graphics. – 2018. – Vol. 70. – P. 288–299.
224. Yuan, Y. Hierarchical Convolutional-Deconvolutional Neural Networks for Automatic Liver and Tumor Segmentation [Электронный ресурс] / Y. Yuan // arXiv:1710.04540. – 2017.
225. Yuheng, S. Image Segmentation Algorithms Overview [Электронный ресурс] / S. Yuheng, Y. Hao // arXiv:1707.02051. – 2017.
226. Yun, T. Segmentation of lung lesions on CT scans using watershed, active contours, and Markov random field / Y. Tan, L.H. Schwartz, B. Zhao // Medical Physics. – 2013. – Vol. 40 (4). – P. 043502-1–043502-10.
227. Zhang, Z. MDNet: A semantically and visually interpretable medical image diagnosis network [Электронный ресурс] / Z. Zhang, Y. Xie, F. Xing [et al.] // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2017. –P. 6428–6436.
228. Zhao, X. A deep learning model integrating FCNNs and CRFs for brain tumor segmentation / X. Zhao, Y. Wu, G. Song [et al.] // Medical Image Analysis. – 2018. – Vol. 43. – P. 98–111.
229. Zhou, T. Pulmonary nodule detection model based on svm and ct image feature-level fusion with rough sets / T. Zhou, H. Lu, J. Zhang, H. Shi // BioMed Research International. – 2016. – Vol. 113 – (Article ID 8052436).
230. Zhou, Z. UNet++: A Nested U-Net Architecture for Medical Image Segmentation [Электронный ресурс] / Z. Zhou, M.M.R. Siddiquee, N. Tajbakhsh, J. Liang // arXiv:1807.10165. – 2018.

231. Zhou, Z.-H. Deep forest: Towards an alternative to deep neural networks / Z.-H. Zhou, J. Feng // Proceedings of the 26th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI'17). – Melbourne, Australia, 2017. – P. 3553–3559.

232. Zhu, Q. Deeply-Supervised CNN for Prostate Segmentation [Электронный ресурс] / Q. Zhu, B. Du, B. Turkbey [et al.] // arXiv:1703.07523v3. – 2017.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018666100

Программа оконтуривания патологических образований в легких на основе мультипланарных реконструкций КТ изображений

Правообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Рябинин Михаил Андреевич (RU), Уткин Лев Владимирович (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018663584**

Дата поступления **30 ноября 2018 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***12 декабря 2018 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2668699

Интеллектуальный способ диагностики и обнаружения новообразований в легких

Патентообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Уткин Лев Владимирович (RU), Рябинин Михаил Андреевич (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018118626**
Приоритет изобретения **21 мая 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **02 октября 2018 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **21 мая 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2694476

Способ диагностики рака легкого на основе интеллектуального анализа формы, внутренней и внешней структур новообразований

Патентообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2018141208**
Приоритет изобретения **22 ноября 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **15 июля 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **22 ноября 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018666379

Программа классификации новообразований в легких с использованием метода хорд

Правообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Рябинин Михаил Андреевич (RU), Уткин Лев Владимирович (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018663619**

Дата поступления **30 ноября 2018 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***17 декабря 2018 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019620232

«База данных компьютерных томограмм грудной клетки с выделенными и маркированными областями патологии легких – LIRA (Lung Image Resource Annotated)»

Правообладатели: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (ФГАОУ ВО «СПбПУ») (RU), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)») (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2019620108**

Дата поступления **31 января 2019 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре баз данных ***07 февраля 2019 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

N.P. BECHTEREVA INSTITUTE OF THE HUMAN BRAIN
OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENTIES

On the rights of the manuscript

MELDO
ANNA ALEKSANDROVNA

DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE SYSTEM IN THE RADIATION DIAGNOSTICS OF LUNG FOCAL FORMATIONS

3.1.25. Radiation diagnostics

DISSERTATION
For habilitation degree in Medicine

Science advisors:
habilitation degree in Medicine,
professor
Trofimova Tatiana Nikolaevna;
Doctor of technical science, professor
Utkin Lev Vladimirovich

Saint-Petersburg
2021

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION 231
CHAPTER 1. DIAGNOSIS OF FOCAL LUNG FORMATIONS
IN THE XX AND XXI CENTURY: ASSESSMENT OF THE PROBLEM,
ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE 242
1.1. Focal lung formations, epidemiology of lung cancer 242
1.2. Modern principles of lung cancer diagnosis 243
1.3. Artificial intelligence and machine learning in medicine 246
1.4 Intelligent automated diagnostic systems: approaches, methodology and processing steps 249
1.5. Radiomics: the main concept, the role in intelligent automated diagnostic systems 260
1.6. The matter of explanatory intelligence 262
1.7. Prospects of radiology department organizational structure, its development and improvement in the quality management system 264
CHAPTER 2. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE MATERIAL
AND AN OVERVIEW OF THE RESEARCH METHODS 268
2.1. Characteristics of the research material 268
2.2. Characteristics of data collection methods 269
2.3. Equipment, technic, and software 270
2.4. Marking of pathology on CTs 271
2.5. Preprocessing methods 274
2.6. Machine learning methods in the development of intelligent automated diagnostic system of focal lung formations 277
2.7. Validation methods of the intelligent automated diagnostic system of focal lung formations, mathematical and statistical processing of the results 284
CHAPTER 3. METHODOLOGY OF DATABASE FORMATION FOR TRAINING
AND TESTING OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEMS 287
3.1. Anonymization, data encoding and compilation of the hospital registry ... 287

3.2. Analysis of the CT in lung cancer, the complexity of diagnosis and validation of data 287
3.3. Verification of pathology and class label assignment 296
CHAPTER 4. RESULTS OF TESTING OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEM 301
4.1. Results of the first step of testing intelligent automated diagnostic system in accordance with "the presence of lesion in the lung" 301
4.2. Results of the second step of testing 302
4.3. The results of testing the system in comparison with independent radiologists 308
CHAPTER 5. NETWORK PLATFORM FOR THE IMPLEMENTATION OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEM TO THE MEDICAL INSTITUTION 328
5.1. General architecture of the network platform 328
5.2. Ensuring the protection of personal data 334
CHAPTER 6. DEVELOPMENT OF AN INNOVATIVE STRATEGY FOR THE INTRODUCTION OF IADS INTO THE STRUCTURE OF THE RADIOLOGY DEPARTMENT 337
CHAPTER 7. PROMISING DIRECTIONS FOR THE DEVELOPMENT OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEMS 352
7.1. Explanatory intelligence 352
7.2. Accounting the additional information about the patient when using intelligent automated diagnostic systems and in predicting the course of the disease 368
RESUME 375
CONCLUSIONS 393
PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT OF THE THEME 395
PRACTICAL RECOMMENDATIONS 397
REFERENCES 398
SUPPLEMENT 424

INTRODUCTION

Rationale

The problem of differential diagnosis of lung focal formations has remained relevant for many years. Nowadays modern equipment provides a good detection of lung focal formations but the interpretation of these lesions can be difficult. (Xie Y. 2019). 20 - 40% accidentally detected lung nodules are malignatt. (Aksel E.M. 2008, Barchuk A.A. 2017). Lung cancer (LC) is the most prevalent malignant tumor in all countries (Thandra K.C, Barsouk A., Saginala K. et al. 2021, Gonchar A.P. 2019). Anually about one million cases of LC are registered and the majority of detected cases are in industrialized countries (Torre L.A. 2015). LC is the most common reason of mortality from malignant diseases. In Russia, RL also ranks first among oncological diseases, and its share is 12%. In 15% of all cases, deceased cancer patients were diagnosed with RL. Every fourth malignant tumor detected in men and every twentieth in women are neoplasms of the trachea, bronchi, lung (Chissov V.I. 2015, Karamova D.A. 2018). The need for dynamic monitoring of suspected malignant lesions, as well as developing screening programs, lead to an annual increasing of quantity of X-ray examinations, including computed tomography of the chest (CT) (Shvab K. 2016, Barchuk A.A. 2017). This fact is aggravated by the situation of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, when one of the main diagnostic criteria is the detection of lesions in the lungs by CT (Bagnenko S.S. 2020). In general, the digitalization of diagnostic procedures leads to an increasing in the amount of information about patients, which requires an increase in the processing speed on the part of the doctor. Because of an increasing workload to the staff, the use of automatic and intelligent data processing programs is of particular importance (Froz B.R. 2017, Morozov S.P. 2020).

Development of automatic decision-making tools in radiology started in 50s of last century (Deborah R. 2001), nowadays it is recognized that the main element of automatization in this area is artificial intelligence (AI) and its main part is machine

learning (ML). Currently, AI is commonly understood as one of the areas of information technology, which is associated with the study and development of systems that model the capabilities of human intelligence, such as the ability to learn, logical reasoning, conclusion and decision-making (Utkin L.V. 2018).

The development of intelligent automated diagnostic systems (IADS) is one of the ways of AI in medicine. It is one of such approaches to contribute quality of radiation research data processing.

In this dissertation, we present aspects of the development and implementation of a new methodology for the construction of IADS of lung focal formations, in particular LC. New models for the perspective use of IADS in the form of an explanatory intelligence (EI) algorithm and predicting the course of diseases based on the statistical theory of survival analysis are also proposes. Scientific research on the development of IADS is relevant both from the point of view of global trends and from the state vector of the country's development because AI is currently one of the indicators of industrial and information technology growth in the world (Gusev A.V. 2017). In this regard, the thesis also shows the approach of introducing IADS into the practice of a specialized medical institution (SMI).

Compliance of the level of technical and software and the regulatory framework is an urgent issue along with the introduction of AI (Morozov S.P. 2020). The quality and quantity of diagnostic equipment and the increasing of the patient’s flow are significantly ahead of the development of a new regulatory framework for the modernization of diagnostic processes. There are difficulties to adapt the traditional style of organization of a radiology department with rapidly updating technical and software support. This fact determines the development of new approaches and diagnostic algorithms that contribute to an increase in the speed and quality of data processing by radiologists.

The relevance of the transformation of the diagnostic process, the formation of new diagnostic algorithms using AI systems, is due to several government programs. Thus, in accordance with the Strategy for the Development of the Information Society approved by Decree No. 203 of May 9, 2017 of the President of the Russian Federation

(after Strategy 1), as well as the National Strategy for the Development of Artificial Intelligence for the period up to 2030 approved by Decree No. 490 of October 10, 2019 (after Strategy 2), the development of AI and in particular in medicine can be considered as a way to implement and ensure national interests and priorities of both political and economic orientation. The innovative strategy for the implementation of AI systems on the example of IADS of lung focal formations can be as a significant step towards the realization of the basic principles of Strategies 1 and 2. The developed IADS of lung focal formations can be considered as an "assistant" of a doctor to improve the quality of medical care.

The issue development degree

In the last five years, the number of publications devoted to AI in diagnostics has been progressively increasing. Most of them are published in technical journals, covering the issues of IAS development from the point of view of mathematical modeling and IT technologies (Ben-Cohen A. 2016, Conze P.-H. 2017, Farag A.A. 2017, Kim B.-C., Choi J.-S. , Suk H.-I. 2018, Holzinger A., Langs G., Denk H et all. 2019)., But the role of a radiologist in the development of these systems in these publications is not taken into account. In medical publications, the topic of creating an IADS is less covered. Moreover descriptions of IADSs in common are devoted to comparative characteristics of them or to comparison IADS with doctors. And the construction algorithms of IADS are not described. (Firmino M. , Morais A.H., Mendoca R.M 2014). In general, an analysis of the publications of the English-language PubMed database and the national bibliographic database of the RSCI (Russian Science Citation Index) showed that there are no research studies of the development of IADS that take into account the "logic of the doctor" in the form of the application of radiomic criteria as a shape, structure of lesions. At the same time, there are isolated review works devoted to radiomics (Renée G., Abdallah I., Woodruff H.C. et all. 2020; Ognerubov N.A. 2017). The issues of the introduction and use of IADS into Russian medical institutions are poorly described and they are devoted to pilot

projects (Morozov S.P. 2020). The work of Sh.D. Haberdiya et al. in 2018 is devoted to the optimization of radiation diagnostics in accordance with the increasing patient flows and the amount of digital information, however, the use of IADSs is not considered. Medical imaging databases which are presented in the literature haven’t got common uniform concept.

Per above there is necessity and relevance of this dissertation work.

The goal

Improvement of radiation diagnostics of lung focal formations by creating a new intelligent automated diagnostic system with the concept of implementation a network platform.

Objectives

1. To develop a methodology of creating medical image databases for machine learning and testing of the intelligent automated diagnostic system for lung focal formations.

2. To develop and implement tools for creating an intelligent automated system for diagnostic lung focal formations, considering the "doctor’s logic".

3. To determine the indicators of informativeness of the new intelligent automated diagnostic system for lung focal formations.

4. To develop the structure of a network platform for the introduction of an intelligent automated diagnostic system for lung focal formations into medical institutions.

5. To develop an innovative strategy for the introduction of an intelligent automated diagnostic system to improve the radiation diagnostic of lung focal formations and to determine the role of an intelligent automated diagnostic system in accordance with the process approach in the quality management system.

6. To develop a system for the data origination for prospective lines of intelligent automated diagnostic system development such as an explanatory intelligence algorithm, an algorithm for determining the prediction of specified medical events.

Scientific novelty

Based on the analysis of existing IADSs, a new model of an intelligent diagnostic system for lung focal formations, in particular peripheral lung cancer, has been developed. It is, characterized using a combination of methods of non-intellectual image processing, shallow learning, and deep learning (RF patent No. 2668699, 2018).

The architecture and methodology of medical image databases for machine learning and testing the IADS of lung focal formations has been done. It is based on the principles of anonymization, structuring, verification, class labels assignment, using special novel programs and WEB applications for automated marking of pathology. (Database of computed tomograms of the chest with highlighted and labeled areas of lung pathology – LIRA (Lung Image Resource Annotated), certificate of state registration of the database No. 2019620232, 2019)

Principles of radiomics based on the "doctor's logic" in the analysis of lung focal formations were implemented for the first time (RF Patent No. 2694476, 2019).

The network platform for implementation of IADS into the medical center has been created and realized.

An innovative strategy for improving the radiation diagnosis of lung focal formations in the context of the development of an AI system is formulated. It takes into account the modernization of the professional activity of a radiologist, and defines the role of IADS in accordance with the quality management system.

A method of collecting medical data for creating explanatory intelligence algorithm is proposed. It makes it possible to explain the results of intellectual diagnostics of lung formations in natural language (in the format of lexical semantic phrases).

Theoretical and practical relevance

Radiomics based on the chord method is a digital description of the signs of focal formation in the lung, which has a smaller dimension in comparison to the images. It contributes to the optimization of machine learning.

According to the results of closed and open trials, the indicators of the informativeness of the developed IADS of focal lung formations, in particular peripheral lung cancer, were calculated. They have shown the importance of using AI systems as an additional tool for radiologist to support the decision-making.

Programs and WEB applications for outlining pathological formations, segmentation of pathological lesions on CT images and IT classification of formations not used before have been created (The program for outlining pathological formations in the lungs based on multiplanar reconstructions of CT images, certificate of state registration of computer programs No. 2018666100, 2018).

A network platform has been created and implemented. Its elements are IADS of lung focal formations, in particular lung cancer, a cloud-based data storage system, a distributed subsystem for forming databases and outlining pathology on CT images.

The concept of modernization of the activity of a radiologist in the context of the introduction of IADS is formulated.

Methodology and methods

The scheme-algorithm of CT analysis by a doctor was the basis for the development of this IASD. Namely the criteria of the shape, internal structure, and structure of the surrounding (perifocal) lung tissue.

Chest CT scans were material of this scientific research. The material consisted of two blocks: the block of data for the machine learning and data for the system testing. The first one includes chest CT from open databases (DB) LIDC-IDRI (The Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative) – 1018 cases, LUNA-16 (LUng Nodule Analysis) – 888 cases. CT from the novel own created DB

LIRA (Lung Images Resource Annotated) - 550 пациентов were used. In summary 2456 chest CTs were used for the machine learning.

The block of testing data was divided in three groups in accordance with three steps of testing. The first group – data from open DB LIDC-IDRI - 1018 CT was took for the first step of testing. To assess the informativeness of the IASD at the first stage of testing, the cross-validation method was used: the data of group 1 were divided into subgroups of training and testing data 4:1. The first subgroup was used to calculate the training parameters of the system, the second – the testing one, to determine the quality indicators of the classification of the system. The partitioning was carried out repeatedly to ensure the use of all data in both training and testing. Further, to improve the information content of the system, the tuning parameters of the system were changed, and the cross-validation procedure was repeated with new parameters. Finally, 22 cross-validation cycles were applied. The parameters were adjusted until the best result. The 2nd group included chest CT data of 369 patients examined in St-Peterburg Oncocenter, was used for the second step of testing. Results obtained using IADS were compared with the results of CT analysis by one radiologist.

The first and second stages of testing the system were aimed at assessing the ability of the system to detect focal formations in the lungs.

The 3rd group of data for testing the system intended for differential diagnosis of focal formations, in particular peripheral LC, included 156 chest CT scans from patients with a preliminary diagnosis of peripheral LC. All cases from group 3 were confirmed histologically or by the results of follow up. Group 3 was allocated to assess the system's ability to differential diagnose focal formations, in particular difficult-to-recognize cases. In this group, the indicators of sensitivity, specificity, accuracy were compared with the results of the analysis by five radiologists with different work experience. Summary the testing block of data included 1174 chest CT.

Inclusion criteria for data in the study: CT series with a slice thickness less than 2.5 mm. The contrast enhancement was not a criterion for inclusion, because the system settings were made purposefully on the "T" parameter based on determining the difference in native densities. Determination of the LC staging by criterion "N" was not

the research objective, therefore, the absence of contrast enhancement was not a criterion for exclusion. The indicators of the informativeness of the novel IADS were calculated at three levels: 1 - by cross-validation after creating the model on the material of open databases; 2 - with prospective material in comparison with the results of the analysis of images by one radiologist (the author of this work); 3 – in comparison with the results of the analysis by five independent radiologists with the CT scans of patients with a confirmed diagnoses. Steps 1 and 2 are focused on the detection of lung focal formations in general, step 3 involves the differential diagnosis of diseases similar to LC on CT picture. Data processing was carried out in the supercomputer center (SCC) of Peter the Great Polytechnic University (SPbPU), which combines three supercomputers: "Polytechnic-RSK Tornado", "Polytechnic-RSK PetaStrim", "Polytechnic-NUMA".

Provisions for the defense

1. The presented model of an intelligent automated diagnostic system for lung focal formations belongs to the category of artificial intelligence systems.

2. Machine learning of IADS of lung focal formations bases on special developed architecture and the basic principles of the methodology of medical image database creating.

3. The use of approaches based on the "doctor’s logic " in creating an IADS, contributes to improving the properties of the artificial intelligence system in integration with medical standards.

4. The implementation model for the intelligent automated diagnostic system based on a network platform contributes to the continuous expansion of the potential and improvement of the system.

5. Indicators of informativeness of the developed intelligent automated diagnostic system of lung focal formations allow to use the system as an additional tool for decision-making.

Evaluation of results

Study validity is due to the volume of the material used (more than 2000 chest CT), three levels of testing including 22 cycles of cross-validation parameters of the IADS. Modern methods of statistical processing are used.

The main results of the dissertation were presented at: the Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (Moscow, 2018); the conference "Intellectualization of Information Processing" (Italy, Gaeta, 2018); the XXI International Conference on Soft Computing and Measurements (SCM-2018) (St. Petersburg, 2018); the International Scientific Conference "IEEE Northwest Russia Conference Of Mathematical Methods In Engineering And Technology: MMET NW 2018" (St. Petersburg, 2018); the 5th All-Russian Scientific and Technical Conference "Supercomputer Technologies" (SKT-2018) (Divnomorskoe, 2018); VII International Scientific and Technical Conference "Information Technologies in Science, Education and Production" (ITNOP-2018) (Belgorod, 2018); European Radiological Congress (ECR-2019) (Austria, Vienna, 2019); Congress "Cardiothoracic Radiology" (St. Petersburg, 2019); Nevsky Radiological Forum (St. Petersburg, 2019); International Conference "Emerging Trends in Applied and Computational Physics 2019" (ETACP-2019) (St. Petersburg, 2019); International Conference The 24th Conference of the Open Innovations Association 2019 (FRUCT-24) (Moscow, 2019); International Conference "Extreme Robotics" (St. Petersburg, 2019); International Conference The 25th Conference of the Open Innovations Association 2019 (FRUCT) (Helsinki, Finland, 2019); European Radiological Congress (ECR-2020) (Austria, Vienna, 2020, online format); Nevsky Radiological Forum (St. Petersburg, 2021; scientific and practical conference "Oncology of the Future" (St. Petersburg, 2021)

The thesis was tested at the Scientific Council of the N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences on 12/28/2020, Protocol No. 12.

Implementation of study results

A new approach to the development of IADS of lung focal formations is used by the developers of the Laboratory of Neural Network Technologies and Artificial Intelligence of Peter the Great St. Petersburg Polytechnic institute. The structure of the network platform for storing and processing data for IADS has been implemented in the Supercomputer Center of Peter the Great St. Petersburg Polytechnic Institute. The principles of medical data collection, the methodology of building databases for machine learning, the principles of radiomic analysis of neoplasms are used in the department of radiation diagnostics of the State Medical Institution "St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)", the department of radiation diagnostics of the State Medical Institution "Republican Clinical Oncological Dispensary" of Kazan. The obtained data are used in the educational process of the Scientific-Clinical and Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Medical Faculty of St. Petersburg State University, the Department of Radiation Diagnostics of the N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, the Department of Radiology and Radiation Medicine of the First St. Petersburg State Medical University. Academician I.P. Pavlov. The results are used in the implementation of the project for the creation of a research center in the direction of "Digital biodesign and personalized healthcare" at the Novgorod State University. Yaroslav the Wise.

Personal contribution of the author

The author justified the relevance and necessity of carrying out research work, analyzed and systematized domestic and foreign publications of the dissertation subject; identified the main features of lung focal formations, in particular peripheral cancer as a subject for intellectual diagnostics using IADS; identified the topic and design of the thesis, its main tasks; developed a methodology of creating databases for machine learning process, formulated the terms of reference for the development of special

programs and WEB applications as tools for the radiologist, formulated the concept of automated markup. Autor also proposed the architecture of a new class IADS which based on the principles of radiomics and the concept of Siamese neural networks (SNN); the main functions and elements of the network platform for the implementation of IADS are defined. The author also took an active part in the stage of setting up and bringing the network platform to a properly functioning prototype. The concept of an innovative strategy for optimization of radiation diagnostics with introduction of elements of artificial intelligence (AI) in the specialized medical institute, belongs to the author of the dissertation submitted for defense.

Publications

38 scientific publications have been presented, including 11 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission for the publication of habitational dissertations, 12 articles indexed by SCOPUS, 1 monograph (co-authored). Also 2 patents, 2 certificates of registration of computer programs, 1 certificate of registration of the database have been obtained.

The volume and the structure of the dissertation

The dissertation consists of the introduction, eight chapters, including a literature review, a chapter "Materials and methods", also a discussion of the results, conclusions, practical recommendations, and a bibliographic list. The thesis is presented on 227 pages, illustrated with 69 figures, contains 20 tables. The bibliographic list includes 232 sources, of which 162 are foreign, 70 are domestic.

CHAPTER 1. DIAGNOSIS OF FOCAL LUNG FORMATIONS IN THE XX AND XXI CENTURY: ASSESSMENT OF THE PROBLEM, ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE

1.1. Focal lung formations, epidemiology of lung cancer

Nowadays the detection of focal lung formations is not a problem because of high development diagnostic equipment and advent of high-precision CT scanners. Some signs detected by CT allow us to consider whether the lesion belongs to the category of benign and malignant, however, there are some difficulties in differential diagnosis (Tiurin I.E. 2014). There are two different positions of management of patients with detected focal formations. According to some authors, follow up is advisable for small foci, while others tend to early morphological verification and resection of foci suspected of malignant (Kubota T., Jerebko A., Dewan M. et al. 2011, Gantsev S.H., Moiseenko V.M., Arseniev A.I. et al. 2017, Karamova D.A. 2018). The most frequent findings among resected nodules are peripheral cancer, tuberculosis, sarcoidosis, metastases (Procop M. 2009, Tiurin I.E.. 2013, Vellido A. 2019). Based on this, the most urgent problem seems to be the timely diagnosis of RL as a socially significant disease.

Available cancer registries in the world show the leading position of LC in the structure of oncological morbidity (Forman D. , Bray F., Brewster D.H. et al. 2014). For every million oncological diseases diagnosed annually, RL accounts for 12%.

In the structure of cancer mortality, LC leads in most countries (Davydov M.I. 2008; Chissov V.I. 2010; Karamova D.A. 2018; WHO Statistical Information System 2019).

In Russia, there is a regional gradient in morbidity and mortality from LC. Mortality of more than 60 per 100,000 population is observed in 23 regions of Russia (Zaridze D.G. 2001, Davydov M.I. 2008).

The analysis of the literature about the epidemiology of RL take part in this study, because of the position of LC in the structure of morbidity and the regional features of

the detection of lungs nodules should be taken into account when developing IADS. The increase in the incidence of RL since the beginning of the twentieth century in industrially developed countries is associated with environmental factors and bad habits. The direct dependence of the incidence of LC of smoking has been proved [Imyanitov E.N. 2007]. At the same time, the development of squamous cell carcinoma is associated with the use of strong varieties of tobacco, the resins of which damage the mucous membrane of large bronchi, and the popularity of "light" cigarettes in Western countries has led to a decrease in the incidence of squamous cell carcinoma, however, nitrosamines produced by these cigarettes, which are also carcinogens, have led to an increase in cases of adenocarcinomas (Imyanitov E.N. 2018). LC in non-smokers is mainly represented by glandular tumors (Mehta S., Mercan E., Bartlett J. et al. 2018). From the point of view of radiation diagnostics, there is a correlation between the visualization picture of small cell, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, which introduces certain difficulties in the differential diagnosis (Tyurin I.E. 2003; Procop M. 2009). Thus, there is a scientific reason of the variety of the imaging patterns of LC on CT, which introduces certain difficulties in diagnosis. Nowadays, these difficulties cannot be overcome even with the high quality of modern equipment. Based on the above analysis of the literature, the development and implementation of IADS as a new approach that could affect the epidemiological situation of LC (as the most frequently detected disease among focal formations in the lungs) is undoubtedly relevant.

1.2. Modern principles of lung cancer diagnosis

The problem of RL diagnosis is currently not solved, since the tumor is often detected at late stages. The reason is a large number of diseases that are similar with LC on CT scans. Speaking about the diagnosis of LC, it is necessary to understand that the timely detection of this disease depends mainly on the right choice of the patient's examination algorithm. From these positions, we can consider the diagnostic process in the form of a three-stage model, namely: screening, primary diagnostics, specificate diagnostics (Gantsev Sh.Kh., Moiseenko V.M., Arsenyev A.I., etc. 2017).

The concept of cancer screening means that the detection and treatment of the disease at an asymptomatic stage reduces mortality. Attempts at screening studies using X-ray and fluorography (FG) were made in the 50s of the last century, but none were effective (Barchuk A.A. 2017; Nash F.A. 1968; Hayata Yu., Funatsu H., Kato H.1982). Because the sensitivity of low dose computed tomography (NDCT) significantly exceeds X-ray and FG, attempts have been made to use this method in LC screening. Until recently, the only major study that showed effectiveness in reducing mortality by 6.7% was the NLST (National Lung Screening Study) project (Alberle D.R., Adams A.M. 2011). In Russia, the interest in the organization of LC screening is due to the state program with the target indicator of reducing mortality from cancer (The Concept of healthcare development in the Russian Federation until 2020. Resolution of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 294 dated April 15, 2014). The first successful pilot project was launched in Moscow in 2017 (Gonchar A.P.2019). According to the results of this study for the period 2017-2018, signs of malignant neoplasms in the lungs were detected in 196 patients, but the diagnosis was confirmed only in 84 people, of whom 23 at the first stage. Specialists from 10 polyclinics participated in the pilot project. Based on their analysis, it is assumed that the effectiveness of diagnostics for the active detection of RL by a large group of doctors is less than 50%. This may be due to the lack of uniform interpretation criteria and is often subjective. This fact shows that the development of IADS of focal lung formations can improve of the quality of screening, as well as reduce the cost of "extra" examination.

Modern standards for execution and interpreting computed tomography of the chest

CT is recognized as the gold standard in the detection and differential diagnosis of focal lung formations. The role of a clear methodology and standardization of examination is indisputable, especially with an objective increase in the number of CT examinations, as well as with the gradual digitalization of medicine (Dolgushin B.I., Tyurin I.E. et al. 2014; Trofimova T.N. 2015). The study is carried out in the position of the patient on his back with his hands raised up. When using 1-16 slice scanners, it is advisable to scan in the caudocranial direction to reduce possible respiratory artifacts.

24 or more slice scanners allow you to scan at high speed, so the direction of scanning does not matter in principle. The recommended thickness of the cut is no more than 5 mm with a reconstruction of 1-2 mm (Procop M. 2009). Bolus contrast enhancement is necessary for the current level of diagnostics. The injection of the contrast agent is carried out using an automatic injector through a flexible catheter, which is installed in the peripheral vein (mainly the elbow bend). Nonionic contrast agents are used at a concentration of 300 mg/ml in an amount of at least 1 ml per kilogram of body weight. If the patient is overweight, concentrations of 350-370 mg/ml are applicable (Tyurin I.E. 2003). Modern tomographs have a bolus tracking function, that is, a program to automatically start scanning when the density threshold value in the region of interest (ROI) is reached. To determine the arterial phase, the ROI is exposed to the aorta. The threshold density value triggering the scan is 150-200 Hounsfield units. The speed of contrast injection is 3-4 ml / s. The scan is performed at the calm inspiration breath hold. Inspiration breath with a gentle blowing leads to a redistribution of intrathoracic and intraabdominal pressure, a decrease in venous return. Therefore, the contrast of the pulmonary artery is suspended. Thus, there may be insufficient visualization of pulmonary vessels, which is important to exclude pulmonary embolism (Gantsev Sh.Kh. 2017). The technique of simultaneous venous-arterial contrast is also applicable for CT diagnosis of LC (Burovik I.A. 2015).

The available literature also shows that expectations from the diagnostic capabilities of modern equipment are also associated with a high degree of costs. Standardization of CT examinations balances costs with the medical, social and economic effects of diagnostics (Trofimova T.N. 2015). So, the development of IADS can be considered as an effective tool for standardization of medical image processing.

As a rule, the interpretation of CT by a radiologist, consists of structural (anatomical) and densitometric analysis. Structural analysis consists of an assessment of pneumatization of the lungs as a whole, a detailed description of the identified lesion, as well as the surrounding lung tissue, intra-thoracic lymph nodes, mediastinal organs, pulmonary vessels and heart, pleura, bone structures, soft tissues. Densitometric analysis cannot be considered an objective criterion for assessing pathological foci,

since absolute standardization of the distribution of contrast agent is unattainable. The assessment of contrast enchancement of the tumor should be relative (Trofimova T.N. 2017). In addition, it is often difficult to determine the heterogeneity of the structure in a native study. For successful diagnosis, it is necessary to use clinical, anamnestic, laboratory data. The assessment of the pathological focus includes a description of the main macroscopic features, including the position, shape, size, nature of the contours and structure of the pathologically altered area, the state of the surrounding tissues.

Nowadays, CT allows to identify signs of RL that are pathognomonic for its various histological variants (Brandman S., Ko J.P. 2011; Froz B.R. 2017). Specificated diagnostics includes manipulations that can give maximum information about the prevalence of LC, as well as biopsy with medical imaging tools.

The most important task of a radiologist is the making of a protocol reflecting the analysis of images. Currently, there is a dissonance between the terminology in protocols from different medical organizations, which can lead to ambiguity of interpretations (Trofimova T.N., Mishchenko A.V., Minko B.A., etc. 2017). Recommendations on standardization of research descriptions contribute to the unification of specialized institutions, as well as in the training of staff, but currently there is no single concept for the implementation of unified protocols.

Thus, based on the above, there are some problems in the diagnosis of focal lung formations, which haven't completely solved.

1.3. Artificial intelligence and machine learning in medicine

There are a limited number of publications devoted to solving the issues described above. Thus, in publications devoted to lung cancer screening the hypothetical possibility of using IASD is considered. The study of M. Liang et al. (2016) shown the informativeness of four IASDs was evaluated when using NDKT. The results showed the possibility of using them as a second opinion. Studies by Ozdemir O., Russell R.L., Berlin A.A. (2019) and Trajanovski S., Mavroeidis D., Swisher C.L. (2018) are also devoted to the use of IADS in screening, but their results are limited to a

set of training data. In Russian sources, there is no information about the use of IASD in the screening of LC. This aspect determines the relevance of considering the possibility of expanding the strategy of the screening program for LC using IADS. The problem of the absence of standardization of the chest CT carried out can be solved with IADS. Because of the heterogeneity of obtained images is one of the limitations for creating intelligent diagnostics algorithms, the data for the ML should be as homogeneous as possible (Meldo A.A. , Utkin L.V. 2019). In addition, the development of IAS assumes maximum clarity and semantic balancing of descriptions for standardization of CT protocols. The invention and implementation of IADS also involves the definition of clear criteria for assessing the signs of various focal lung formations, in particular LC. Knowledge of these features allows us to identify features for feature selection for ML. The invent of IADS is impossible without a clear feature selection.

Thus, the development and implementation of IADS of focal lung formations, in particular LC, is aimed at improving the detection of this group of pathology at all levels, from screening to refined diagnostics.

The development of automated decision-making tools in radiology started in the 50s of the last century (Utkin L.V. 2018). The first AI algorithms were so-called expert systems (ES) and belonged to the IADS group with deductive inference (from general to particular). The functioning of the ES were similar to the training of a resident by an experienced doctor, who, using his experience, transmits it in the form of "if – then" rules. An example is any of the schemes of the algorithm for analyzing radiographs from the textbook of L.D. Lindenbraten (Lindenbraten L.D. 1984). The disadvantage of ES is the fact that it is impossible to make rules "for all occasions", especially if these cases were not previously known. In most modern AI algorithms, there is an inductive conclusion (from particular to general), which solves the following problem: based on the available data, for example, a set of CT scans of patients with RL, the system is trained as follows: first, it tries to isolate and generalize the patterns presented in all the considered observations. Next, she builds such rules or algorithms that could later draw conclusions from new data (Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseenko V.M. 2018). Thus, AI is the cathegory of information technology, which is associated with the development of

systems that simulate the capabilities of human intelligence, such as the ability to learn, logical reasoning, conclusion and decision-making (Utkin L.V. 2018).

Machine learning is a part of AI that studies methods for constructing algorithms for training a system based on available data (for example, medical histories, X-ray and CT images, photographs, etc.), which can later be a tool for recognizing new data (new patients) or forecasting by implementing inductive inference (Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseenko V.M. 2018). Figure 1 shows the scheme of MO methods.

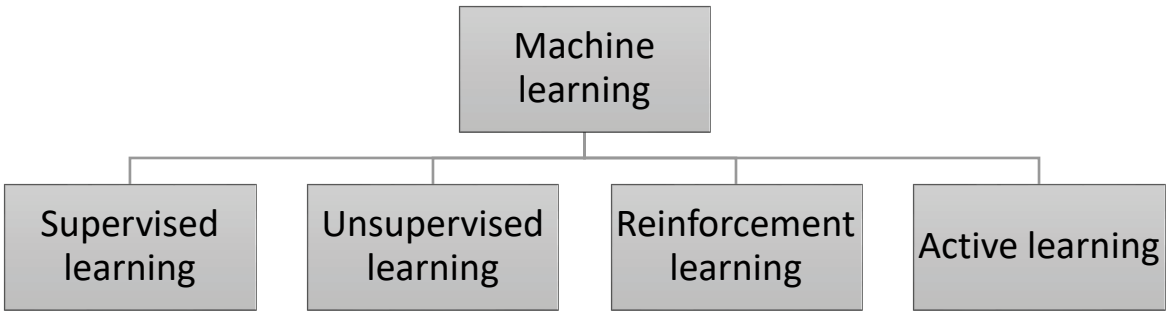


Figure 1 - Machine learning methods

By analogy with human learning, modern MO methods solve several types of tasks. The first type is supervised learning, when each example of data in the training sample, for example, e on CT, is marked in a certain way, which for the machine determines whether this example belongs to a particular class (RL, tuberculosis, pneumonia, hamartoma, etc.). It is impossible to train the system without these class labels. The classification algorithm is built with marked examples. The result of supervisor learning is the system's determination of which class the new object belongs to (for example, malignant or benign lesion). The second type of tasks is unsupervised learning, when the training data do not have class. The doctor does not participate in the marking of objects, the system found differences on the presented data itself. The third type is active learning, when there is little or no marked data (unsupervised learning) and an expert "intervenes" in the learning process to select the most "bright" representatives of a certain class, and then automatically mark up all the data closest to them by some metric. The fourth type is reinforcement learning, when the system

learns by itself, receiving "rewards" or "penalties" when performing certain actions (Hu Y., Modat M. 2018). In relation to radiation diagnostics, the first type of ML is used – supervisor learning. The radiologist is a "teacher" for the system, marking the object in the image and assigning it a particular class label in the training set. Thus, it is impossible to doubt the role of a radiologist in the development of IADS. A description of other types of MO, depending on the types of tasks being solved, is given in the work of A.A. Meldo et al. (2018).

The task of feature selection is one of the most important points in the MO. It implies the definition of those patterns of belonging of an object to a particular class. It is this task that unites the specialties of the radiologist with the data scientist in the concept of radiomics (Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. 2019).

Currently, there are some of publications about the effectiveness of IADS exceeding human abilities (Esteva A., Kapral B., Novoa R.A. 2017). For example, H.A. Haenssle et al. described that the AI algorithm based on convolutional neural networks made the correct diagnosis of melanoma in 95% of cases, while the result of 58 professional dermatologists was 86.6% (Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R. et al. 2018). At the same time, there are no legal, moral, ethical and social tools that would allow to use of AI systems independently. Therefore, today, in solving medical problems, IADS is considered as a doctor's assistant, in the aspect that "a person could solve the problem, but a computer will do it faster" (Utkin L.V. 2019).

1.4. Intelligent automated diagnostic systems: approaches, methodology and processing steps

Literature sources show that most of the existing IADS are similar in terms of AI methods and the main steps of data processing (Froz B.R. et al. 2017). The main typical steps are: training databases creation, data preprocessing, segmentation and classification of neoplasms (Meldo A.A., Utkin L.V. 2018).

Training data bases for intelligent automated diagnostic systems

The training data base is a set of images, samples, examples for teaching IADS, and then, after certain settings, testing it on the data of a new patient. There are open

and closed databases. Currently, both types of databases are collected for various organs and modalities. Open data bases are available on the Internet. They are mainly used to compare the developed IADS in terms of information content indicators. Closed data bases are not available for wide use, they are used for training specific systems. The groups of patients in closed data bases are defined more precisely, the number of data is less than in open ones (Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. 2020).

The DSM - Digital database for screening mammography and its updated version CBIS-DDSM - Curated Breast Imaging Subset of DDSM, created in 1997 (Pereira S. et al. 2018) is very significant in terms of completeness of data collection. This data set includes 2620 digitized mammograms with confirmed pathology (benign and malignant neoplasms), as well as m without pathology. Examples include images of each breast in two projections, information about the patient (age, breast density according to ACR (American College of Radiology) recommendations, image information (scanner, spatial resolution). This approach of the collection of medical data is most effective for processing and the construction of the AI algorithm, such datasets contain comprehensive information for the implementation of effective IADS.

Somehow any database can be used for develop an IADS, despite the fact that not every open set of medical images contains all the necessary information. Medical databases can include images of any modalities. The content of the database depends on the type of pathology. (Litjens G., Torth R. 2014; Menze B.H. 2015; Xian M. 2018). Medical datasets may consist not only of radiological images. Photographs and dermatoscopy can also be used if they are the main methods of diagnostic imaging. For example, the system of intelligent automated diagnosis of melanoma, which was presented in the well-known study by K. Clark et al. (2013), was studied using the HAM10000 dataset (Haenssle H.A. 2018).

The idea of collecting medical images is not historically new. One of the first public databases of the Japanese Society of Radiological Technologies (JSRT) was established in 1998. It is a source of data for the purposes of education, professional training, and scientific research. Summary, the database includes 247 digitized chest X-rays. These images are divided into subsets with a nodal (154 cases: 100 cases are

malignant and 54 cases are benign) and non-nodular pathology (93 cases). The database also contains a text file with the following information about each patient: size (mm), age, gender, final diagnosis, anatomical location of the lesions and their classification as malignant or benign. An interesting feature of pathology labeling in this database is the determination of the location of each lesion not only by anatomical position, but also by the x and y coordinates on the X-ray image (the upper left corner was determined as the origin of the X and Y coordinates). The identification of lesions in the images was carried out by three experienced radiologists. Decisions on the type of each pathology were made based on the consensus of opinions of three thoracic radiologists.

The NIH Chest X-Ray Dataset (National Institute of Health) is a publicly available data source for the development of methods for automated detection of the main types of lung pathology (Wang X. et al., 2017). It contains 108948 X-rays of 32717 patients. Each image contains text labels with one or more keywords (atelectasis, cardiomegaly, effusion, infiltration, formation, nodule, pneumonia, pneumothorax or norm).

ELCAP – Early Lung Cancer Action Program) in UK presented in 2003 a publicly available database of lung images, which consists of 50 low-dose CT scans of the lungs with a designated location of foci detected by a radiologist.

There is a public available lung CT database LISS for automated detection and diagnosis of pathology, research and medical education. It contains 271 CT scans of the chest and corresponding radiologist annotations. The main feature of the LISS database is that it is designed from a new point of view of CT images. The condition for dividing into subsets is the pattern of the disease instead of the usually considered lesions in the lungs. On CT scans, 677 abnormal zones are divided into categories of common signs of lung disease: calcification, cavities, spicules, lobules, pleural alteration, mucous plugs in the bronchi, obstructive pneumonia, air bronchogram.

K. Clark et al. (2013) describes one of the largest collections of medical images called TCIA (The Cancer Imaging Archive). TCIA is a service that contains a large archive of medical images. One of the tasks of TCIA is to encourage and support open cancer research communities. This content of image collections provides a search for

any metadata into it. The data are grouped into sets by type of cancer, by image modality (MRI, CT, PET, RG), as well as by the studied organs (lungs, brain, etc.). Collections can contain images of various types. The main file format used by TCIA to store images is DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Additional data such as patient outcomes, treatment, genomics, pathology and analyses can also be provided in conjunction with images. The archive contains 21 collections, including data sets divided by histological types of LC. For example, the collections "Clinical Proteomic analysis of the Lung Adenocarcinoma Consortium Tumor" (CPTAC-LUAD) and "Atlas of the Lung Adenocarcinoma Cancer Genome" (TCGA-LUAD) include a series of images with adenocarcinoma of 19 and 69 patients, respectively. The collection "Atlas of the Genome of Squamous Cell Lung Cancer" (TCGA-LUSC) is a data set from 37 patients with squamous cell carcinoma; 7 collections contain images of non-small cell LC.

The most well-known medical databases of chest images are LIDC and IDRI. LIDC was organized by the National Cancer Institute (USA) in 2001. Five medical institutions participated in the data collecting. Then in 2004 they were joined by two additional academic centers and eight private companies. The idea of creating this consortium was accompanied by the active participation of the Food and Drug Administration (FDA), which determined the success of obtained results. Currently, LIDC-IDRI is used as an international resource for the development, training, and testing of pulmonary nodule IADS. It is based on CT images of the chest. The volume of this bank of medical images is 1018 CT scans from 1000 patients associated with radiologist’s annotations. Pathological findings on CT were divided into 3 categories, which were interpreted by four independent logs: "nodule ≥ 3 mm" is defined as any lesion that is considered as a nodule with the largest size of 3-30 mm, regardless of the presumed histological conclusion; "nodule < 3 mm" is defined as a nodule smaller than 3 mm, which is not clearly benign; "not node ≥ 3 mm" is defined as any finding that is not defined as a nodule. The interpretation process was carried out in two stages: the blind reading phase, when each radiologist independently examined each CT series and noted changes related to one of the three categories; the non-blind reading phase, when

each of the four radiologists independently checked their assessments of the image, checking with anonymous marks of their colleagues. In this case, the log's own tags could be left unchanged, deleted, changed depending on the category of lesion, or additional tags could be added. It is worth noting that radiologists did not necessarily have to come to a single general conclusion. Thus, the database contains, possibly, different opinions of experts on one snapshot. The user has access to all four opinions (Armato S.G. et al. 2011).

The LUNA-16 dataset contains 888 CT scans with nodes ≥ 3 mm. This is a subset of the LIDC-IDRI, except in cases with a slice thickness of more than 2.5 mm. Validation of the data was also carried out using the opinions of four experienced radiologists, but there is no morphological confirmation of pathology in this database.

Based on the above, it should be concluded that there are a lot of databases which are suitable for the construct of IADS. But everyone has certain disadvantages. The features of the medical databases described above are that they are poorly structured, not identical in terms of scanning protocols, and the division into subsets, as a rule, does not comply with the recommendations of the medical community, modern classifications and terminology. In addition, even in the most popular databases there are no class labels defining a specific disease, for example, "lung cancer". In this regard, the development of the ideology of collecting and structuring medical data for the development of IADS in accordance with the "doctor’s logic" seems undoubtedly relevant.

Preprocessing of data

The images for training the IASD must be prepared for further stages in such a way as to minimize those factors that may reduce the accuracy of decision-making at the output. Preprocessing is necessary so that the further use of data (segmentation and classification) would make it possible to increase the efficiency of the relevant procedures. The main methods that can be applied at the stage of preliminary processing are: density filtration on the Hounsfield scale (Haenssle H.A. 2018), Wiener filter (Shao H., Cao L., Liu Y. 2012), fast Fourier transform (Ye X., Lin X., Dehmeshki J. 2009) and others. The choice of preprocessing methods depends on the modality of image

acquisition. For example, when using prostate MRI, three preprocessing procedures are performed: standardization, when images are interpolated to a certain resolution; filtration ("cleaning" or allocation of the lesion); removal of cases with low image quality from the training data (Liu S. , Zheng H., Feng Y. 2017). Another example is MRI of the rectum, when the histogram equalization method is used, when all levels of signal intensity are reduced to the same frequency (Lee J. 2017). When using CT scans of the chest, the area of interest (lung tissue) is allocated. Then it is isolated and other structures (mediastinal organs, soft tissues of the chest wall, bones) are removed.

Segmentation

The next stage of data processing for all image acquisition modalities and various organs is image segmentation. This step is not required if patient information without diagnostic images is used. The main purpose of segmentation is to allow only pathology lesions in the images, which will then be classified (Ipatov O.S., Utkin L.V., Meldo A.A. 2018). Segmentation significantly simplifies the ML process, since further image processing narrows down to selected areas (for example, neoplasms), excluding unnecessary voxels in images that are not associated with pathology. One of the main difficulties in solving the segmentation problem is to teach the system to differentiate pathological and anatomical structures. For example, the main sources of errors in lung segmentation are formations adjacent to large vessels, costal pleura, mediastinum, diaphragm (Kumar V., Gu Y., Basu S.2012).

Analysis of changes of intensity at the voxel level to identify features related to the shape of the object is the main approach for all modalities (Yuheng S., Hao Y. 2017). For example, a detailed review of segmentation of breast neoplasms based on standard mammogram processing is described in the paper of M. Xian et al. (2018). When segmenting brain tumors on MRI data, a priori information about the adjoining location of various structures in the organ is considered. For example, the relation between the tumor, edema, necrosis zones (Menze B.H. et al. 2015). Segmentation methods also include the following: the method of multiple gray defects (Messay T. et al. 2010), shape-based methods (Pu J., Paul D., Man X. 2011), filtration methods (Soriano D. 2014), approaches using morphological features (Lambin P., Rios-

Velazquez E., Leijenaar R. 2012) and others. These tumor segmentation methods are applicable to images of any organs. The peculiarity of the segmentation methods listed above is that they are not intelligent. It means that training of the system by examples at this stage is not required, just image processing algorithms are used. The lack of ML at this stage has its advantages and disadvantages. The advantage, first, is the reduce of time for training and setting the parameters of the segmentation procedure. In addition, a few training examples also does not matter for such segmentation methods. But at the same time, the disadvantage is that the processing time of images can be significantly longer than when intelligent algorithms is used. It is also not always possible to take into account all the features of neoplasms in advance. This reduces the possibility of segmentation, for example, in the case of any unusual objects (Pham D.L., Xu C., Prince J.L. 2000). Therefore, in parallel with standard methods, intelligent segmentation algorithms have been rapidly developing. They are trained on a large number of examples. The basis of most of these segmentation algorithms are special deep neural networks (focused specifically on solving the segmentation problem) [Nikolenko S., Kadurin A. 2018]. For a further review of the sequence of methods in the MO, it is necessary to describe the concept of a neural network.

Neural Network: a basic description

Each neuron in the network is an analog of a biological neuron in terms of its functioning or interpretation (Figure 2). The main position of neurophysiology is that the transmission of an impulse in a biological neuron is impossible unless the so-called action potential occurs. A neuron in ML is a function that compares the weight sum (contribution of each feature) of input data with a certain number (activation threshold). When the activation threshold is exceeded (the total contribution of the features is significant), it outputs one classification result, if the activation threshold is not exceeded, another result.

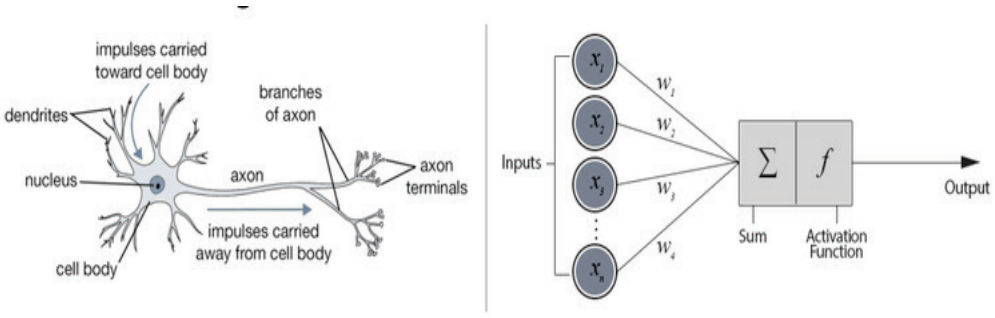


Figure 2 - Biological and mathematical interpretation of the concept of "neuron"

Multiple neurons form a neural network (NN). It is possible to implement almost any mathematical function of the input data with NN. To train a neural network means to implement such a function by calculating the optimal weights of the connections of neurons. The main problem of training neural networks is that it usually requires a very large amount of data. This distinguishes AI from a person who, after completing a course of radiology, will be able to recognize malignant and benign tumors on CT scans, having learned from several dozen examples. Another disadvantage of the neural network is its "closeness". We cannot know what a trained function looks like, how information is processed and how the output is made. Thus, the action potential in a biological neuron is a semantic analogue of the activation threshold in a mathematical model (Utkin L.V. 2019).

In recent years, most of the development of segmentation algorithms were focused on the deep neural networks. They are based on convolutional networks, which are described in many publications (Badrinarayana V. 2017; Cicek O., Abdulkadir A. 2016; Jaeger P.F. 2018; Ronneberger O., Fischer P., Brox T. 2015). Various factors may be considered, for example, if processing of blurry or inaccurate images is required (Lee J., Oh J.E., Kim M.J. 2017) or segmentation is complicated by unusualness of medical images (for example, brain gliomas) (Kumar P., Nagar P., Arora C. 2018).

Many works devoted to segmentation show that there are approaches with special characteristics for each modality and for each specific task. This fact notes the need of coordination between medical professionals and data scientists (Zhao X., Wu Y., Song G. 2018).

The modifications of convolutional networks for lung tumors segmentation during the processing of standard and low-dose CT are different, which is confirmed by some authors (Uday K.U., Rafi A.M, Hoque R. 2018; Aresta G., Jacobs C. 2018). Thus, there are approaches that take into account the nuances of obtaining medical images, that is, for a specific purpose, we can choose a segmentation method that will contribute to an optimal result, whether it is screening programs or primary diagnosis of focal lung formations.

There is much information about segmentation in the literature, indicating the extensive coverage of IASD developments for different diseases, organs and systems. However, neural networks have some of disadvantages. The main of them are long-term training and setup, as well as the need for a large dataset for training. Another disadvantage of neural networks is that new types of pathologies may not be segmented if there were no similar marked objects in the training sample. Therefore, most AI developers think that it is premature to talk about the absolute advantage of deep learning. Below there is ML approach which is alternative to deep learning .

The basic concept of a random forest

An intermediate tool for segmentation between standard image processing and deep neural networks is the so-called random forests (Breiman L. 2011).

A random forest is a complex of so-called decision trees. It isone of the most effective compositional methods of ML. The decision tree is an ordered system of rules having a branching structure in which input data is split by a cascade way with single criterion. For example, of all available nodules on CT, some are spherical, others are not, some of all spherical have a smooth contour, others are polycyclic, etc. (Figure 3).

As can be seen from Figure 3, if the set is divided into two parts, then one of them will contain some feature values, and the other will contain opposite ones. Splitting stops when a subset of data with a certain set of feature values becomes small. A lot of randomly constructed trees form a random forest. It is one of the best methods of ML. The name "random" means that each tree is built on a subset of randomly selected data and features from the training set. At the same time, each tree seems to "vote" for the object's belonging to a certain class. Thus, based on which part of the

trees "voted" for a particular class, we can conclude with what probability the object belongs to a particular class (LC or another disease) (Utkin L.V. 2018).

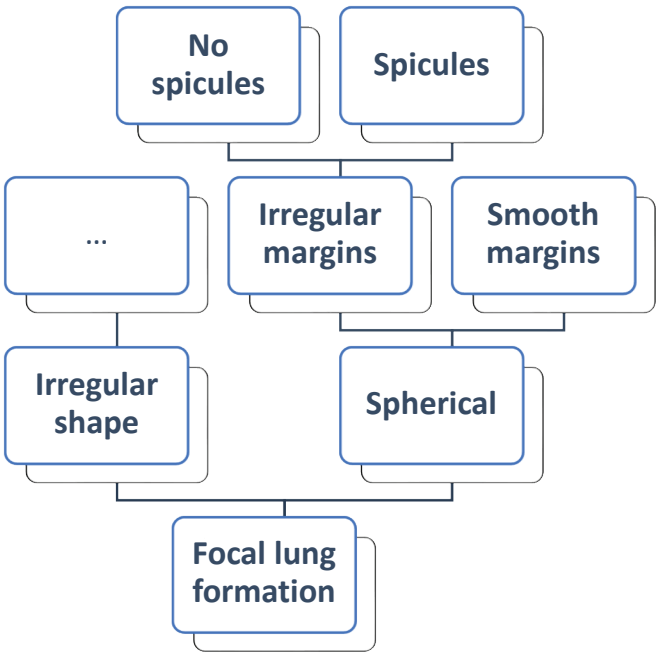


Figure 3 - Decision tree diagram: splitting data by a cascade way with single sign (Meldo A.A., Utkin L.V., Prokhorov I.Yu. 2018)

Random forest has many advantages. First of all, it has few parameters, which is convenient with a small number of training data. A random forest can can be used whether missing some data. There is a scientific direction associated with the cascade of random forests, which is called deep forest, is also intensively developing (Utkin L.V., Konstantinov A.V., Meldo A.A. 2019). It is an alternative to deep neural networks. Random forest refers to the so-called shallow ML algorithms, and deep forest refers to deep algorithms (Zhou Z. H., Feng J. 2017).

Detailed consideration of segmentation is justified by the fact that this is the most important step of a procedure of intelligent automated diagnosis of cancer, if the pathology is not detected at this stage, it cannot be classified as malignant or benign.

There are two noteworthy conclusions from the analyzed literature on the subject of image processing. The first is that the possibilities for the development of IADS of diseases of various organs already exist, many of the above systems have shown good testing results. The second is that almost them are described in sources with a technical rather than medical orientation. So, it is probably the reason that the medical

community, without sufficient information, cannot be involved in the implementation of the introduction of these systems into practice.

Classification

This step implies the division of the training dataset into classes in accordance with setting the task in the ML. For example, if only two classes were defined when marking up the training data: benign or malignant formations, then the classification will determine whether the unknown formation belongs only to these two classes. The purpose of classification is also to exclude false positive cases that were incorrectly identified at the previous stage.

Similarly to the segmentation, classification methods can be divided into two main groups: shallow and deep learning methods. There are many foreign publications of IADS implementing shallow MO methods (support vector machine method, k nearest neighbors method, decision trees, naive Bayesian method, compositions (boosting, bagging, stacking), shallow neural networks, etc.) (Santos A.M. 2014; Zhou Z. 2017; Froz B.R. 2017). There are much fewer publications in the Russian papers, but there is also information about shallow classification methods for lung tumors (Meldo A.A., Utkin L.V. 2018).

The role of deep learning methods has become dominant with the constant accumulation and increase of training data. The main classification tools currently used in the IADS of oncological diseases are convolutional neural networks and their modifications (Nikolenko S., Kadurin A. 2018; Daniel J., de fere R.2018; Hussein S.2018; Hurad. 2018; Li B. 2018; Iesmantas T. 2018; Winkels M. 2018; Gomariz A 2019). Despite the great interest in deep learning methods, they often don’t give good results, due to the need for training on large datasets, which is not always achievable. To solve the problem there have begun to appear a new type of deep neural networks, which belong to the so-called generating models. They are models that generate images similar to have been used in the training sample. This makes it possible in some cases to increase the effectiveness of IADS (Ren J., Hacihaliloglu I., Singer E.A. 2018; Tan J., Jing L., Huo Y. 2019). The main idea of such networks in the framework of medical

information processing is to generate a "mask" image of an organ or tumor and analyze this "mask" as a true image. The considered new models of deep learning have just begun to be actively used in medical diagnostics. However, they have great prospects, since they have already shown their effectiveness in many tasks (Lu Y., Xu P. 2018). Based on the literature it seems that such neural networks are the best tool for creating IADS. However, other papers reflect the advantages of traditional image processing methods and shallow learning methods (Hastie T., Tibshirani R, Friedman J..2014). In general, the analyzed literature show there is no an unambiguous advantage of any type of instrumentation for IADS of oncological disease of a particular organ. Thus, the special architecture for each IADS could be build.

A detailed study and analysis of literature sources on the methods of MO is justified by the fact that the adoption by the medical community of the idea of developing AI systems in medicine is likely to become possible and will be actively developed with an understanding of "how it works".

The answer to the debatable question of what AI is: a knowledge-intensive process or just automatic technology, obtaines precisely scientific meaning in the interdisciplinary exchange of knowledge between a doctor and a data scientist. In acquiring knowledge of ML, the radiologist can expand possibilities of the diagnostic process, as well as to lift his professional potential at a new level. Knowledge about the clinical and radiological features of diseases, supplemented with basic information of ML, generates new skills of digital presentation of pathology signs, which is expressed in the concept of "radiomics".

1.5. Radiomics: the main concept, the role in intelligent automated diagnostic systems

The concept of radiomics implies technologies and methods of converting digital medical images into quantitative data in order to create biomarkers of visualization. The main idea of radiomics is that some visualization features can be useful for predicting the current of the disease (Yip S.S.F., Aerts H.J.W.L 2016). Before the description of radiomics, it is necessary to reflect the prototypes of this area in radiology.

In oncology, as in most other medical specialties, the information which obtained with radiological modalities usually limited by visual interpretation of the phenotypic signs of the tumor, such as shape, size, margins, structure of the tumor, contrast enhancement etc., that is, an assessment of its characteristics and properties (Ognerubov N.A. 2017). More than 90% of patients with oncological diseases are evaluated using radiological methods (Goyen M. 2014).

The choice of scanning protocol type, image acquisition control, radiological reports with image interpretation is a traditional understanding of the activity of a radiologist and his role in the diagnostic process (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019). Imaging phenotypes are often presented in the form of classification systems that help to divide patients into subgroups or subpopulations for treatment or prognosis assessment. For example, the accepted systems for evaluating tumors are the RADS criteria developed by the American Radiological Society, which include some standardized categories characterizing the probability of malignancy of tumors: TI-RADS for evaluating thyroid tumors (Timofeeva L.A., Alyoshina T.N. 2017), BI-RADS – for characterizing and describing formations in the mammary gland (Hamy A.S. 2012), PI-RADS - similarly for diagnosing prostate cancer (Mishchenko A.V. 2016). Lung-RADS is a system of standardized description of lungs nodules on CT, used during screening, it is also applicable when describing pulmonary lesions if the patient is examined for the first time. Various sources have shown that in the high-risk group for LC, 8-51% of the examined patients have at least one lesion in the lung (Aberle D., Duan F., Apgar C.K. et al. 2014). At the same time, 95% of foci during verification turn out to be benign (Brandman S., Ko J.P. 2011). Clear criteria of malignancy signs determine the standards of follow-up or decision-making about surgery. Thus, RADS criteria for standardization of radiological descriptions are the precursors of radiomics in the aspect of translating the visualization picture into some kind of digital content, which can be used with varying degrees of confidence when making a decision. The so-called spatial coefficient, proposed by Japanese scientists in 2003, can be considered another prototype of the radiomic analysis. The coefficient is the ratio of the maximum axial to the maximum vertical dimension. Large spatial

coefficient indicates that the formation is flat and benign (Takashima S., Sone S. 2003). So, attempts to translate the image data of radiation studies into a numerical quantitative format were made before the period of active development of ML in medicine. This is necessary to reduce subjectivity in the interpretation of pathology by a doctor. IADS technologies involve the extraction of quantitative signs from diagnostic images, which can then be supplemented with other data, including anamnesis, clinical data on patients. That is the paradigm of radiomics (Ognerubov N.A. 2017). At the same time, the radiologist, selects the most significant signs for decision-making, which can be expressed quantitatively. So, the radiologist can expand his skills by allocation the radiological criteria of pathology for postprocessing by the data-scientist. At the same time, the radiologist becomes a participant in the development process of IADS, improving the its effectiveness (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019). Thus, V. Kumar et al. (2018) and P. Lambin et al. (2012) show such radiomic features in prostate cancer IADS: volume/shape, intensity volume histogram (first-order functions); texture functions (second-order functions) and transformation analysis functions. In some cases, during collecting images, the scanning parameters may be different. However, the quantitative expression of features in radiomic analysis can standardize and "align" the information obtained, improve the quality of the developed IASD through the unification of classification algorithms (Gillies R.J. , Kinahan P.E., Hricak H. 2016).

Thus, radiomics is not only a set of tools for creating IADS. Without the participation of a doctor with his clinical and radiological knowledge, the selection of significant signs may be limited. therefore, the quality of the system being developed will not be good. This aspect determines the development of a new methodology for the identification and use of diagnostic criteria of diseases for the effective creation of IADS in medicine.

1.6. The matter of explanatory intelligence

One of the most dynamically developing areas of AI today is the direction associated with the explanation and interpretation of solutions obtained using IASD.

The issues of explanatory intelligence (EI) have become one of the priorities in the literature in recent years.

Despite the relevance of the EI and the presence of new interesting methods for interpreting solutions of ML algorithms, their use in medicine and, in particular, in oncology is limited. On the one hand, this can be explained by the fact that IADSs have not yet allocated. On the other hand, the large dimension of the image data (CT or MRI images), their structure is difficult so, there is not significant progress in this area. Despite the considerable interest in AI issues recently, there are very few publications today devoted to methods of explaining decision-making in medicine. Even though interest to ML models in the diagnosis of oncological diseases is steadily growing, the matter of explaining solutions of IADS is not quite covered (Kann B.H., Thompson R., Thomas C.R. 2019). Most of publications devoted to the interpretation of the results and the explanation of diagnoses provided by IADSs, reflect only the necessity of EI methods. So, for example, in the publication Y. Xie et al. (2019) there are interviews of six doctors who express a common opinion about the attitude of the medical community to this important problem. The authors M. Mun, T.V. Kohno (2007) described how clinicians consider the need to explain the results provided by the basic model. The authors of this paper note that for many clinicians, IADS systems are acceptable if there is an explanation why the model can give erroneous decisions. A review of some publications related to the interpretation and explanation of the diagnoses obtained is given in the paper of A. Vellido (2019). One of the most significant and complete study devoted to problems of explaining automated solutions in medicine belongs to a group of authors: A. Holzinger, G. Langs, H. Denk, etc. (2019). They provides arguments in defense of the fact that AI in medicine should take into account the different training data can lead to different results. Therefore, it is necessary that doctors can understand how and why IASD makes this or that decision. In addition, explaining the diagnosis can help to increase the confidence of doctors to developed and implemented AI. The possibility of explaining the diagnosis or the chosen treatment is an important part of the interaction between the doctor and the IADS. It should be noted that the methods of explanation in the radiation diagnosis of oncological diseases are not sufficiently

covered in the literature. So, in the direction of interpreting the images, a fairly general method was proposed, described in the study (Zhao X., Wu Y., Song G. 2018), which allows generating diagnostic reports in accordance with the images.

Over the past three years, the number of publications devoted to the development of IADS of various diseases has increased progressively, however, the development of EI algorithms is not sufficiently covered. However, the relevance of the development of EI is undeniable for a clearer understanding of the conclusions made with the help of automated diagnostic systems.

1.7. Prospects of radiology department organizational structure, its development and improvement in the quality management system

In recent decades, the development of high-tech methods, in particular diagnostic processes, has reached a high level. The choice of algorithms for their application and rational use becomes a difficult task for the head of medical organizations. This means that there is relevance in IT solutions for optimizing work processes in radiology. Russian scientists R.V. Ryzhkov, A.I. Gromov, G.M. Orlov, A.B. Avedyan (2015) formulated the reasons for the low efficiency of using expensive digital diagnostic equipment without the use of information technology. In this paper, they calculated losses from inefficient use of resources amount to 100,000 rubles per day. So there is relevance of creating and implementing new forms of management that guarantee maximum efficiency of the activities of hospitals with minimal cost and high quality of medical care is increasing. This is directly related to the concept of quality of medical care. Assessment of the quality of medical services is a difficult task, because unlike goods, it does not have a visible structure and properties (Shchepin O.P. 2002; Yastrebova M.V. 2011). Nevertheless, the concept of "proper quality medical care" is disclosed in some of regulatory documents of the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 07.07.2015 N 422an "On approval of criteria for assessing the quality of medical care") and foreign sources (Lanska D.J. 1999). According to the recommendations of the World Health Organization (WHO),

when developing programs to ensure the quality of medical care, the following factors are taken into account: the qualification of the doctor and his compliance with the technology of diagnosis and treatment; the risk to the patient from medical intervention; the availability of resources and the optimality of their use; patient satisfaction. One of the means to achieve the established level and improve the quality of medical services and meet the requirements of the consumer (patient) is the use of a quality management system (QMS) in accordance with the requirements of international ISO standards (Lanska D.J. 1999). The experience of applying various quality assessment criteria to improve the efficiency of the radiation diagnostics department, including based on ISO 9001 quality management standards, is reflected in many domestic publications (Meldo A.A. 2017; Khoruzhik S.A., Bogushevich E.V., Sprinjuk M.V. 2011; Yastrebova M.V., Karpenko A.K. 2011). In these publications, the principles of the organization of the radiology department (RD) in the conditions of increasing the amount of digital information, increasing patient flows, the need for a clear separation of the functions of the staff and control of each stage of the processes that determine the functional tasks of the department, in addition, efficiency indicators are determined using the principles of QMS. Automation of processes using PACS (Picture Archiving and Communication System) and RIS (radiology information System) data storage systems is an indisputable factor in modern optimization of the processes of the RD (Harbedia Sh.D., Alkhazishvili A.V., Moiseeva K.E. 2018). So, the QMS principle is one of the ways to achieve the quality of medical care provided by the RD. At the same time, there is no information in the literature that would reflect the effectiveness of the use of IADS in a RD, the introduction of AI systems based on the principles of ISO 9001, which determines the relevance of studying this issue in the framework of a dissertation study. When deciding on the implementation of IADS, it is necessary to determine its place in the processes of the diagnostic cycle, develop effectiveness indicators of the RD with the use of an AI system, allocate additional control methods and responsibilities. Thus, it is assumed that the introduction of IADS into the structure of the diagnostic process in accordance with the principles of ISO 9001 will contribute to the improvement of quality indicators defined by the regulatory framework of Russia.

The development of the radiology diagnostics service is closed to the concept of "innovation" and its related derivatives. In most publications devoted to innovations in medicine and, in particular, in diagnostics, this process is associated with the supply of new high-tech equipment (Ryzhkov R.V. 2015). However, Russian and international experience show that this is not enough. We can not talk about successful innovative development without effective interdisciplinary interaction (Kazakova O.B., Kuzminykh N.A., Iskhakova E.I.). Priorities of innovative development of healthcare in Russia and ways of implementing technological development, including AI, are reflected in the regulatory documents of the Ministries of Health and Economic Development of the Russian Federation (The Concept of Long-term Socio-Economic Development of the Russian Federation for 2008-2020 Approved by the Decree of the Government of the Russian Federation No. 1662-r dated November 17, 2008 (ed. 09/28/2018); The Concept of Healthcare development in the Russian Federation until 2020. Resolution of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 15, 2014 No. 294; 48. Decree of the President of the Russian Federation No. 203 dated May 9, 2017 "On the Strategy for the Development of the Information Society in the Russian Federation for 2017-2030"). Thus, considering the direction of development determined by the Ministry of Health, it is necessary and relevant to develop local regulatory documents (regulations, regulations, standard operating procedures, etc.) that will help implement the implementation of IASD at the level of a specific medical institution.

In conclusion of this chapter, it should be noted that, despite a lot of publications aimed at studying IADS, they do not reflect an integrated approach to the development of such systems. Medical papers devoted only at a comparative analysis of the informativeness of various systems compared to doctors.

The matter of databases should be comprehended clearly. Despite a lot of of image collections being created, they are not structured consistently, do not contain class labels that are alternative to the main studied pathologies, therefore they cannot fully serve as a source of training data for creating effective IADSs.

One of the questions most interesting to the medical community is the following: what will become of the specialty "radiology", how close are we to the fact that machines will replace humans. Indeed, in foreign publications, the role of diagnostic doctors is reduced to "data providers" for training AI systems, but nowhere is it mentioned that when a doctor and an AI developer interact, the inclusion of a diagnostician in the process of developing an IADS can contribute to the progressive development of the specialty "radiation diagnostics" and its transition to a new level. In addition, the idea that the experience and logic of a doctor can be the basis without which the effectiveness of the development of IADS can be questioned is not covered. Recently, brands of medical equipment have been appearing, the marketing label of which is "built-in artificial intelligence". It should be noted that this formulation cannot correspond to the definition itself and as a computer technology capable of learning, decision-making and conclusion. Accordingly, the instruments built into X-ray machines or computer tomographs are only automated programs that are not subject to constant updating.

There is several information in the literature about the organization of medical processes, in particular diagnostic activities, such as the ISO 9001 QMS, but we have not publications reflecting the modernization of the RD in the context of the development of IADS.

Thus, this work, in accordance with the set goal and objectives, is relevant and will contribute to solving several issues related to the optimization and adjustment of both the development of IADS and the modernization of radiation diagnostics in general.

CHAPTER 2. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE MATERIAL AND AN OVERVIEW OF THE RESEARCH METHODS

2.1. Characteristics of the research material

The material for the study is presented by CT scans of the chest. Retrospective data from open databases and prospective data of patients examined or consulted at the State Medical Institution St.Petersburg oncocenter were used. The main data set is obtained from large open databases: LIDC-IDRI and LUNA-16. The volume of the LIDC database is 1018 CT images of lungs in DICOM format (anonymous and uncompressed) from 1000 patients and associated annotations of specialists in the form of XML files. The LUNA-16 dataset contains 888 CT scans with lesions ≥ 3 mm. It is based on IDC-IDRI except for examinations with a slice thickness of more than 2.5 mm.

The replenished LIRA database at the time of finishing the study included 550 CT scans of 327 men and 223 women aged 28 to 71 years.

The LIRA-2019 image collection combines several specialized oncological and non-oncological institutions in order to increase the amount of training data to optimize and improve the quality of machine learning. Class labels on chest CT in LIRA-2019 are determined in accordance with ICD-10. Combining the data of different organizations into a single consortium was carried out using a cloud service created in the SPbPU supercomputer center.

The information obtained from the literature shows that the structureless collection of medical data can lead to IADS quality limitations. The concept of database formation and structuring is one of the the main issue of this dissertation, therefore, a detailed description of the structure and methodology for creating the LIRA and LIRA-2019 medical database is given in a special chapter (Chapter 3 of the paper).

The following material was used as testing sets: 1906 CT scans from open databases; 369 chest CTs from patients examined for various diseases, both related to LC and unrelated to it. This is a random data set taken during the current work of the

CT department; 156 chest CTs ftom patients with verified lung pathology - to compare the indicators of the informativeness of IADS and five independent radiologists with various experience.

The division of the material into groups by gender and age of patients was not carried out in the study, because these parameters do not affect to the goal and objectives of the study. In addition, CT scans from open databases used for the development of IADS initially did not include these characteristics of patients.

2.2. Characteristics of data collection methods

Retrospective data were obtained by downloading from the Internet resource of open databases: LIDC-IDRI and LUNA-16.

The selection of prospective data was limited by the following parameters: a series of scans were made in DICOM format, with a slice thickness of no more than 2.5 mm. Data from low dose scanning protocols were not included, the use or absence of contrast enhancement was not a limiting factor.

To collect data into the database, the radiologist tasks were the following:

1. Data selection (compliance with image quality and scanning conditions given above).

2. Interpretation with the formation of the primary conclusion and protocol. The analysis of the images and the preliminary conclusion on them were carried out by three radiologists.

3. Archiving of data until the results of morphological verification or other methods of pathology confirmation are received (using the hospital server).

4. Monitoring of verification results (using the hospital's medical information system (MIS)).

5. Marking of images.

6. Anonymization of data.

7. Entering data into the corresponding database subgroup.

8. Maintaining a register of cases.

To form subgroups within the database, a class label was assigned to each case. The peculiarities of LIRA are the inclusion of verified cases, and cases of the pathology with the differential diagnoses (Prokhorov I.Yu., Ryabinin M.A., Meldo A.A. 2018).

The unsorted data was saved on the hospital server and on the hard disk until the confirming the pathology and the assigning class label . After verification and assignment of the class label, the storage was carried out both on the hospital server and on a specially created cloud platform based on the SPbPU http://lira.neurotech.spbstu.ru (certificate of registration of the database No. 201962032).

2.3. Equipment, technic, and software

Part of the prospective data that includes up the LIRA database, (480 chest CTs), was obtained at the State Medical Institution "St.Petersburg oncocenter" on a Siemens Somatom Definition 128. 70 chest CTs - material received for consultations from other medical organizations, from different scanners.

Preliminary analysis was made with the viewing program RadiAnt DICOM Viewer, as a universal tool installed on any visualization computer. The images were viewed with iiyama© monitors with a resolution of 2560 × 1440 Megapixels running Windows 10.

To control the verification of pathology of patients of the State Medical Institution "St. Petersburg Oncological Center", the MIS "Infoclinica" was used. To assign a class label to cases submitted from other medical institutions, the accompanying medical documentation was used.

Anonymization of data was a necessary condition to constructing IADS. It was performed manually using the Dicom Cleaner™ program.

Data processing included the following stages: preparation of datasets, preprocessing of images, segmentation, detection of pathological objects.

2.4. Marking of pathology on CTs

For marking of the pathologt on CTs, we made special computer program MAIA (Medical Artificial Intelligence Assistant, registered in the Register of Computer Programs No. 2018666100 on 12.12.2018) was developed. The algorithm is designed for outlining pathological lung formations based on multiplanar reconstructions (MPR) of CT images in DICOM format. The graphical shell is implemented using the PyQT library, as well as standard image processing tools. The pydicom module is used for processing CT images, and VTK (visual tool kit) is used for three-dimensional visualization of the program.

From the point of view of the data-scientist, the markup should reflect the location and type of the pathology being detected, from the position of the doctor performing the markup, it should be convenient and fast.

The MAIA contouring program repeats well-known applications for viewing CT scans in DICOM format . The program interface is shown in Figure 4. Contouring was carried out by a radiologist using MPR. The pathological object was enclosed in a rectangle on all projections, the lesion should be completely included in it.

Figure 4 - Screenshot of the program used to outline of the pathology on CT using MPR

If there were changes in the surrounding lung tissue (radial strands, as a manifestation of local lymphangitis, dropout foci, halo in the form of "frosted glass"), they were included in the marking area. Figure 5 shows a screenshot of the marked pathology with MAIA. The input data for the program are DICOM format of CT scans . When labeling tomography in the mode of multiplanar reconstructions, the user (doctor) can change the width of the window by density to filter the tomographic image, increase or decrease the image and marcer lesion with rectangular areas. When selecting a rectangle on one of the planes, the stripes appear in other projections, showing the level at which the rectangle was selected, when selecting a rectangle on the second plane, a allocated area appears in the third image, showing the volume of the marked node.

Then the user can save the marked area with the nodule parameters, interpretation, comments, verification method and start searching for other neoplasms. The list of all found lesiond is displayed at the bottom of the page in the form of a table with the ability to select and search.

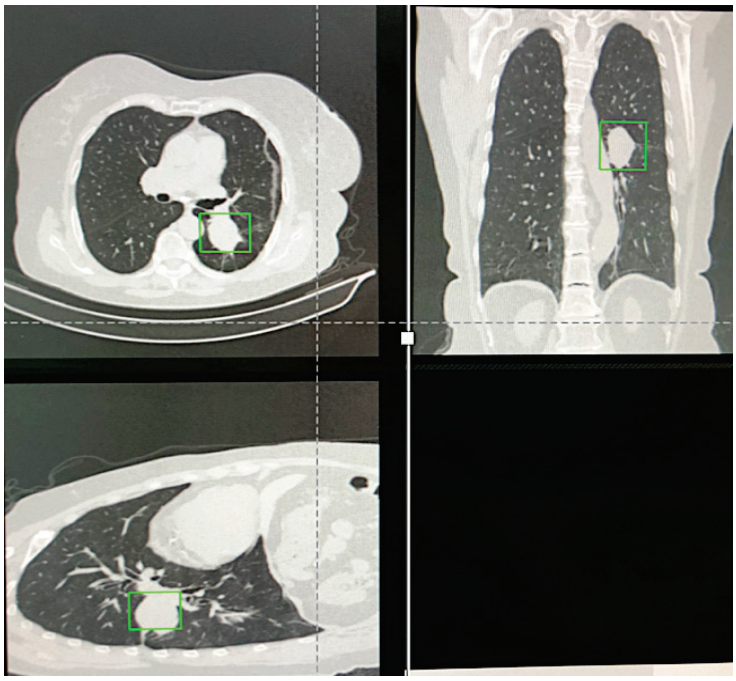


Figure 5 - Screenshot of the method of outlining an object with the MAIA program: the object is enclosed in a rectangle on the MPR

As follows from Figure 5, using the initial and final coordinates of the rectangle on each projection, the resulting coordinates of the parallelepiped describing the three-dimensional object are determined.

Marking pathology with MAYA takes no more than 20 seconds, unlike marking slice by slice. Thus, the use of MAIA speeds up the marking process compared to contouring slice by slice by 6-10 times, depending on the size of the object. The marked-up object can be reconstructed in a three-dimensional format for clarity of the image.

The result of preprocessing is clearly shown in Figure 6.

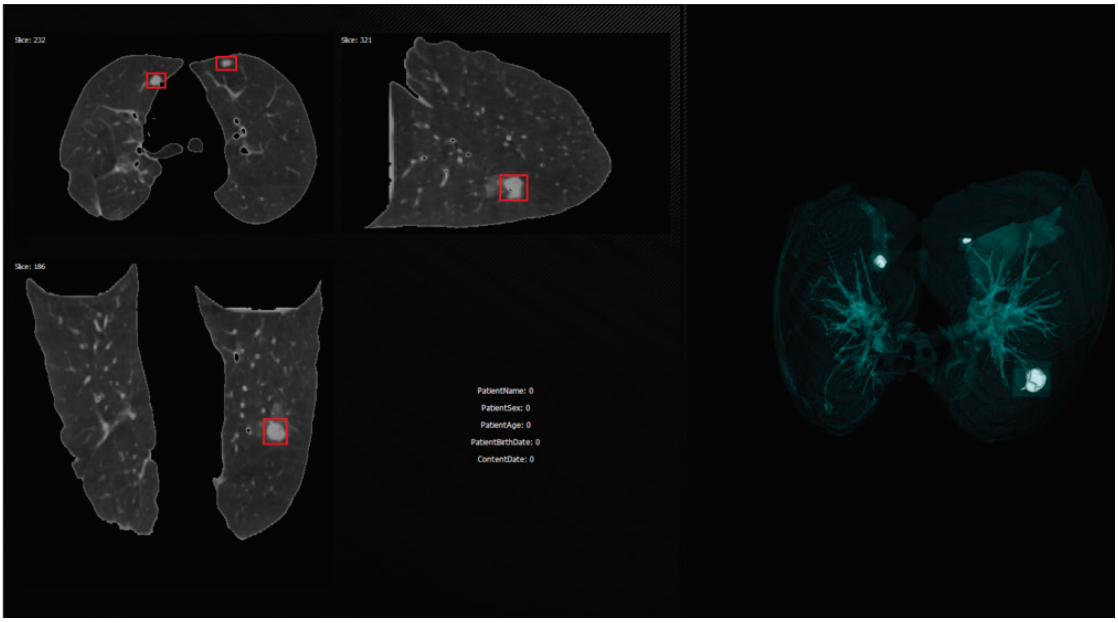


Figure 6 Screenshot of the processed CT images of the chest. Pathological objects (enclosed in rectangles) were identified and contoured in the array of isolated lung tissue on the MPR. Volumetric reconstruction of pathological objects in segmented lung tissue

All prospective data from the training sample were marked with the MAYA program.

Classification of pathological objects was carried out by an ensemble of classifiers based on deep neural networks and deep forest.

To reduce the dimension to improve the classification, the program module of the chord method was used (certificate of registration of the computer program 2018666379, patent for invention of the Russian Federation No. 2668699, 2018).

One of the advantages of the developed system is postprocessing, created peculiarly, that is means without using packages and applications, of any computer CT scanners. This step is aimed to independent use IADS from hospital equipment. Image processing for the formation of an automated system for detecting volumetric formations was carried out in the Peter the Great SPbPU Supercomputer Center, which combines three supercomputers: "Polytechnic-RSK Tornado", "Polytechnic-RSK PetaStrim", "Polytechnic-NUMA".

2.5. Preprocessing methods

Filtration

The pretreatment procedure was aimed at selection the lung tissue and separating it from other organs and tissues. This important step is necessary for noise removal, primary filtration by density, to simplify segmentation and pathology detection procedures, as well as to reduce computational costs in the following steps. In accordance with the preprocessing procedure, the pixel values in each CT image were converted to the values of Hounsfield units (HU), which were considered as a standard quantitative scale of X-ray attenuation. HU values for air are about -1000, for lung tissues - approximately from -800 to -500, for bones - from +300 to +700, for water - 0 (Figure 7).

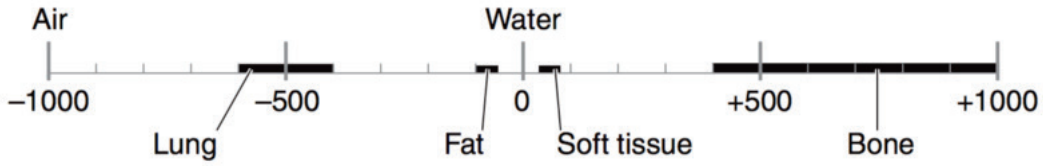


Figure 7 – Hounsfield Scale. Values of X-ray absorption by various tissues, expressed by Hounsfield units (HU)

"Needless"chest tissues (bones, mediastinum and contrasted vessels) were removed by masking pixels that are outside the typical intervals for lung tissue The interval for implementing segmentation based on the threshold for lung tissues is taken from -450 to +200 HU values (Utkin L.V., Meldo A.A., Ipatov O.S. 2018).

Segmentation

For segmentation of lung tissue, an algorithm based on the so-called region growing method was used, which is implemented as a Connected Threshold module from the Python ITK library. This algorithm groups neighboring voxels according to their intensity within a certain threshold. Pixels that are outside the ranges from -1000 to -400 HU are masked. The region overgrowth method is an interactive method used to identify related regions (adjacent sets of voxels) in images (Ryabinin M.A., Utkin L.V., Meldo A.A. 2018). After the selection of all objects corresponding to the density range, the result of segmentation was a set of selected objects - candidates for neoplasms. Since segmentation is based on the indicators of the Hounsfield scale, objects that coincide in density with the tumor node, but are anatomical objects (for example, vascular sites) could come into view. To isolate vessels and other dense objects in an array of segmented lung tissue, the so-called flood fill algorithm was used: a multi-level threshold determination procedure on each slice. The described algorithms are simple or standard, that is, they were not trained by examples.

The detection of lesions

The detection of candidates to lesions in segmented regions in each slice was performed using a multi-level threshold determination, followed by a procedure of filling voids and determining the boundaries of these candidates with special fill algorithm. From the point of view of postprocessing, all pathological volumetric formations in the lungs were conditionally divided into two subsets: formations located in isolation in the lung tissue, and objects adjoining to anatomical structures (vessels, pleura, mediastinum). In addition to standard processing algorithms, two neural networks were used:

1. 3D U-Net: The training of this network was performed in Python using the Karas package with Tensorflow. The network consists of an encoding part and a decoding part. The coding part consists of 5 blocks, each of which has two convolutional layers (2XCONV) with a fixed-size core (3 × 3 or 2 × 2), a pooling layer with a size of 2 × 2 non-overlapping windows. The decoding part of the network

sequentially increases the sparse feature maps (data at the output of the coding part) by means of a sequence of trained decoders, bringing it to the size of the original image. Each block of the decoding part contained a layer performing an operation inverse to convolution, or a layer performing an operation inverse to pooling, increasing image sampling (Up), followed by two convolutional levels. The concatenation operation (Concat) was used in the decoding part.

2. 2D U-Net: uses as input only images of the cortical sections of the lungs, which are obtained after segmentation. The main purpose of this neural network is to detect small tumors adjacent to the pleura. The image was divided into squares of 16 × 16 pixels. At the same time, only those squares containing the subpleural sections of the lungs were used for training. The coding part also consisted of 5 blocks, each of which had two convolutional layers (2XCONV) with a fixed-size core (3 × 3 p.), a pooling layer with a non-overlapping window size of 2 × 2 p. Between the two convolution operations, batch normalization and activation operations with the ReLU function were used in each pair of convolution layers. In addition, after each pooling operation, the Dropout operation (removal of neural network elements) was used in the coding part with a probability of 0.3. The same additional operations were used in the decoding part. Each block of the decoding part has a special convolution layer (convtransp), followed by a concatenation operation and two convolutional layers. After each concatenation operation, a Dropout operation with a probability of 0.3 was used.

All neural networks used the Adam (adaptive moment estimation) optimization method with a learning rate of 0.0001, which combines both the idea of motion accumulation and the idea of a weaker update of weights for typical features.

Neoplasms detected by the usual method and U-Net neural networks were combined for their further classification and reduction of false positive cases (Meldo A.A., Utkin L.V., Ryabinin M.A. 2019).

Based on the above, the image processing process is a three-channel architecture that combines simple segmentation methods and the use of neural networks. The diagram of the data processing process is shown in Figure 8 .

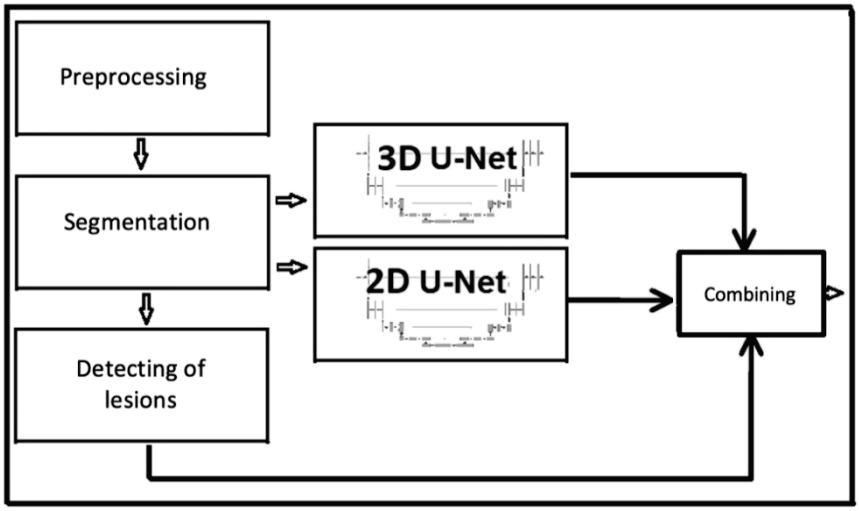


Figure 8 – The scheme image processing for detecting lung lesions

2.6. Machine learning methods in the development of intelligent automated diagnostic system of focal lung formations

From the point of view of data submission, we used radiomics to train the system. Radiomics is - a digital representation of features of pathological formation visualized by a doctor. We determined folowing key features and radiomic criteria for any formation in the lung, including peripheral cancer. They are the shape of the object, internal structure and perinodal lung tissue (Utkin L.V., Ryabinin M.A., Meldo A.A., 2018).

Representation of features by the criterion of the lesion shape

To represent the features by the criterion of the object shape, the method of chords (NeoChord) was used (patent for invention of the Russian Federation No. 2668699 2018). The method is based on the construction of a many segments (chords) connecting random pairs of points on the surface of a segmented formation. Next, histograms of chord lengths were constructed. So histograms are a new representation of the features of a lesion with a smaller dimension that is fed into the system for input for training (Figure 9).

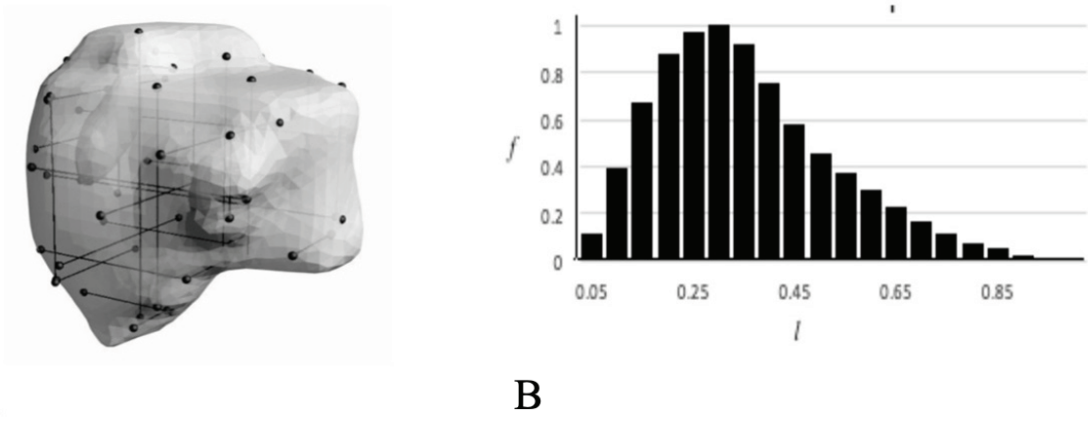


Figure 9 - Diagram of the chord method (NeoChord): A - a model of a focal formation with a set of points on the surface connected by segments (chords); B - a histogram of the segments lengths which approximated by the longest one

In addition, to clarify and confirm the spherical shape of the object, the following approach was used: a virtual cube was completed around the object and chords were built between the outer contour of the object and the inner surface of the cube. The lengths of these new chords were also approximated to the maximum and corresponding histograms were built (NeoChord 1) (Figure 10).

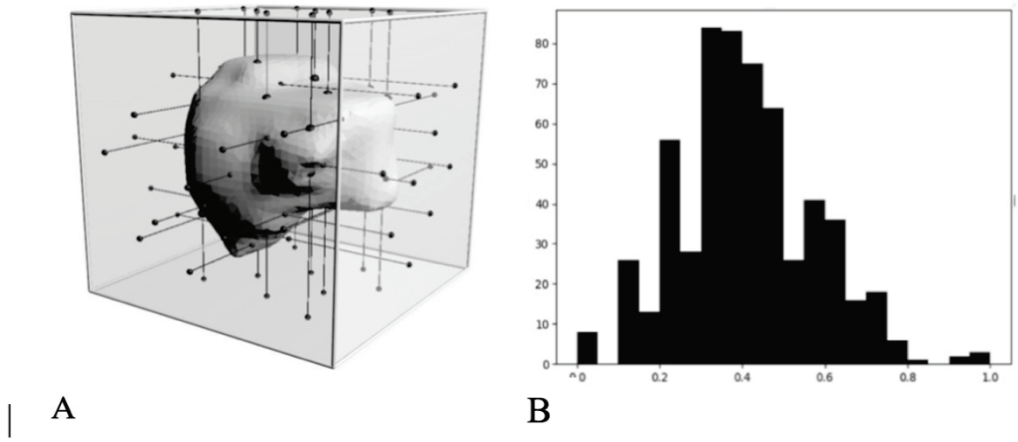


Figure 10 - Diagram of the extended approach of the chord method (NeoChord 1): A - model of focal formation with a virtually completed cube around and drawn chords from the cube surfaces to the formation surface; B - a histogram of chord which approximated by the longest one

Feature representation in accordance to the structure of the object and the surrounding lung tissue

To represent the features in accordance to internal structure, t points were evenly distributed on each inner chord. Then X-ray density was determined on the each of them, according to the Hounsfield scale. t is a configurable parameter depending on the specific implementation of the system. In the presented work, densities were determined at 5 points of each chord. A histogram was constructed on the set of all densities, which expands the feature vector (histogram of chord lengths) by concatenation - NEOchordDens (Figure 11). Taking into account the fact of heterogeneity of the structure of tumor formations, it was decided to supplement the density histograms taking into account the central-peripheral density gradient - NEOchordDens1 (Figure12)

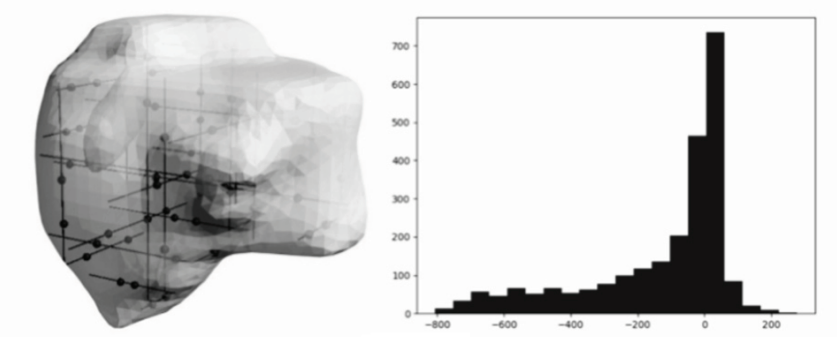


Figure 11 - Diagram of the expansion of the feature vector in accordance to the internal structure (NEOchordDens): A - a model of focal formation with a set of chords, with the density measurement at 5 points ; B - a histogram of densities

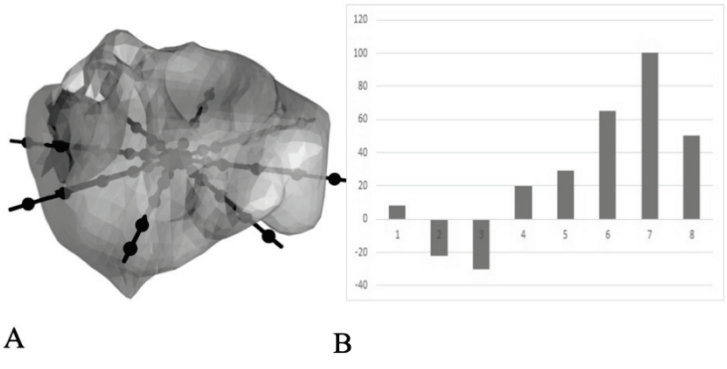


Figure 12 - Diagram of the representation of features in accordance to internal structure, taking into account the central-peripheral density gradient (NeoChord Dens1): A - focal formation model; B - density histogram

To represent the features in accordance to the external environment (perinodal lung tissue), histograms of external densities were used – densities were measured on the chords connecting the sides of the virtual cube and the surface of the formation - NEOchordDens2 (Utkin L.V., Ipatov O.S., Meldo A.A. 2018).

Classification of objects in accordance to the feature vector

To make a decision about the patient's diagnosis, a three-channel architecture of the IAS system was used. It consists of a traditional approach of the classification based on a cascade of random forests called deep forests and two siamese neural networks (SNN) for pairs of objects.

The first channel contains four different classes that correspond to four subsets of suspicious nodules, determined by the size of the nodule (less than or more than 200 voxels) and its location (isolated and subpleural or perivesicular) (Utkin L.V., Meldo A.A., Konstantinov A.V. 2019).

The second channel was used, taking into account the variability of the LC CT portrait , as well as an extensive differential diagnostic range, for formations with an "atypical" structure. It consists in a method of machine learning by single examples (one-shot learning). SNN is one of the algorithms of that. The Siamese neural network consists of two identical subnets connected at the output. The idea is to train subnets to compare two feature vectors in terms of their semantic proximity or difference. Semantic proximity (difference) refers to the belonging of a pair of formations to the same diagnosis (different diagnoses). Thus, the learning process of the network uses all possible pairs of samples that are available, which significantly increases the size of the training sample (Figure 13) (Utkin L.V., Meldo A.A., Ipatov O.S. 2018).

During operation, input data pairs for the Siamese network are formed as follows. The first input is an example of an unknown formation, and the second one is an example from the LIRA database (Figure 14).

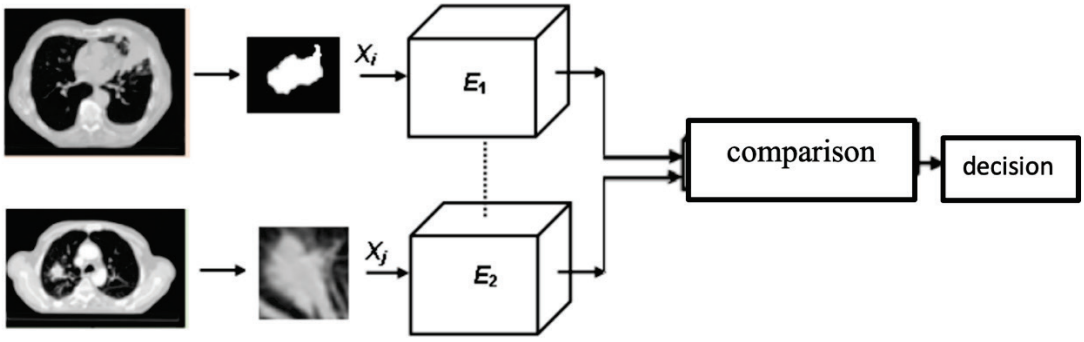


Figure 13 - Diagram of the Siamese neural network

If the neural network has shown the proximity of these objects, then a decision is made that the sample under study is close to one of the samples from the database (Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. 2019). Otherwise, the next sample from the LIRA database is fed to the second input, and the procedure is repeated. If there are no proximity comparing the test sample with all samples from the LIRA the Siamese network showed no proximity of objects, then it means that the new example cannot be classified in terms of the available information in the LIRA database and additional examination is required.

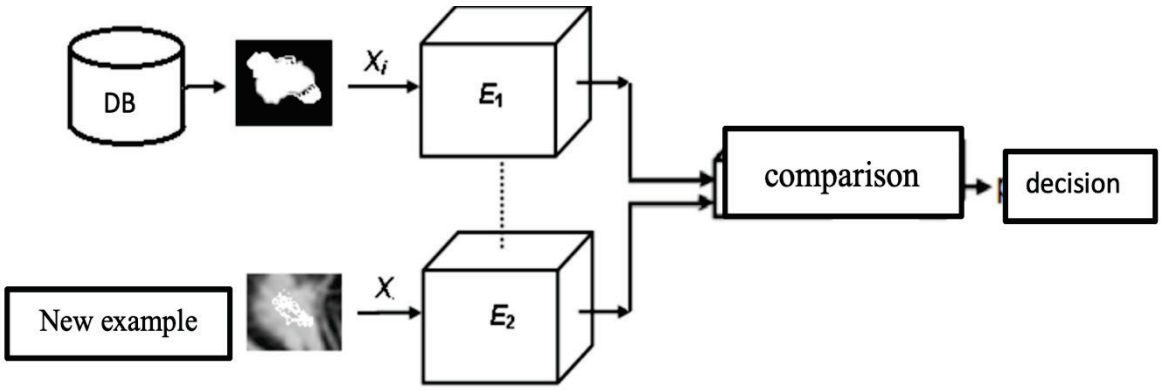


Figure 14 - The scheme of the Siamese neural network in the testing of a new object in comparison with all examples of the LIRA database

Siamese neural networks shown in Figures 13 and 14 are implemented as a pair of convolutional neural networks processing segmented lung formations.

The third channel uses the SNN in such a way that to reduce the dimensionality of the data and speed up the processing process, feature vectors are fed to the inputs of the subnets in the form of a set of histograms, not images. The structure of the Siamese

network usage process is shown in Figure 15, where E1 and E2 are two subnets with the same connection weights. The outputs of the subnets are a new representation of the features. the Euclidean distance between them is calculated in the comparison block to make a decision about the semantic proximity of the new sample to the examples from the database.

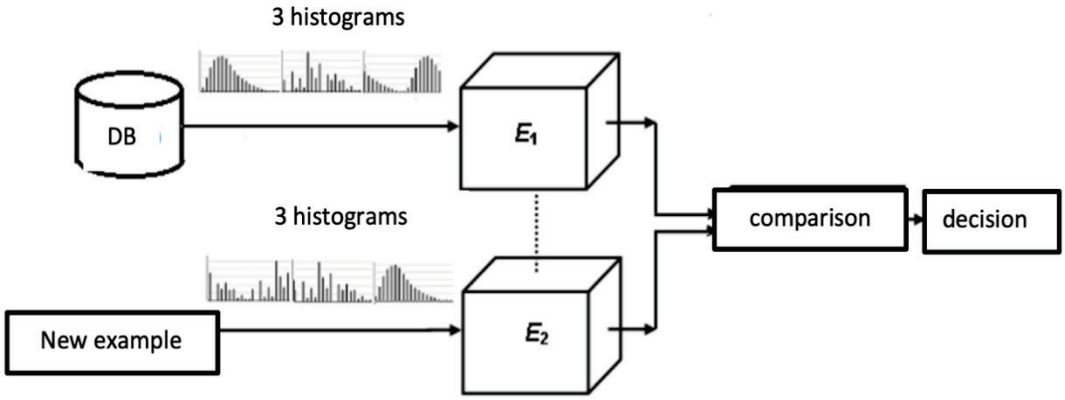


Figure 15 The diagram of the Siamese network structure, where histograms are fed to the inputs of subnets as feature vectors

The general scheme of the three-channel classification system is shown in Figure 16. Figure 16 shows that each of the four classifiers of the first channel is trained on histograms from a training set constructed in accordance with the size of the node and its location in the lung. Each deep forest cascade contains four random forests. Each forest consists of 1000 decision trees. The number of features randomly selected for constructing trees is the number of feature vectors corresponding to histograms, that is, the number of columns in the combined histograms. Each random forest evaluates the probability distribution of classes by counting the proportion of examples of different classes that hit a certain end node of each tree, and then averaging the probabilities across all trees in the forest. As a result, we obtain the probabilities of classes at the stage of both training and testing (Utkin L.V., Kovalev M.S., Meldo A.A. 2019).

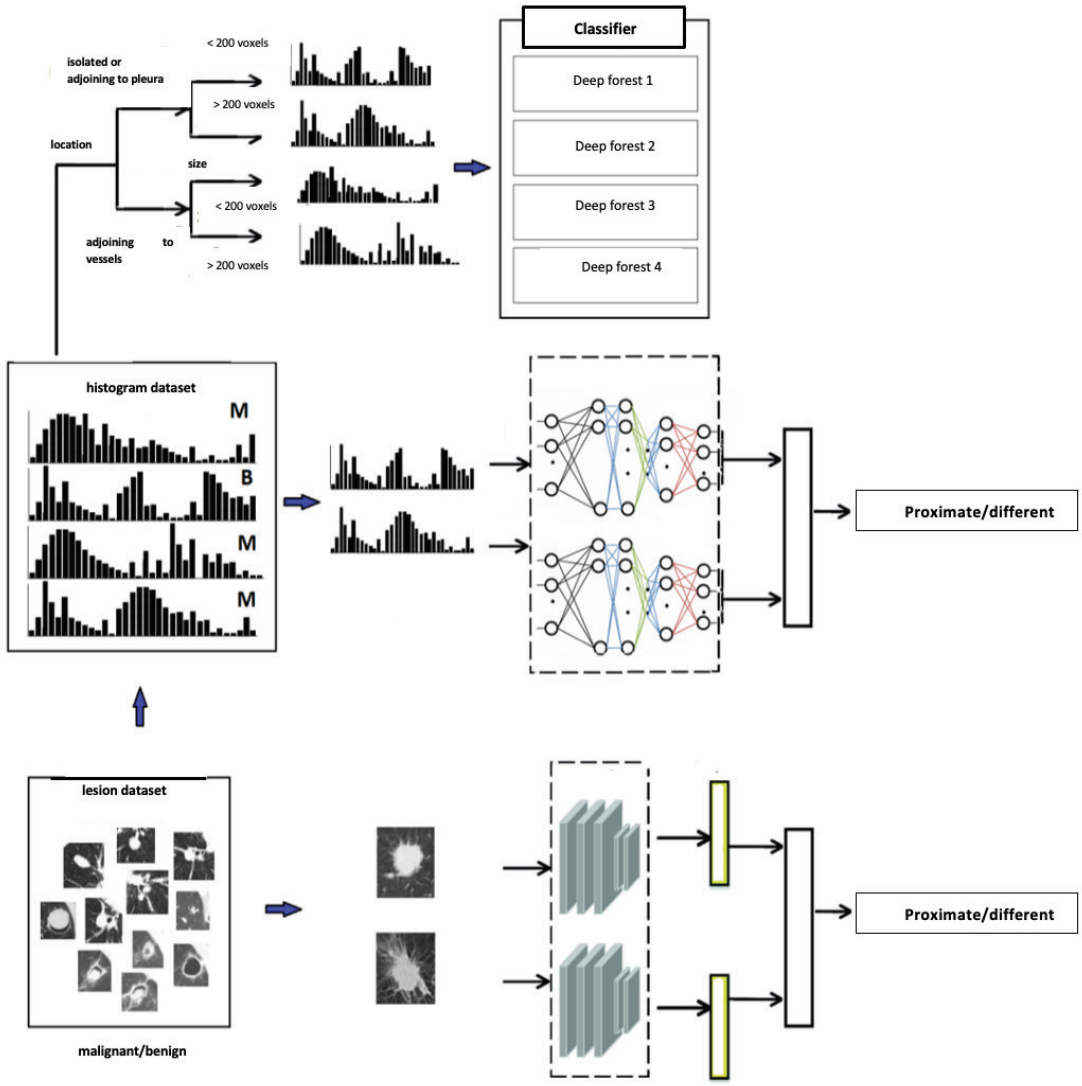


Figure 16 - Diagram of a three-channel system of classification of lung formations in accordance with the vectors of signs for IADS training

The SNN of the second channel is trained on pairs of histograms. All pairs of objects from the training database are used for training. They are presented in the form of five histograms.

The third channel is a SNA consisting of two convolutional neural networks. Three-dimensional images of a pair of neoplasms obtained at the segmentation stage are fed to the inputs of a pair of convolutional networks. The ResNet architecture is used as a convolutional network. The tumor image is represented by a vector of 16 features in the semantic space (Utkin L.V., Konstantinov A., Meldo A.A. 2018).В итоге две различные СНС обучаются для дальнейшего сравнения полученных результатов (Utkin L.V., Meldo A.A. 2018).

2.7. Validation methods of the intelligent automated diagnostic system of focal lung formations, mathematical and statistical processing of the results

Testing methods

The system was tested in several stages. The first step is to evaluate the informativity indicators (sensitivity, specificity, accuracy) using Group 1 materials (open databases - 1906 CTs). Group 1 was used for training and testing of IADS. To assess the informativeness of the system, the cross-validation method was used: the data of group 1 were divided into subgroups of training and testing data 4:1. The first subgroup was used to calculate the training parameters of the system, the second – the testing one, to determine the quality indicators of the classification of the system. The separation was carried out repeatedly in order to ensure the use of all data in both training and testing. Further, to improve the information content of the system, the configurable (tuning) parameters of the system were changed, and the cross-validation procedure was repeated with new parameters. A total of 22 cross-validation cycles were applied, the parameters were adjusted until the best result was obtained (Meldo F.F., Utkin L.V. 2018).

The second step was to assess the informativeness of the IADS in detection to any nodules in the lungs during the current work of the CT department. Group 2 was used, which included prospective chest CT data of 369 patients examined for different diseases. The result of the detection of nodules by the system was compared with the results of the analysis by one radiologist.

For the third step we used the group 3 – anonymized chest CTs from 156 patients with verified lung pathology from the LIRA database. This stage is aimed at testing the system in relation to the differential diagnosis of focal lung formations, in particular peripheral cancer. The indicators of sensitivity, specificity, accuracy of IADS were compared with the results of five radiologists with 1 - 17 years professional experience. All radiologists used the RadiAnt viewing program and same monitors.

The task for radiologists was formulated as follows: to determine whether the detected pathology is LC or not. Results were entered s in a Microsoft Excel spreadsheet. Based on the results of the analysis of radiologists, indicators of informativeness regarding the diagnosis of peripheral LC were calculated for each doctor, for all doctors, for doctors with less than 5 years of experience and for doctors with more than 5 years of experience.

Technical and software characteristics of the third stage of testing:

* AIzimov web platform, version 201906;

* cloud storage of CT data based on owncloud http://lira.neurotech.spbstu.ru, database registration certificate No. 201962032;

* application for outlining and performing the functions of intelligent diagnostics MAIA, certificate of registration of the computer program 2018666100,

* software module for the classification of neoplasms in the lungs using the chord method, certificate of registration of the computer program 2018666379, patent for invention No. 2668699;

* OpenStack-based cloud platform for hosting information and computing services holly.ownrobot.ru .

The results were entered according to the criterion "cancer / not cancer" in a Microsoft Excel spreadsheet.

Mathematical and statistical processing of results

Calculations were carried out on the basis of SCC "Polytechnic", Tornado cluster.

The indicators of informativeness of intelligent automated diagnostics of to peripheral LC were calculated.

To test the statistical hypothesis about the difference between two dependent (paired) samples (about the presence of statistically significant differences), the Student's paired t-test was used, as well as the Mann–Whitney test.

To account for unverified data in training samples, an approach based on a loss function was applied – that is, a function that characterizes losses in case of possible incorrect decision-making based on observed data.

To determine the improved properties and AIDS, the speed of decision-making about pathology between the system and five doctors was also compared. The speed of decision-making by doctors was analyzed with time keeping. During the work, doctors analyzed CT SCANS WITH and without pathology. The speed of DECIDING about the presence and type of pathology during the WORKDAY was measured. In this experiment, doctors were not divided into subgroups depending on work experience. Only the average time parameter was used to assess the effect of fatigue (human factor) on the speed of decision-making.

CHAPTER 3. METHODOLOGY OF DATABASE FORMATION FOR TRAINING AND TESTING OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEMS

The invention of a database is an important preparatory step for the development of an IADS. The purpose of this process is the maximum structuring of data and the marking of pathology in the images, optimal for machine learning. Structuring means choosing the optimal database design in accordance with the task of the ML and the methodology of its implementation.

3.1. Anonymization, data encoding and compilation of the hospital registry

Depersonalization, or removal of personal information about the patient from the processed data, was one of the key conditions for the formation of a database for the developed IASD. It was performed manually using the Dicom Cleaner™ program. Then we assigned personal cods for each CT to identify the images belonging to a particular case and for ease of use in the work. Based on the patient codes, an internal hospital registry of the cohort of patients under study was compiled. At the first stage of the dissertation work, data encoding was performed according to the criterion of analysis of the CT picture by radiologists, taking into account the variety of diagnostic patterns of LC. Based on these principles, the LIRA database was formed. The following are examples of clinical observations that determine this approach.

3.2. Analysis of the CT in lung cancer, the complexity of diagnosis and validation of data

LC can have both classical ordinary CT patterns and significant differences in the CT picture. It due to the variability of the structure and the "biological behavior" of the tumor (Moiseenko, F.V., Stepanova, M.L., Volkov, N.M. 2020). This fact may be the reason of diagnostic errors.

Below there are aspects of the logical interpretation by the doctor of the detected changes on CT, and examples which are demonstrated the diagnostic difficulties in atypical cases.

Adenocarcinoma can have various radiological signs that depend on morphological types. The most commonly observed type is invasive adenocarcinoma. Typical signs of invasive adenocarcinoma are nodular shape (close to spherical), fuzzy contours with long radial spicules, solid heterogeneous structure (Figure 17). Adenocarcinoma with a creeping growth type (lepidic adenocarcinoma) looks like a "ground glass opacity" or a subsolid nodule in CT images (Figure 18).

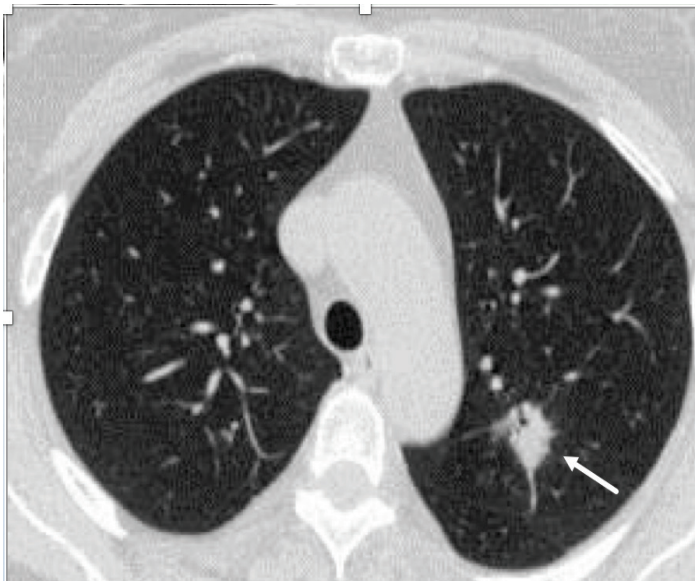


Figure 17 – chest CT scan, axial position. Adenocarcinoma in the lower lobe of the left lung (arrow)

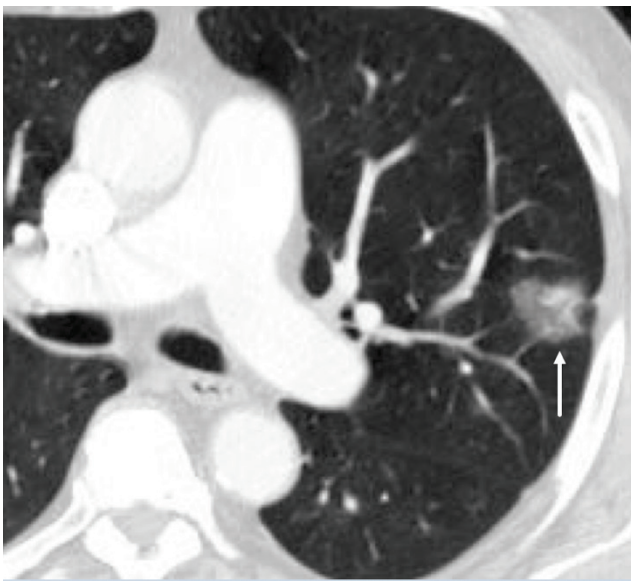


Figure 18 – chest CT, axial position. Adenocarcinoma in the upper lobe of the left lung looks as a subsolid nodule (arrow)

Squamous cell carcinoma has a different visualization picture, which is associated with the peculiarities of its growth. This type of LC grows from the epithelium of bronchial inner wall, which is supplied with blood by the bronchial arteries. In most cases, the shape of the tumor is also close to spherical, there is a cavitation in the structure of the tumor, there are short radial spicules (Figure 19).

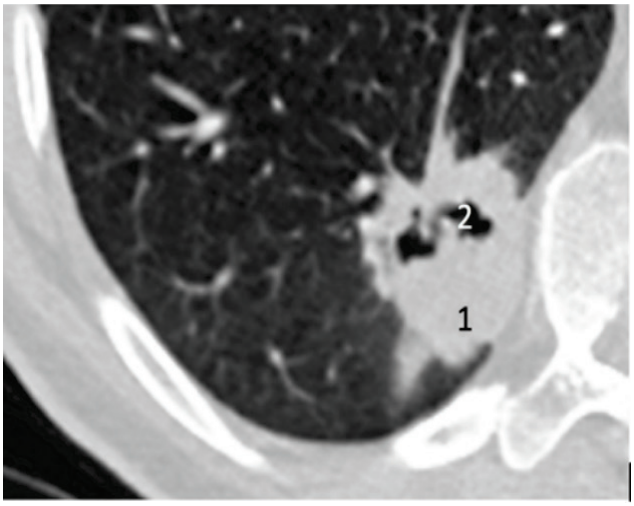


Figure 19 – chest CT, axial position. Squamous cell carcinoma in the lower lobe of the right lung: 1 - tumor; 2 - cavitation

Figures 17, 18, 19 show typical LC patterns, the interpretation of such images is not doubt.

But, in some cases, the detected pathology does not have pathognomonic signs (Kobtsova T.V., Melbo A.A., Heinstein V.A. 2017). In Figure 20, the formation in the lower lobe of the right lung has no signs of LC (it does not have a nodular spherical shape, has clear, even contours, the native density is 48HU, there was no contrast enhancement. Besides no metabolic activity was recorded during PET-CT. At histological type of the formation - mucinous adenocarcinoma. Another case of mucinous adenocarcinoma is presented in Figure 21. The formation in the upper lobe of the right lung does not have spherical nodal shape and a spicule-shaped contour, with additional PET-CT there were no signs of metabolic activity.

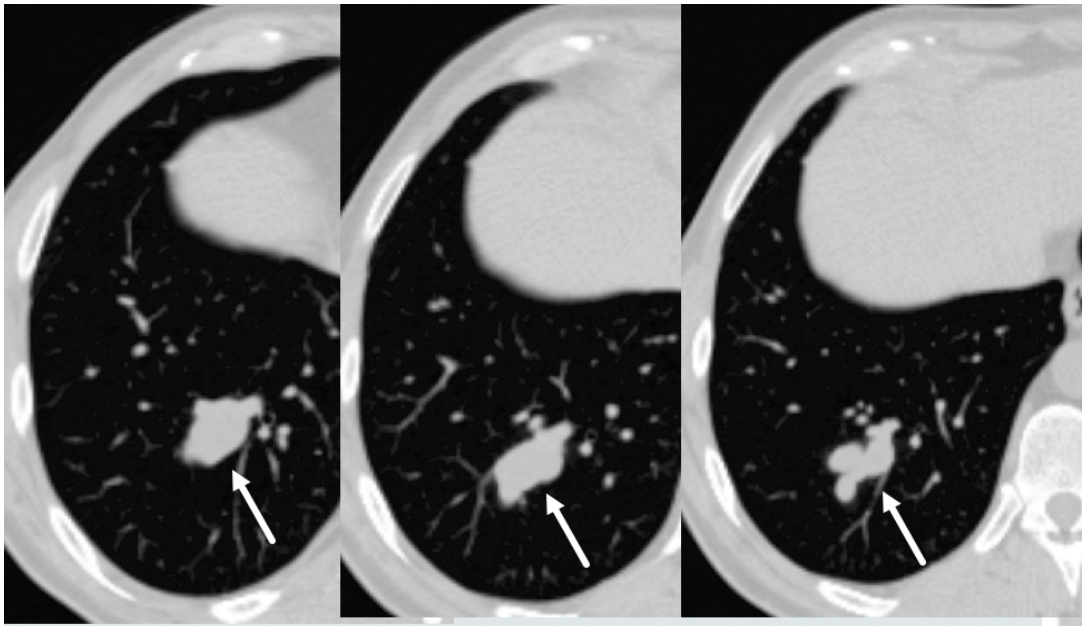
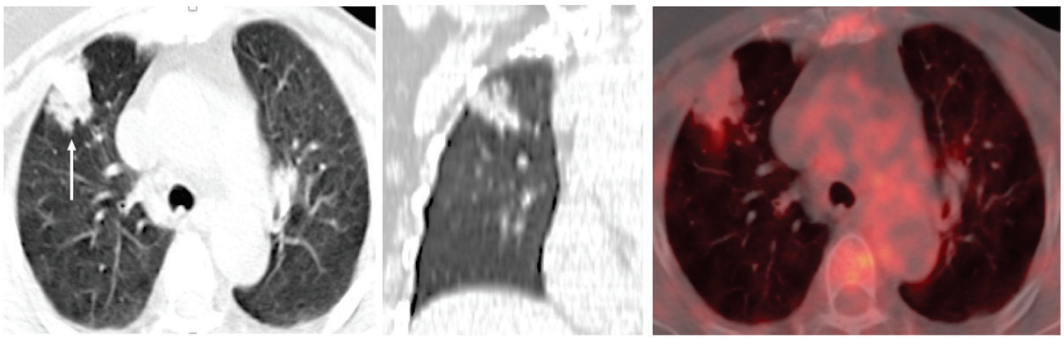


Figure 20 - CT, axial position of the chest. Mucinous adenocarcinoma in the lower lobe of the right lung (arrows) has signs of a retention cyst

The most difficult is the differential diagnosis of LC with infiltrative and focal tuberculosis if pathognomonic signs are absent, for essence perilesional foci in the surrounding lung tissue. In the analyzed material, tuberculosis has a leading position among false-negative and false-positive cases in relation to LC. Examples are shown in Figures 22, 23.



A B C

Figure 21 - Mucinous adenocarcinoma in the upper lobe of the right lung:
A - CT, axial position of the chest: the formation does not have the spherical nodal shape, it is triangular, the base is adjoining to the costal pleura (arrow); B - frontal projection also shows an irregular shape and fuzzy contours of the pathological formation; C - PET-CT: the formation does not have metabolic activity, SUV = 1,7

Figure 22 - Chest CT scan, axial projection. In the upper lobe of the right lung there is a spheroid formation with an fuzzy spiculate contour (arrow). At histological analysis – tuberculosis

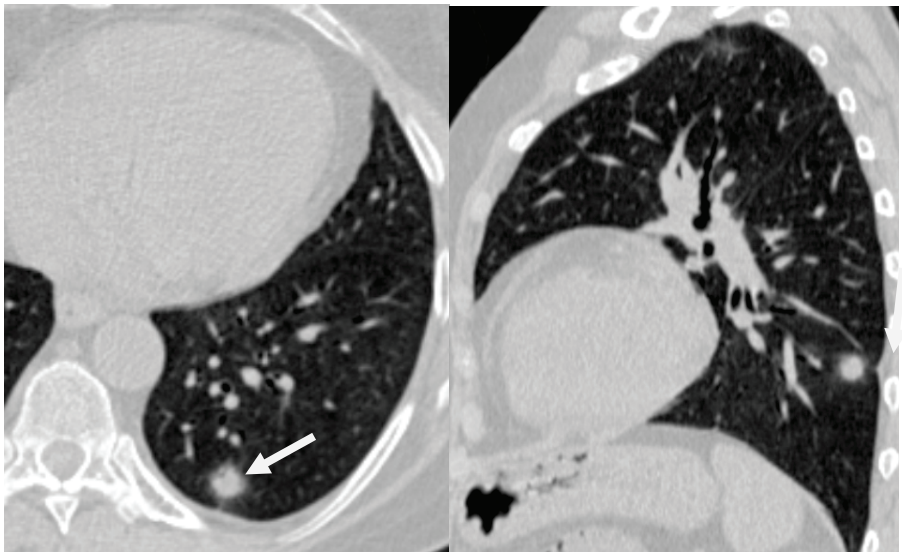


Figure 23 - Chest CT: axial and sagittal projections. In the lower lobe of the left lung there is a subsolid nodule (arrows), there are thin radial spicules, retraction of the costal pleura. The formation has CT signs of adenocarcinoma, but histological examination - granulomatous inflammation

On figures 24, 25, 26, 27 there is an interesting clinical case which demonstrates the variety of the CT picture of LC. Patient Sh., 63 years old, with a poor clinical symptoms: there were not complaints of weakness, hemoptysis, cough. There was light dyspnea. The patient quit smoking 5 years ago (regarding the examination), he denied any professional harms. The fluorographic examination revealed a formation in the left lung, consisting of a cavity and a solid part (Figure 24). Chest CT shows a formation in the upper lobe of the left lung which consists of a cavity with uneven thickness walls and a solid part . The draining bronchus was not determined, the bronchi were pushed back, the costal pleura was thickened at the site of the formation (Figure 25). A solid part without active contrast enhancement (in the native study, the density is +21HU, in the arterial phase +26HU), with a smooth, clear contour. Unmodified contrasted pulmonary vessels are traced in presence of the formation (Figure 26). In accordance with the clinical and radiological picture,a hydatid cyst in the left lung was suggested. Upper lobectomy on the left, lymph dissection was performed. The result was squamous cell carcinoma. Figure 27 shows the macro preparation of the formation.

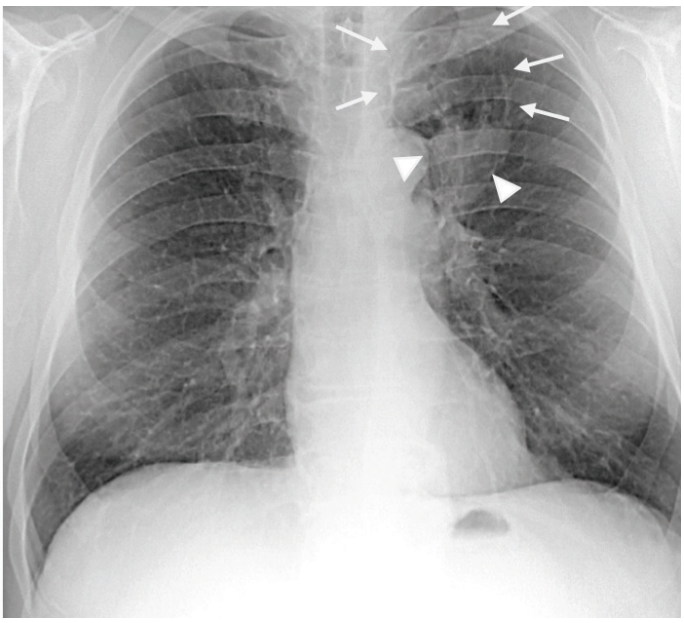


Figure 24 - Chest X-ray. Patient Sh., 63 years old. Pathological formation in the upper lobe of the left lung, consisting of a cavity (arrows) and a solid part (arrow heads)

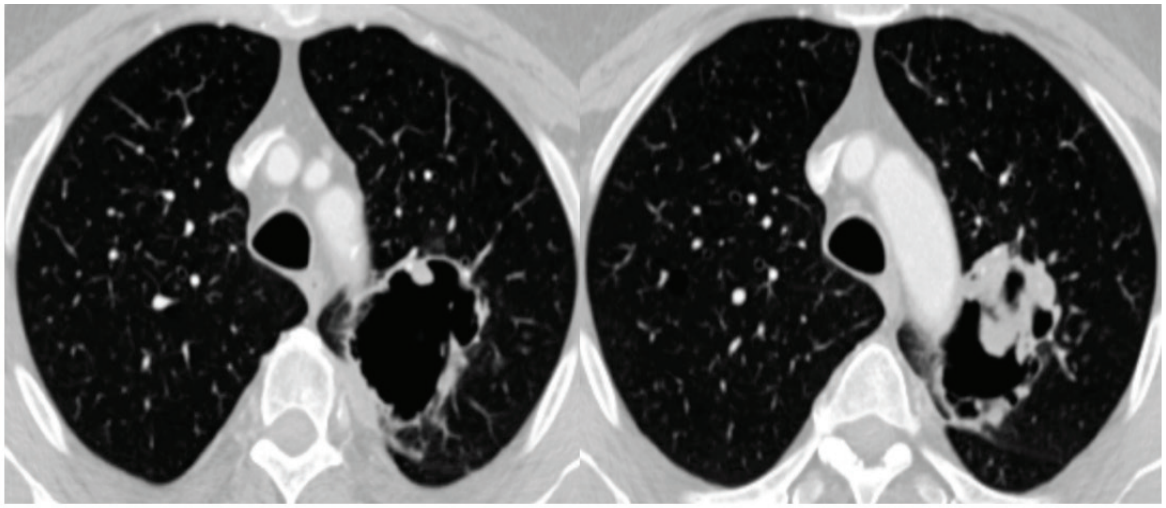


Figure 25 - Chest CT, axial projection. The same patient. The cavity part of the formation has walls of uneven thickness, there are no spicules. There is a thickening of the adjoining pleura. Bronchi, vessels are pushed back

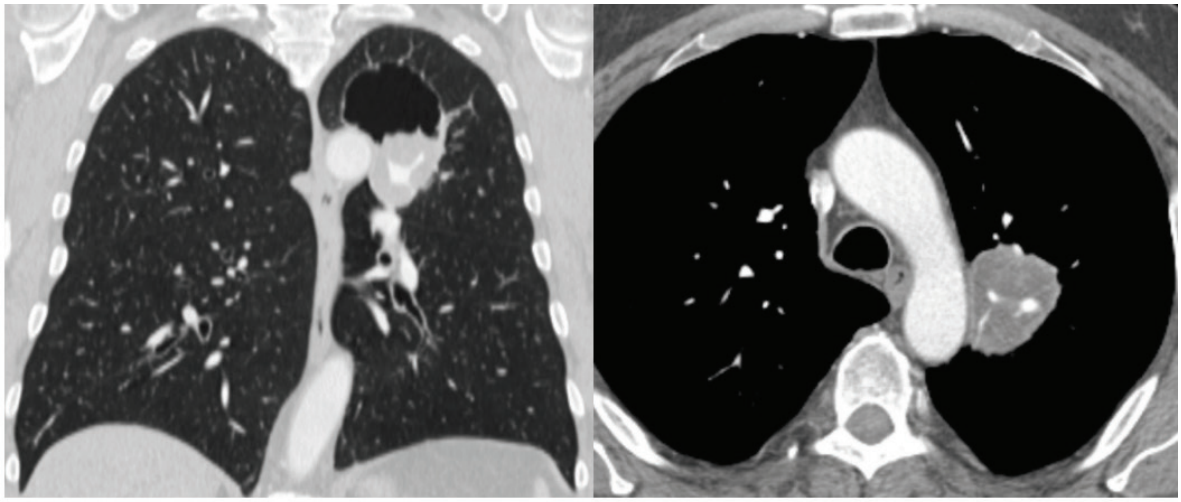


Figure 26 - Chest CT scan, frontal and axial projections. The same patient. There are no signs of contrast enhancement in the solid part of the formation, unchanged vessels are traced in presence of it.

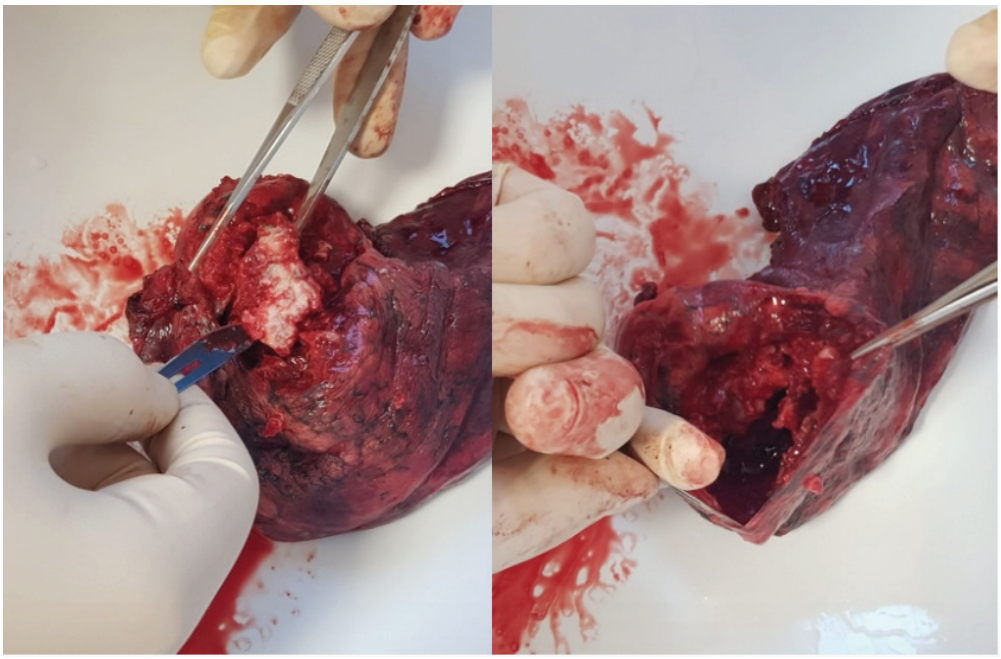


Figure 27 - Macropreparation: upper lobe of the left lung. Squamous cell carcinoma with metastases in bronchopulmonary lymph nodes

The following clinical observation demonstrates a significant probability of a false negative result in the diagnosis of LC. A young patient M., 30 years old. There were not any complaints, smoking experience, with "full health", a small cavity formation in the upper lobe of the right lung was unexpected revealed. The wall of the formation of an uneven thickness according to the "ring" symptom (Figure 28). Air bulls were detected in the apexes of the lungs, and there were also single cylindrical bronchiectasis in the

lungs. Conclusion: The CT picture may correspond to aspergillosis, non-tuberculosis mycobacteriosis. The results of flushing from the bronchi did not confirm the presence of an infectious or mycotic reason of the pathology. The patient underwent chest CT after 3 and 6 months. After 6 months, the total size of the formation without convincing dynamics, at the same time, there was an increase in the solid part by 1.5 mm. Marginal resection of the upper lobe of the right lung was performed. With an urgent histological examination - adenocarcinoma. The operation was extended to an upper lobectomy.

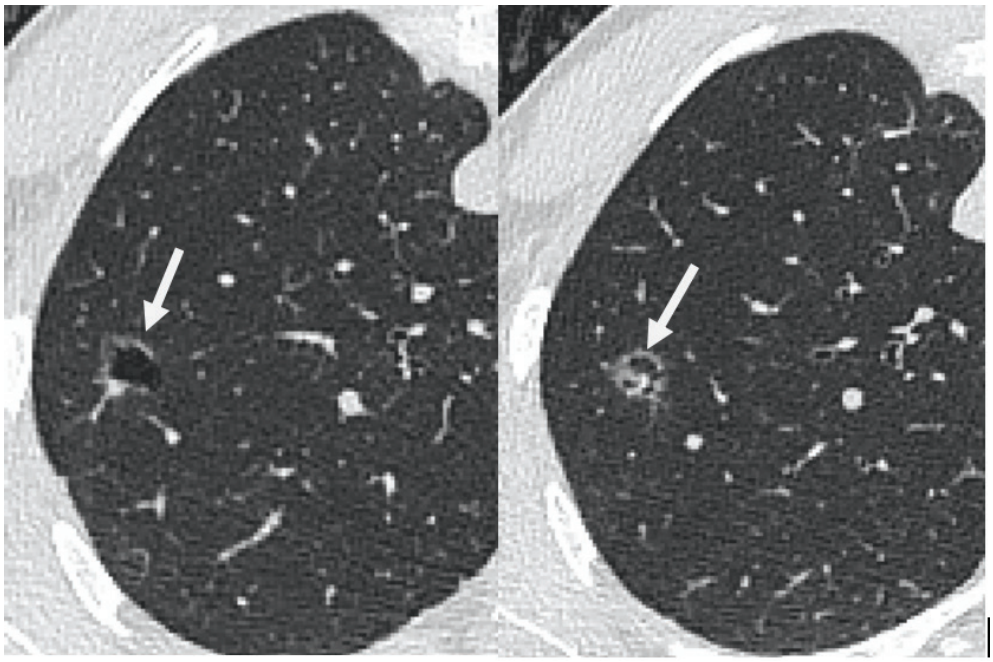


Figure 28 - Chest CT scan, axial projection. Patient M., 30 years old. In the upper lobe of the right lung there is a small cavity formation with a wall of uneven thickness (arrows), there is a symptom of a "ring" which characteristics of aspergillema. Histological conclusion – adenocarcinoma

The clinical cases presented above demonstrate the diversity and variability of the CT picture of LC, as well as similar diseases from the differential diagnostic series. It gave rise to a more detailed study of the structure of visualization patterns (Meldo A.A., Utkin L.V., Lukashin A. 2019). Thus, the results of the analysis of a retrospective group of patients (n = 120) examined for a presumptive diagnosis of LC showed that only 65% of LC had a typical CT picture, in 26% of cases CT images corresponded to several diseases, which required additional differential diagnostic criteria, in 9% of cases of LC was extremely difficult to recognize by CT due to an atypical imaging picture (Figure 29).

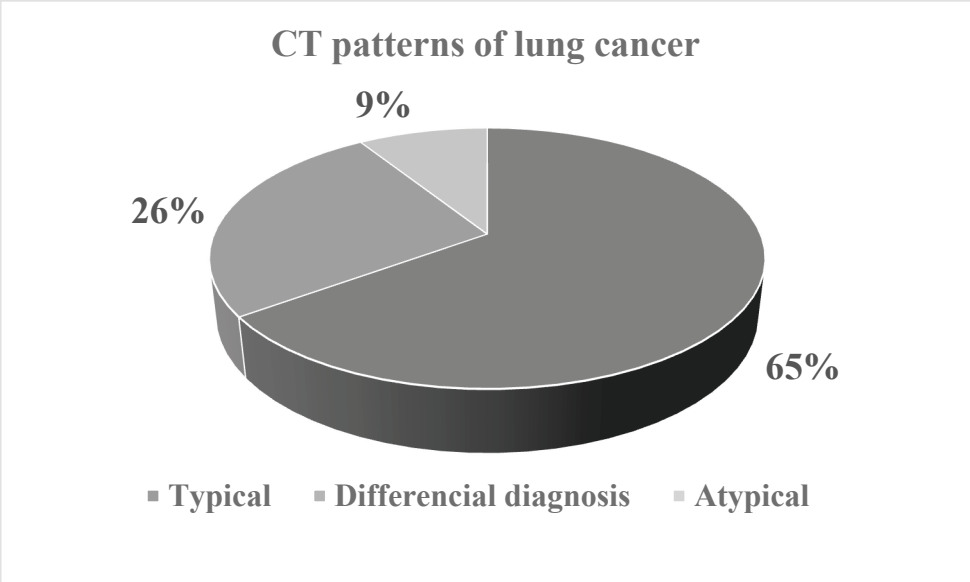


Figure 29 - Diagram of typical and atypical CT picture of LC

The main diseases with which the differential diagnosis was carried out are: tuberculosis, pneumonia, aspergilloma, non-tuberculosis mycobacteriosis, lymphoma, sarcoidosis, hydatid cyst. The final diagnosis of LC was proven in 98 patients (81.6%). True positive results – 87 (88.8%). Among the false negative results (11=11.2%): tuberculosis – 4 (36.3%), pneumonia - 2 (18.2%), aspergilloma - 1 (9.1%), retention cyst - 1 (9.1%), sarcoidosis failure of intra–thoracic lymph nodes – 1 (9.1%), lung lymphoma – 1 (9.1%), hydatid cyst - 1 (9.1%). Among the false positive (6) tuberculosis was 4 cases (66.7%), fibrosis – 2 (33.3%). True negative cases (16): tuberculosis – 8 (50.0%), pneumonia - 5 (31.2%), abscess - 1 (6.3%), scarring infarction – 2 (12.5%).

3.3. Verification of pathology and class label assignment

In accordance with the above, the variety of the CT picture of LC and its differential diagnostic series are a factors that should be taken into account when inventing a database. This is achievable with verifying the detected pathology and including the data in the training sample only after its confirmation.

The LIRA data base

Taking into account the heterogeneity of imaging patterns of LC, atypical findings, as well as to minimize inaccuracies in the training and testing of IADS, the database was divided into three subsets: "typical lung cancer" (n = 354) – cases with typical LC patterns - those whose preliminary conclusion coincides with three radiologists and LC has histologically confirmed; "atypical lung cancer" (n = 36) – cases confirmed morphologically as LC, however, do not have the typical patterns of LC; "not cancer" (n = 160) – cases that are not LC, the opinion of which coincides with at least two out of three radiologists and histologically confirmed the process that is not LC (benign formation, abscess, inflammatory process, tuberculosis, lymphoma, etc.). In accordance with these subgroups, class labels of the same name were assigned for the classification step of creating the IADS. Described subgroups are not identical in terms of the amount of data. This fact, especially the small number of alternative to LC examples, complicates the classification process in the development of IADS. At the same time, usually contingent of patients in a specialized institution cannot be heterogeneous. The structure of the LIRA database is shown in Figure 30.

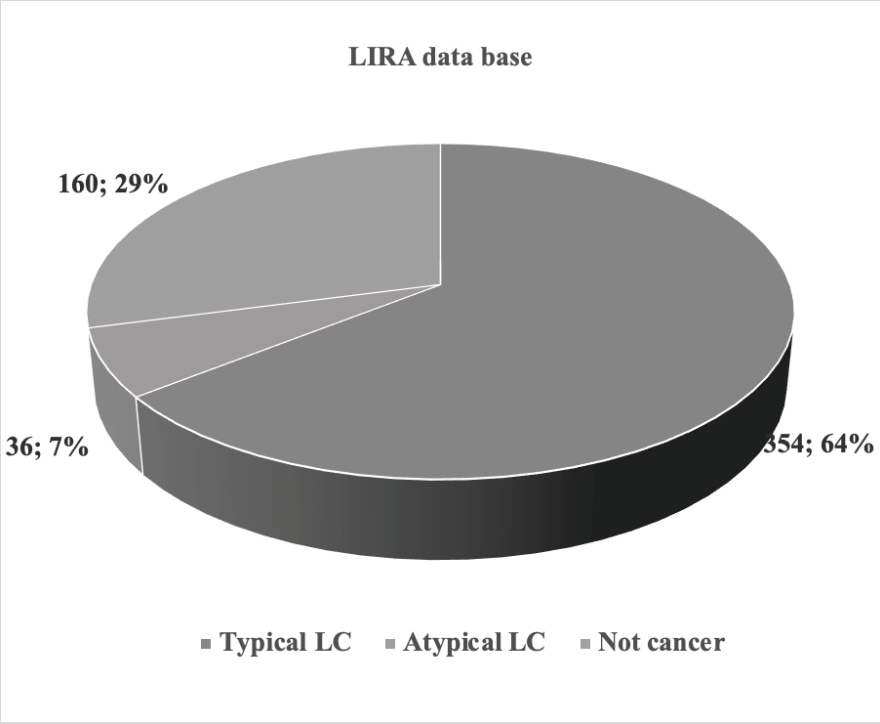


Figure 30 - Diagram of the LIRA data base design

Weight contribution of verified and unverified cases in the algorithm of intelligent automated diagnostic systems

There are 95 cases in the LIRA database that are not confirmed morphologically. These are CT scans of patients who refused surgery, or their biopsy was impossible due to contraindications. Nevertheless, these data were included in the training sample after the conclusion of three radiologists marked "not confirmed". To consider unverified data, we applied an approach based on the loss function. That is, a function that characterizes losses in case of possible incorrect decision based on observed data. Each feature vector representing an instance of a training sample has a weight (contribution) to making a decision about a particular conclusion. That is, it is obvious that we "trust less" the unverified element of the training sample. To account for this difference when training an AI system classifier, weights are calculated according to whether the sample is confirmed or not included in the sample. These weights can be used in the loss function on which a neural network or a random forest is trained. If all the elements of the sample were confirmed, then it would be assumed that all the data are equally likely, which is violated in our case. In particular, if the corresponding case is taken from the verified part of the training sample, its weight becomes equal to (1):

$$w1 = 1 / (N [1 – p + q \cdot p]). \quad (1)$$

где

w – weight;

N – number of cases in a training set;

p – percentage of unverified cases;

q – the probability of correct decisions of the doctor.

If the case is not verified, then its weight becomes equal

$$w2 = q / (N [1 – p + q \cdot p]).$$

To calculate q, we analyzed the results of the analysis of a data set presented by five independent radiologists who evaluated part of the tested samples according to the

criterion "cancer" / "not cancer". These are a priori probabilities that are determined based on the analysis of the interpretation of doctors. If several doctors analyze the images, then q is calculated as follows: let k doctors give their estimates: k1 identified the formation as cancer, k – k1 - as not cancer. If k1 > k - k1, then we believe that the detected formation is cancer. Then k - k1 of the remaining doctors were wrong, and k1 of the doctors are correct. Then q is defined as the proportion of correct answers among all the data marked up by them. Thus, weights allow you to train the system more efficiently.

The results of the analysis of CT series by radiologists are reflected in Chapter 4.

The LIRA-2019 data base

To balance the amount of data in the subgroups, anonymized data from other specialized and non-specialized institutions were used. This made it possible to improve the replenished database.

To improve the IADS for training the system to make a differential diagnosis of LC, the LIRA database was transformed and expanded with class labels corresponding to the ICD-10 codes (2016 version), namely: A15 – pulmonary tuberculosis, confirmed bacteriologically or histologically; D14.3 – benign neoplasm of the bronchus and lung; C34 – malignant neoplasm of the bronchi and lung, D02.2 – carcinoma in situ; J18 – pneumonia without specifying the causative agent; J85 – lung abscess; I26 – pulmonary embolism (heart attack); D38.1 - benign neoplasms of an indeterminate nature of the trachea, bronchi, lung; Mts - class label for cancer metastases of other localization (Table 1).

Table 1 - Class labels for the LIRA-2019 database

Метка класса	Diagnosis	Note
1	2	3
C34	Malignant tumor of lungs or bronchi	Morphological verification is obligatory
D14.3	Benign formation of lungs or bronchi	Hamartoma, fibroma, etc. Morphological confirmation or follow up
J18	Pneumonia without specifying the causative agent	Follow up confirmation

Continuation of table 1

J85.2	Lung abscess	Morphological verification is obligatory
I26	Pulmonary embolism (infarction)	Follow up confirmation
D38.1	Benign unspecified neoplasm of an indeterminate nature of the trachea, bronchi, lung	Periphissural foci, calcifications, local fibrosis. Follow up confirmation
A15	Tuberculosis bacteriologically or histologically confirmed	Confirmed cases
D02.2	Carcinoma in situ	Ground glass opacity (single)
Mts	Metastasis of another localization tumor	Morphological verification is obligatory

Based on the above, the methodology for collecting medical data for creating a database and developing AI systems can be defined as following principles:

1. Anonymization - removal of information about subject (patient) from the array of processed data.

2. Data structuring – splitting the training set into subgroups in accordance with the optimal planned database design. These can be groups of the investigating pathology, or pathologies from the differential diagnostic variants, etc.

3. Assignment of class labels – designation of subgroups of training data with names in accordance with clinical, visualization or other ranking principles and with the DB design and the methodology of its construction.

4. Verification - confirmation of diagnostic results by morphological or other methods to minimize inaccuracies in the training of the AI system.

5. Marking pathology - outlining the area of interest in the images with one approach or another.

CHAPTER 4. RESULTS OF TESTING OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEM

4.1. Results of the first step of testing intelligent automated diagnostic system in accordance with "the presence of lesion in the lung"

Indicators of informativeness determination in relation to the detection of formations in the lungs was the first step of system testing. The open LIDC-IDRI database was used for it. In accordance with the methodology for constructing the IADS given in Chapter 2, validation of the system indicators was carried out using each feature vector, namely the shape of the object, its structure, and the external environment (perifocal lung tissue). The method of chords (NeoChord), presented in detail in Chapter 2, allows you to clarify the shape of the object in ML. The representation of the phenotype of lesion by histograms is a factor that facilitates and accelerates the machine learning process due to a decrease in the dimensionality of the data. Using two types of histograms (NeoChord 1): internal and external chords - allows to make the training set more informative. When testing the system, the use of a combination of histograms of internal and external chords increases the accuracy of the automated algorithm for detecting any new formations that are close to spheroidal shape by 2.4% with the LIDC database using (Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. 2019).

The main idea of showing the internal structure of the studied objects in ML is to expand the feature vector containing histograms of chord lengths and a histogram of densities (NEOchordDens). The improvement of the NEOchordDens approach with the extension of the feature vector by histograms of external chords showed that their proposed combined structure allows to classify formations by their internal structure and perifocal lung tissue, and also increases the accuracy of the system by 0.4%.

The use of the SNN approach (NEOchordSi) at this step of IADS testing was computational numerical experiments. This is due to the fact that the design of the LIDC-IDRI database does not imply special class labels "lung cancer". Because of the

SNN determines the similarity of objects and their differences, it was necessary that a group of data with a certain validation class label be allocated, which will allow the system to compare all available objects with this control group. In numerical experiments, this group with the assumed label of the class "lung cancer" was generated empirically taking into account the studied CT picture of the LC .

The results obtained during the first step of the IADS testing are shown in Table 2. The cross-validation approach was used, described in Chapter 2, allowed to improve the representativeness of the results, because it was possible to change the configurable parameters of the system until the best result was achieved. Thus, there were 160 cases in the simulated testing sample, including 120 with an assumed LC and 40 without it.

Table 2 - Indicators of informativeness of the IADS

ML approach	Sensitivity	Specificity	Accuracy
NEOchord	75%	84%	81%
NEOchord 1	93%	97%	95%
NEOchordDens	94%	97%	95,4%
NEOchordSi	95,8%	97,5%	96,2%

4.2. Results of the second step of testing

This stage of testing is focused to the ability of the system to detect any pathological formations in the lung (pulmonary nodules) with prospective material – that is, on CT series of patients examined at the St.Peterburg Oncocenter in various reasons. It was necessary to determine the effectiveness of the system in the ability to recognize any pathology before the stage of differential diagnosis. 369 chest CT scans from patients with and without pulmonary nodules were analyzed. The results of the IADS analysis were compared with the results of one radiologist with more than 15 years of experience (the author of the submitted thesis). The task was to identify all the nodules in the lung tissue, regardless of their genesis (benign, metastases, LC, etc.).

At this step a collective analysis of the images by several doctors was not carried out with follow reasons. Firstly, the data of these patients were not verified, so it was

impossible to verify the mistakes of doctors, and additional statistical calculations in this case are impractical. Secondly, because the purpose of the study is to develop a methodology for creating and operating diagnostic systems, and to analyze their capabilities as a "doctor's assistant". The independent functioning of the IADS was not analyzed. The prospective data analysis given in this section was done to demonstrate a high level of detecting and diagnosing ability of the IADS, but insufficient for differential diagnosis and for independent use.

The first stage of solving the task was the analysis of the chest CT by the doctor and answers the two questions: how many patients have nodules in the lungs ("positive test") and how many do not have them ("negative test"). If a patient had a different pathology – with CT signs of a non-nodular disease (infiltration, atelectasis), he belonged to the category "negative test". The single "ground glass opacity" up to 3 cm were classified as a "positive test".

The results of CT analysis by the doctor are presented in Table 3. 801 nodules were detected in 295 examined patients, 74 patients had no focal formations in the lungs.

Table 3 - Results of the doctor's detection of focal lung formations (number of patients and nodules)

Examined	«Positive test»		«Negative test»	
Patients	Patients	Nodules	Patients	Nodules
369	295	801	74	–

If we assume that the doctor is right in all cases, then we can conditionally calculate the indicators of the informativeness of the system relative to the doctor. To do this, data was submitted to the input of the IADS, taking into account the doctor's answers as true.

The results of IADS in relation to patients are shown in Figure 31.

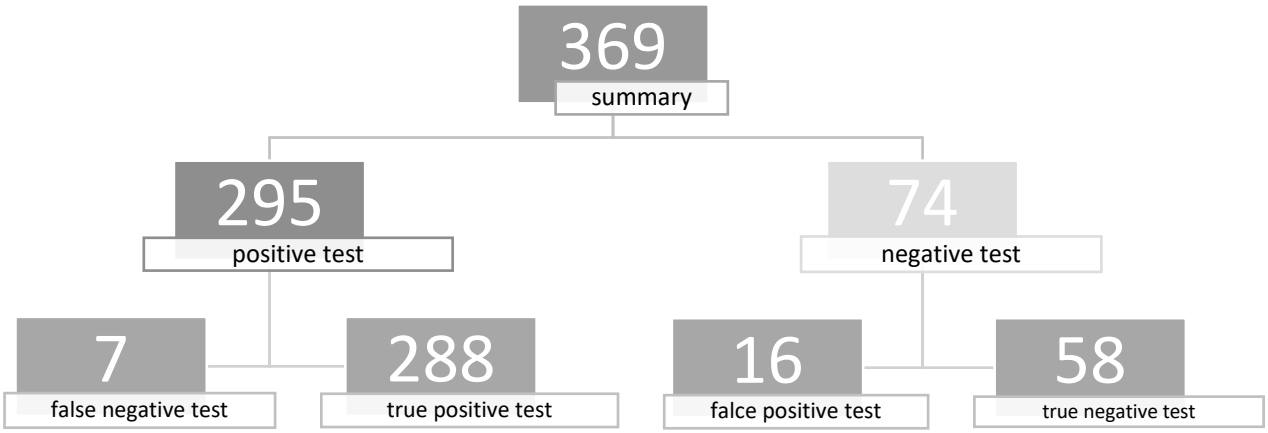


Figure 31 - Structure of IADS answers in the analysis of prospective data (369 patients)

Further, based on the obtained results, we could to determine hypothetical indicators of the informativeness of the system relative to the doctor, assuming that the doctor's decisions are true. The indicators of sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (A) were calculated according to the formulas (2):

$$Se = TP / (TP + FN) \times 100\%$$
$$Sp = TN / (TN + FP) \times 100\%$$
$$A = (TP + TN) / N \times 100\%, \quad (2)$$

где

TP – true positive answers;

FN – false negative answers;

TN – true negative answers;

FP – false positive answers;

N – summary answers (=369).

Thus, the sensitivity of the IADS is 97.6%, specificity is 78.4%, accuracy is 93.8%.

Further, the doctor analyzed false negative and false positive results and IADS. 5 of 7 false negatives were confirmed, and 2 cases turned out true negative, 13 out of 16 false positives were confirmed, 3 of them turned out to be true negative.

According to the results of IADS corrected by the doctor, the indexes of information for the integrated system, "the doctor + AI": the sensitivity of 98.3%, specificity – 82,9%, accuracy – 95,1%.

Thus, it is theoretically proved that the measure of information content of IASD increase in the interaction, "the doctor + AI", but it does not confirm the possibility of the independent use of IADS.

Given the fact that the sample consists of patients from a specialized oncological institution, it cannot be equivalent in terms of "positive and negative tests", that is, nodules of one or another genesis are detected in more patients.

The approach applied above to the calculation of informativity indicators is shown based on the fact that during the diagnostic process there is no information whether the doctor made a mistake or not. We assume that he makes the right decision. At the same time, it is a fact that a doctor may make mistakes, but the control is impossible without a second opinion or morphological confirmation. In this regard, the next stage was the repeated analysis of the images by the doctor, considering the results and IADS. The task for the doctor at this stage was to compare the IADS results with doctor's one. In case of discrepancies, the pictures were viewed retrospectively and there were conclusions about the error of the doctor or of the system. As a result of repeated viewing by the doctor of the images, the indicators of the doctor's answers were: false negative (hypodiagnosis) – 34 nodules, no false positive; the indicators of the system's answers: false negative (hypodiagnostics) - 40 nodules, true positive (correctly determined) - 795, false positive (hyperdiagnosis) - 11. Information on the results of retrospective reanalysis regarding the number of identified nodules in 369 patients are presented in Table 4.

Table 4 - The number of nodules in the lung tissue detected during the examination of CT 369 patients with the retrospective analysis

Results	TP	FP	FN	TN
Radiologist	801	0	34	74
IADS	795	11	40	63

In retrospective analysis of false negative results, the main reason of the doctor's mistakes was the small size of undetected (missed) nodules), from 2 to 5 mm. The nodules unrecognized by the system were larger than 5 mm, however, the reason for the errors was the adhesion to the mediastinum, vessel or pleura, fusion with atelectated lung tissue, the location of the nodules against the background of diffuse compaction of the lung tissue. An example of an unrecognized lesion by system is shown in Figure 32. The reasons for the overdiagnosis of the system was the erroneous allocation of anatomical structures as nodules. Figure 33 shows an example of a focus "missed" by a doctor.

The results of this step of testing showed that there is a probability of a doctor's and IADS's error. But the reasons of errors are different. So the informativeness of the "doctor + IADS" system increases in comparison with the results of only IADS.

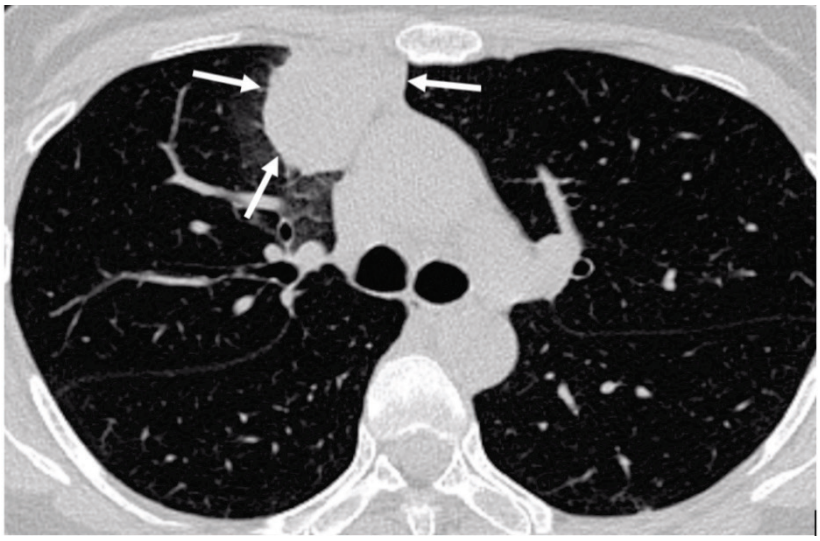


Figure 32 - Chest CT scan, axial projection. The formation in the 3rd segment of the right lung (arrows) was not recognized by the system. The reason is the closeness to mediastinal structures, an error in automatic segmentation

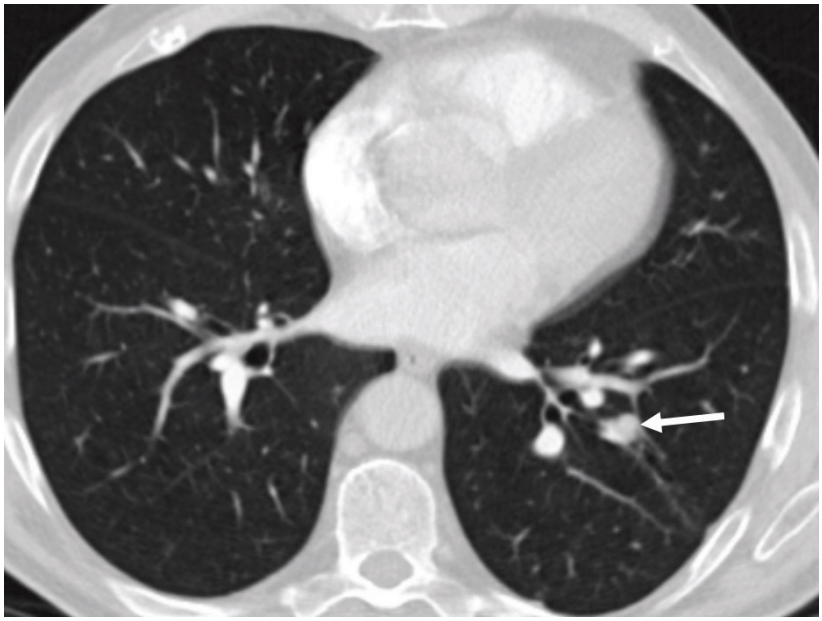


Figure 33 - Chest CT scan, axial projection. The lesion in the 9th segment of the left lung was detected after a retrospective analysis of the images, was not recognized by the doctor during the initial analysis

Calculated indicators based on the assumption that all the doctor's answers are correct are presented in order to potentially bring the functioning of the IADS closer to the real diagnostic process. They did not serve for a comparative analysis "IADS versus the doctor", but served to show that the use of IADS as an assistant can improve diagnostic results. The revealed errors in the retrospective analysis of CT have unequal significance. The presence of false positive results of the IADS in the interaction of "AI + doctor" is equalized by repeated analysis of the images. False negative responses in patients who already had foci before re-viewing the images does not affect the overall situation "healthy / sick". False negative responses in a group of patients whose foci were not initially detected can have significant consequences, the cost of mistake in this case is high.

The improvement of the system's indicators for detecting nodules depends on the replenishment of training data, improving the quality of segmentation and classification of the system, which has an alternating character.

The results of the first and second stages of testing indicate differences in the indicators of informativity of the system depending on the reference values, that is, on the type of testing sample.

Based on the results obtained, there are differences in the indicators of the informativeness of the doctor and the IADS. But it was not determinant from the point of view of a comparative analysis of the testing results of the system and the doctor at this stage.

4.3. The results of testing the system in comparison with independent radiologists

To determine the effectiveness of using the developed IADS, the next step of testing was performed in comparison with the results of CT analysis by five radiologists with different work experience. Two doctors have more than 5 years of experience in the specialty at the time of testing (radiologists 1 and 5), three have less than 5 years (radiologists 2, 3, 4). The testing sample consisted of 156 chest CTs with verified pathology. It was divided on 2. 76 were allocated to group A, which included difficult-to-interpret cases from the groups "typical lung cancer" (n = 3), "not typical lung cancer" (n = 36), "not lung cancer" (n = 37). The results of CT analysis from both groups by doctors are presented in Table 5. Group B - 80 CT of the chest with verified pathology with typical patterns mostly: "typical lung cancer" (n = 50), "not lung cancer" (n = 30).

Table 5 - Results of the analysis of testing samples (groups A, B) by five independent radiologists

Radiologist	TP		FP		TN		FN		SUMMARY	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Doctor 1	34	48	23	2	13	28	6	2	76	80
Doctor 2	35	48	18	4	18	26	5	2	76	80
Doctor 3	26	45	23	9	13	21	14	5	76	80
Doctor 4	25	47	7	5	29	25	15	3	76	80
Doctor 5	40	50	29	3	7	27	0	0	76	80

Note: TP – true positive answers, FP - false positive answers, TN - true negative answers, FN - false negative answers

The indicators of informativeness were calculated for each of the doctors in accordance with groups A and B (Tables 6, 7).

Table 6 - Indicators of informativeness of independent radiologists (group A, n = 76)

Radiologist	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Doctor 1	85,0	36,1	61,8
Doctor 2	87,5	50,0	69,7
Doctor 3	65,0	36,1	51,3
Doctor 4	62,5	80,6	71,1
Doctor 5	100,0	19,4	61,8

Table 7 - Indicators of informativeness of independent radiologists (group B, n = 80)

Radiologist	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Doctor 1	96,0	93,3	95,0
Doctor 2	96,0	86,6	92,5
Doctor 3	90,0	70,0	82,5
Doctor 4	94,0	86,7	90,0
Doctor 5	100,0	90,0	96,3

When comparing Tables 6 and 7, there are obvious differences in the accuracy of doctors when analyzing different complexity CT. If CT patterns are classical, the diagnosis is not difficult. If pathology has an atypical CT patterns, the indicators of informativeness of doctors are lower. The following is an analysis of diagnostic results by doctors for a group of difficult-to-interpret cases.

Comparative Table 8 shows indicators of informativeness for doctors from the groups of "experienced" (more than 5 years of experience) and "inexperienced" (less than 5 years of experience).

Table 8 - Comparison of indicators of informativeness of groups of doctors with different work experience for group A

Radiologist/ criterion p	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Experienced (more 5 years)	92,5	27,8	61,8
Inexperienced (less 5 years)	71,7	55,6	64,0
Mann Whitney test	0,114	0,035	0,400
Student t-test	0,0325	0,022	0,655

Statistical processing procedures based on parametric (Student criteria) and nonparametric (Mann–Whitney criteria) criteria of statistical analysis were used to analyze the test results. The calculation of the corresponding estimates of the statistical significance of the results and hypotheses, as well as the visualization of the analysis results obtained, was carried out in the R programming language in the R-Studio environment, which is currently one of the most popular languages and is used for statistical and mathematical calculations.

First of all, let's consider the use of nonparametric criteria, which is due to the limited amount of statistical data provided, for which it is quite difficult to implement a check of the normality of the probability distribution of aggregates. Therefore, the Mann-Whitney U-test was used, which does not require checking for the normality of the distribution, unlike, for example, the Student's t-test. Thus, for statistical comparison of the results of observations of two independent samples, the Mann-Whitney U-test was used, which is used to assess the differences between two independent samples by the level of a quantified trait. It should be noted that the independence of the samples is conditional. It is not explicitly checked, since the samples are small, but from the point of view of setting up the experiment, doctors independently provided their diagnoses. The criterion is rank-based, so it is invariant with respect to any monotonic transformation of the measurement scale. The main advantage of the Mann-Whitney U-

test is that it can be used to compare small samples with a volume of 3 observations, that is, the test allows you to identify differences in the parameter value between small samples, which is precisely the purpose of its application, since the data is significantly limited, as follows from the corresponding tables. Therefore, it was used to compare the test results presented in Table 8. Two groups of observations were compared based on signs of having less than 5 years of experience and more than 5 years. In the analyzed case, the first sample is data on less experienced doctors (experience less than 5 years). The second sample is data on doctors with experience (more than 5 years). The values in the samples are a certain characteristic of informativeness. Using the Mann-Whitney rank U-test, it was revealed whether there is a significant difference in the assessments of the two groups of doctors, or whether the differences are purely accidental and are explained by the "natural" variance of the selected characteristic.

Even though the Mann-Whitney criterion is used for small samples, the number of doctors is still insufficient. It is necessary that there are at least 3 elements in each sample. Therefore, in the study it was also proposed to use the average values of test results for each group of doctors.

Despite the small sample size, for a more detailed statistical analysis, the Student's parametric criterion (t-test) was used for independent samples, which compares the average values of two samples and allows us to conclude whether they differ statistically from each other or not. Usually the null hypothesis assumes that the averages are equal. The basis for applying the Student's criterion is the assumption that the samples are normally distributed.

Differences in indicators for all criteria were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

1. Sensitivity comparison.

The Mann-Whitney U-test shows the significance level of the null hypothesis $p = 0.114$, which is greater than 0.05. Despite the external difference in sensitivity values for the two groups of doctors, the samples do not differ statistically.

The Student's criterion for independent samples gives the significance level of the null hypothesis p = 0.0325, which indicates that the null hypothesis is rejected and the samples are different.

In this case, the Mann–Whitney criterion is more crude, since it is ordinal and with a small number of doctors in each group, the significance level value according to this criterion should be treated with caution. At the same time, despite the fact that the normal distribution is a presumption, the use of the Student's criterion is justified. Its validity is confirmed by the span diagram for sensitivity (Figure 34), from which it follows that the data between the upper and lower quartiles of the distribution do not overlap, and the overlap area of all regions is insignificant.

2. Specificity comparison.

The Mann-Whitney criterion p = 0.035.

Student's criterion p = 0.022.

Both significance levels show that the null hypothesis is rejected and the samples are statistically different.

3. Accuracy comparison.

The Mann-Whitney criterion p = 0.4.

Student's criterion p = 0.655.

Both significance levels are significantly higher than 0.05. Therefore, the null hypothesis is not rejected, and the samples are statistically indistinguishable.

The sample ratios in terms of sensitivity, specificity and accuracy are also shown in the span diagrams (Figure 34). It can be seen from the diagrams that only for accuracy the groups are completely statistically indistinguishable.

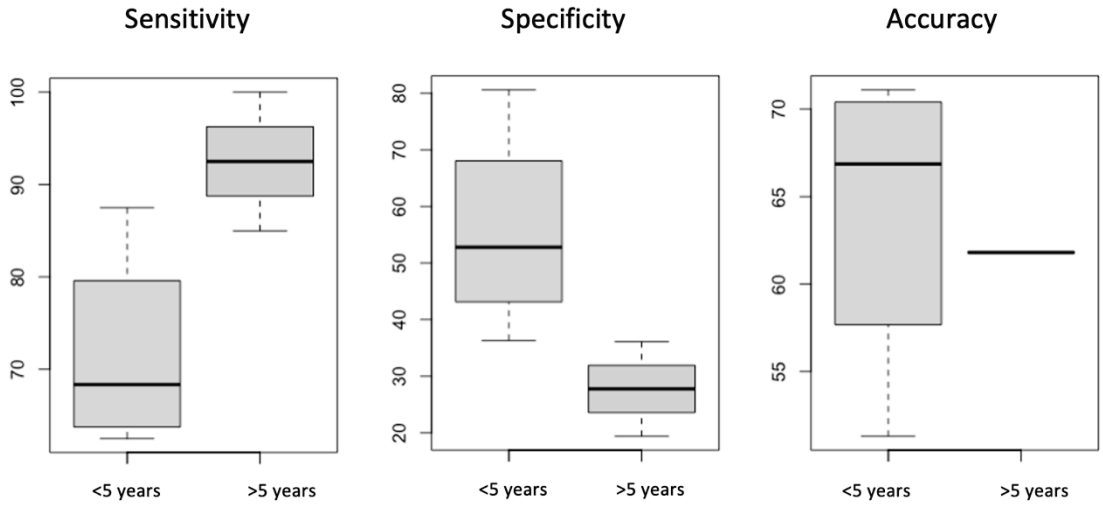


Figure 34 - Box plot for indicators of informativeness for doctors with more or less than 5 years of experience

The difference in the assessments of doctors for the immediate values of the answers, that is, for FP, FN, TN, TP, is analyzed. Table 8 shows the values of significance levels in accordance with the Mann–Whitney and Student criteria for different responses in two groups of doctors. Table 8 shows that in such a small sample, the Mann–Whitney criterion gives significance values greater than 0.05, which indicates the indistinguishability of the two samples. However, the values of FP and TN are very close to 0.05, and this still gives the right to say that the groups differ in these indicators. Moreover, the Student's criterion demonstrates the difference of groups for FP, TN, and FN except for TP. Both groups did not differ much in providing truly positive responses.

Table 9 - The significance level of the difference in answers of doctors in the testing sample of group A (difficult to interpret cases) according to two criteria

The statistical method	TP	FP	TN	FN
Mann Whitney criterion	0,114	0,057	0,057	0,071
Student criterion	0,076	0,048	0,037	0,014

Nevertheless, the difference between groups is clearly visible in the box plots (Figure 35). But due to the smallness of the samples, the criteria for the significance of statistical hypotheses do not always support these differences.

In general, the indicators of informativeness of doctors for the testing sample of group A correspond to the following values: sensitivity - 70.2%, specificity - 44.4%, accuracy - 63.2%.

Thus, the result is influenced by the data set in the test sample when it includes cases with an atypical patterns. In addition, doctors didn't have the opportunity to evaluate the full information about the patient: anamnesis, complaints and clinical symptoms of the disease, as well as gender, age, smoking experience, etc. The next is a description of the testing of IADS in the ability to differential diagnosis of focal formations.

Applicable to the AI system being developed, this step of testing consisted in the application of a three-channel algorithm, followed by the determination of the system's informativity indicators for each channel individually and for the entire algorithm as a whole.

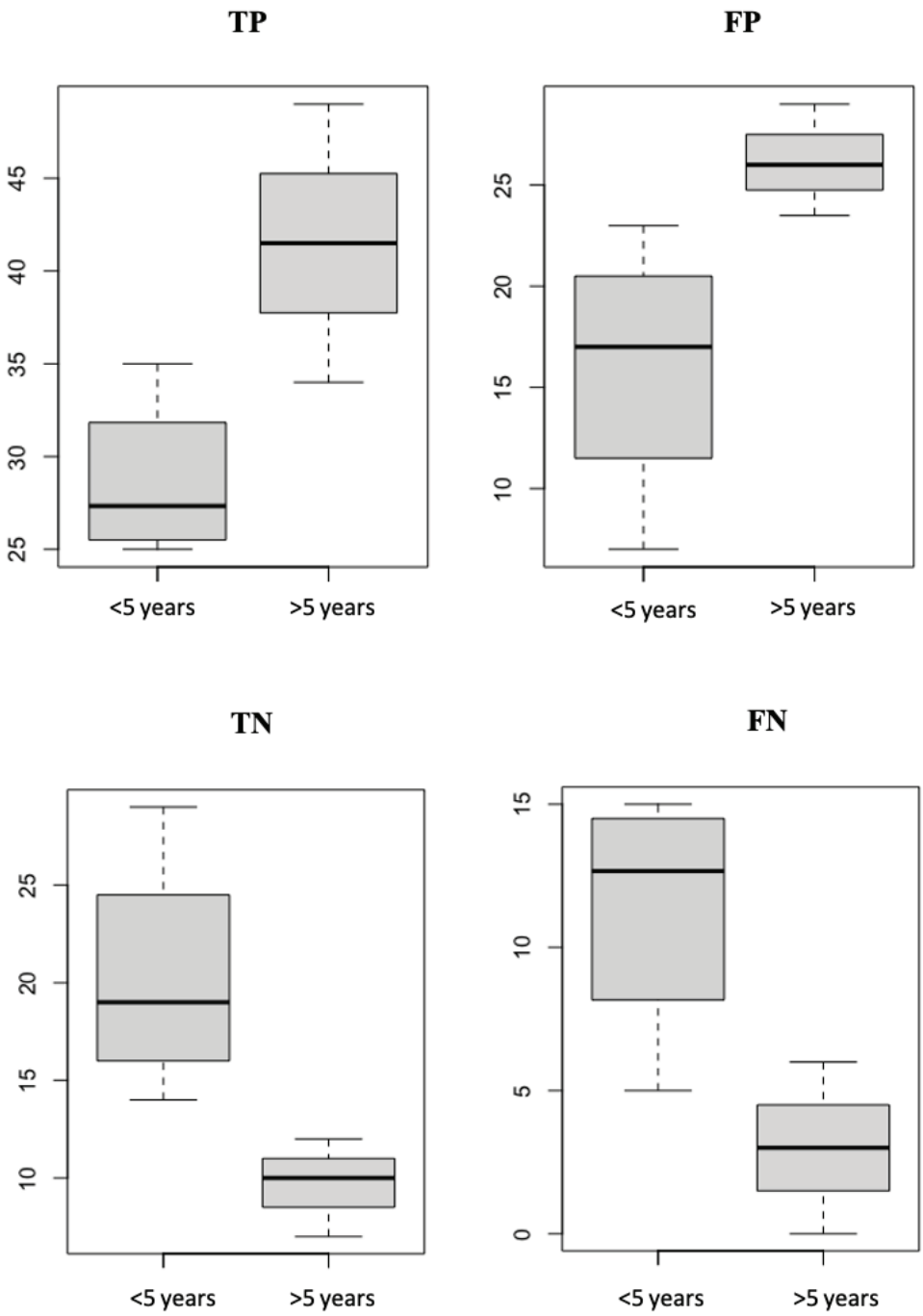


Figure 35 - Box plots for various answers of independent doctors (TP, FP, TN, FN) for the group A patients (difficult to interpret cases)

The overall architecture is a several classification tools consisting of three channels, one of which is a conventional classifier not based on a neural network, the other two channels are two SNNs.

The input data for the first channel are histograms corresponding to formations. It contains four different classifiers that correspond to four subsets of neoplasms of different sizes (less than or more than 200 voxels) and locations in the lung (isolated,

adjoining to the pleura or vessels). All four classifiers are the same, based on decision trees.

The second channel uses a SNT trained on pairs of histograms. Therefore, fully connected simple neural networks are used. The third channel uses a SNT trained on pairs of 3D objects of CT images. Therefore, the SNN uses convolutional neural networks.

The three-channel architecture of the system at the training stage is shown in Figure 13. At the testing stage during the examination of a new patient, a "suspicious" object is allocated at the output of the segmentation system, as shown in Figure 36. The segmented object is further correlated with one of four subsets determined by the size and location of the object in the lung. Then the object is presented in the form of five histograms, which are fed to the input of one of the trained deep forests of the first channel. The output of the classifier (within the framework of the submitted thesis) is the probability that the analyzed object is or is not a LC. In general, the result of classification is the probabilities of those criteria that were originally laid down when forming the database, for example, if the system is trained on a database with class labels "black" and "white", then the output of the classifier cannot be "yellow". When forming the LIRA training database, the class labels were "typical cancer", "atypical cancer", "not cancer". The probabilities of the outputs "typical cancer" and "atypical cancer" are combined at the output of the classifier, despite the fact that when training the system, the weights of the data from these subgroups are different.

The second and third channels use two representations of the "suspicious" object: a 3D image and five histograms. The corresponding feature vector, denoted as X, it is fed to the input of the first neural network of the first trained SNN. The second vector X_i it is fed to the input of the second neural network. It is selected from the database of histograms of various lesions.

If the SNN shows that two vectors X and X_i are semanticaly close, the primary decision is that analized object corresponded to vector X, is close to the known object

X_i from the DB from the point of view of the diagnosis. If not, the next vector is selected from the database of objects and the comparison procedure is repeated.

Semantically close vectors are defined with the condition $d(h,h_i) \le \tau$, when $h = f(X)$ – output of the first neural network SNN; $h_i = f(X_i)$ – output of second SNN, τ – a configurable parameter that is defined for the training loss function. If there are several semantically close vectors, then they are ranked in ascending order of distances $d(h,h_i)$. The first k vectors are selected to make a decision about the diagnosis of the object corresponding to the vector X. This is very similar to the k nearest neighbors algorithm, but it is implemented in the feature space of vectors h_i. The same procedure is carried out for the third channel. It differs from the second channel only in the input data for the SNA. Images of neoplasms are received at the inputs of the second SNA, which consists of two convolutional neural networks. If semantically close vectors from the common dataset were not found (all feature vectors in the dataset do not satisfy the condition $d(h,h_i) \le \tau$), then a decision of additional examination of the patient is made.

Thus, the analyzed objects are compared with all objects from the database. Suppose that t malignant formations with indices $i_1,...,i_t$ and $k - t$ benign formations with indices $i_{t+1},...,i_k$ take place among k nearest formations for analyzed X. Let's determine the probability that X corresponds to a malignant formation as follows (3):

$$p_{\text{malign}}(X) = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{t} d(h,h_{i_j})}{\sum_{j=1}^{k} d(h,h_{i_j})}. \quad (3)$$

If a distance between h and h_{i_j} is small, $p_{\text{malign}}(X)$ becomes close to 1. If a distances $d(h,h_{i_j})$, $j = 1,...,k$, are the same, $p_{\text{malign}}(X) = t/k$. The probability that X corresponds to benign formation is $p_{\text{benign}}(X) = 1 - p_{\text{malign}}(X)$.

As a result, we obtain the probabilities that the object under study is or is not a radar at the outputs of three channels. Each channel is assigned a weight w_c, c = 1, 2, 3,

that can be calculated based on the accuracy of the classification of each channel, for example as follows (4):

$$w_c = N_{\text{correct}}(c) / N_{\text{test}}. \quad (4)$$

when

$N_{\text{correct}}(c)$ – the number of correctly classified objects in the channel c;

N_{test} – number of examples to test.

From here we get normalized weights $w_c^* = w_c / (w_1 + w_2 + w_3)$. The combined probabilities that the object is a malignant formation are calculated as (5):

$$P_{\text{malign}}(X) = \sum_{c=1}^{3} w_c^* \, p_{\text{malign}}^{(c)}(X). \quad (5)$$

when

$p_{\text{malign}}^{(c)}(X)$ – the probability that the object is a malignant formation, for the channel c.

It should be noted that the proposed SNN implementations require a lot of time to sort through all the examples from the training dataset (histograms and 3D images). However, the implementation of this process can be made more efficient if, in parallel with the SNN training, data sets containing representations of feature vectors in a new space at the output of each neural network included in the SNN, that is, vectors h_i. Then the testing procedure is reduced to the usual calculation of distances $d(h, h_i)$ and their comparisson. With this implementation, out of two networks in each SNA, only one network is used in the testing process to calculate $h = f(X)$ (Utkin L.V., Meldo, A.A., Kovalev M.S. 2019).

The proposed architecture of the classification system using the SNA makes the possibility of "explainability of the system" real, that is, hypothetically, a doctor can visually consistently compare a new object with the k semantically closest objects from the dataset and understand how and why a particular decision was made using MO models. In fact, the doctor acts in the same way as in his daily practice, analyzing the CT of a new patient. He uses his experience based on the study of previously reviewed

images in manuals, previous practice, etc. This important feature is absent in most classification systems and requires the development of additional tools to solve this problem (Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseenko V.M. 2019)

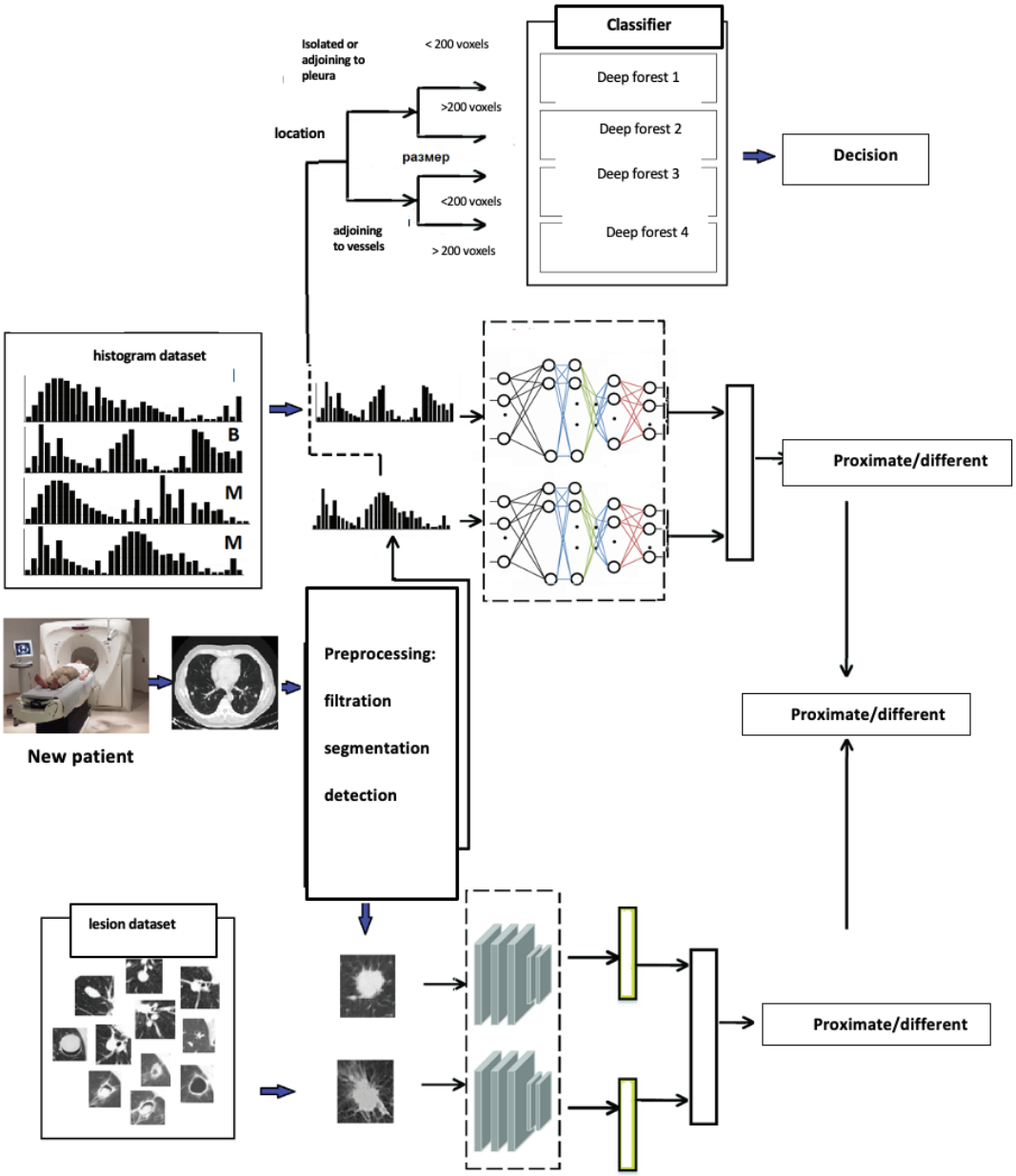


Figure 36 - IADS structure at the testing stage (Utkin L.V., Konstantinov A.V., Chukanov V.S. 2019)

In the process of IADS training on patients from the LIRA database, the system characteristics were obtained, starting with 40 examples to 196 examples (the characteristics were analyzed as the database was filled in). IADS tests were carried out in five stages, depending on the occupancy of the LIRA database, namely for 40, 76,

120, 160 and 196 examples. Table 10 shows the results of calculating informativity indicators for all these cases.

Table 10 - The informativity indicators of the IASD on atypical examples trained on examples from the LIRA database, depending on the number of examples n for training (group A)

n	Sensitivity	Specificity	Accuracy
40	68,3%	14,0%	43,1%
76	70,4%	21,6%	50,6%
120	80,6%	38,4%	60,8%
160	89,9%	55,2%	70,2%
196	93,1%	62,3%	76,1%

To analyze the test results and compare them with the results of doctors, statistical processing procedures based on the Student's parametric criterion were again used. Unlike previous experiments, it is necessary to analyze a single-sample experiment here, when a sample of doctors' test results is compared with one of the values of the information content index of the IADS. The comparison is carried out for n = 76.

The Student's single-sample t-test is used to test the null hypothesis about the equality of the average value of the indicator of informativeness of a group of doctors with the result of the same indicator of informativeness of the IADS. For example, sampling sensitivity values (85,0; 87,5; 65,0; 62,5; 100) from Table 4, obtained by doctors who analyzed n = 76 patients, we compare with the same sensitivity index of 70.4 obtained by IADS (Table 9). The application of the Student's criterion gives the significance level of the null hypothesis p = 0.248, which is more than 0.05.

Other indicators were calculated in a similar way, as shown in Table 10. Table 11 shows the values of the significance level of the null hypothesis when the IADS was trained on 120, 160 and 196 examples with atypical CT patterns. Table 10 shows that only for accuracy at n = 196, the significance level of the null hypothesis is less than 0.05. Nevertheless, it can be seen from the span diagrams in Figures 37, 38, 39 that with an increase in the sample size, there is a significant increase in the indicators of the informativeness of the IADS in relation to doctors. This is especially evident in the box

plots for specificity and accuracy. However, this increase is not statistically significant for the group of doctors that was used.

Hence, it can be concluded that the training of the IADS on a large amount of data on typical cases makes its diagnostic ability comparable to a group of doctors. However, the absence of a statistically significant difference does not allow us to talk about the use of IADS without a doctor.

Table 11 - The significance level of the null hypothesis according to the Student's criterion, depending on the number of examples n for training (group A)

n	Sensitivity	Specificity	Accuracy
76	0,248	0,089	0,023
120	0,936	0,587	0,578
160	0,236	0,353	0,116
196	0,118	0,156	0,021

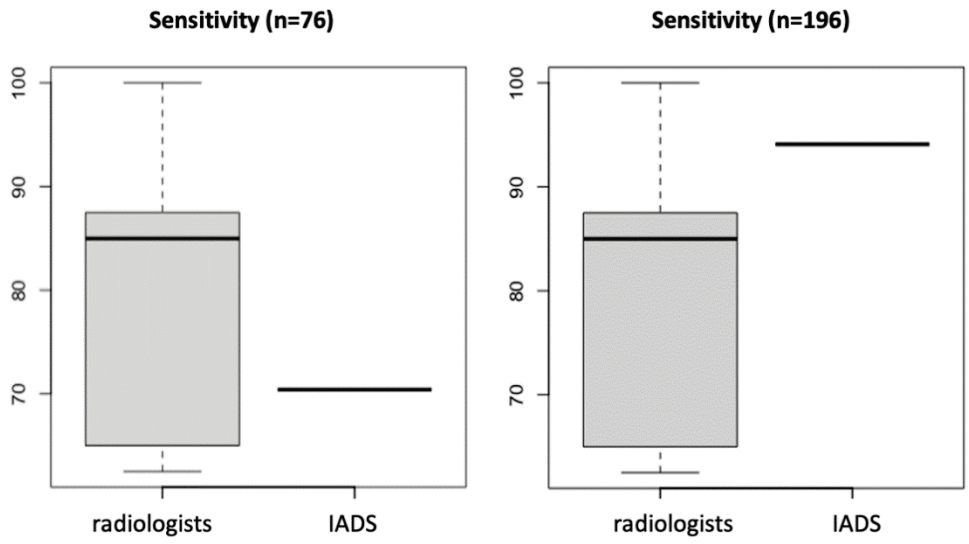


Figure 37 - Box plots for sensitivity with n = 76 and n = 196 in the testing sample of group A

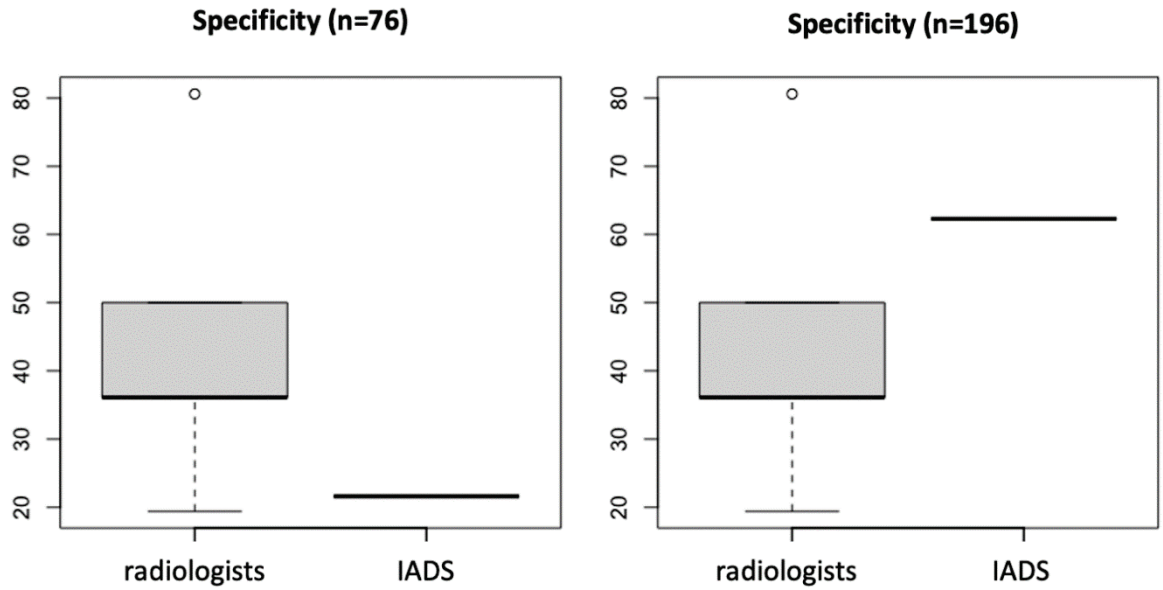


Figure 38 - Box plots for specificity with n = 76 and n = 196 in the testing sample of group A

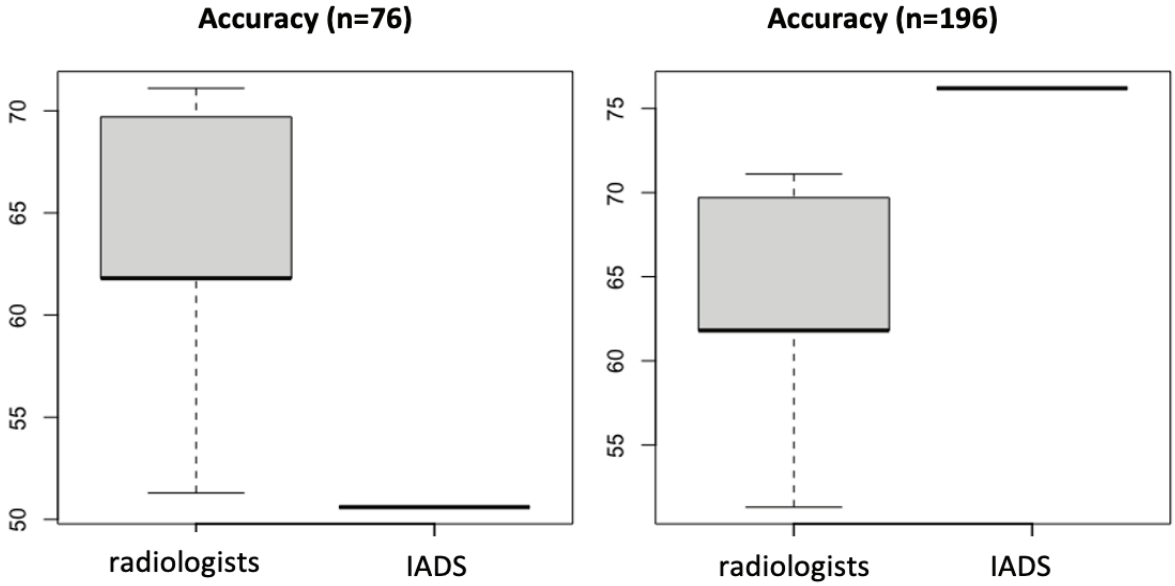


Figure 39 - Box plots for accuracy with n = 76 and n = 196 in the testing sample of group A

Figure 40 shows an analysis of only doctors with up to 5 years of experience when compared with IADS trained on 196 patients. The level values for sensitivity, specificity and accuracy of p are 0.114; 0.659; 0.1199, respectively. Despite the fact that the significance level values still do not reach 0.05, there is a significant difference between the diagrams with the participation of experienced doctors and only doctors with up to 5 years of experience.

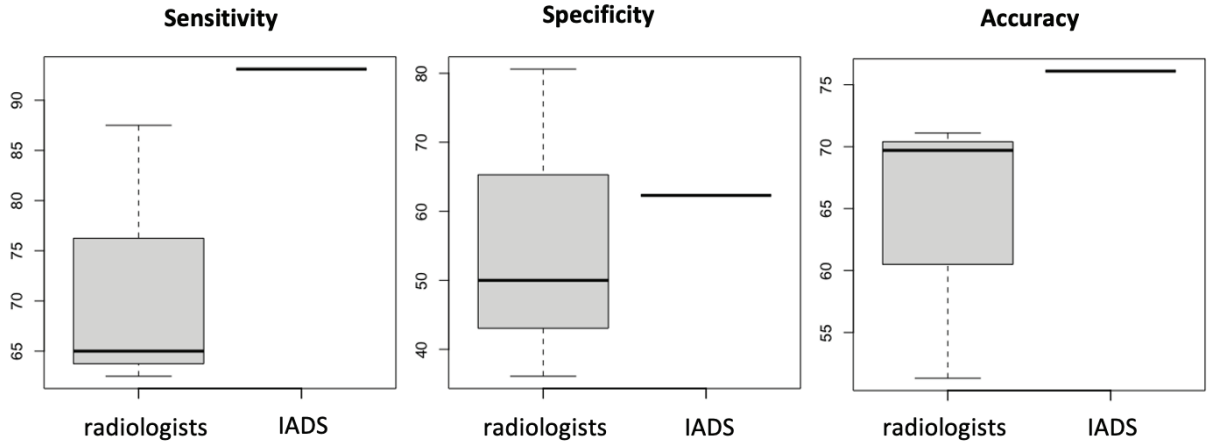


Figure 40 - Box plots for accuracy with n = 196 in group A and with answers from doctors with up to 5 years of experience

Similar calculations were carried out for a test sample of group B obtained on the data of n =80 patients. Indicators of the informativity of doctors for this group are presented in Table 12. In this case, IADS was tested on all 80 patients. The test results and the corresponding values of the significance level of the null hypothesis when compared with doctors are shown in Table 12. The table shows that all significance levels do not exceed 0.05. It follows that there is no statistically significant difference between IADS and doctors. It is impossible to say definitely that IADS is better or worse in diagnostics. It is also interesting to analyze only doctors with up to 5 years of experience. Despite the fact that the significance level values have become significantly lower, they do not reach the value of 0.05. However, it is clear from the coverage diagrams in Figures 41 and 42 that the ratio of informativity indicators of doctors is significantly shifted in favor of IADS when analyzing doctors with up to 5 years of experience. This comparison allows us to consider IADS at the level of an inexperienced doctor when analyzing Group B data.

Table 12 - Indicators of the informativeness of the IADS with examples of the testing sample of group B (n=80) and the corresponding values of the significance level of the null hypothesis when compared with a group of doctors

Indicator	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Student criterion	95,4%	83,6%	91,3%
Significance level p for all doctors	0,908	0,6911	0,987
Significance level p for doctors with up to 5 years of experience	0,362	0,696	0.427

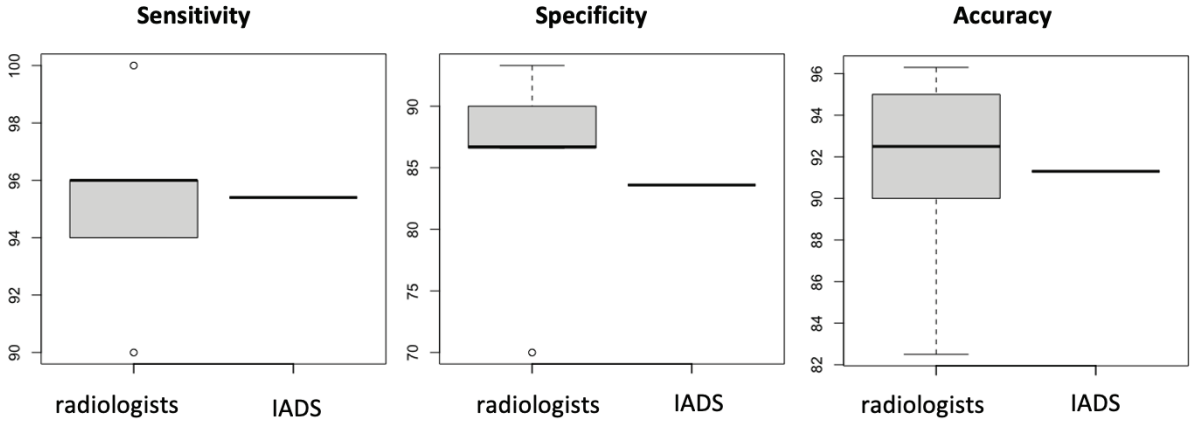


Figure 41 - Box plots for sensitivity, specificity, and accuracy for comparing five doctors and IADS with testing data from Group B

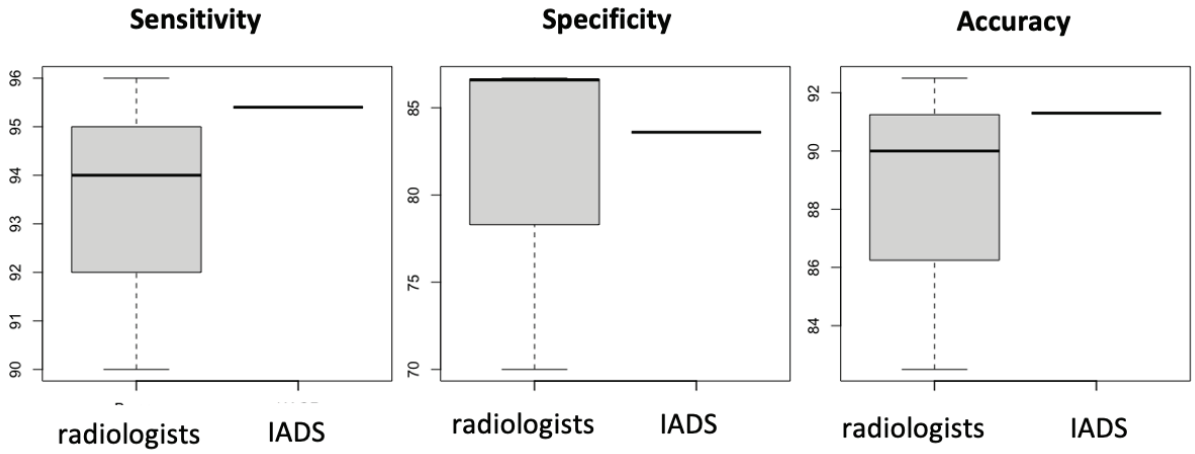


Figure 42 - Box plots of sensitivity, specificity and accuracy for comparing inexperienced doctors (up to 5 years) and IADS with testing Group B data

The results of the IADS testing for Group A are shown in Table 13 and for Group B in Table 14.

Table 13 - Results of the IADS for the testing sample of group A

Number of examples	TP	FP	TN	FN	SUMMARY
76	32	24	7	13	76
196	81	41	68	6	196

Table 14 - Results of the IADS for the testing sample of group B

Number of examples	TP	FP	TN	FN	SUMMARY
80	48	5	25	2	80

Further, engage of each IASD channel were conducted after training on 196 patients from group A.

First of all we determined the weights of the channels depending on their ability to correctly diagnose the test data by cross-validation approach. According to the test results, the following channel weights were obtained: w1 = 0.11; w2 = 0.63; w3 = 0.26. From the obtained weights, it can be seen that the first channel, based on the use of deep forests and histograms as input data, has the least weight. This is due to the fact that deep forests do not effectively classify atypical cases, the sample of which is small enough for training. The other two channels are based on the use of Siamese networks. They have demonstrated incomparably better results. At the same time, the third channel, using segmented 3D formations and built on convolutional neural networks, showed worse results compared to Siamese networks using histograms. This is due to the insufficient volume of the training sample for training complex neural networks required for the classification of three-dimensional images. The weight of the second channel turned out to be the highest, which made it possible to achieve significant indicators of the information content of the IADS as a whole.

Table 15 shows the informativity indicators of each channel and the entire system as a whole, taking into account obtained weights

Table 15 - Informativity indicators of the IADS channels and the system as a whole (group A, n = 196)

IADS channels	Weight	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Channel 1	0,11	0,89	0,57	0,701
Channel 2	0,63	0,94	0,64	0,78
Channel 3	0,26	0,924	0,604	0,74
IADS	1,0	0,930	0,623	0,761

When considering typical cases from group B, other channel weights were obtained as a result of cross-validation. According to the test results, the following channel weights were obtained: w1 = 0.34; w2 = 0.4; w3 = 0.26. As can be seen from the obtained weights, their ratio is approximately the same as in the previous experiment, when atypical cases were considered. However, the weights are now more evenly distributed across the channels. This is due to the fact that all classifiers are trained on a sufficiently large amount of data. Table 16 shows the characteristics of the informativity indicators of each channel and the entire system as a whole, taking into account the weights obtained for the testing sample of group B.

Table 16 - Informativity indicators of the IADS channels and the system as a whole (group B, n = 80)

IADS cannels	Weight	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Channel 1	0,34	0, 958	0,843	0,926
Channel 2	0,40	0,96	0,839	0,912
Channel 3	0,26	0,94	0,821	0,898
IADS	1,0	0,930	0,836	0,913

Here the question arises, what channel weights should be taken in the general case in the operating mode of the system, when there is no information a priori, which case is being analyzed - atypical or typical. In this case, the following method of

determining the channel weights is proposed. Let a be the proportion of atypical cases in the practice of a certain medical institution. Then the total weight of the channel is defined as w = a × w(atyp.) + (1-a) × w(typ.). So, if, for example, the proportion of atypical cases is 30%, that is, a = 0.3, then the final weight is w = 0.3w (atyp.) + 0.7w(typ.). For the experiments under consideration, weights w1 = 0.271; w2 = 0.469; w3 = 0.26 are obtained.

Thus, based on the test results obtained, it follows that:

1. IADS of focal lung formations has a high detecting ability of nodules in the lung tissue, but insufficient for differential diagnosis and independent use of the system.

2. The use of SNN in a three-channel model of the system allows differential diagnosis of focal lung formations with a high degree of reliability.

3. Indicators of informativity in the diagnosis of lungs formations increase with the interaction of "doctor + IADS".

4. Indicators of the informativity of the IADS depend on the system settings and on the number of examples in the training sample.

5. There is a pattern in the indicators of informativity of radiologists with different work experience, which consists in the fact that the accuracy of diagnosis in a group of cases with atypical patterns does not significantly differ.

CHAPTER 5. NETWORK PLATFORM FOR THE IMPLEMENTATION OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEM TO THE MEDICAL INSTITUTION

The largest number of IADS used and described in the literature are integrated into different modalities of scanners. At the same time, it is obvious that the use of the system regardless of the available equipment has indisputable economic and organizational advantages. The IADS presented in this dissertation is not integrated into medical equipment, it can be used independently of the equipment in the medical institution. This chapter presents an approach for using the system in the Internet space. It means to form of an Internet platform for the use of IADS in the specialized institution, as well as for combining data providers (medical centers) in order to continuously improve the system's indicators by increasing the amount of data in the training sample. The organization of the proposed platform allows to quickly and easily work with training datasets, as well as request the results of automated desisions. The platform is named Doctor AIzimov, similar to the IADS which presented in the dissertation. The name is an integration of the abbreviation AI (artificial intelligence) and the name of the famous science fiction writer Isaac Azimov, who is the author of the three laws of robotics (Lukashin A., Ilyashenko A., Utkin L. 2019).

5.1. General architecture of the network platform

The Dr. AIzimov platform includes the following systems:

1. The main system that is deployed in the infrastructure of St. Petersburg Polytechnic University and is responsible for storing and processing data, providing services and applications to end users (Figure 43).

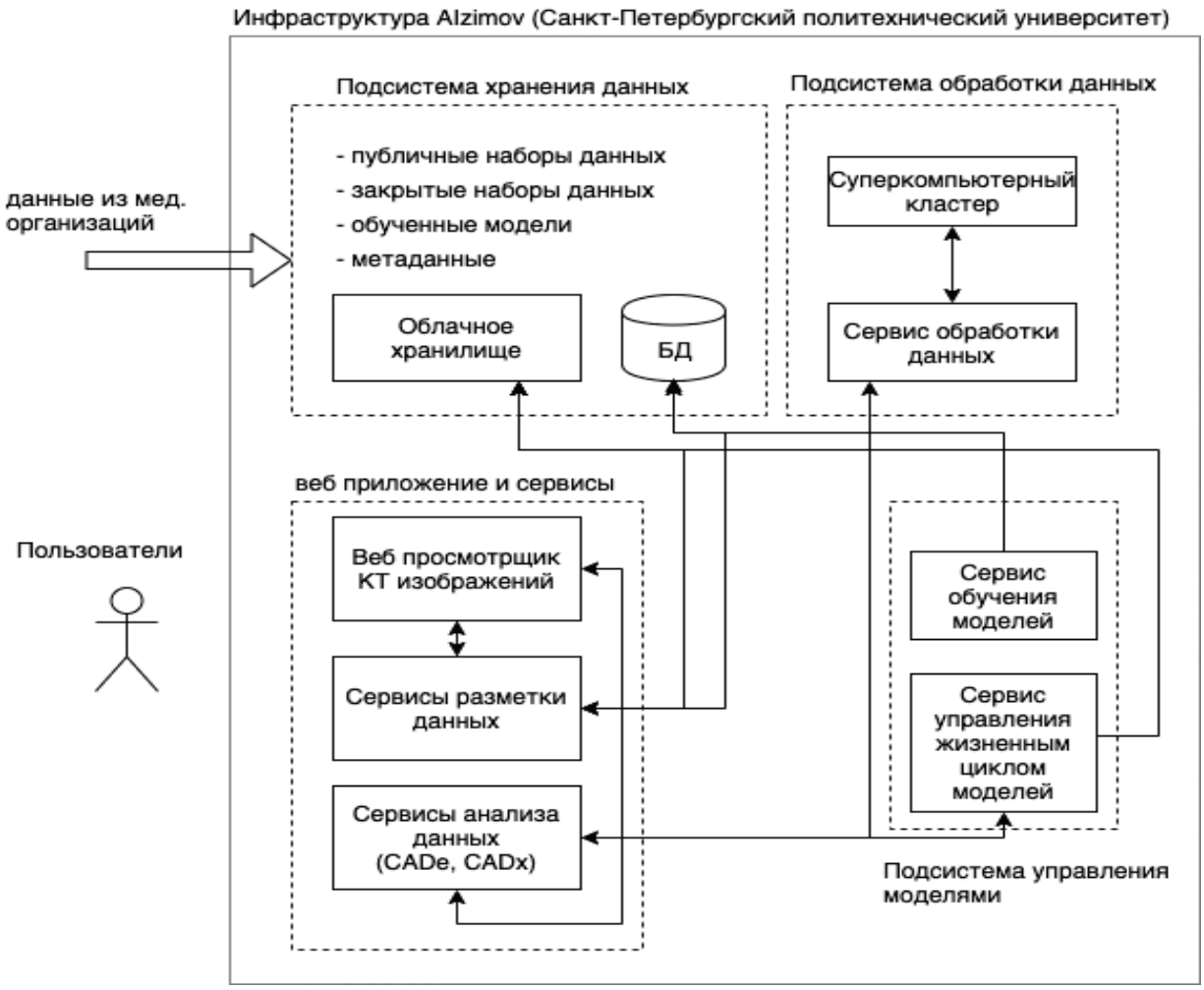


Figure 43 - Architecture of the Dr. AIzimov platform

The main system consists of the following subsystems:

A. Data storage subsystem.

The data storage subsystem consists of a file storage with a cloud architecture and a relational database. Cloud storage is used to store large files, such as CT series and files with marked pathology in an organized folder structure. A relational database is used to store metadata, user accounts, links between data files, etc. To provide easy access to data, the owncloud service is used to store files.

B. Data processing subsystem.

The data processing subsystem includes a service that is connected to the Tornado cluster, one of the supercomputers located in the Supercomputer Center of SPbPU. Tornado provides computing nodes based on x86_64 with Intel Xeon E5 2697 v3 processors (28 cores, 56 hardware threads) and 64 GB of RAM and Nvidia Tesla

GPUs. In total, there are 612 calculators of this type in the cluster with a performance of more than 1 petaflops. Supercomputer systems are connected to a single network storage, which is accessed through the SLURM Task Scheduler (Simple Linux Universal Resource Manager). The use of this open source scheduler allows you to develop software tools for managing tasks and distribute them across computing nodes in accordance with the specified characteristics. To perform tasks on one or more supercomputer nodes, it is necessary to download tomography data. To do this, a set of images is uploaded to the server over a secure connection, and then the task with the downloaded data is queued for execution. The SLURM task scheduler is also used to organize the work of the queue. The server part of the application periodically polls the task scheduler and determines the time when the results are ready and can be downloaded for further use (Figure 44).

Using a supercomputer allows you to perform many tasks in parallel and process data from several tomographs simultaneously using multi-core processors and graphics accelerators. Data processing is organized anonymously, while the confidentiality of patients and their data is not violated, and data transmission is carried out using encryption and secure data transfer protocols.

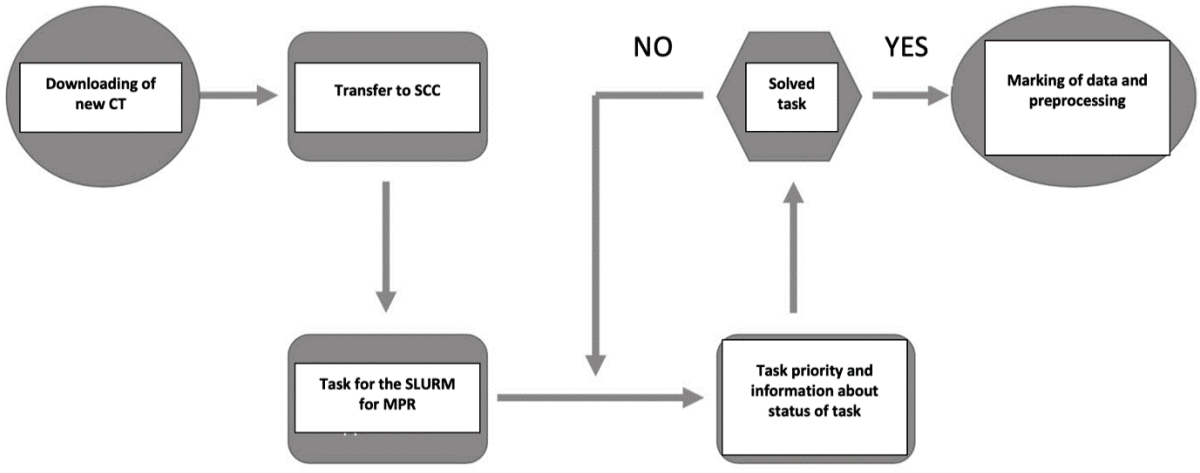


Figure 44 - Algorithm of primary data processing on the Tornado supercomputer

B. Web applications and services.

This subsystem contains services for platform users. It includes services for receiving, viewing, and processing data. To optimize the organization of all stages of

the data processing process, the MAIA processing system was implemented through a web application and improved. This tool allows the doctor to open, view images, label pathology to create training samples, annotate data according to the established class labels, send data to the global data warehouse via the AIzimov server. The improved MAIA program repeats well-known applications for viewing images in DICOM format for medical personnel. The program interface is shown in Figure 45. To mark pathology in the MPR application, the user can change the width of the window, increase or decrease the image and mark the image using rectangular areas. At the same time, information about the volume and average density of the selected area appears on the screen. Then the user can save the marked area with the node parameters according to class labels, comments, additional information. The list of all found formations is displayed at the bottom of the page in the form of a table with the ability to select and search. Using React with JavaScript and adaptive layout, the client application is adapted for use on mobile devices, that is, the doctor can use it from a tablet and a mobile phone.

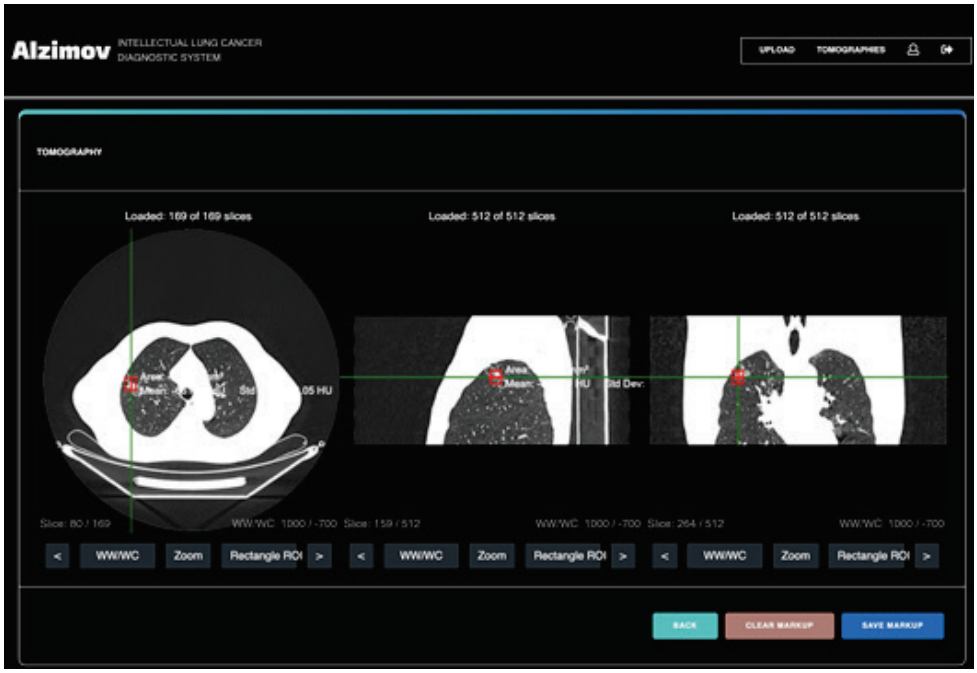


Figure 45 - Screenshot of the interface of the MAIA program implemented through the Dr. AIzimov web application

There is also a separate folder for trained models, each of which has the following metadata: on which dataset it was trained, on which dataset it was tested, and model quality parameters. This service provides intelligent diagnostics processes of LC.

Thus, the client application allows you to view CT scans, mark up pathology and request the result of the diagnosis of focal formations. To develop client applications, the JavaScript language, the React framework and the library for working with Cornerstone slices were used.

The organization of Dr. AIzimov system in the radiology department

This system is installed in the radiology department to provide the ability to work with a local copy of the data and upload new images to the main system. The first system has been installed in the St. Petersburg oncocenter. The architecture is shown in Figure 46.

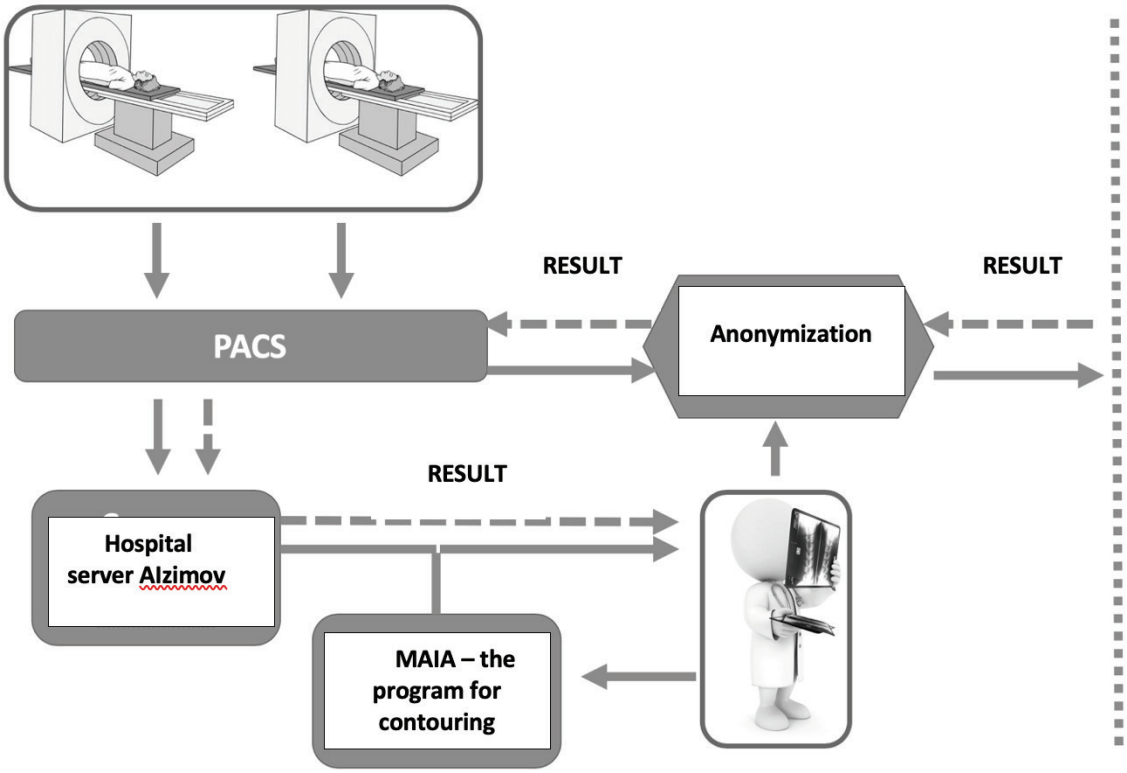


Figure 46 - Scheme of the architecture installed in the radiology department of St. Petersburg oncocenter

The architecture shown in Figure 46 is a prototype of systems that can be installed in any hospital. The platform is integrated with the hospital's PACS. The general algorithm of operation is given below:

1. Receiving CT from the PACS and saving it on the platform server installed in the perimeter of the oncocenter

2. Anonymization of the CT scan - removal of all personal data of the patient from the CT metadata. CT data with an assigned unique identifier is sent outside the perimeter of the medical facility without any information about the patient. Anonymized processing results are stored in the LIRA database (http://lira.neurotech.spbstu.ru).

3. Transfer of a CT scan via cloud storage to a server installed in the perimeter of SPbPU.

4. Starting the processing process on the computing systems of the SPbpPU supercomputer center.

5. Saving the processing results in the cloud storage.

6. Getting results on the server installed in the medical facility.

After transmitting the results of the treatment to the medical center, the doctor at his workplace can look at the results of the treatment, compare them with his own diagnosis and, if necessary, send the corrected results to the database of the cloud platform.

When a new CT scan is received from a CT scanner, it is automatically sent to the local Dr. AIzimov server. The server is designed to store intermediate data of the examined CT samples of patients before pathology verification, work on pathology marking, formation and storage of a training sample after marking and verification, for anonymization and sending data for ML.

To integrate several hospitals into a consortium of data providers and AIzimov users, the following types of collaboration is proposed:

1. Full integration for data providers (the option used in St.Petersburg oncocenter). This type of integration involves the full configuration of AIzimov services on the partner's side. It includes AIzimov server, synchronization with cloud storage,

MAIA software. It also includes full access to the web application. This setup is mainly required for an organization that collects and processes data for their further delivery to AIzimov datasets. The doctor works in the local infrastructure and sends ready-made data to the platform, as well as requests the results of the diagnostic algorithm when interpreting new images.

2. Remote work with data. This type of integration includes access to web applications and access to cloud storage for working with local copies of data. This type of setup is useful when the data provider organization is located in another region or country.

3. Remote work with computed tomography: launch of cancer diagnostics and testing. This type of integration is intended for use when only remote data testing is required. This allows you to run intelligent diagnostic processes on CT images and view the results. This only requires setting up new accounts and access restrictions in the web application.

5.2. Ensuring the protection of personal data

One of the tasks is to ensure security when using the AIzimov platform, algorithms and services. On the one hand, access to data sets should be limited, and on the other hand, there should be a way to quickly exchange data between different parties to simplify cooperation. The method of ensuring security and the structure of data storage in the cloud are shown in Figure 47.

The storage structure allows organizations to work independently on their own datasets that are closed to other consortium members. After the completion of work with CTs and anonymization, the data can be used to replenish the LIRA database in the public domain.

This approach allows any user to work with all the data, for example, for cross-checking annotated CT scans, for scientific archives, training programs for doctors, etc. (Muliukha, V., Lukashin, A., Utkin, L. 2020).

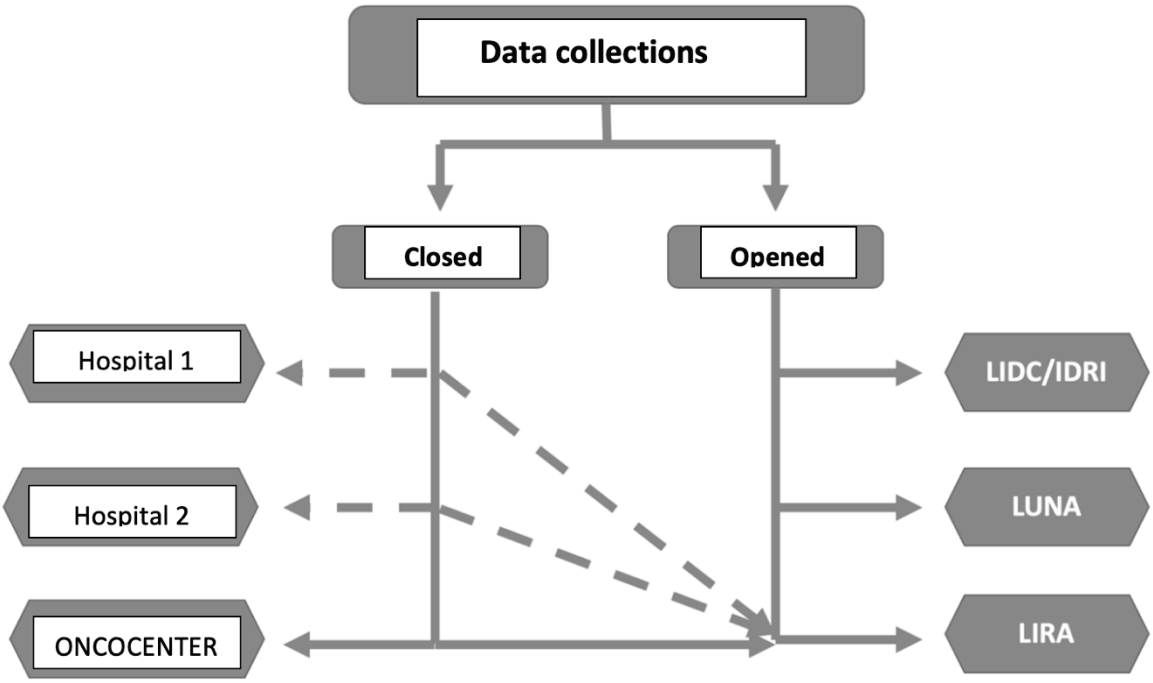


Figure 47 - AIzimov Cloud Storage structure

Medical data requires special attention. According to the current law, the data of patients of medical institutions are personal data and require relevant protection. With the development of intelligent diagnostic methods and the creation of public databases with patient images, anonymization becomes an extremely urgent task. The data on diagnostic results that are open to the public should be anonymized, that is, these data should not contain any information about the patient that can directly or indirectly identify him. Personal data includes the patient's full name, date of birth, place of residence, age, gender and other information contained in the personal documentation. The doctor has access to this information while within the hospital. At the same time, the release of such information outside the medical institution leads to a violation of current legislation and strict measures against legal entities and individuals who have allowed the disclosure of personal data. Therefore, the medical data sets to be published should be carefully anonymized and repeatedly checked. In CT or MRI images, which are represented by files in DICOM format, personal information may be contained in the files themselves. When forming the LIRA database, the information in DICOM files was deleted manually (by a doctor using the DICOMcleaner program) This method is

risky – when repeating a set of operations on a large number of files, you may inadvertently make a mistake or skip a file, which will lead to the publication of personal information. Therefore, the method of automatic anonymization is an addition to minimize the probability of error when building public databases. The general concept of anonymizing patient images is based on the following principles:

1. Manual anonymization within a medical institution.

2. Automatic anonymization when transferring data outside the hospital (Figure 46).

3. Checking data located in an open repository for the presence of personal data in them. It is carried out by scanning using a separate program with a frequency of at least as often as the database is replenished.

The above measures help to avoid undesirable situations and ensure compliance with the legislation in the field of personal data and are applicable in Russia, Europe and the USA.

CHAPTER 6. DEVELOPMENT OF AN INNOVATIVE STRATEGY FOR THE INTRODUCTION OF IADS INTO THE STRUCTURE OF THE RADIOLOGY DEPARTMENT

The material of this chapter is devoted to the analysis of IADS from the point of view of criteria of innovation. This material is included in the study because if there is a set of criteria that can define a particular scientific product as an innovation, its integration into practice seems more flexible.

The properties of the IAS product innovation consist in a significant improvement in technical characteristics, in the built-in software, in relevance for the user (doctor) and the consumer (patient). The method of providing diagnostic services using IADS as a product innovation is improved (speed, efficiency, trust). These qualities are achieved by such properties as the speed of decision-making, increasing accuracy by reducing the influence of the "human factor" on the result, increasing the degree of patient confidence. Since the quality of medical services directly depends on such concepts as timeliness, accuracy, safety, the improvement of the characteristics of the diagnosis of focal formations in the lungs with IADS is determined by the following properties: acceleration of the diagnostic process, reducing the influence of the "human factor" on the result, efficiency, saving resources, increasing of the patient confidence. As a product, IASD for focal lung formations is a decision support system for a radiologist has a novelty in terms of use in the absence of analogues.

The processing speed of the CT image using IADS is from 20 seconds (data received from the Tornado supercomputer) to 42 seconds (i5 processor with a frequency of 1.7 Hz). To measure the speed of decision-making by a doctor using timekeeping. The time was measured from the beginning of viewing CT scans to deciding about the presence/absence of pathology and type of pathology (which group of diseases it belongs to: benign education, malignant, inflammatory process, etc.). The decision-making time of six doctors with experience from 1 to 17 years was measured. The total number of measurements is 80. The time for uploading images to the workstation and for the description was exclude. The highest value of the decision-making time was

2760 seconds, the lowest - 20 seconds. The average decision-making time was 208 seconds, the median was 89 seconds. Figures 48 and 49 show the range of values of the decision-making time by doctors, demonstrating the so-called outliers.

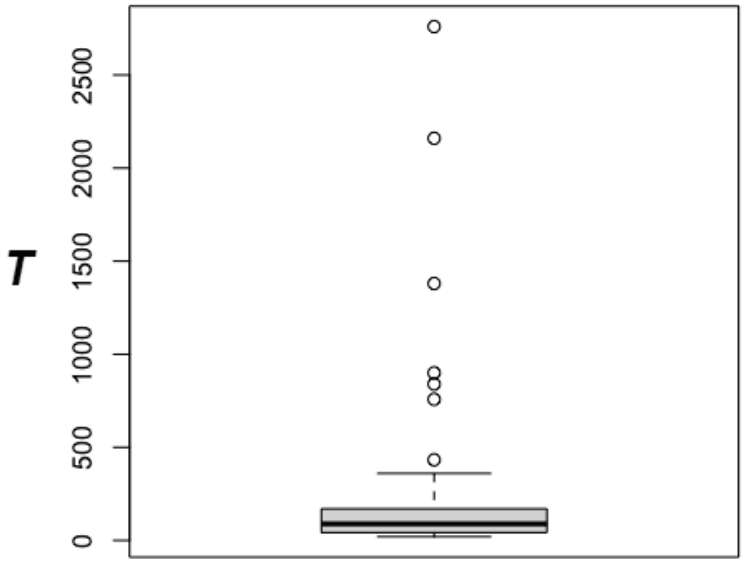


Figure 48 - A diagram showing the outliers of decision-making time by doctors

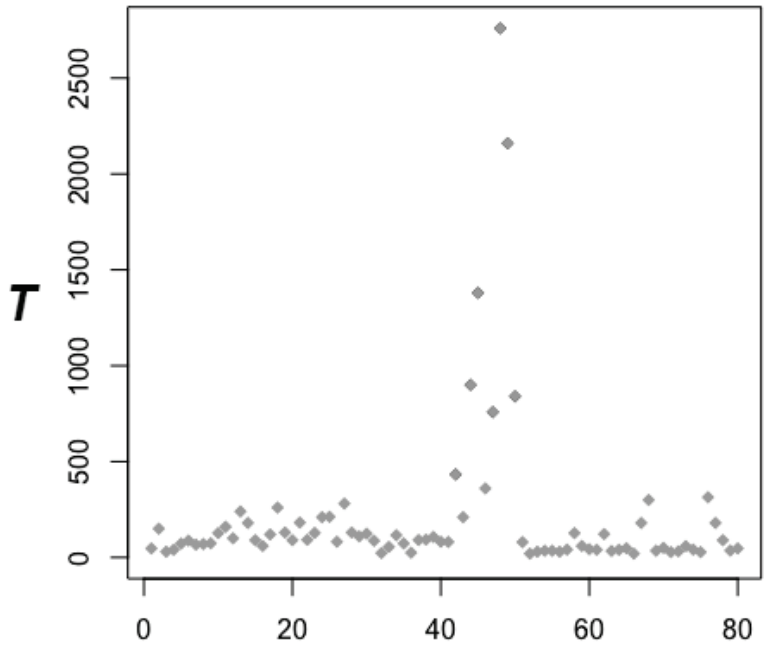


Figure 49 - Diagram of the decision-making time by six doctors, with graphically demonstrated outliers

Table 17 shows the values of the decision-making time by doctors with and without outliers.

Table 17 - Average values of doctors' diagnostic time with and without outliers

Indicator	Average value (s)	Lower value (s)	Aper value (s)
With outliers	207,6	113,2	301,8
Without outliers	101,0	83,1	118,9

As can be seen from the calculations in Table 17 and the diagrams in Figures 48, 49, the decision time about the presence and type of lung formations by doctors is not so great on average, but it has significant fluctuations, which indicates the influence of the "human factor" (fatigue, "difficulty to interpret", experience, temperament, etc.), and also demonstrates the instability of indicators. At the same time, the operation of the IADS depends only on the quality of the Internet connection and the computer power of the equipment, which the user has. In routine practice, in addition to the time spent on making a decision, the radiologist needs time to make a protocol. So, the time from the beginning of viewing the images to the end of the description process can increase to 1 hour or more. In addition, the time spent by a doctor on interpreting a series of scans of an oncological patient is 3-4 times longer than the time of the CT scanning. In the chapter devoted to the modernization of the radiology department organizational structure an approach to the descriptions of images using structured protocols is described. They can be used both in routine practice, providing complete information for clinicians, and as an electronic medical history material that the developers of the IADS can use to improve the system without additional processing. The structured description protocol is a convenient tool that reduces the time for data processing by a doctor.

Table 18 reflects a set of improved properties and IADS compared to traditional diagnostic services in terms of quality criteria of medical services.

Table 18 - Evaluation of the effectiveness of the use of IADS in accordance with the criteria for the quality of medical care

Quality criterion	IADS	Radiologist
1	2	3
Timeliness	The processing time of CT data on an i5 processor with a frequency of 1.7 Hz takes a maximum of 42 seconds	The average decision-making time of chest CT of an oncological patient is 208 seconds (3.5 minutes). Plus unregulated time for the protocol.
"Teamwork"	The second opinion with IADS is possible both as a primary analysis, with subsequent interpretation by a doctor, and as a check of the doctor's conclusion	The second opinion is absent
An education improovement	Training of the system based on many input data. The Doctor AIzimov system uses algorithms based on deep forests, which makes reproducibility of results. So, the doctor can know about the decision-making algorithm of the system and improve his knowledge	A limited number of specialists of the highest category, a lack of personnel in the regions, an imperfect system of postgraduate education, absence of analyzing diagnostic errors system.
Resources	Independence from the scanners available in the medical facility. Correction the throughput of the CT department	The throughput depends on the staffing table. The time for interpretation exceeds the time of the scanning by 3-4 times

Thus, this subsection shows that the use of IADS provides significant improvements in technical characteristics, in embedded software, in relevance to the user (doctor) and consumer (patient). The method of providing diagnostic services as a product innovation is more improved (speed, efficiency, trust). Based on the above, the IADs of focal lung formations presented in the study can be considered a product innovation, because its introduction into the medical specialized institution is new both in terms of properties and in terms of methods of use.

Quality of IADS as a process innovation means firstly, the novelty of creating approaches of a system, which is described in Chapter 2. Secondly, the novelty of the

methods of "delivery to the consumer" (patient) namely, the possibility of embedding IADS in the process of diagnostic services from the point of view of the quality management system. Full cycle of IADS creation from the beginning of development to the receipt of medical diagnostic services by the consumer (patient), innovative processes can be divided into two stages. The first one is a technology, equipment and software, the second is the processes of "delivery to the consumer", that is, the organization of a process approach in the radiology department for the most convenient integration of the IADS into the diagnostic procedure.

The first stage shows, that the processes underlying the algorithm of the presented IADS differ from existing world analogues in that they reflect a consistent analysis of pathology close to the logic of the doctor. Thus, the system is trained according to the sequential feature representation of the tumor, such as shape, internal and external structure. Histograms are constructed during image processing are used to reduce the dimension of the training data. To provide information about the shape of the detected object, the NeoChord method is used (described in detail in Chapter 2 of the dissertation study). This approach, as well as a way to reduce the dimensionality of the data by constructing a combination of histograms fed to the input of the classifier of an automated system for training. It contributes to the fact that the learning process of the system is simplified and accelerated.

The use of SNN is a new way of automated differential diagnosis of focal formations. Its main idea is to train two subnets combined at the output to compare two feature vectors in terms of their semantic proximity or difference. Semantic proximity (difference) refers to the belonging of a pair of formations to the same diagnosis (different diagnoses) (detailed description in Chapter 2).

Thus, at the development stage, the approximation of the proposed IADS architecture to the logic of a doctor is an improved way of producing a diagnostic service, since it uses new techniques for this.

From the point of view of "delivery to the consumer" (patient), taking into account the preservation and improvement of key effectiveness indicators, a method based on the process approach of the ISO9001 quality management system (QMS) is

proposed. According to the QMS process map, a diagnostic service, such as chest CT, can be represented as a sequential linear model (Figure 50). The whole diagnostic service is presented as a process, conditionally divided into three stages. each of them is a link in the process model, where the output of one process is the input of another one (Meldo A.A., 2018).

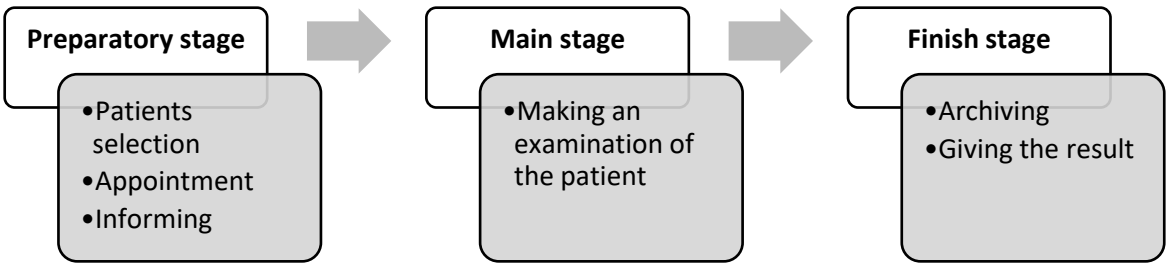


Figure 50 - Scheme of the process model of the diagnostic facility in accordance with the criteria of QMS

The linear model of diagnostic services in SMU allows you to identify key effectivity indicators for each of the chain links.

The doctor's work relates to the second and third stages. It is also presented in the form of a sequential linear model consisting of the analysis and interpretation of images and making of a conclusion and a protocol (Figure 51).

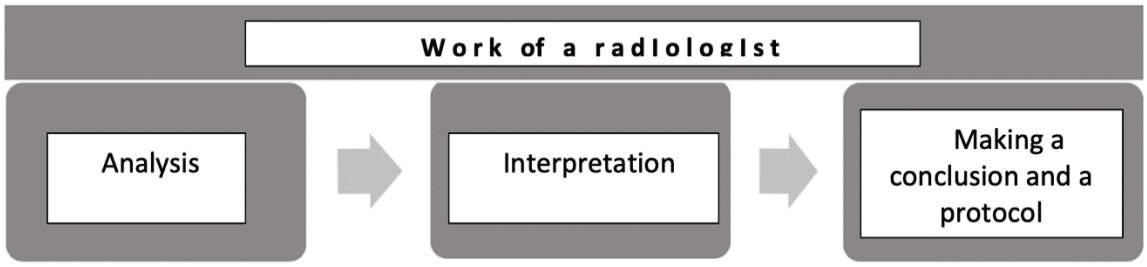


Figure 51 - Linear model of radiologist's activity in accordance with the QMS process model

Based on the diagrams in Figures 50, 51, it can be concluded that, with distributed responsibility at each stage of the workflow and control of the effectiveness of each link in the chain, the quality criteria defined of WHO programs to ensure the quality of medical care will be achievable. Thus, if embedding IADS into diagnostic services, it have to ensure the improvement of these indicators.

In this case, the stage of the process model that is associated with the doctor's activity have to be changed. It can be represented from the linear to the closed round cycle, which is built in accordance with the need for constant retraining of the IADS (Figure 52).

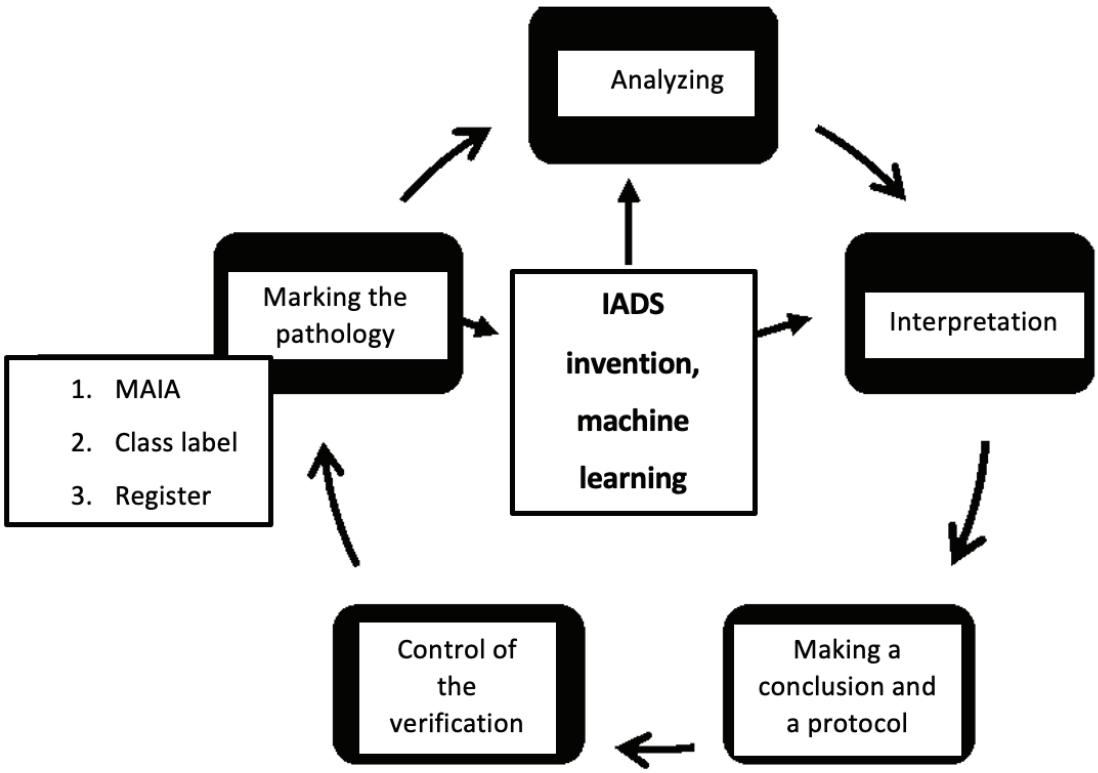


Figure 52 - The process model transformation of a radiologist activity in the conditions of creating an IADS (Meldo A.A., Utkin L.V. 2019)

As shown in Figure 52, in the conditions of the development of the IADS, the activity of a radiologist is transformed into a round cyclical process, which includes, in addition to the analysis and interpretation of images, control of pathology verification, assignment of class labels for ML, marking of pathology and the making of a database of the pathology. The formation of a hospital registry means coding taking into account those factors that can be used in the future for statistical processing of information, for example, using the year of the study in the case cipher can be useful in analyzing morbidity. The registry is an internal hospital resource that can also be used in training programs and scientific research.

Thus, the activity of a radiologist in the conditions of development, implementation and use of IAS should not be linear, finite process. This means the

following: a constantly updated database and an increase in the amount of information in the training sample of the IADS will make it possible to retrain the system to improve results; on the other hand, by tracking the results of verification and forming a database, the doctor gets additional experience, expand knowledge, especially in cases with atypical visualization patterns. This approach is a prerequisite for the restructuring of the department's activities and the transition to the scientific and practical orientation of radiologists.

It follows from the above that IADS satisfies the criteria of process innovation, because it is a set of new, significantly improved ways of implementing AI systems, as well as new ways of "delivering to the consumer" (patient).

IADS as an organizational innovation means the introduction of new organizational methods in the daily work of the radiology department, in the organization of workplaces and external relations (interdisciplinary interaction radiologist-clinician, radiologist–patient communication). They may also entail a complete reorganization of the work of the radiology department (Shikina I.B., Sorokina N.V., Vardosanidze S.L. 2006)

In the radiology department of St.Petersburg oncocenter changes were carried out during the development of the IASD and closed testing of the system, which contributed to the appearance of the interaction scheme "doctor + IASD". In this capacity, the radiologist has a new application of knowledge. Namely, the practice of knowledge codification, that is, the practice of constantly updating the database when each new case of the disease is detected. At the initial stage of using the system, the doctor at his workplace receives the data processed by the system and compares the result with his own interpretation of the pathology. The conclusion is made by the doctor. After morphological verification of the process, the doctor encodes the result, sends the images to the system for further training or to replenish the database, depending on whether the system correctly recognized the result before verification. The identified new cases were sent for further training of the system, which lead to its continuous improvement. This approach can also be used in the selection of educational material in such a way as to make it more accessible to staff. Thus, there will be simultaneous

"mutually beneficial" retraining of the intellectual system and advanced training of the radiologist (Figure 52). In addition, the work of the multidisciplinary team "doctor + data scientist + IASD" is involved in the process. The radiologist acquires a new status of "data specialist", managing diagnostic processes. It is likely that with the increase in the amount of digital information and the improvement of AI systems, the functional responsibilities of the radiologist and his professional skills will shift towards the "codification of knowledge", that is, the doctor will realize his potential at a new level, defining new tasks for AI. The main principles of the modernization of radiation diagnostics in the radiology department are the following:

1. Organization of research:

- anonymization of images (using the abbreviation and personal identification number (ID)) when conducting an examination;

- automatic data transportation to the PACS server;

- organization of the flow schedule in accordance with the pathology under study.

2. Organization of the information field for the patient:

- making changes to the informed voluntary agreement;

- making changes to the protocol of the medical report, with information about the use of the AI system;

- development of information materials for patients.

3. Organization of work processes of radiologists:

- correction to the regulations on the radiology department in accordance with the tasks of development, implementation, use of AI systems;

- correction the job description of the radiologist;

- organization of scientific and practical groups in accordance with the studied types of pathology and the development of appropriate IADS;

- development of structured protocols;

- installation of software for doctors to mark up and anonymize data;

- development of a standard operating procedure "CT examination in the framework of the development, implementation, use of IADS".

4. Organization of interaction "doctor + data scientist":

- organization and maintenance of a server for storing and processing data used for the development of IADS;

- organization and maintenance of an Internet platform and cloud storage for database generation;

- training of doctors in basic knowledge of ML, training of developers in the principles of obtaining images with the pathology under study and their interpretation.

Thus, the developed IADS can satisfied all the above positions on the way to improving the quality of diagnostic medical care, and, therefore, corresponds to the concept of organizational innovation.

It should be noted that the need for a diagnostic service using IADS may not only not be accepted, but also throw out at the first stage. A patient suffering from cancer is in a state of chronic stress, which can be aggravated by the complication of diagnostic procedures, at the same time, the effect of treatment depends on the volume and quality of the diagnostic study (Meldo A.A., Burovik I.A. 2015). To minimize psychological barriers on the part of consumers (patients), it is necessary to create an information field implemented through visual and audio communication channels. They are materials are information leaflets, media channels, lectures for patients, posts on the Internet. As a preparatory stage before the introduction of a new type of innovative diagnostic service, a survey method of a potential consumer (patients) was used as market testing. Patients were asked to get acquainted with information about the possibilities of IADS in the diagnosis of focal lung formations then fill out a questionnaire. The results of the survey are presented in Figure 53.

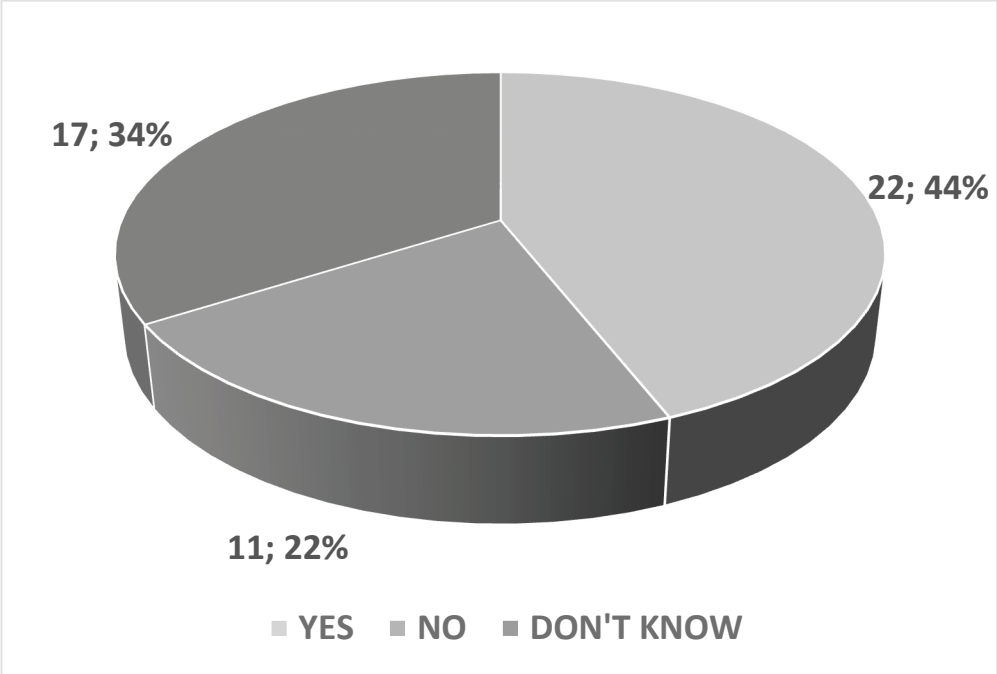


Figure 53 - Results of a patient survey "Do you think that using an artificial intelligence system as a second opinion is necessary to confirm the diagnosis made by a doctor?"

Due to the economic underdevelopment of the healthcare innovation market, it is obvious that its subjects should be reoriented to new levels of professional activity. It means, the design of providing medical diagnostic services should be changed both at the development stage and at the stages of implementation and use of IADS algorithms. At the same time, the operation of the finished IADS is assumed in three variants.

The first option implies the use of a ready-made completed product (IADS) without the replenishment of the database and the system's retraining. This approach is currently used when using some IASDs embedded in diagnostic equipment modalities. Its disadvantages are the inability to improve diagnostic results using AI algorithms, compliance with only one type of innovation (product), which implies certification of the product as a medical device.

The second variant implies the possibility of automatic retraining and IADS with replenishing the database. The function before training is laid by the developer in the AI algorithm.

The third variant of operation is based on continuous system retraining and software modernization to improve the quality of the system and increase the efficiency of its use. In this case, the developer is one of the participants in the design of the diagnostic service, the system has the criteria of all types of innovations and can be implemented not only as a product (medical device), but also as a modernized organizational process.

The modified and improved design of the service consists of the complementary functions of the radiologist and the data scientist, shown in Figure 54.

The design of the conclusion that will be formed when making a decision about a diagnosis by a doctor using IADS should imply two directions: the first is the result given to the patient, this conclusion contains a solution obtained through the collaboration "doctor + AI", without specifying the degrees of confidence of individual participants. The second is the result stored in the MIS and imported for further training of the system, contains the results of the decision of both the doctor and the IADS. This is necessary to simplify the further process of ongoing measures to improve the efficiency of the system.

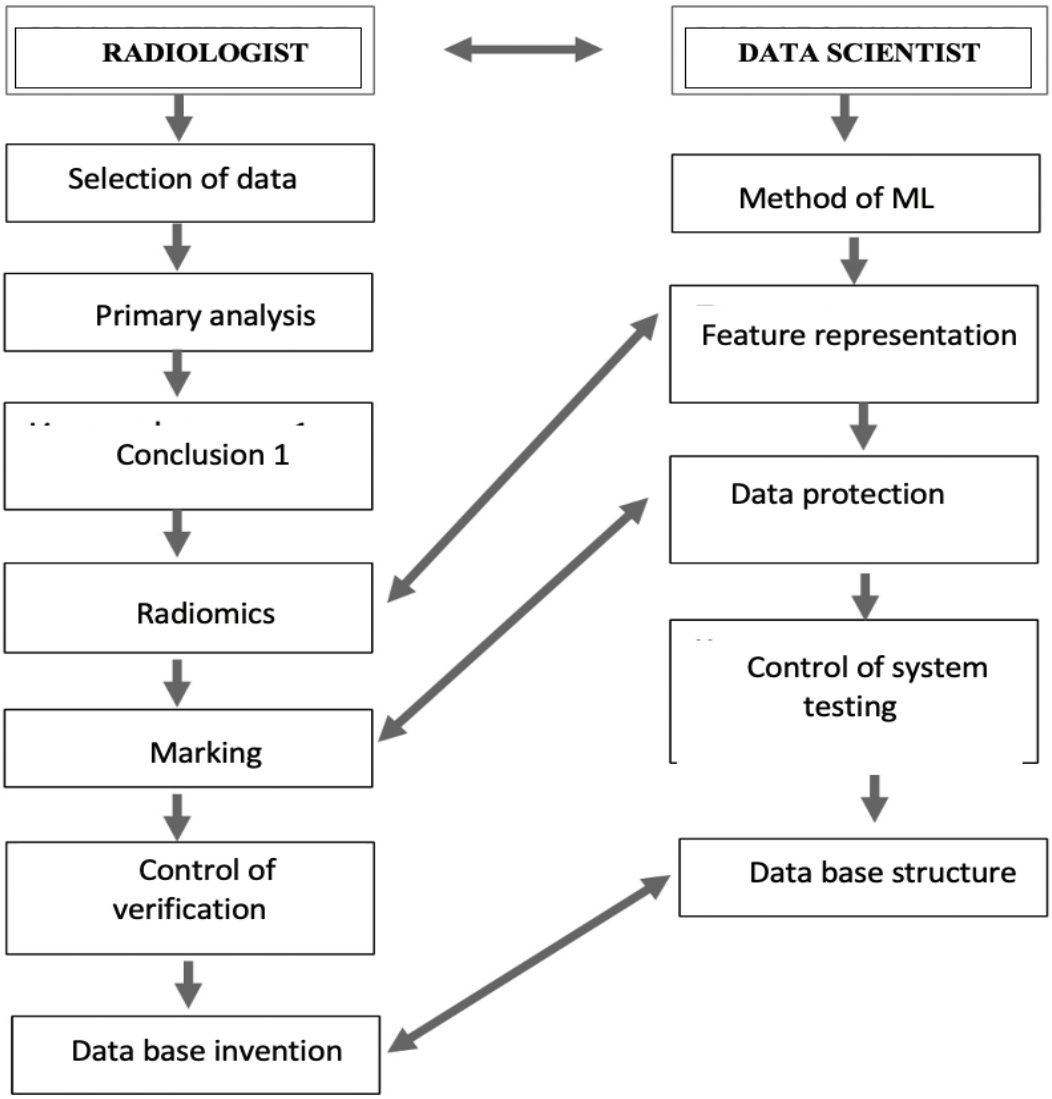


Figure 54 - Scheme of the design of the implementation of a medical diagnostic service using IADS, where the data scientist is a participant of the service

The capacity of the CT department depends on the staffing table, while during the scheduled work of the cabinet, interpretation time exceeds the examination time by 3-4 times. The use of IADS allows you to reduce the time for interpretation by using structured protocols, as well as through the participation of the AI algorithm. At the same time, there can be two strategies for using IADS: the first is when the doctor receives the system's decision, confirms or rejects it, and forms a protocol. In this case, the time spent on the chest CT service will be reduced by 2-4 times. The second strategy is similar to the one used at the stage of system development, that is, when the doctor analyzes the pictures himself, forms a primary opinion, then receives the opinion of the IADS, compares it with his own and forms a conclusion. In the second case, the

interpretation time can be reduced only by using a structured protocol by approximately 1/3. Accordingly, the number of services can be increased.

The peculiarity of the implementation of the IADS is that it has the characteristics of all categories of innovation.

A detailed consideration of the IADS as a universal innovation that combines the features of all types of innovations allows for more flexible consideration of legal issues of approval and certification of AI systems as a whole.

The introduction of the system as a product should be a confirmation of its orientation in the interests of the patient, which implies the development of the basics of "explainability", which means a clear statement in available sources of the basics, the goals of using AI, benefits for the patient, such as improving the quality of diagnostics and safety. Actions to inform patients about the new diagnostic structure are designed to eliminate the patient's distrust.

The introduction of the system as a process implies the definition and implementation of a new diagnostic algorithm for the work of a radiologist, who has new functional tasks that are associated with the codification of knowledge, obtaining "feedback" on the results of morphological verification of education in the lung.

The introduction of an AI system from the point of view of marketing innovation means that it is necessary to carry out measures to recalculate the norms of the load on the doctor and the throughput of the CT scanner, review the key indicators of the effectiveness of the radiology department.

Based on the above, the innovative strategy for the modernization of radiation diagnostics is based on the following principles:

1. Restructuring of the organization with the inclusion of an innovative component in it.

2. Reorganization of work processes: interdisciplinary interaction, development of consortia for the inventing of databases, development of the information field, expansion of functional responsibilities and knowledge of radiologists in the direction of "data specialist", coding of knowledge.

3. The innovation strategy should contain clear guidelines and time targets, be flexible, supported by organizational design and correlate with the overall corporate strategy.

4. The result of innovative changes should be focused on the needs of the consumer (patient).

5. The process of setting the goals of the innovation strategy transforms the strategic vision into the results to be pursued.

6. Innovation is both a cause and a consequence of the continuous improvement of diagnostic efficiency in general.

In the radiology department of the St. Petersburg Oncocenter the innovative strategy as a pilot project was as follows: experimental l positions for radiologists were identified in order to evaluate IADS as an organizational innovation according to the criteria of key effectivity indicators. An interdisciplinary interaction "doctor + data scientist" was established, which contributes to the improvement of the IADS system and its further training. At the same time, the responsibility for diagnostics was retained by the doctor, which does not contradict the regulatory documents. Training of radiologists in basic knowledge of the ML is being conducted. New approaches to codification of knowledge in the form of structured protocols and radiomic analysis of pathology are being developed.

The introduction of the IADS is aimed at meeting the needs of the patient, correlates with the general state and corporate strategy, does not contradict the general established design of the diagnostic process, has specific goals, is both the cause and consequence of the continuous improvement of the activities of the institution in general and the radiology department in particular.

CHAPTER 7. PROMISING DIRECTIONS FOR THE DEVELOPMENT OF INTELLIGENT AUTOMATED DIAGNOSTIC SYSTEMS

7.1. Explanatory intelligence

To increase confidence in automated decision-making, it is important to get answers to the questions why the model or diagnostic algorithm used offers a particular result, what distinctive features in the picture or the clinical characteristics of the patient were decisive when making the diagnosis. Or what symptoms give grounds to make a different diagnosis.

This section describes a new approach to explaining solutions obtained with the help of IADS, and its implementation in the form of an explanation algorithm. The main feature of the approach is that it provides explanations (brief descriptions of the revealed pathology) in the form of special sentences (phrases) in natural language. The algorithm consists of two parts. The first part is a standard local explanatory model, which is used to select important features from a special representation of the features of segmented objects in the lungs. The locality of the model is to explain the diagnosis of one particular patient. The second part is a model, the purpose of which is to combine the highlighted important features and transform them into "explanatory sentences" (phrases) in natural language. The second part performs the function of explaining the histograms obtained in the terminology of a doctor. At the stage of learning the algorithm, a special dictionary of simple phrases is used. Its modification is also proposed, which greatly simplifies some parts of the algorithm and reduces the task of explanation to a set of simple classifiers. Thus, the entire proposed EI model consists of two parts: the first is a standard model that uses selected important key features in the form of sparse histograms explaining or interpreting the solution as a set of these significant features. The second is a model that transforms these features into simple sentences (phrases) in natural language.

An improved version of the algorithm is the representation of these parts as a set of simple classifiers.

The general scheme of the classification subsystem with explainers at the training stage is shown in Figure 55.

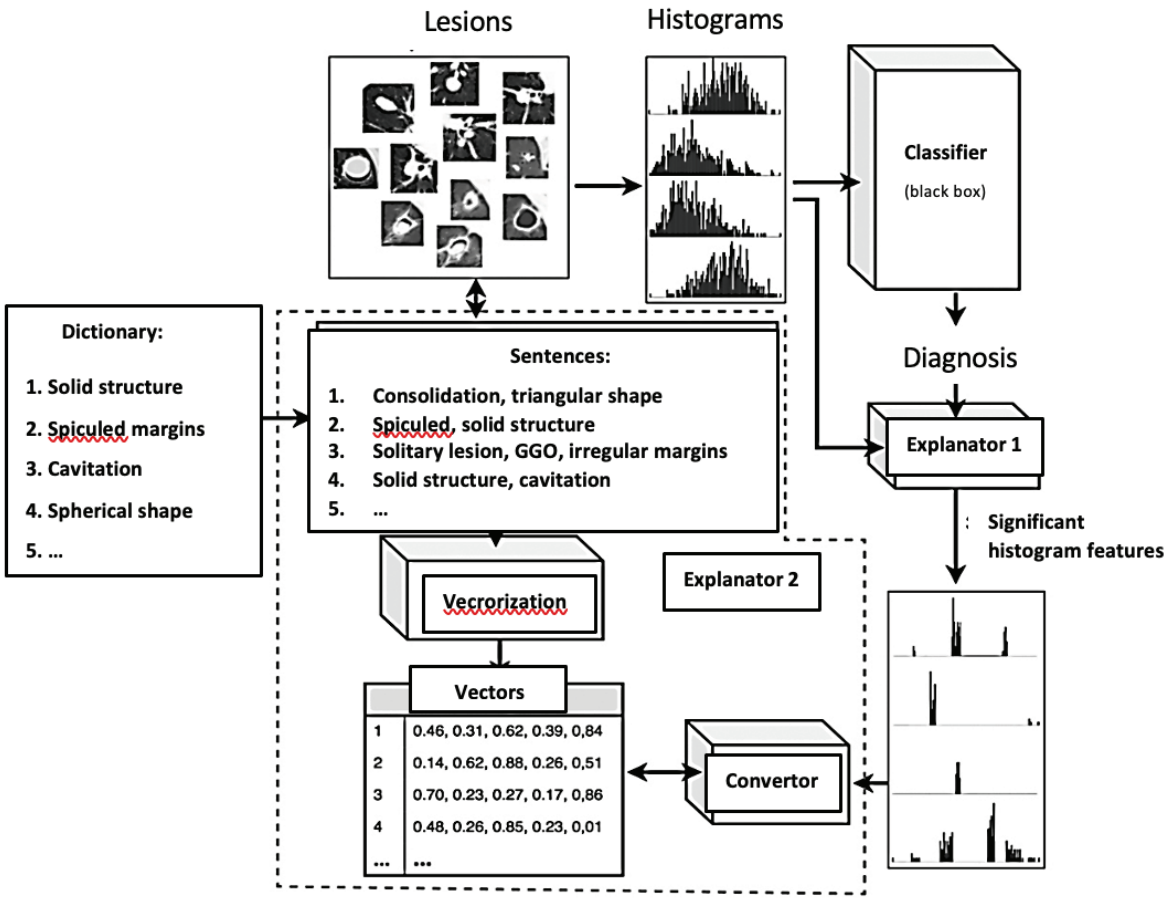


Figure 55 - Scheme of the explanatory intelligence algorithm training

It is assumed that the classifier is a trained "black box" that provides diagnosis of the disease and is trained on an existing dataset containing segmented tumor-suspicious objects in the lungs. In accordance with the method of representation of features of segmented 3D objects, each object is represented as a set of histograms, which can be considered as a data set for a classifier of small dimension compared to the original segmented objects. Therefore, the classifier is trained based on a set of data in the form of histograms. Explainer 1 is a local explanatory model that uses a set of histograms as a training dataset and classification results (diagnoses) according to selected features corresponding to each segmented formation. In addition, we consider an approach that is agnostic with respect to the "black box" model, that is, the details of the "black box" model are unknown, except for its inputs and corresponding outputs. Explanations are

obtained by applying an interpreting local model to each training example. The result of the explanation for each histogram is a set of important features presented as a "sparse" histogram or as K pairs of numbers, so that each pair consists of the number of an important feature in the original histogram and its value. The number of important features for each segmented object is limited by the value K, which can be considered as a model setting parameter. In other words, there are columns on the histogram that explain the diagnosis, that is, the parts of the histogram that are most significant in the solution. We limit them to the number K, and the rest are reset to zero, since they are not important. As a result, "sparse" histograms are obtained (For non-zero columns, the rest are zero). If Explainer 1 provides a linear combination of features with some coefficients (a histogram containing significant features and insignificant (zero) features), then objects with the highest coefficient values are selected for processing by Explainer 2. That is, the result of the explanation is presented in the form of a simple vector of features, the non-zero elements of which correspond to important features, or in the form of a "sparse" histogram.

Explainer 2 can be considered as several procedures that are aimed at converting the results of Explainer 1 into natural language sentences describing important features of segmented formations from the point of view of the claimed diagnosis. To achieve the above goal, Explainer 2 contains a converter in the form of a neural network that converts a set of pairs of important features or "sparse" histograms into sentences. Поэтому для обучения преобразователя необходимо представить предложения в виде числовых векторов. Это можно сделать с помощью словаря фраз и допустимых предложений, составленных из этих фраз. Лексика формируется врачом и содержит простые фразы, описывающие основные признаки образований в легких. Therefore, to train the converter, it is necessary to present proposals in the form of numerical vectors. This can be done using a dictionary of phrases and valid sentences made up of these phrases. The vocabulary is formed by a doctor and contains simple phrases describing the main signs of formations in the lungs. Examples of phrases correspond to modern classifications and accepted international terminology: "a single focus on the type of "ground glass opacity" less than 6 mm", "a

single solid focus", "spherical (oval) shape", "cavitation", "necrosis", "homogeneous structure", "contour uneven", "contour fuzzy", "contour spiculed", etc.

The next step is to create a set of all valid sentences from simple phrases in the dictionary. This is also done by a doctor. The images from the LIRA database were supplemented with short phrases characterizing the identified formations.

During the modernization of the radiologists activity in the radiology department, formalized structured protocol for describing pathology in the lungs was constructed. It used in the current work. This contributes to the successful export of medical data to developers without additional processing. The structured protocol was created in the MIS, it is possible to export data in the form of key phrases in natural language, which are translated into numerical codes and used to train the algorithm without additional information processing. A screenshot of the structured protocol from the MIS is shown in Figure 56. The transition from the classical description to structured protocols allows you to encode medical data, save time, they are uniform and meet the standards accepted in the medical community. A protocol is printed that has all the necessary information for the clinician, but in a concise simplified style.

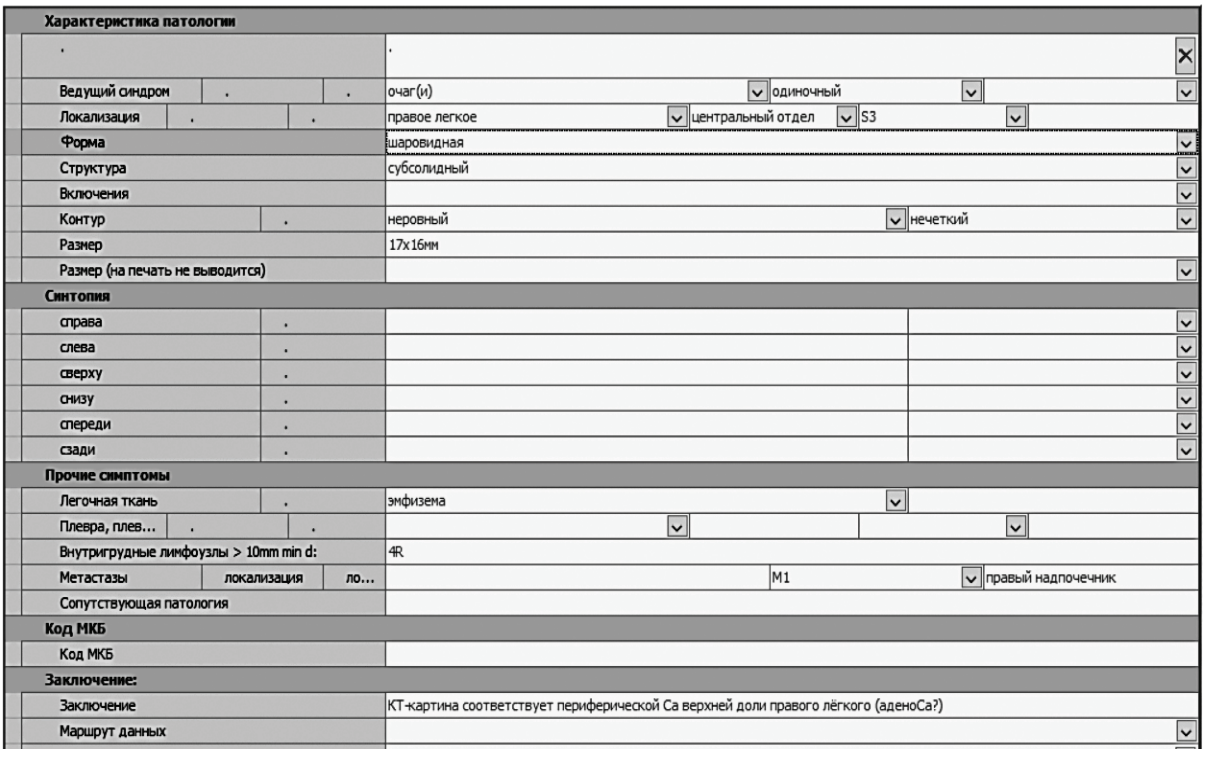


Figure 56 - Screenshot of the page in the MIS, showing the model of filling in the structured protocol

Thus, each example is accompanied by a set of simple terms that briefly describe it. Then a simple code is assigned to each sentence in the set of sentences. However, simple coding does not take into account the semantic load of sentences. Semantic similarity and difference of a pair of sentences can be determined by their relation to the same pathology or different diseases. In addition, the problem may be that CT images of various diseases may show a similar pattern. Thus, another way to account for the semantic meaning of codes is to create a pairwise comparison matrix that provides weights for all pairs of sentences (phrases) that determine the similarity or dissimilarity between them. In one case, the weight is 0 if the values are semantically different, otherwise the weight is 1.

Thus, sentences are represented as vectors of numerical features of data with a lower dimension and a certain semantic relation (similarity or difference) between them in such a way that the Euclidean distance between two vectors corresponding to similar sentences is as small as possible and vice versa.

Having examples of sentences and corresponding sets of important features in the form of histograms, the converter as a standard neural network can be trained in such a way that its input vector is a vector of important features in the form of a "sparse" histogram, and the output vector is the corresponding sentence (phrase).

The testing phase is performed in the same way as the training. The general scheme of this stage is shown in Figure 57.

For a new patient, the corresponding segmented object is also presented as a histogram, which is subject to classification. The classification results and the histogram are fed into Explainer 1, which produces K important features in the form of "sparse" histograms characterizing lung formation. The vector of important features is transformed into sentences (phrases). Next, the obtained feature vector is compared with all the vectors of the presented features using the Euclidean distance. The value of the nearest vector indicates a sentence (phrase) explaining the result of the classification of the first stage.

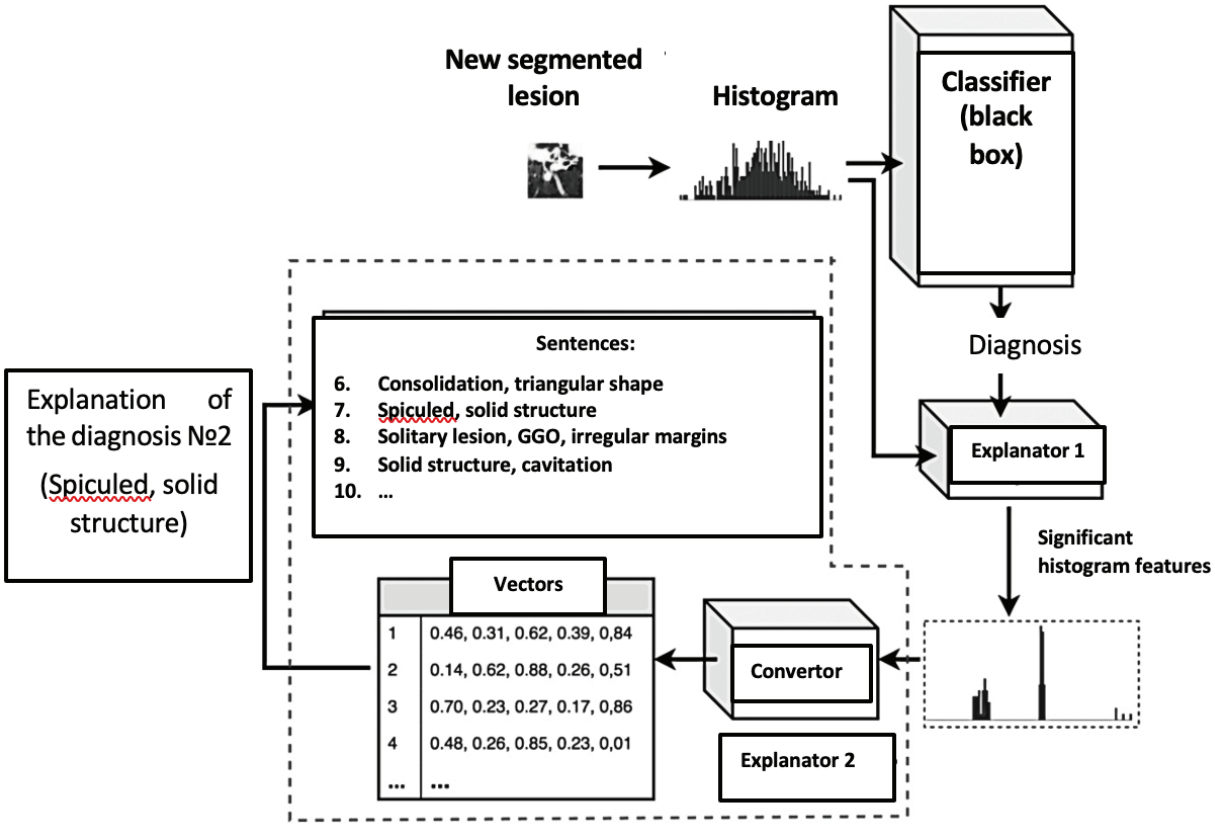


Figure 57 - Diagram of the testing stage of the explanatory intelligence algorithm

The approach described above and the corresponding algorithm have two important drawbacks. First, we need to have a set of sentences that fully describe all diagnoses. In practice, this set may be incomplete. In addition, each separately selected sentence from a set of phrases cannot independently explain a particular diagnosis, since it is not always obvious which attribute is more important for the diagnosis of "malignant formation". The selected sentences from the set can mask the most important features, which just explain the diagnosis. The proposed algorithm does not allow us to single out the most important sentences from the complex of phrases. In addition, experiments have shown that the converter is often retrained due to the small available data set for training and a large number of valid sentences. This is the second disadvantage of the algorithm.

Therefore, a way to improve the algorithm is proposed, with the addition of its Explainer 2, which leads to a simple and accurate solution. In fact, we get a completely new original explanation algorithm that does not use a set of sentences, their vector representation and converter.

Let's divide the set of simple phrases from the set (dictionary) into n disjoint subsets *s*1…*sn*. Each subset contains simple phrases related to a single concept, for example, structure, shape, contour. A subset corresponding to the concept of "contour", for example, may include the phrases: "the contour is smooth", "the contour is uneven", etc. It is important that only one element (phrase) corresponding to a specific diagnosis can be selected from each subset. The main idea of the improvement is that there is a subset of "sparse" histograms that corresponds to one of the simple phrases from a subset of phrases, for example, the phrase "contour fuzzy". This means that this subset of "sparse" histograms belongs to the same class called "fuzzy contour". Another type of histograms belongs to another class, for example, called "spherical (oval) shape". Thus, each phrase can be treated as a class or a class label. Therefore, we can build a classifier that will determine the histogram classes corresponding to phrases from the same subset. It is important to consider the case when the histogram does not belong to any class (phrase) from a subset of phrases. In this case, we will introduce an empty or dummy class. It is proposed to construct n classifiers, one for each subset, in such a way that the input data of all classifiers is a "sparse" histogram of important features obtained at the output of Explainer 1, and the output data is a class that is determined by one of the phrases from the subset. In other words, each "sparse" histogram can be classified into one of the classes (phrases) from the subset. Moreover, this histogram belongs to one of the classes, including the "empty" classes in all subsets. Let h1...hN - the set of all "sparse" histograms - such that each of them corresponds to some value of the pk class. Classes are denoted as 0; 1; 2; ...; ck, where ck is the number of phrases in the kth. We introduce an empty class 0 to consider cases when there are no phrases from the subset that correspond to the histogram. This is a very important introduction – to avoid the case when a class is not detected, an empty class is introduced. Thus, we have several (n) classifiers in the form of functions fk: {h1; ...hN} □ {0; 1; 2; ... ck}, k = 1; ...; n, which can be implemented, for example, using a neural network. It is important to note that the training set for each classifier consists of all histograms.

One of the conditions for the successful implementation of the algorithm is to assign to each segmented formation a set of simple phrases describing it. Phrases are the

basic concepts that characterize education when described by a doctor. The main criteria for the interpretation of a particular formation in the lung by a radiologist are the shape, structure, contour, presence of inclusions in the structure, and sometimes additional radiological symptoms, such as pleural traction, etc. The methodology of radiomic analysis of formations described in Chapter 4 is based on the presentation of signs according to the criteria of shape, internal and external structure, according to this concept, a "dictionary" of terms denoting key signs of education in the lung when described by a doctor for the formulation of output data for classification has been compiled (Table 19).

At the testing stage, the "sparse" histogram of important features obtained at the output of Explainer 1 was subject to classification using all classifiers, according to all feature vectors, which are groups of parameters (subsets of phrases). A certain number of phrases, in accordance with the classification results, are combined into a sentence that can be considered as an explanation of the interpreted formation. If the classification result is 0, then the explanatory sentence does not contain elements from the corresponding subset. In addition, within the framework of this approach, the probability distributions of classes (phrases) for each classifier are also known. Therefore, a threshold for selecting important phrases can be introduced. If the threshold value is greater than the highest probability of the class, then the corresponding phrase was included in the explanatory diagnostic sentence. The threshold was considered as a setting parameter of the entire explanation system.

The scheme of Explanator 2 is shown in Figure 58. It can be seen from it that subsets of simple phrases are constructed from vocabulary (subset 1, subset 2, ..., subset n = 6). Classifiers 1, 2, ..., n = 6 are trained using a set of histograms and corresponding phrases. Class labels are the corresponding phrases in subsets. For the example shown in Figure 57, at the testing stage we get an explanation in the form of the second class (from subset 1 - syndrome), the first class (from subset 2 - form), the first class (from subset 3 - structure), the second class (from subset 6 – contour 2). The outputs of the other classifiers are zero classes, that is, the absence of phrases to describe or an insignificant probability of the most likely class.

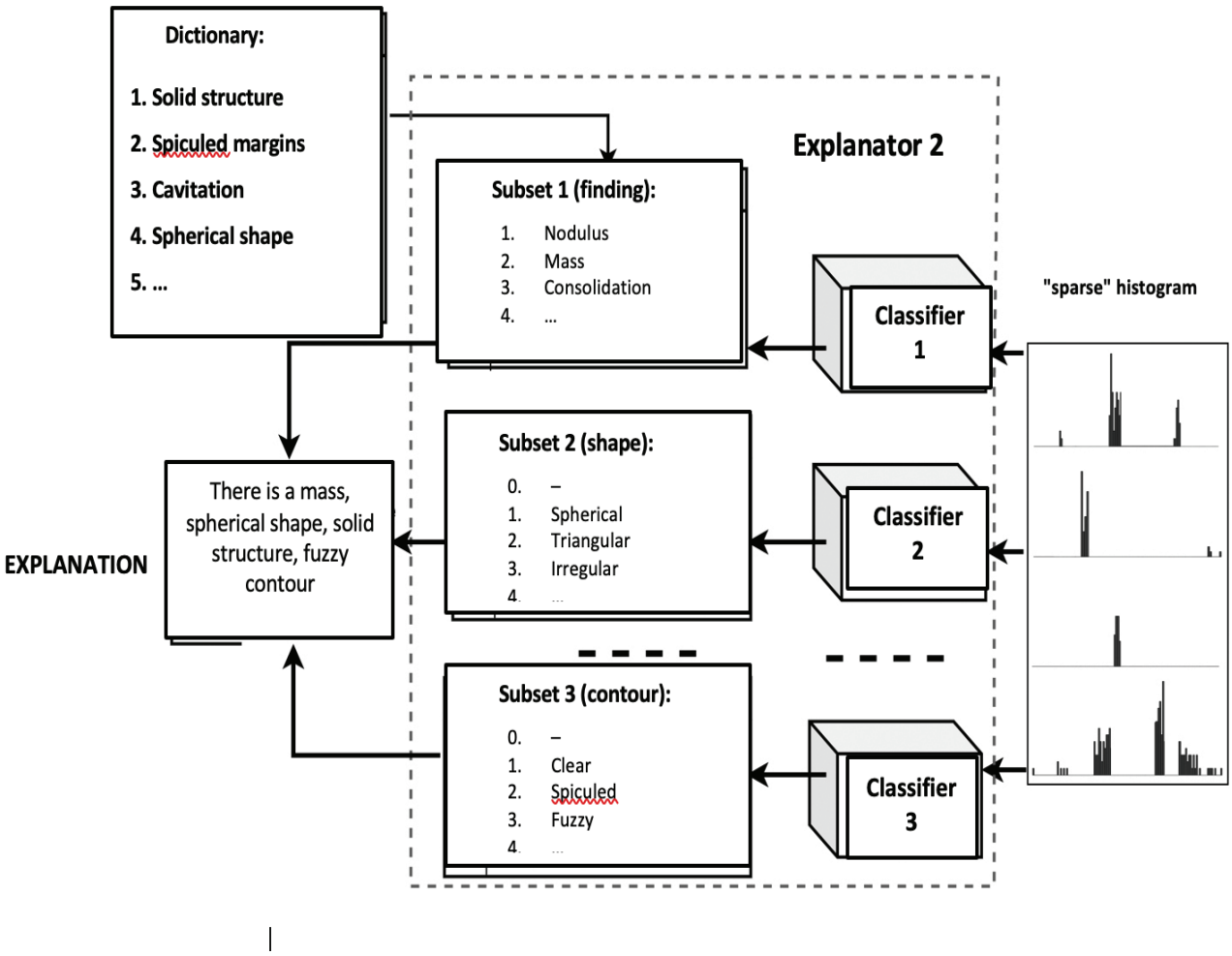


Figure 58 - Diagram of an improved model of the explanatory intelligence algorithm

Table 19 - Examples of simple phrases describing focal lung formation, for training and testing of the EI system

1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
		узловое образование/mass
		консолидация/consolidation
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
		треугольная/triangular
		неправильная/irregular
3	Структура/structure	солидная/solid
		частично солидная/subsolid
		матовое стекло/GGO
4	Включения/inclusions	кальций/calcium
		некроз/necrosis
		воздушная полость/air cavity
		жир/fat
		воздушная бронхограмма/air bronchogram
		гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	ровный/smooth
		неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	четкий/clear
		нечеткий/unclear
		спикулообразный/spiculed

Table 18 shows that all phrases describing education in the lung are divided into 6 classes: leading syndrome, form, structure, inclusion, contour 1, contour 2. The number of phrases in subsets can be different, while there are 6 classifiers for teaching, respectively, the number of classes plus an empty class.

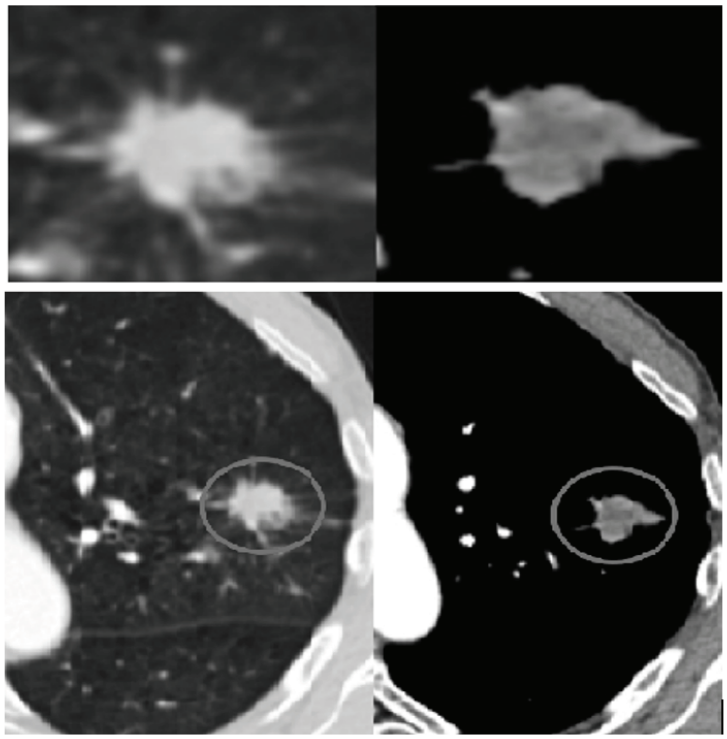
The "black box" classifier is implemented using two different channels, so that each channel is a separate classifier. The input data for the channels are histograms consisting of five parts. The first part is based on chord lengths and characterizes the shape of the formation, has 20 histogram columns. The second part, which characterizes the internal structure of the tumor, consists of 40 columns. The third part, which characterizes the shape and is based on the lengths of the outer chords, has 10 columns.

The fourth part, which characterizes the perifocal lung tissue, has 20 columns. Finally, the fifth part of the input data, which takes into account changes in X-ray density taking into account the central-peripheral gradient inside the tumor, consists of 10 columns. In total, each histogram is represented by 100 columns. The first channel is based on a cascade of random forests called a deep forest for histogram classification. In fact, the first channel contains four different classes, which correspond to four subsets of suspicious objects, determined by their size (less than or more than 200 voxels) and its location (isolated and subpleural or adjacent to the vessels). In fact, all classifiers are identical, but they are trained on four different subsets. The second channel is an ensemble of 50 fully connected triplet neural networks. The final probabilities of the entire two-channel classification system are calculated by weighted averaging of channel probabilities, where weights are determined based on the accuracy of each channel (Utkin, L.V., Konstantinov A.V.,Chukanov V.S. 2019).

The latest implementation of Explainer 1 uses a combination of perturbation methods and the prototype method. The perturbation method is a method in which a slight change in any parameter is made and the change in the output result is analyzed, in our case, the changes relate to the histogram columns. Those columns that, when their size changed, gave a change in the diagnosis at the output, and are the defining important features in the subset classes. The prototype method is a method in which an "average value" (prototype) is determined for each diagnosis. The results that are closest to the prototype are significant.

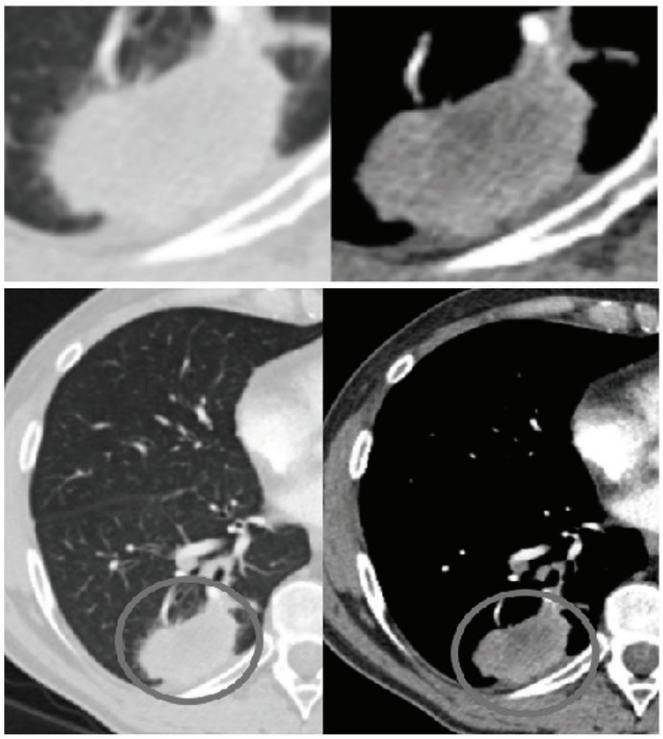
Classifiers 1-6 of Explainer 2 are implemented using a random forest consisting of 500 decision trees. The output of a random forest is the probability distribution of classes (phrases).

Let's look at some examples of explaining the results of IASD. Figures 59 and 60 show two cases of peripheral RL and the results of the explanation in the form of phrases obtained in the form of classes of 6 classifiers.



	Подмножество / subset	Классы (фразы)/classes (phrases)
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	спикулообразный/spiculed

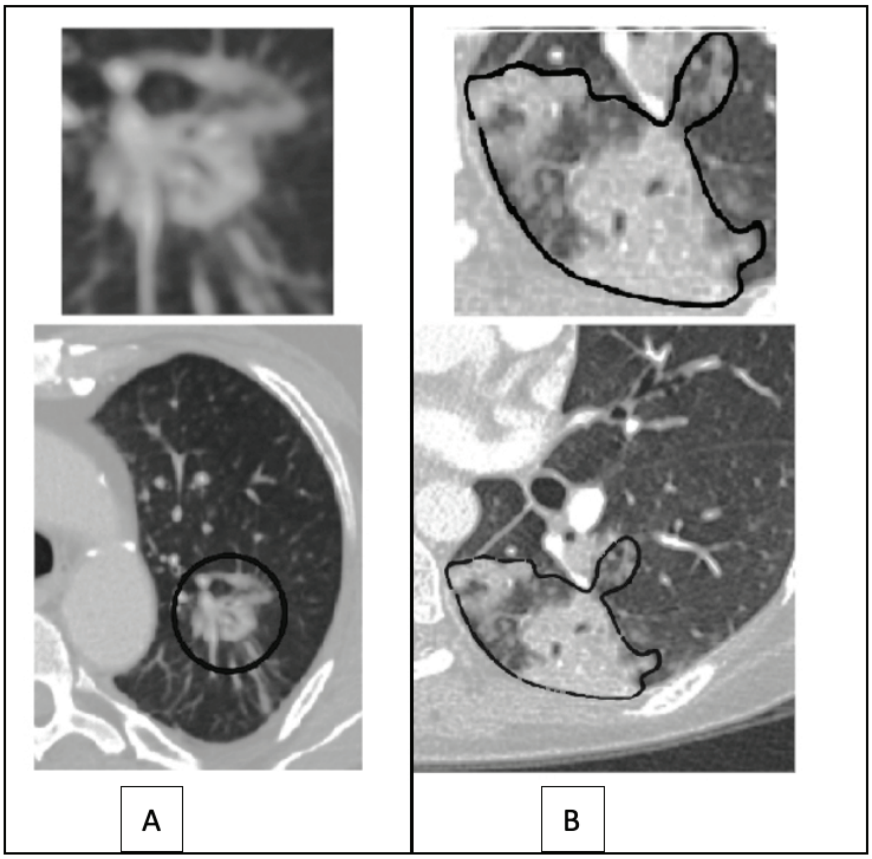
Figure 59 - An example of LC and the results of an explanation using the EI algorithm (Meldo, A., Utkin, L., Kovalev, M. 2020)



	Подмножество / subset	Классы (фразы)/classes (phrases)
1	Ведущий синдром/находка/finding	узловое образование/mass
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	некроз/necrosis
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear

Figure 60 - An example of an explanation in the form of phrases of the results of automated diagnostics of LC

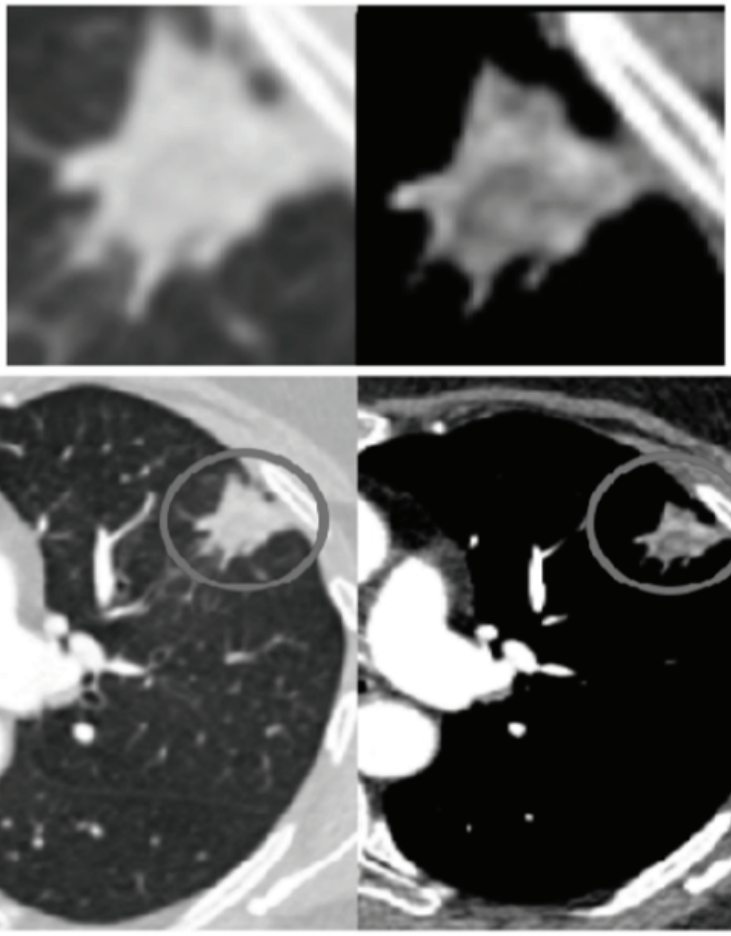
For explaining the results of automated diagnostics of other lung diseases from the differential diagnostic series with LC, the set of phrases in the training of the algorithm differed from the one used for LC. The results of explaining the changes on CT in patients with pneumonia are shown in Figure 61.



	Подмножество/ subset	Classes/phrases for case A	Classes/phrases for case B
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule	консолидация/consolidation
2	Форма/shape	неправильная/irregular	неправильная/irregular
3	Структура/structure	солидная/solid	частично солидная/subsolid
4	Включения/inclusions	воздушная бронхограмма/air bronchogram	воздушная бронхограмма/air bronchogram
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear	нечеткий/unclear

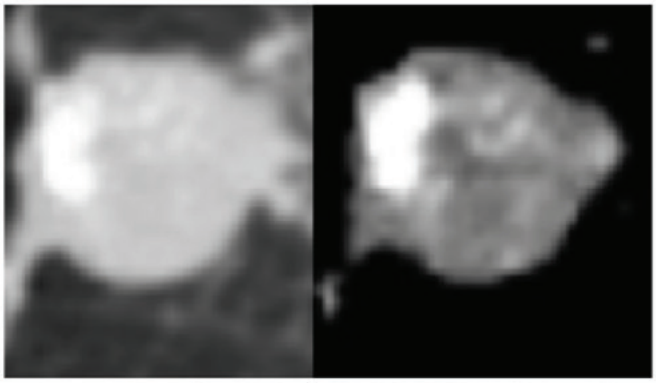
Figure 61 - Examples of explanations of the results of automated diagnosis of pneumonia (A and B)

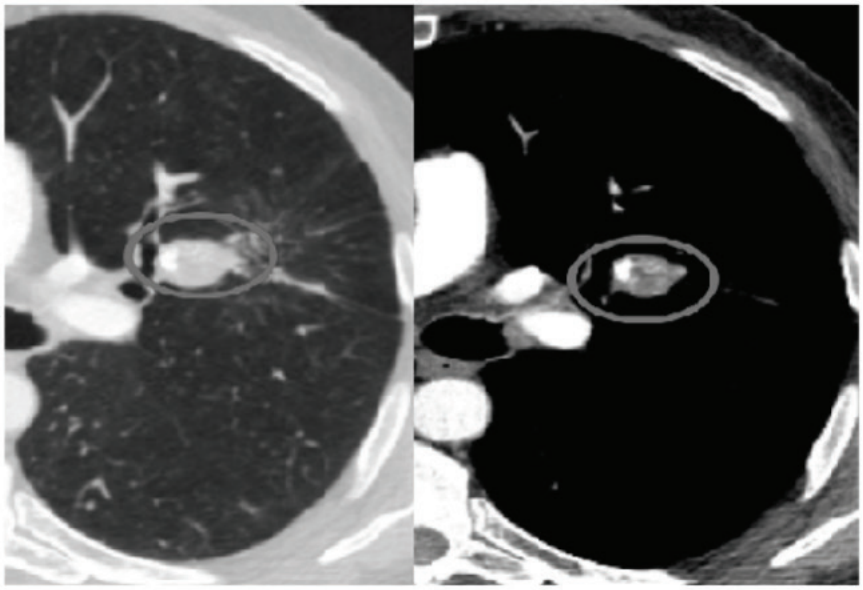
Figures 62 and 63 show examples of the explanation of the detected changes on CT in patients with pulmonary infarction and hamartoma.



	Подмножество/subset	Классы(фразы)/classes(phrases)
1	Ведущий синдром/находка/finding	консолидация/consolidation
2	Форма/shape	треугольная/triangular
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	гомогенная структура/homogenous
5	Контур1/Contour1	неровный/ruggled
6	Контур2/Contour2	нечеткий/unclear

Figure 62 - An example of an explanation of pathology in the lung using the EI algorithm (pulmonary infarction)





	Подмножество/subset	Классы(фразы)/classes(phrases)
1	Ведущий синдром/находка/finding	очаг/nodule
2	Форма/shape	сферическая/овальная/spherical/oval
3	Структура/structure	солидная/solid
4	Включения/inclusions	кальций/calcium
5	Контур1/Contour1	ровный/smooth
6	Контур2/Contour2	четкий/clear

Figure 63 - An example of explanation of the pathology in the lung using the EI algorithm (hamartoma)

Thus, this chapter shows an algorithm consisting of two subsystems of explanation, which are simple descriptions of the identified pathology using natural language. It was designed so that when using IADS, the user (doctor) could understand why one or another conclusion was obtained by IADS. Table 20 shows a comparison of AI and EI machine learning parameters.

Table 20 - Comparison of machine learning parameters of AI and EI algorithms

Parameters	AI	EI
Classes	LC (C34) Tuberculosis (A15) Benign lesion (D14.3) и т. д.	Leading syndrome Form Structure Inclusions Contour 1 Contour 2
Features	Shape Structure Perifocal lung tissue	1. Nodulus, mass, consolidation 2. Spherical, triangular, irregular 3. Solid, partially solid, GGO 4. Calcium, necrosis, cavitation, air bronchogram, fat 5. Smooth, uneven 6. Clear, fuzzy, spiculate
Feature representation	Histograms of chord	"Sparse" histograms

The chapter contains only theoretical results as an indicator that further developments of this topic will undoubtedly be continued. This is an important step that can significantly affect the prospects for the productivity IADS and it's use by the medical community. The development and research of various modifications of the algorithm is an important area of further research.

7.2. Accounting the additional information about the patient when using intelligent automated diagnostic systems and in predicting the course of the disease

The doctor makes a diagnosis in accordance with full information: clinical and radiological, anamnestic, etc., in other words, the doctor analyzes the patient as a whole, and not just the pictures. When interpreting CT scans of a patient with a focal lung lesions , the radiologist should take into account additional information that can help in making a decision about a particular pathology (Utkin, L.V., Kotov M.V., Chukanov V.S. 2020).

A clinical observation is presented below. Patient P., 78 years old, chest CT revealed heterogeneous changes in visualization: in the 6th segment, a focus with uneven contours adjacent to the interlobular pleura, in shape closer to spherical, with clear contours (Figure 64). Due to its small size, it does not have all the signs of invasive adenocarcinoma or squamous cell carcinoma. At the same time, this patient had changes in the type of "ground glass opacity" in the upper lobe of the right lung (Figure 65).

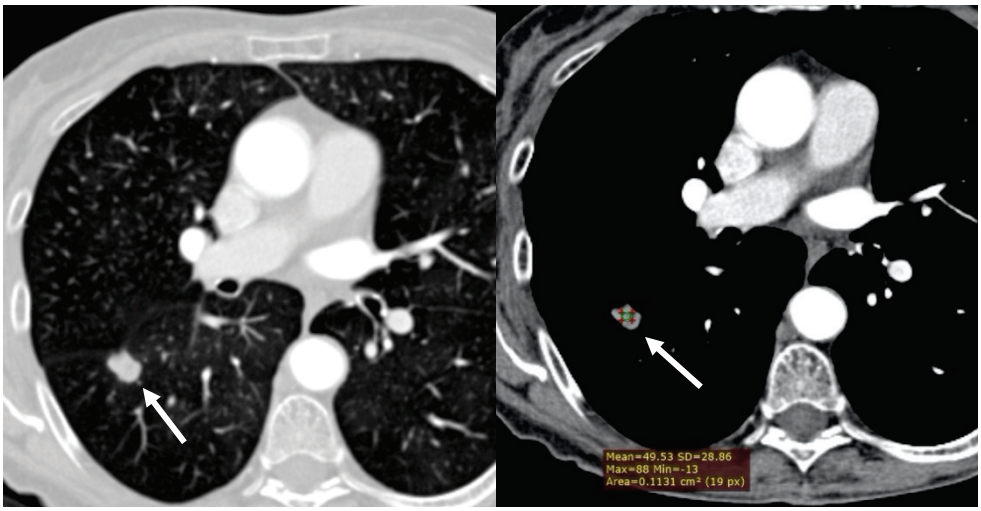


Figure 64 - CT scan of the chest of patient P., 78 years old. In the 6th segment of the right lung, the focus is 12 × 8 mm (arrows), retracting the interlobular pleura, the average density is +49HU

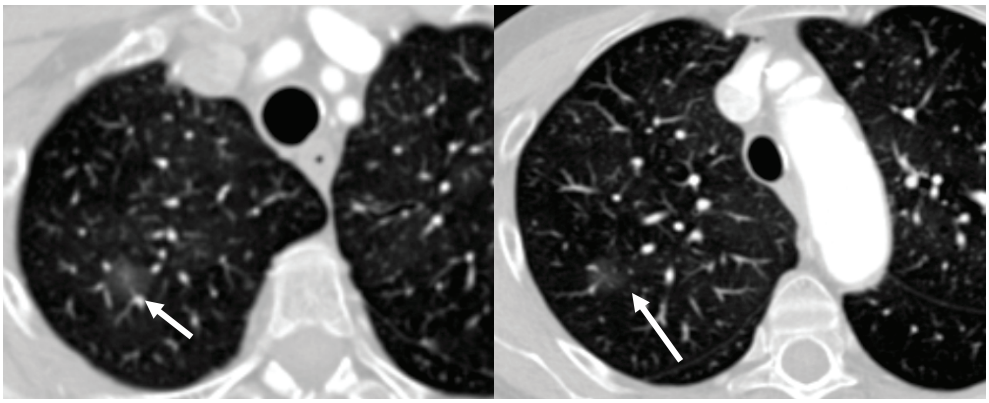
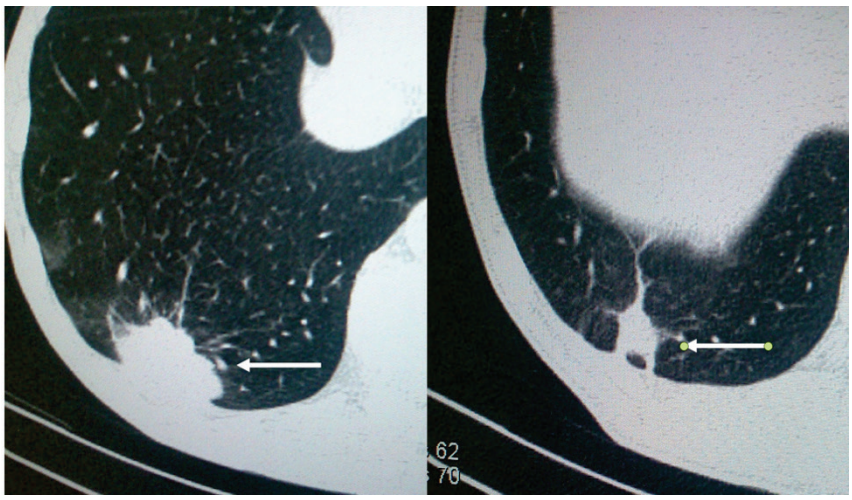


Figure 65 - CT scan of the same patient (A/c No. 868129): in the upper lobe of the right lung there are "ground glass opacities" which are less than 3 cm

Ground glass opacities can mean LC (preinvasive adenocarcinoma with a creeping type of growth or carcinoma in situ), or inflammatory changes or hemorrhages. Clarifying data about the patient, such as: age 78, frequent "colds" with a history of climate change, symptomlessness of the disease at the time of the study, smoking for

more than 20 years for 1 pack per day, allowed us to conclude that the formation in the 6th segment of the right lung is cancer, ground glass opacities are more likely benign (inflammatory changes). Additionally, PET-CT was done. The metabolic activity was noted in the lesion in the 6th segment and there was absent in other parts of the lungs. The patient underwent diagnostic thoracoscopy for biopsy from the 6th and 2nd segments of the right lung. The result of morphological examination: in the material from the 6th segment of the right lung - adenocarcinoma cells, in the material from the 2nd segment of the right lung - cells without atypia. Thus, the conclusion about the revealed pathology was correct based on a comprehensive analysis of clinical and radiological information.

Another example is a 56-year-old patient was sent for further examination with a preliminary diagnosis of LC. CT scans in the lower lobe of the right lung determine the formation with an uneven contour, the presence of long radial spicules (Figure 66A). Formally, these signs may correspond to adenocarcinoma. At the same time, the anamnesis of the disease was acute. It manifested with acute dagger pain in the right side, shortness of breath, in addition, the patient has thrombophlebitis of the right popliteal vein. Smoking was disowned. The primary symptoms resolved without treatment, however, during a routine examination on radiographs, a lesion was detected in the right lung. The clinical picture and anamnestic data contradict LC After 6 months, with a control CT, a partial regression of lesion is noted (Figure 66B). Thus, the overall clinical and radiological picture corresponds to a pulmonary embolism and infarction in the lower lobe of the right lung.



A B

Figure 66 - CT scan of a 56-year-old patient: A - axial projection, there is a formation in the lower lobe of the right lung, with an uneven spiculed contour; B - in a control study, a partial regression of changes is noted after 6 months

These examples demonstrate the need to take into account additional information about the patient when interpreting images. In order to accept additional data when making a decision by the system (anamnestic and clinical data about the patient, including the length and intensity of smoking (number of packs/years), etc.), a method based on Bayes' theorem is theoretically applicable. It shows how probability can change significantly after a certain number of events that have occurred. The essence of the Bayesian paradigm is that when a researcher finds new information, it provides a basis for measuring probabilities that are caused by related events. Applicable to the presented work, this approach makes it possible to improve the result of intelligent automated diagnostics when introducing new information about patients during system retraining (Utkin L.V., Ryabinin M.A. 2018).

Thus, in relation to IADS, the problem of how to use additional data about the patient, including age, gender, smoking, etc., in the form of new signs should be solved. The Bayesian modification procedure is as follows. First of all, the a priori probabilities that the analyzed neoplasm is malignant or benign were determined. These probabilities are nothing more than the combined output of three IADS channels, that is, the a priori probability of a malignant neoplasm X is $P_{рак}(X)$. Hence , the a priori probability of a benign lesion is defined as $P_{не\ рак}(X) = 1 - P_{рак}(X)$.

Next, we need to find conditional probabilities $P(x_i = a \mid Y)$, где $Y \in \{\text{LC, not LC}\}$, x_i – one of the additional features with an index i, $i = 1,...,m$. Conditional probability $P(x_i = a \mid Y = d)$ can be estimated using the generalized Laplace estimate in order to avoid a situation where there is no data for any feature and $\#x_i(d) = 0$, below (6):

$$P(x_i = a \mid Y = d) = \frac{\#x_i(a,d) + 1}{\#x(d) + s_i}. \quad (6)$$

where

$\#x_i(a,d)$ – the number of patients in the training sample from the class d, when *i*-th the feature has a value a;

$\#x(d)$ – total number of patients in the class d;

s_i – the number of possible values for x_i, that is, the number of values of the additional feature.

Next, we take, that d has only value 2, so there is only 2 classes {LC, not LC}. For example, if 100 patients have cancer and 80 of them smoke, then $s_i = 2$ (smoke, no smoke), $\#x_i(\text{smoke, LC}) = 80$, $\#x_i(\text{LC}) = 100$ (7):

$$P(x_i = \textit{курит} \mid Y = \textit{рак}) = \frac{80 + 1}{100 + 2}. \quad (7)$$

Having conditional probabilities $P(x_i = a \mid Y = d)$, the a priori probabilities of cancer and non-cancer for a new patient can be modified, and the corresponding a posteriori probabilities are calculated as follows (8):

$$\begin{aligned} P^*_{\textit{рак}}(X) &= P(Y = \textit{рак} \mid X) \\ &= C \cdot P_{\textit{рак}}(X) \cdot \prod_{i=1}^{m_{\textit{реал}}} P(x_i = a_i \mid Y = \textit{рак}). \end{aligned} \quad (8)$$

The a posteriori probability of non-cancer is determined similarly (9):

$$P^*_{\text{не рак}}(X) = P(Y = \text{не рак} \mid X) = C \cdot P_{\text{не рак}}(X) \cdot \prod_{i=1}^{m_{\text{реал}}} P(x_i = a_i \mid Y = \text{не рак}). \quad (9)$$

when

C – the proportionality coefficient, which is determined from $P^*_{\text{рак}}(X) + P^*_{\text{не рак}}(X) = 1$;

$m_{\text{реал}} \le m$ – the real number of known additional signs about the patient.

Introduction $m_{\text{реал}}$ follows from the fact that some additional information about the patient may be missing and this should be taken into account. Therefore, only those signs about the patient that are available are used. In particular, if there is no additional information about the patient at all, then $P^*_{\text{рак}}(X) = P_{\text{рак}}(X)$ и $P^*_{\text{не рак}}(X) = P_{\text{не рак}}(X)$, that is, the a priori and a posteriori probabilities coincide and are equal to the probabilities at the output of the three-channel system.

The Bayesian method allows to train the IADS in such a way as to use any additional data about the patient to make a decision about the diagnosis. The number of examples in the training sample may be small.

The theoretical information and calculations given in this subsection indicate that the prospect of development and improvement of the IADS is not limited only to creating the database and configuring the parameters of algorithms. Work on further developments in this area will undoubtedly continue. To do this, it is necessary to unite the medical community and developers into a single multidisciplinary team. To actualize the role of radiologists in this process, organizational solutions are needed to modernize digital medical records in general, namely, the transition to the codification of medical data. The preparation of data for the implementation of the learning process consists in processing patient medical histories and compiling a register of signs that hypothetically can influence certain events. The LC registry includes the following sections: general information about the patient, blood counts at the time of detection of the disease, treatment, course of the disease. Each section contains information that may directly or indirectly affect the outcome of the disease, life expectancy, etc. There are 71

indicators in total. A promising approach to collecting such time-consuming post-processing information is to develop a structured protocol in the MIS that would include all these parameters and could be imported and combined with radiation research data.

At the radiology department, it is implemented in the form of a formalized description protocol that can be used by the developer without additional post-processing of information.

RESUME

The development of automated decision-making tools in X-ray technology began in the 50s of the last century, the peak of the relevance of the search for new approaches to the processing of diagnostic information falls precisely at the beginning of the XXI century. It is associated with the rapid growth of the amount of digital data. Digitalization of diagnostic studies leads to an increase in the amount of processed and stored information about patients, which requires an increase of the processing speed by a doctor (Deborah R. 2001; Froz B.R. 2017, Morozov S.P. 2020). Currently, the basis of automation in the digital data processing, including medical data, is AI and its main part is ML. The most correct and reflecting the essence of the concept is the follows: AI is one of the directions of information technology, which is associated with the study and development of systems that model the capabilities of human intelligence, such as the ability to learn, logical reasoning, inference and decision-making (Utkin L.V. 2018). ML is a part of AI that studies methods for constructing algorithms, training the system on available data (for example, medical histories, X-ray and CT scans, photographs, etc.), which can later be an instrument for recognizing new data (new patients) or predicting the course of the disease. The points of application of AI in medicine are: evaluation of digital diagnostic information with analysis and output from it, improvement of image quality (reduction of noise effect with low-dose protocols), 3D modeling (Gusev A.V. 2017; Utkin L.V. 2018). The work presented for defense is devoted to the first of them, namely, the development, implementation and use of IADS of focal formations in the lungs, in particular peripheral LC. The choice of this pathology as a prototype and basis for the invention of further IADSs of oncological diseases is associated with the social significance of LC and its leading position in the structure of oncological morbidity in all countries of the world (Chissov V.I. 2015; Barchuk A.A. 2017; Karamova D.A. 2018).

Literature analysis has shown that increase in the number of publications on AI in medicine falls on 2018-2020, at the same time, there is not enough information in the domestic literature about the principles and methodology of construction AI systems,

the role of the medical community in the development of these systems, the integration of interdisciplinary interaction in the process of their creation and development.

Along with the development of AI systems, it is need to adapt the technical and software and work processes in the radiology department, because qualitative and quantitative changes in the diagnostic equipment are significantly ahead of the development of a new regulatory documents for the modernization of radiation diagnostics. The relevance of the current dissertation is also due to the fact that the development of AI in general and IADS in particular is the subject of strategic state programs. Thus, in accordance with the Strategy for the Development of the Information Society approved by Decree No. 203 of May 9, 2017 of the President of the Russian Federation, as well as the National Strategy for the Development of Artificial Intelligence for the period up to 2030 approved by Decree No. 490 of October 10, 2019, the development of AI in general and in medicine in particular is considered with national interests and priorities of political and economic orientation.

The design of the study is built in accordance with the stages of the creation of the IADS and its implementation. The first stage is the selection of data. A series of CT scans of the chest with a layer thickness of no more than 2.5 mm were used as the material. Data from low-dose scanning protocols were not used, the use or absence of contrast enhancement was not a limiting factor.

To train the system, the main data set was obtained from large open databases: LIDS-IDRI and LUNA-16, including 1018 and 888 CT images of lungs, respectively, in DICOM format (anonymized and uncompressed). Another block of training data is the generated and replenished LIRA database, created in the St.Petersburg oncocenter, which at the time of study submit has 550 CT of the chest.

At the stage of data selection, a pilot study was also performed on the analysis of lung cancer patterns to determine the principle of assigning class labels in the training sample. It consisted in the analysis of 120 CTs of patients with a suspected diagnosis LC by three radiologists . There have been subsequent verification of pathology. Conclusions about focal formations after morphological examination were made from the point of view of the typicality of the CT pattern of LC. Nodular (close to spherical)

shape, uneven, fuzzy contour, radial spicules, heterogeneous structure, presence of necrosis or cavitation, absence of calcinates in the structure, absence of perifocal foci were taken as typical CT patterns of LC.

The second stage of the research is machine learning. The sequence of ML for the IADS creation consisted in pre-processing of images, radiomics, classification. Preprocessing was based on automatic filtration and segmentation in such a way that the corresponding pixel values in the images were converted to Hounsfield unit values. Filtration involved the removal of tissues whose pixel values are outside the densitometric intervals for lung tissue. Segmentation was implemented based on the method of regional sprawl, which implies grouping neighboring voxels according to their intensity within a certain threshold. Pixels that are outside the specified threshold are masked. In addition to the standard processing algorithms described above, two neural networks were used: 3D UNet and 2 DU-Net.

Radionics as a digital representation of lesions signs visualized by a doctor for ML is presented in the study as a basis for training the system. The shape of the object, the internal structure and the external environment (perifocal lung tissue) were taken as the key signs characterizing the focal lung formation , in particular peripheral cancer. The radiomic analysis was constructed in accordance with the representation of the vectors of these features. The basis for the presentation of features according to the form criterion was the chord method (patent for invention of the Russian Federation No. 2668699, 2018). The method is based on the construction of a large number of segments (chords) connecting random pairs of points on the surface of a segmented formation. The purpose of the method is to obtain a quantitative expression of the shape of an object that has a smaller dimension compared to the image, which is implemented by constructing a histogram of chord lengths. Histograms of densities at randomly located points on each chord are a digital representation of a feature of the hearth structure. When constructing the density histogram, the central-peripheral gradient was taken into account, characterizing the heterogeneity of the structure of formations and possible inclusions (from calcinates to air cavities). Thus, the set of histograms was a new representation of the features of the hearth in a light form, structure, but smaller

dimension, which was used as an improvement in incoming data to optimize machine learning. Classification in ML is a set of methods that allow the system to make a conclusion about the diagnosis. In the works of A. Ben-Cohen, I. Diamant, E. Lang et al., W. Bulten, G. Litjens, binary classifiers based on convolutional neural networks were used. In the presented study, a three-channel classification architecture was used to make a decision about the patient's diagnosis. It consisted of a traditional algorithm based on a cascade of random forests called deep forests and two SNNs for pairs of objects. The three-channel classification architecture included SNN in the form of images and in the form of histograms. The idea of the SNN made it possible to consider the variability of the CT picture of focal formations in the lungs, in particular peripheral LC, as well as diseases similar with LC In the machine learning process, all possible pairs of samples from the training sample were used to compare two feature vectors in terms of their semantic proximity or difference. Semantic proximity (difference) refers to the belonging of a pair of formations to the same diagnosis (different diagnoses). This approach to ML assumes that when testing and operating the system, a new object subject to automated analysis is compared with all the examples from the database, and the conclusion is made based on finding the most semantically close sample.

The third stage of the study is testing. The following material was used as testing samples: group 1 - 1906 chest CTs from open databases; group 2 - 369 CT scans of the chest of patients examined for various diseases; group 3 - 156 chest CTs of patients with verified lung pathology. For validation of the system on the group 1, the cross-validation method was used. The idea of the method is that the data were divided into subgroups of training and testing samples 4:1. The first subgroup is for calculating the training parameters of the system, the second is the testing one, for determining the quality indicators of the classification of the system. The partitioning was carried out repeatedly in order to ensure the use of all data in both training and testing. In total, 22 cross-validation cycles were applied, the parameters were adjusted after each of them, until the best result was obtained.

To validation of the system on the material of group 2, a prospective material was used – 369 chest CTs of patients from the St. Petersburg Oncocenter who were

examined for various reasons. The results were compared with the analysis of these CTs by one radiologist (by the author of the thesis). The peculiarity of this testing was that the possible error of both the doctor and the IADS was taken into account. The purpose of this stage was not to compare the doctor and the IADS, but to show an improvement in the results of diagnosing focal lung formations using the AI system as an automated second opinion.

The purpose of testing IADS on the material of group 3 was to show the ability of the system to differential diagnosis of focal lung formations, in particular peripheral LC. The data of group 3 (156 CT scans with verified pathology from the LIRA database) were analyzed by five independent radiologists, the indicators of informativeness in relation to LC were compared with the results of IADS. The peculiarity of this testing was that the cases of group 3 were divided into subgroups with typical and atypical CT patterns in relation to LC. Comparison of the results by subgroups was carried out with the data obtained by radiologists with less than 5 years of experience, more than 5 years and all radiologists.

The diagnosis of LC implies not only the analysis of visual data, but also anamnestic, clinical, laboratory data (Gantsev Sh.Kh. 2018, Tyurin I.E. 2014). In order for the system to use additional data about the patient (such as smoking, etc.) when making a decision, a method based on the loss function, in particular the Bayes theorem, has been theoretically developed. The essence of the Bayesian paradigm is that when new information is introduced into the training sample, it provides changes the probabilities of some events, which is due to pathogenetic connections.

To test the statistical hypothesis about the difference between two dependent (paired) samples (about the presence of statistically significant differences), the Student's paired t-test was used, as well as the Mann–Whitney test.

All calculations were carried out on the basis of the supercomputer center "Polytechnic", Tornado cluster.

The final stage of the study is the implementation of the IADS. It consisted of developing the concept of using a network platform as a basis for using the system; transforming the processes of the activities of radiologists of a specialized institution in

the conditions of creating and testing IADS of focal formations in the lungs; as well as in the analysis of IADS in terms of criteria of innovation to assess the prospects for implementation. As a demonstration of improved properties and IADS as a product innovation, the speed of decision-making about pathology between the system and five doctors was compared. The speed of decision-making by doctors was analyzed using timekeeping. The speed of making a decision about the presence and type of pathology during the work shift was measured. In this experiment, doctors were not divided into subgroups depending on work experience. Only the average time parameter was used to assess the effect of fatigue (human factor) on the speed of decision-making.

The analyzed literature show that most AI algorithms designed for medical purposes are implemented as a product innovation (Zhukov E.A., Blinov D.S., Leontiev V.S. et al. 2020; Gusev A.V. 2017). This means that the created system is integrated into new models of equipment and functions inseparable from it. This approach allows to use the system only at the initial level of its informativeness, but excludes its further training and improvement of indicators of informativeness during use. The Russian Botkin AI project is implemented through cloud technologies, but this product is hosted on the Microsoft platform, which implies the possibility of restricting access to the system. We propose the concept of the introduction of IADS based on the network platform created by de novo, which allows it to be used independently of the models of equipment available in medical institutions, as well as to replenish training samples of medical data for continuous retraining of the system. This approach allows to consider the developed IADS of focal lung formations to the category of artificial intelligence systems, because it models the ability of human intelligence to relearning. The implementation model based on the network platform expands the IADS abilities because it allows to solve problems related to the introduction of new data into the training sample, as well as to ensure the protection of personal data. The general concept of anonymizing patient images is based on the following principles:

1. Manual anonymization within a medical institution.
2. Automatic anonymization when transferring data outside the hospital.

3. Checking the data placed in the open storage for the presence of personal data in them. It is carried out by scanning using a separate program with a frequency of at least as often as the database is replenished.

We found disadvantages of open databases, which can affect the accuracy of the results of the AI system. Basically, this is the absence of structuring (Han G. Liu X. 2015), systematization of class labels and examples alternative to the pathology under study (Litjens G., Torth R. 2014; Menze B.H. 2015; Xian M. 2018]. At the same time, there are collections of medical images containing comprehensive information for the implementation of effective IADS (Pereira S., Alves V., Silva C.A 2018). The presented thesis analyzes the variety of manifestations of peripheral LC on CT, as well as several examples of a similar CT picture of diseases from a differential diagnostic series.

The results of a pilot study of a retrospective group of patients (n = 120) examined for a presumptive diagnosis of LC showed that only 65% of LC had a typical CT picture, in 26% of cases CT images corresponded to several diseases, which required additional differential diagnostic criteria, in 9% of cases LC was extremely difficult to recognize by CT due to atypical picture. In connection with the above-described analysis of a retrospective group of patients, class labels for training the system were defined as follows: "typical lung cancer" (n = 354) – cases with typical LC patterns, that is, those whose preliminary conclusion coincides with three radiologists and histologically confirmed LC; "atypical lung cancer" (n = 36) - cases morphologically confirmed as LC, but not having typical LC patterns; "not cancer" (n = 160) – cases of formations that are not LC, the opinion of which coincides with at least two out of three radiologists and histologically confirmed the process that is not LC (benign formation, abscess, inflammatory process, tuberculosis, lymphoma, etc.). At the first stage of writing the work, such a division into subgroups with appropriate class labels was due to the small number of examples in the training sample, alternative LC. As the material in the database was replenished and the IADS was improved, the range of class labels was expanded in accordance with the ICD-10 disease codes (2016 version). The presented class labels are shown in Table 1.

Thus, the structuring of data, the assignment of class labels, the inclusion in the training sample of cases not only of the pathology under study, but also of other diseases of the differential diagnostic series are among the basic principles of the methodology for creating medical databases.

Another important component of the formation of the medical database is the marking of pathology in the images. Contouring slice by slice is time-consuming and time-consuming. This paper describes a new method of outlining pathology based on MPR, which allows you to specify the coordinates of changes in the image, as well as add the necessary information (class labels) (Certificate of state registration of the computer program of the Russian Federation No.2018666100, 2018).

It is extremely important for the medical community to preserve medical secrecy and protect personal data when forming a database. Anonymization of images is the most important condition when including them in the training sample. The data cannot be sent for processing outside the hospital without anonymizing patient information. All CT included in the replenished LIRA database are anonymized.

Thus, in the course of the work, the basic principles of the methodology for the formation of medical databases are formulated, which are as follows:

1. Anonymization - removal of information characterizing a specific subject (patient) from the array of processed data.

2. Data structuring – dividing the training data into groups in accordance with the planned database design.

3. Assignment of class labels – designation of groups of training data with names in accordance with the design of the database and the methodology of its construction.

4. Verification - confirmation of radiation diagnostic data by morphological or other methods to minimize inaccuracies in the training of the AI system.

5. Marking pathology - outlining the area of interest in the images in one way or another.Результаты тестирования ИАСД.

Testing was performed in three stages, respectively, for three groups of the testing sample. Validation of the system indicators was carried out using features, namely the shape of the object, its structure, and the external environment (perifocal lung tissue).

The first stage of testing was aimed at determining the ability of IADS to detect focal lung formations. A similar problem was solved in the work of Santos A.M. (2014) with sensitivity indicators of 90.6%, specificity of 85%, accuracy of 88.4%, in the work of Xiao Zh (2019) with sensitivity indicators of 87.4%, specificity of 91.7%. In our work, the use of complementary criteria for the expansion of feature vectors by histograms of external chords (NeoChord 1), internal densities (Neochorddens) increased the indicators of the system's informativeness. The cross-validation method used consisted of 22 cycles with the implementation of tuning parameters (tuning parameters) after each of them. In order to determine the informativeness of the system in relation to the radar, numerical experiments were used. This is due to the fact that the design of open databases does not imply a label of the lung cancer class and verification of objects (Wang X., Peng Y. 2017) The use of the SNA (neochordsi) implies a comparison of objects, and it is necessary that a group of data with a certain validation class label be allocated, which will allow the system to compare all available objects with this control group. In numerical experiments, this group was generated empirically taking into account the CT patterns of peripheral LC. The final simulated testing sample included 160 cases, including 120 with LC, and 40 without it. The use of NEOchordSi also showed an increase in the indicators of the system's informativeness. Figure 67 shows a diagram demonstrating the improvement of the IADS parameters depending on the application of tuning parameters and the gradual expansion of the feature vector in training samples.

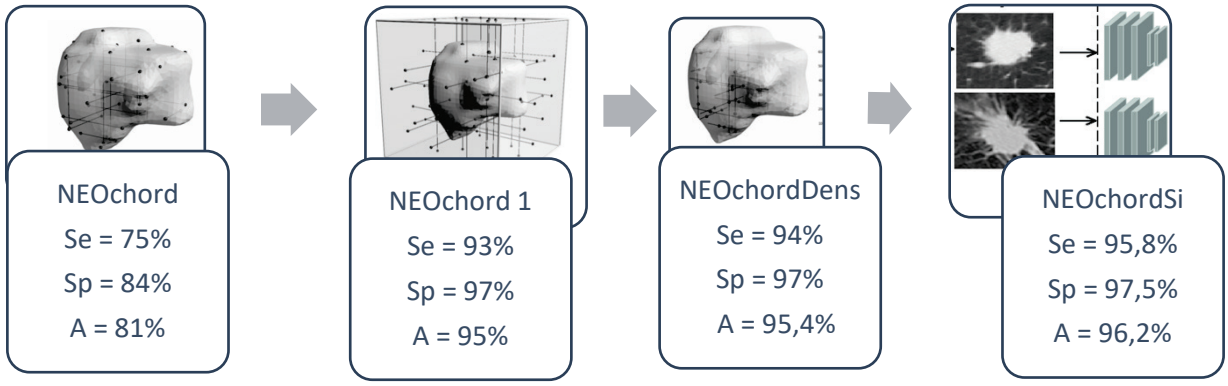


Figure 67 - Scheme of improving the parameters of the IADS at the first stage of testing

The second stage of testing was focused on determining the ability of the IADS to detect focal formations on prospective material with the study of the possibility of using it as a doctor's assistant. The goal was also to bring testing as close as possible to the real conditions of diagnosis of focal formations by a doctor. Validation of the data of this stage is partly of a calculated nature, since during the diagnostic process there is initially no information whether the doctor was mistaken or not. Therefore, initially, when testing the system with respect to the doctor, it was assumed that he was making the right decision. Results: sensitivity - 97.6%, specificity - 78.4%, accuracy - 93.8%.

At the same time, a doctor may make mistakes when making a decision, but error control is impossible without a second opinion or morphological confirmation. So the doctor analyzed the false positive and false negative answers of the system. Taking into account the results of the IADS adjusted by the doctor, the indicators of informativeness for the integrated system "doctor + AI" were calculated: sensitivity - 98.3%, specificity - 82.9%, accuracy - 95.1%.

Based on the fact that the doctor may also be mistaken, the images were analyzed repeatedly in order to identify inaccuracies and the causes of discrepancies were analyzed. The reasons for the doctor's errors were most often the small size of the formations, while the reasons for the IASD errors were other reasons: the proximity to the mediastinum to a vessel or pleura, fusion with atelectated lung tissue, the location of nodules against the background of diffuse compaction of lung tissue.

Calculated indicators based on the assumption that all the doctor's answers are correct are presented in order to potentially bring the functioning of the IADS closer to the real diagnostic process, they did not serve for a comparative analysis "AI versus doctor", but served as confirmation that the use of AI as an assistant can improve diagnostic results.

Thus, the results obtained during the second stage of testing showed a high informative value of the detecting ability of the system for focal lung formations, but insufficient for autonomous use. At the same time, it is shown that the probability of error on the part of both the doctor and the system decreases when using IADS as an assistant (automated second opinion).

The results of the first and second stages of testing indicate differences in the indicators of information content of the system depending on the reference values, that is, on the type of testing sample.

The most interesting results were obtained during the third stage of testing, which was aimed at determining the possibility of IADS for differential diagnosis of focal lung formations , in particular peripheral LC. In the available literature, we have not found information about solutions to such problems. The testing design is structured as follows: five independent radiologists with experience of up to 5 years and more than 5 years analyzed cases from the LIRA database, and the total number of CTs (n = 156) was divided into two subgroups: A and B. A is a subgroup of CT (n = 76) with formations having atypical patterns in relation to LC, with diseases from the differential diagnostic series similar to LC in the CT picture. B is a subgroup of CT (n = 80), of which 50 are with formations having typical LC patterns, and 30 are examples of diseases that are not LC. The analysis of indicators of informativeness of doctors was carried out by subgroups A and B for groups of doctors depending on the length of service and for all doctors in general. Further, the analysis of the indicators of the informativeness of the IADS in comparison with doctors was carried out.

The analysis of the informativity indicators of five radiologists for the testing sample of group A showed the following values: sensitivity - 70.2%, specificity - 44.4%, accuracy - 63.2%, while it was noted that there are differences in sensitivity indicators (significantly more in "experienced" doctors) and specificity (significantly more in "inexperienced" doctors). There were no significant differences in diagnostic accuracy between "more experienced" and "less experienced" doctors in this subgroup. This means that the result is affected by the data set in the test sample when it includes cases with an atypical visualization picture. In addition, doctors were deprived of the opportunity to evaluate the full set of information about the patient: anamnesis, complaints and clinical manifestations of the disease, as well as gender, age, smoking experience, etc.

Testing of the system for this subgroup was carried out using a three-channel algorithm, followed by the determination of indicators of the system's informativeness

for each channel individually and for the entire algorithm as a whole. In the process of training IADS on patients from the LIRA database, the following system characteristics were obtained, starting with 40 examples and ending with the case when the LIRA contains 196 examples (the characteristics were analyzed as the database was filled in). Tests of IADS were carried out in 5 stages, depending on the occupancy of the LIRA database, namely for 40, 76, 120, 160 and 196 examples. To analyze the test results and compare them with the results of doctors, a statistical processing method based on the Student's parametric criterion was used. In contrast to previous experiments, it is necessary to analyze a single-sample experiment here, when a sample of the results of testing doctors is compared with one of the values of the IADS informativity index. Comparison in subgroup A is carried out for n = 76. Indicators of the informativeness of the IADS for the testing sample containing cases with atypical patterns: sensitivity - 70.4%, specificity - 21.6%, accuracy - 50.6%. The significance level of the null hypothesis in accordance with the Student's criterion when training the system on 76 examples according to the criterion of sensitivity and specificity $p > 0.05$, according to the criterion of accuracy $p < 0.05$, which indicates that the sample of sensitivity and specificity values obtained by doctors does not differ statistically from the results of the IADS. With an increase in the number of examples in the test sample, there is a significant increase in the indicators of the informativeness of the IADS in relation to doctors, however, this increase is not statistically significant for the group of doctors that was used. Thus, the training of the IADS on a larger amount of data, including atypical cases, makes its diagnostic ability comparable to a group of doctors. However, the absence of a statistically significant difference does not allow us to talk about the use of IADS without a doctor.

Similar studies were conducted for the testing sample of group B, obtained on the data of n = 80 patients. The results of the comparison for all indicators of informativeness (sensitivity, specificity and accuracy) did not exceed 0.05, which indicates that there is no statistically significant difference between IADS and doctors. It is impossible to say unequivocally that IADS is better or worse from the point of view of diagnosis. It is interesting to note that when comparing the IADS with a group of

doctors with less than 5 years of experience and a group including experienced doctors, the values of the significance level of the null hypothesis, although they did not reach 0.05, became much lower. This suggests that the capabilities of the developed IADS are approximately at the level of a young radiologist.

When comparing the contribution of each IADS channel as a result of diagnostics of a sample including atypical cases, it was found that the second and third channels (using SNN) have the greatest weight. This is due to the fact that the definition of atypical cases is mainly influenced by the increasing number of examples in the database with which the system compares the new example. For the pathology group with typical patterns, the channel weights are distributed more evenly, which is due to the fact that a sufficiently large amount of data was used at the training stage.

Despite a certain number of publications on the development of different IADS, they are covered only as scientific developments. There is not enough information about organizational changes for the introduction of these systems into practice in Russian sources, however, important regulatory documents have been developed regulating the use and testing of AI systems (Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., Klyashtorny V.G., 2019, Gorodov O.A., 2019, Andreev V.K. 2020). The issues of implementing intelligent systems are strategic and require additional study. The main source of concepts and terms in the field of innovation planning and accounting is the Oslo Manual. This normative document of the Organization for Economic Cooperation and Development and the European Statistical Office (Eurostat) is the main and recognized in the world. The analysis of the developed IADS from the point of view of the criteria of innovativeness showed that it has the characteristics of all types of innovations. Based on the studied material on this topic, we suggest schemes to introduce IADS not only as a product, but also organizational, process, marketing innovations, as well as a plan of innovative strategy for modernizing the organizational activities of the radiology department in the conditions of development, implementation, use of IADS.

The presentation of IADS as a process innovation implies, firstly, the novelty of approaches to the process of creating a system, which is described in Chapter 2, and secondly, the novelty of the methods of "delivery to the consumer" (patient), namely,

the possibility of embedding IADS in the process of diagnostic services from the point of view of the process approach of the quality management system. The paper presents the idea of converting a linear model of providing diagnostic services into a cyclic one (Figure 52), which contributes to the continuous improvement of both the system and the experience of the doctor, whose activities expand to verification control, assignment of a class label, marking of pathology, database replenishment. This approach is a prerequisite for the restructuring of the department's activities and the transition to the scientific and practical orientation of radiation diagnostics specialists at specialized medical institutions.

Organizational innovations in diagnostics should lead to an improvement in the satisfaction of the consumer (patient), that is, the quality of medical care. In the course of the work, it was established that the principles of organizational innovative changes of the radiology department are based on four blocks of transformations shown in Figure 68.

The analysis of the functions of the IADS according to the criteria of innovation is given in the work to determine the vector of development of the radiation diagnostics service. The introduction of the system as a product should be a confirmation of its orientation in the interests of the patient, which implies the development of the basics of "explainability", which means a clear statement in available sources of the basics, the goals of using AI, benefits for the patient, such as improving the quality of diagnostics and safety. Measures to inform patients about the new diagnostic structure have to eliminate the patient's distrust.

The introduction of the system as a process implies the definition and prescribing of a new diagnostic algorithm for the radiologist activity, who has new functional tasks that are associated with the codification of knowledge, obtaining "feedback" on the results of morphological verification of lung formations.

The introduction of an AI system from the point of view of marketing innovation means that it is necessary to carry out measures to recalculate the norms of the load on the doctor and the throughput of the CT scanner, review the key indicators of the effectiveness of the radiology department.

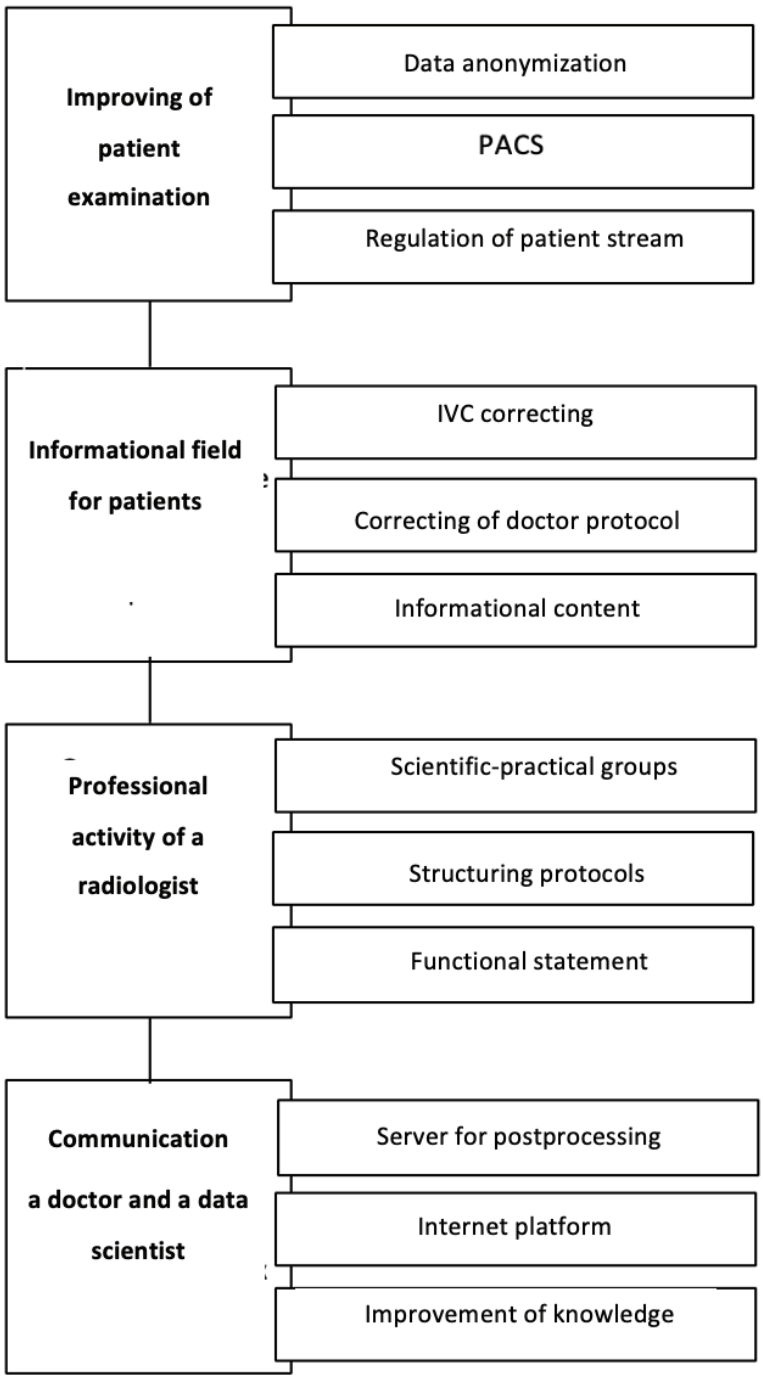


Figure 68 - Algorithm of organizational and innovative changes of the radiology department

Based on analysis of the IADS from the point of view of the criteria of innovativeness, the principles of the innovation strategy for the development of the radiology department are formulated in the dissertation. The implementation of this ideology was carried out as a pilot project. Scientific and practical groups were created, within which positions were allocated for radiologists to evaluate IADS as an

organizational innovation according to the criteria of key effectivity indicators, a stable interdisciplinary interaction "doctor + data scientist" was established, which contributes to the improvement of the AI system and its further training in the process of current work. At the same time, the responsibility of diagnostics remains with the doctor, which does not contradict the regulatory framework. There have been training of radiologists of basic knowledge in ML. New approaches to codification of knowledge in the form of structured protocols and radiomic analysis of pathology have been developed.

In general, the summary of this section of the dissertation is that the introduction of the presented IADS as a universal innovation in the activities of a specialized medical institution is aimed at needs of the patient, correlates with the general state and corporate strategy, does not contradict the general established design of the diagnostic process, has specific goals, is both the cause and consequence of the continuous improvement of the activities of the institution in general and the radiology department in particular.

One of the subsections of the dissertation dedicates to the development of an explanatory intelligence algorithm as an approach to explaining solutions obtained by IADS. The relevance of this development is reasoned by the need to increase the trust to automated decision-making of the medical community and patients. The issues of explanatory intelligence are not sufficiently covered in the literature. There are separate publications on this subject in foreign technical journals. Mathematical modeling of AI results prevails in these studies. So in the paper of Antwarg L., Shapira B. In 2019, the SHARP (Shapley Additive exPlanation) method was described to explain the results of detected anomalies using AI. This study describes techniques and mathematical approaches, but it does not contain information indicating the type of pathology and the practical application of the algorithm. In our study, the key point is to reflect the data preparation system for creating an EI algorithm. The idea is that at the output of the EI algorithm gives explanations (brief descriptions of the revealed pathology) in the form of special sentences (phrases) in natural language. To train the algorithm, the key terms and phrases characterizing focal lung formations, in particular peripheral LC, were formulated. They were added as additional features to each example of the LIRA

database. In addition, descriptions of new cases identified during the current work of the CT department were carried out in the form of structured protocols that consist of the same phrases. The second stage of learning the EI algorithm is the representation of features in the form of "sparse histograms", that is, the selection of those columns from the entire histogram that are responsible for a specific feature. Each type of histogram is responsible for some feature (contour, structure, shape). In the EI algorithm, these features become classes, each of which has several values (Table 20).

The dissertation presents the theoretical results of an algorithm for predicting various events of the disease (death, time to progression, etc.), combining automated analysis of images and additional clinical information. Currently, information about prognostic and predictive factors is obtained by conducting studies with the processing of results based on Cox models. However, this approach cannot be applied in personalized medicine. Therefore, in this paper, a theoretical model was proposed using the Bayes method to calculate the prognostic time of events during the disease (death, time of relapse, etc.). For this task, by analogy, taking into account additional data about the patient when deciding on the diagnosis, the conditional probability of occurrence of any event X is calculated when implementing a set of signs Y. The preparation of data for the implementation of the learning process consisted in processing patient medical histories and compiling a register of signs that hypothetically could influence certain events. The LC registry included the following sections: general information about the patient, blood counts at the time of detection of the disease, treatment, course of the disease. Each section contains information that may directly or indirectly affect the outcome of the disease, life expectancy, etc. There are 71 indicators in total. A promising approach to collecting such time-consuming post-processing information is to develop a structured protocol in the MIS that would include all these parameters and could be imported and combined with radiation research data.

The volume, vastness and relevance of the presented work, new approaches and methods highlighted in it, allow us to reasonably consider the further development of the IADS as a promising direction. The study reflects the vector of development of

Russian science in the direction of development and implementation of automated intelligent systems into practice of medical institutions.

CONCLUSIONS

1. The main principles of the methodology for creating a database for IADS invention are anonymization, structuring, verification of pathology, systematization of class labels in accordance with the analysis of lung cancer patterns.

2. Approaches based on the "doctor's logic" are implemented by radiomics and such machine learning tools as classifiers based on Siamese neural networks and decision trees. They make the results more explainable and bring the quality of IADS closer to the criteria accepted in the medical community.

3. The diagnostic algorithm using the developed IADS has high indicators of informativity (sensitivity - 97.6%, specificity - 78.4%, accuracy - 93.8%). They increase in direct proportionally to the increase of the amount of training data. At the same time, the informativity of diagnostics increases with the cooperation "doctor + IADS" in terms of sensitivity by 0.7%, specificity by 4.5%, accuracy by 1.3%.

4. The approach to the implementation of IADS based on a network platform allows for more flexible use of the system independently of the equipment in the medical facility. It determines the optimal storage and processing of data, as well as the possibility of training and IADS with continuous replenishment of the amount of training data.

5. The methodology of integrating IASD into the diagnostic process in accordance with the principles of the quality management standard is based on a complex of transformations of work processes: chest CT procedure, analysis of focal lung formations, description of images, and on the interdisciplinary interaction "doctor-data scientist".

6. Structured chest CT description protocols integrated into the MIS is the basis of the medical data preparation system for such prospect of AI systems development as the explanatory intelligence algorithm and the algorithm for determining prognostic events of lung cancer, which are realization of elements of personalized medicine.

7. The intelligent automated diagnostic system of focal lung formations is based on modeling of human intelligence capabilities, such as the ability to retrain, make a logical conclusion and an aware decision. So, it can be classified as artificial intelligence system.

PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT OF THE THEME

The main prospect direction of the development of this theme is the replenishment of the training sample with lung pathology and the improvement of the medical database, considering possible new tasks in the development of new AI algorithms. This is primarily due to the results of testing IADS of focal lung formations, which showed that the quality of automated decision-making depends on the number of examples in machine learning. In addition, further structuring of medical data can help in the development of new IADSs.

To use additional data about the patient (such as smoking, etc.) when making a decision by system, a method based on the loss function, in particular the Bayes theorem has been theoretically developed. In this study only theoretical results were obtained. The practical results of this direction are a prospect for the development of IADS. The essence of the Bayesian paradigm is that when a researcher finds new information, it provides a basis for measuring probabilities that are caused by related events.

In the last 1.5–2 years, more articles have appeared about the relevance of explanatory intelligence. An analysis of the literature about EI showed that explanatory algorithms can help increase the confidence of doctors to intelligent automated methods of diagnostic (Antwarg L., Shapira B., 2019) In our work, the key point was the system of data preparation for EI and its mathematical modeling. In the future, it is planned to bring the algorithm to the working prototype.

Also, in the development of the topic, it is planned to integrate AI into clinical practice. In the subsection devoted to IADS as a marketing innovation, the main difficulties in the promotion of diagnostic services using IADS are considered: both psychological and economic. The dissertation does not provide a clinical and economic justification and design of a possible marketing promotion of IADS, which is undoubtedly relevant.

Also, a prospective direction of the topic is the reorientation of radiologists to new level of professional activity in the conditions of the use of AI systems. This can be

implemented considering the collaboration of doctors and developers, which requires new promising organizational solutions.

Thus, the relevance of continuing scientific work of IADS development is undeniable.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. 1. For the implementation of artificial intelligence algorithms in the diagnosis of focal lung formations, it is advisable to maximize the standardization of chest CT, image interpretation, as well as a marking system and database structuring.
2. To optimal use of chest CT data in invention of IADS of focal lung formations, a description of CT in the form of structured protocols is appropriate.
3. For the successful implementation and use of an intelligent automated diagnostic system, the official functions of a radiologist in a specialized medical institution can be upgraded and supplemented with new skills of a "data specialist".
4. It is reasonable to combine diagnostic images into a single database on a common Internet platform.

REFERENCES

1. Averkin, A.N. Tolkovyi slovar po iskusstvennomu intellectu/ A.N. Averkin, M.G. Gaaze-Rapopport, D.A. Pospelov. – M.: Radio I svyaz, 1992. – 256 p.
2. Trofimova, T.N. Algoritmy luchevoi diagnostiki v sisteme obyazatelnogo meditsynskogo strakhovania: metodicheskie rekomendatsii / T.N. Trofimova, N.A. Karlova, A.V. Mishchenko [et al.] – SPb.: Baltic Medical Educational Center, 2015. – 138 p.
3. Barchuk, A.A. Effektivnost scrininga raka / A.A. Barchuk, A.I. Arsenyev, A.M. Belyaev [et al.] // Voprosy onkologii. – 2017. – V. 63, № 4. – P. 557–567.
4. Burovik, I.A. Optimizacija metodiki mul'tispiral'noj komp'juternoj tomografii pri dinamicheskom nabljudenii onkologicheskih bol'nyh / I.A. Burovik, A.A. Lokshina, S.A. Kuleva // Medicinskaja vizualizacija. – 2015. – № 2. – P. 129–134.
5. Gonchar, A.P. Bol'shaja trojka v skrininge raka legkogo / A.P. Gonchar, A.E. Nikolaev, A.N. Shapiev [i dr.]. // Sbornik tezisov VI Mezhdunarodnogo kongressa i shkoly dlja vrachej «Kardiotorakal'naja radiologija». – 2019. – S. 101–102.
6. GOST ISO 9001-2011. Mezhgosudarstvennyj standart Sistemy menedzhmenta kachestva. Trebovanija (ISO 9001:2008, IDT) – M. Standartinform, 2012.
7. Gusev, A.V. Iskusstvennyj intellekt v medicine i zdravoohranenii / A.V. Gusev, S.L. Dobridnjuk // Informacionnoe obshhestvo. – 2017. – № 4 (5). – P. 78–93.
8. Zaridze, D.G. Jepidemiologija i profilaktika raka / D.G. Zaridze // Voprosy onkologii. – 2001. – № 9. – P. 6–14.
9. Zvjagin, L.S. Primenenie bajesovskogo podhoda v izmerenijah analiticheskih dannyh kak faktor formirovanija processov sistemnogo jekonomicheskogo razvitija / L.S. Zvjagin // Molodoj uchenyj. – 2017. – № 22. – P. 256–261. – URL https://moluch.ru/archive/156/44114/ (data obrashhenija: 08.01.2020).

10. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2008 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – M.: FGU MNIOI im. P.A. Gercena Roszdrava, 2010. – 255 p.
11. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – M.: FGBU MNIOI im. P.A. Gercena, 2012. – 260 s.
12. Imjanitov, E.N. Rak legkogo v nachale XXI veka / E.N. Imjanitov // Russkij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 5. – S. 400.
13. Imjanitov, E.N. Sovremennye predstavlenija o molekuljarnyh mishenjah v opuholjah legkogo / E.N. Imjanitov // Prakticheskaja onkologija. – 2018. – V.19, № 2. – P. 93–104.
14. Kazakova, O.B. Innovacionnoe razvitie jekonomiki: rossijskij i zarubezhnyj opyt [v 2 ch.] / O.B. Kazakova, N.A. Kuz'minyh, Je.I. Ishakova // Sbornik materialov I Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Chast' 1. – Ufa: Ajeterna, 2015. – P. 7.
15. Karamova, D.A. Issledovanie zabolevaemosti zlokachestvennymi zabolevanijami legkih / D.A. Karamova, A.I. Kudinova, A.V. Tolstova, V.N. Savel'ev // Avicenna. – 2018. – № 17. – S. 44–47.
16. Koncepcija dolgosrochnogo social'no-jekonomicheskogo razvitija Rossijskoj Federacii na 2008–2020 gg. Utverzhdena rasporjazheniem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 17 nojabrja 2008 g. № 1662-r (red. 28.09.2018).
17. Koncepcija razvitija zdravoohranenija v Rossijskoj Federacii do 2020 goda. Postanovlenie Minzdrava Rossii ot 15 aprelja 2014 g. № 294.
18. Lanska, D.Dzh. Ocenka kachestva medicinskogo obsluzhivanija / D.Dzh. Lanska, A.Dzh. Harc // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. – 1999. – № 1. – P. 2–6.
19. Lindenbraten, L.D. Medicinskaja rentgenologija / L.D. Lindenbraten, L.B. Naumov. – M.: Medicina. – 1984. – 384 p.

20. Lopatnikov, L.I. Jekonomiko-matematicheskij slovar': Slovar' sovremennoj jekonomicheskoj nauki / L.I. Lopatnikov. – 5-e izd., pererab. i dop. – M.: Delo, 2003. – 520 p.

21. Meldo, A.A. Algoritmy diagnostiki XXI veka. Iskusstvennyj intellekt v raspoznavanii raka legkogo / A.A. Meldo, L.V. Utkin, V.M. Moiseenko // Prakticheskaja onkologija. – 2018. – T. 19, № 3. – P. 292–298.

22. Meldo, A.A. Deontologicheskie aspekty luchevyh issledovanij u onkologicheskih bol'nyh / A.A. Meldo, I.A. Burovik // Evrazijskij sojuz uchenyh. Sovremennye koncepcii nauchnyh issledovanij. – 2015. – № 10 (19). – P. 102–104.

23. Meldo, A.A. Iskusstvennyj intellekt v medicine: sovremennoe sostojanie i osnovnye napravlenija razvitija intellektual'noj diagnostiki / A.A. Meldo, L.V. Utkin, T.N. Trofimova // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2020. – № 11 (1). – P. 9–17.

24. Meldo, A.A. Razrabotka i ocenivanie processov sistemy menedzhmenta kachestva v uslovijah otdelenija luchevoj diagnostiki bjudzhetnogo medicinskogo / A.A. Meldo // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2018. – V. 1, № 9. – P. 5–10.

25. Meldo, A.A. Obzor metodov mashinnogo obuchenija v diagnostike raka legkogo / A.A. Meldo, L.V. Utkin // Iskusstvennyj intellekt i prinjatie reshenij. – 2018. – № 3. – P. 28–38.

26. Meldo, A.A. Realizacija innovacionnogo podhoda v medicine na primere intellektual'noj sistemy diagnostiki raka legkogo Doctor AIzimov / A.A. Meldo, L.V. Utkin, V.M. Moiseenko [i dr.] // Prakticheskaja onkologija. – 2019. – V. 20, № 1. – P. 64–71.

27. Meldo, A.A. Realizacija sistemy iskusstvennogo intellekta v diagnostike raka legkogo / A.A. Meldo, L.V. Utkin, T.N. Trofimova [i dr.] // Tezisy doklada na konferencii «Kardiotorakal'naja radiologija», Sankt-Peterburg, 21–23 marta 2019 goda. – SPb.: Chelovek i ego zdorov'e, 2019. – P. 127–129.

28. Meldo, A.A. Jevoljucija iskusstvennogo intellekta v diagnostike raka legkogo / A.A. Meldo, L.V. Utkin, I.Ju.Prohorov [i dr.] // Kongress Rossiĭskogo obshhestva rentgenologov i radiologov: Sbornik tezisov. – 2018. – P.102-103.

29. Meldo, A.A. Novye podhody k razrabotke algoritmov iskusstvennogo intellekta v diagnostike raka legkogo / A.A. Meldo, L.V. Utkin, T.N. Trofimova [i dr.] // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2019. – V. 1, № 10. – P. 8-18. doi: 10.22328/20795343-2019-10-1-8-18.

30. Meldo, A.A. Kombinirovannaja avtomatizirovannaja sistema segmentacii i obnaruzhenija novoobrazovaniĭ dlja diagnostiki raka legkogo / A.A.Meldo, L.V.Utkin, M.A.Rjabinin // Robototehnika i tehnicheskaja kibernetika. – 2019. – V. 7. - № 2. – P.145-153. doi: 10.31776/RTCJ.7209.

31. Meldo, A.A. Realizacija sistemy iskusstvennogo intellekta v diagnostike raka legkogo / A.A.Meldo, L.V.Utkin, M.A.Rjabinin [i dr.] // Vi Mezhdunarodnyj kongress i shkola dlja vrachej «Kardiotorakal'naja radiologija». Sbornik tezisov. – 2019. – P.127-129.

32. Metodologicheskie osnovy i mehanizmy obespechenija kachestva medicinskoj pomoshhi / O.P. Shhepin, V.I. Starodubov, G.I. Lindenbraten, G.I. Galanova. – M.: Medicina, 2002. – 176 p.

33. Mishhenko, A.V. Sistema unificirovannogo podhoda k interpretacii magnitno-rezonansnoj tomografii predstatel'noj zhelezy soglasno rukovodstvu PI-RADSv2 / A.V. Mishhenko, N.A. Rubcova, B.Ja. Alekseev [i dr.] // Onkourologija. – 2016. – V. 12, № 1. – P. 81–89. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89.

34. Moiseenko, V.M. Avtomatizirovannaja sistema obnaruzhenija ob#emnyh obrazovanij v legkih kak jetap razvitija iskusstvennogo intellekta v diagnostike raka legkogo / V.M. Moiseenko, A.A. Meldo, L.V. Utkin [i dr.] // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2018. – № 3 – P. 62–68.

35. Morozov, S.P. Reshenija na baze iskusstvennogo intellekta – novyj standart bezopasnosti v luchevoj diagnostike / S.P. Morozov. – M.: Moskovskaja medicina, 2020. – № 2 (36). – P. 24–26.

36. Morozov, S.P., Klinicheskie ispytanija programmnogo obespechenija na osnove intellektual'nyh tehnologij (luchevaja diagnostika) / A.V. Vladzimirskij, V.G. Kljashtornyj [i dr.]. – Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki. – Vyp. 57. – M., 2019. – 51 p.

37. Bagnenko, S.F. Nachalo jepidemii COVID-19 / S.F. Bagnenko, V.V. Beljakov, V.V. Rassohin, T.N. Trofimova [i dr.]. – SPb.: Baltijskij medicinskij i obrazovatel'nyj centr, 2020. – 360 p.

38. Nidjulin, V.A. Ob jepidemiologii raka legkih / V.A. Nidjulin, B.V. Jerdnieva // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2009. – V. 4, № 1. – P. 66–71.

39. Nikolenko, S. Glubokoe obuchenie / S. Nikolenko, A. Kadurin, E. Arhangel'skaja. – SPb.: Piter., 2018. – 480 p.

40. Ognerubov, N.A. Radiogenomika i radiomika v diagnostike zlokachestvennyh opuholej: obzor literatury / N.A. Ognerubov, I.A. Shatov, A.V. Shatov // Vestnik TGU. – 2017. – V. 22, № 6. – P. 1–9.

41. Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.07.2015 N 422an «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi» (Zaregistrirovano v Minjuste Rossii 13.08.2015 № 38494).

42. Gancev, Sh.H. Rak legkogo / Sh.H. Gancev, V.M. Moiseenko, A.I. Arsen'ev [i dr.]. – Serija «Biblioteka vracha-specialista» – M.: GJeOTAR-Media, 2017. – 224 p.

43. Ipatov, O.S. Intellektual'nye sistemy diagnostiki i vybora lechenija onkologicheskih zabolevanij / O.S.Ipatov, L.V.Utkin, A.A.Meldo // Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoj konferencii «Informacionnye v nauke, obrazovanii i proizvodstve» (ITNOP-2018). – 2018. - № 7. – P.245-247.

44. Kobcova, T.V. Netipichnye nahodki v diagnostike perifericheskogo raka legkogo / T.V.Kobcova., A.A.Meldo, V.A.Hejnshtejn // Sbornik trudov konferencii Kardiotorakal'naja radiologija, Moskva. – 2017. – P.52-53.

45. Prohorov, I.Ju. Formirovanie baz dannyh s celju mashinnogo obuchenija v diagnostike raka legkogo / I.Ju.Prohorov, M.A.Rjabinin, A.A.Meldo, L.V.Utkin // Kongress Rossiĭskogo obshhestva rentgenologov i radiologov: Sbornik tezisov. – 2018. – P.124-125.

46. Ryzhkov, R.V. PACS + RIS + teleradiologija: ot razgovorov k real'nym proektam v Rossii / R.V. Ryzhkov, A.I. Gromov, G.M. Orlov, A.B. Aved'jan // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2015. – V. 6, № 4. – P.91–96.

47. Rjabinin, M.A. Segmentacija novoobrazovanij v legkih na snimkah komp'juternoj tomografii / M.A.Rjabinin, L.V.Utkin, A.A.Meldo // Sbornik «Nedelja nauki SPbPU. Materialy nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. – 2018. – P.176-180.

48. Trofimova, T.N. Sovremennye standarty analiza luchevyh izobrazhenij: rukovodstvo dlja vrachej / T.N. Trofimova, A.V. Mishhenko, B.A. Min'ko [i dr.]; pod red. T.N. Trofimovoj. – SPb., 2017. – 300 p.

49. Dolgushin, B.I. Standarty RKT- i MRT-issledovanij s vnutrivennym kontrastirovaniem v onkologii / B.I. Dolgushin, I.E. Tjurin, A.B. Luk'janchenko [i dr.]. – M.: OOO «VPP», 2014. – 51 p.

50. Davydova, M.I. Statistika zlokachestvennyh opuholej v Rossii i stranah SNG v 2006 godu / M.I. Davydova, E.M. Aksel' // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. – 2008 – № 2 (pril. 1). – P. 8–151.

51. Systerova, A.A. Vnedrenie innovacij v zdravoohranenii / A.A. Systerova, E.G. Tockaja // Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny. – 2012. – № 5. – P. 17–18.

52. Timofeeva, L.A. Primenenie sistemy TI-RADS v differencial'noj diagnostike raka shhitovidnoj zhelezy / L.A. Timofeeva, T.N. Aleshina // Kazanskij medicinskij zhurnal. – 2017. – V. 98, № 4. – P. 632–636.

53. Tumanova, U.N. Sistema LI-RADS pri komp'juterno-tomograficheskoj diagnostike gepatoceljulljarnogo raka / U.N. Tumanova, G.G. Karmazanovskij, A.I. Shhegolev // Medicinskaja vizualizacija. – 2014. – № 6. – P. 44–50.

54. Tjurin, I.E. Differencial'naja diagnostika odinochnyh ochagov v legkih / I.E. Tjurin // Luchevaja diagnostika. – 2014. – № 3. – P. 28–32.

55. Tjurin, I.E. Komp'juternaja tomografija organov grudnoj kletki / I.E. Tjurin. – SPb.: JeLBI-SPb, 2003. – 371 p.

56. Tjurin, I.E. Odinochnye ochagi v legkih: kriterii differencial'noj diagnostiki / I.E. Tjurin // Rossijskij jelektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki. – 2013. – V. 3, № 3. – P. 50–52.

57. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 9 maja 2017 g. № 203 «O Strategii razvitija informacionnogo obshhestva v Rossijskoj Federacii na 2017–2030 gody».

58. Ukaz Prezidenta RF № 490 ot 10 oktjabrja 2019 goda «O razvitii iskusstvennogo intellekta v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda» (Nacional'naja strategija razvitija iskusstvennogo intellekta v period do 2030 goda).

59. Utkin, L.V. Medicinskie intellektual'nye sistemy na primere diagnostiki raka legkogo / L.V.Utkin, O.S.Ipatov, A.A.Meldo // Izvestija JuFU. Tehnicheskie nauki. – 2018. - № 8. – P.241-249. Doi: 10.23683/2311-3103-2018-8-241-249.

60. Utkin, L.V. Intellektual'naja sistema vybora lechenija na osnove kaskada sluchajnyh lesov v ramkah analiza vyzhivaemosti / L.V.Utkin, M.A.Rjabinin, A.A.Meldo // Trudy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «IEEE Northwest Russia Conference On Mathematical Methods in Engineering And Technology: MMET NW 2018» SPb.: SPbGJeTU «LJeTI». – 2018. – P.534-537.

61. Utkin, L.V. Sluchajnye lesa i metod hord dlja intellektual'noj diagnostiki raka legkih / L.V.Utkin, M.A.Rjabinin, A.A.Meldo // Sbornik dokladov v 2-h tomah. –SPbGJeTU «LJeTI». – 2018. -№ 2. – P.11-14.

62. Utkin, L.V. Medicinskie sistemy iskusstvennogo intellekta na primere diagnostiki raka legkogo / L.V.Utkin, O.S.Ipatov, A.A.Meldo // Materialy 5-j Vserossijskoj nauchno-tehnicheskoj konferencii «Superkomp'juternye tehnologii (SKT-2018)»: Sbornik dokladov v 2-h tomah. – 2018. - № 2. – P.127-131.

63. Utkin, L.V. Trehkanal'naja intellektual'naja sistema klassifikacii novoobrazovanij dlja diagnostiki raka legkogo / L.V.Utkin, A.A.Meldo, V.S. Kryshtapovich [i dr.] // Robototehnika i tehnicheskaja kibernetika. – 2019. – V. 7. - № 3. – P.196-207. Doi: 10.31776/RTCJ.7304.

64. Harbedija, Sh.D. Sub#ektivnaja ocenka organizacii i kachestva raboty otdelenija luchevoj diagnostiki / Sh.D. Harbedija, A.V. Alhazishvili, K.E. Moiseeva, A.V. Alekseeva // Bjulleten' nauki i praktiki. – 2018. – V. 4, № 9. – P.72–79.

65. Horuzhik, S.A. Komp'juter-assistirovannaja diagnostika uzlovyh obrazovanij v legkih / S.A. Horuzhik, E.V. Bogushevich, M.V. Sprindzhuk [i dr.] // Voprosy onkologii. – 2011. – V. 57, № 1. – P. 25–35.

66. Shvab, K. Chetvertaja promyshlennaja revoljucija / K. Shvab: [perevod s anglijskogo]. – M.: Jeksmo, 2016. – 137 p.

67. Shikina, I.B. Udovletvorennost' pacientov kak kriterij ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi v mnogoprofil'nom stacionare / I.B. Shikina, N.V. Sorokina, S.L. Vardosanidze, A.I. Lihota // Problemy upravlenija zdravoohraneniem. – 2006. – V. 5, № 30. – P. 22–26.

68. Shilovich, A. Innovacionnaja dejatel'nost' i ee osnovnye napravlenija / A. Shilovich // Planovo-jekonomicheskij otdel. – 2004. – № 4. – P. 10.

69. Jelinson, M.B. Nereshennye problemy rentgenotehniki / M.B. Jelinson, A.M. Jelinson, A.I. Mazurov, Ju.A. Vejp // Medicinskij alfavit. – 2006. – № 12. – P. 8–11.

70. Jastrebova, M.V. Realizacija principov sistemy menedzhmenta kachestva v luchevoj diagnostike ne primere otdelenija magnitno-rezonansnoj tomografii /

M.V. Jastrebova, A.K. Karpenko // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. – 2011. – № 2. – P. 9–13.

71. Agnes, S.A. Automatic lung segmentation in low-dose chest CT scans using convolutional deep and wide network (CDWN) / S.A. Agnes, J. Anitha, J.D. Peter // Neural Computing and Applications. – 2018. – P. 1–11.
72. Antwarg L., Shapira B.. Explaining anomalies detected by autoencoders using SHAP. arXiv preprint, arXiv:1903.02407. – 2019
73. Aresta, G. iW-Net: an automatic and minimalistic interactive lung nodule segmentation deep network [Электронный ресурс] / G. Aresta, C. Jacobs, T. Araujo [et al.] // arXiv:1811.12789. – Nov 2018.
74. Armato III, S.G. The lung image database consortium (LIDC) and image database resource initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on ct scans / S.G. Armato III, G. McLennan, L. Bidaut [et al.] // Medical Physics. – 2011. – Vol. 38(2). – P. 915–931.
75. Badrinarayanan, V. SegNet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation / V. Badrinarayanan, A. Kendall, R. Cipolla // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 2017. – Vol. 39 (12). – P. 2481–2495.
76. Bai, W. Automated cardiovascular magnetic resonance image analysis with fully convolutional networks / W. Bai, M. Sinclair, G. Tarroni [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2018. – Vol. 20 (65). – P. 1–12.
77. Balogh, E.P. Improving diagnosis in health care / E.P. Balogh, B.T. Miller, J.R. Ball // The National Academies press. – Washington, 2015. – 444 p.
78. Banerjee, S. A CADe System for Gliomas in Brain MRI using Convolutional Neural Networks [Электронный ресурс] / S. Banerjee, S. Mitra, A. Sharma, B.U. Shankar // arXiv:1806.07589. – Jun 2018.
79. Barata, C. Development of a clinically oriented system for melanoma diagnosis / C. Barata, M.E. Celebi, J.S. Marques // Pattern Recognition. – 2017. – Vol. 69. – P. 270–285

80. Ben-Cohen, A. Fully convolutional network for liver segmentation and lesions detection. International Workshop on Large-Scale Annotation of Biomedical Data and Expert Label Synthesis / A. Ben-Cohen, I. Diamant, E. Klang [et al.]. – Springer, 2016. – Vol. 10008. – P. 77–85.
81. Bilic, P. The Liver Tumor Segmentation Benchmark (LiTS) [Электронный ресурс] / P. Bilic, P.F. Christ, E. Vorontsov [et al.] // arXiv: 1901.04056. – Jan 2019.
82. Brandman, S. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography / S. Brandman, J.P. Ko // J. Thorac. Imaging. – 2011. – Vol. 26. – P. 90–105.
83. Breiman, L. Random forests / L. Breiman // Machine Learning. – 2001. – Vol. 45 (1). – P. 5–32.
84. Bulten, W. Unsupervised Prostate Cancer Detection on H&E using Convolutional Adversarial Autoencoders / W. Bulten, G. Litjens // arXiv:1804.07098. – Apr 2018.
85. Cancer Incidence in Five Continents / D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster [et al.] (eds.) // IARC Scientific Publications. – 2014. – Vol. 10, N 164. – 10 p.
86. Cancer Incidence in Five Continents / M.P. Curado, B. Edvards, H.R. Shin [et al.] (eds.). – Lyon: IARC, 2008. – Vol. IX. – 837 p. (International Argency for Research on Cancer. Scientific Publication N 160).
87. Cicek, O. 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation / O. Cicek, A. Abdulkadir, S.S. Lienkamp [et al.] // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016. Lecture Notes in Computer Science. – Springer, Cham, 2016. – Vol. 9901. – P. 424–432.
88. Clark, K. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository / K. Clark, B. Vendt, K. Smith [et al.] // J. Digit. Imaging. – 2013. – Vol. 26 (6). – P. 1045–1057. https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7.

89. Comments on National Coverage Analysis (NCA) for Lung Cancer Screening with Low Dose Computed Tomography (CAG-00439N) / D. Aberle, F. Duan, C.K. Apgar [et al.] Provided by members of the National Lung Screening Trial Research Team. Available at: Accessed October 13, 2014.
90. Conze, P.-H. Scale-adaptive supervoxel-based random forests for liver tumor segmentation in dynamic contrast-enhanced CT scans / P.-H. Conze, V. Noblet, F. Rousseau [et al.] // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2017. – Vol. 12 (2). – P. 223–233.
91. Deborah, R. Daking. Buyers move cautiously into digital radiography / R. Deborah // Diagnostic Imaging. – 2001 December. – P. 51–54.
92. Deng, Y. A Strategy of MR Brain Tissue Images' Suggestive Annotation Based on Modified U-Net [Электронный ресурс] / Y. Deng, Y. Sun, Y. Zhu [et al.] // arXiv:1807.07510v4. – Jul 2018.
93. Dey, R. Diagnostic classification of lung nodules using 3D neural networks [Электронный ресурс] / R. Dey, Z. Lu, Y. Hong // arXiv:1803.07192. – Mar 2018.
94. Dhanachandra, N. Image Segmentation using K-means Clustering Algorithm and Subtractive Clustering Algorithm / N. Dhanachandra, K. Manglem, Y.J. Chanu // Procedia Computer Science. – 2015. – № 54. – P.764–771.
95. ELCAP Public Lung Image Database Web [Электронный ресурс] http://www.via.cornell.edu/lungdb.html.
96. Esteva, A. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks / A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoa [et al.] // Nature. – 2017. – Vol. 542. – P. 115–118.
97. Farag, A.A. Feature fusion for lung nodule classification / A.A. Farag, A. Ali, S. Elshazly // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2017. – Vol. 12 (10). – P. 1809–1818

98. Firmino, M. Computer-aided detection system for lung cancer in computed tomography scans: review and future prospects / M. Firmino, A.H. Morais, R.M. Mendoca [et al.] // BioMed. Eng. OnLine. – 2014. – Vol. 13 (1). – P. 41.
99. Froz, B.R. Lung nodule classication using articial crawlers, directional texture and support vector machine / B.R. Froz, A.O. de Carvalho Filho, A.C. Silva [et al.] // Expert Syst. Appl. – 2017. – Vol. 69. – P.176–188.
100. Geremia, E. Spatially adaptive random forests / E. Geremia, B.H. Menze, N. Ayache // 2013 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. – San Fransisco, CA, USA, 2013. – P. 1332–1335.
101. Gillies, R.J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // Radiology. – 2016. – Vol. 278 (2). – P. 563–577. doi:10.1148/radiol.2015151169.
102. Gomariz, A. Siamese networks with location prior for landmark tracking in liver ultrasound sequences [Электронный ресурс] / A. Gomariz, W. Li, E. Ozkan [et al.] // arXiv:1901.08109. – Jan 2019.
103. Goodfellow, I.J. Generative Adversarial Networks [Электронный ресурс] / I.J. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza [et al.] // arXiv:1406.2661. – Jun 2014.
104. Goyen, M. Radiogenomic imaging-linking diagnostic imaging and molecular diagnostics / M. Goyen // World. J. Radiol. – 2014. – Vol. 6, N 8. – P. 519–522.
105. Grady, L. Isoperimetric Graph Partitioning for Image Segmentation / L. Grady, E.L. Schwartz // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 2006. – Vol. 28 (3). – P. 469–475.
106. Guo, Z. Deep LOGISMOS: Deep learning graph-based 3D segmentation of pancreatic tumors on CT scans [Электронный ресурс] / Z. Guo, L. Zhang, L. Lu [et al.] // arXiv:1801.08599. – Jan 2018.
107. Haenssle, H.A. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in

comparison to 58 dermatologists / H.A. Haenssle, C. Fink, R. Schneiderbauer [et al.] // Ann. Oncol. – 2018, 28 May – Vol. 29, N 8. – P. 1836–1842.

108. Hamy, A.S. BI-RADS categorisation of 2,708 consecutive nonpalpable breast lesions in patients referred to a dedicated breast care unit / A.S. Hamy, S. Giacchetti, M. Albiter [et al.] // Eur. Radiol. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 9–17.
109. Han, G. The LISS-A Public Database of Common Imaging Signs of Lung Diseases for Computer-Aided Detection and Diagnosis Research and Medical Education / G. Han, X. Liu, F. Han [et al.] // IEEE Trans. Biomed. Eng. – Feb. 2015. – Vol. 62 (2). – P. 648–656.
110. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – N.Y.: Springer, 2014. – 739 p.
111. Havaei, M. Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks / M. Havaei, A. Davy, D. Warde-Farley [et al.] // Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 35. – P. 18–31.
112. Holzinger, A. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine / A. Holzinger, G. Langs, H. Denk [et al.] // Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. e1312. – Режим доступа: 10.1002/widm.1312.
113. Hu, Y. Weakly-Supervised Convolutional Neural Networks for Multimodal Image Registration [Электронный ресурс] / Y. Hu, M. Modat, E. Gibson [et al.] // arXiv:1807.03361. – Jul 2018.
114. Huang, Y.-J. 3D RoI-aware U-Net for Accurate and Efficient Colorectal Tumor Segmentation [Электронный ресурс] / Y.-J. Huang, Q. Dou, Z.-X. Wang [et al.] // arXiv:1806.10342. – Jun 2018.
115. Hussein, S. Supervised and unsupervised tumor characterization in the deep learning era [Электронный ресурс] / S. Hussein, M.M. Chuquicusma, P. Kandel [et al.] // arXiv:1801.03230. – Jan 2018.

116. Iesmantas, T. Convolutional capsule network for classification of breast cancer histology images [Электронный ресурс] / T. Iesmantas, R. Alzbutas // arXiv:1804.08376. – Apr 2018.
117. International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. Lyon. Available from: http://ci5.iarc.fr. (accessed: 26.02.2017).
118. Jadoon, M. Three-Class Mammogram Classification Based on Descriptive CNN Features / M. Jadoon, Q. Zhang, I.U. Haq [et al.] // BioMed Research International. – 2017. – Vol. 9 (Article ID 3640901). – P. 1–11.
119. Jaeger, P.F. Retina U-Net: Embarrassingly Simple Exploitation of Segmentation Supervision for Medical Object Detection [Электронный ресурс] / P.F. Jaeger, S.A.A. Kohl, S. Bickelhaupt [et al.] // arXiv:1811.08661. – Nov 2018.
120. Jiang, X. Automatic co-segmentation of lung tumor based on random forest in PET-CT images / X. Jiang, D. Xiang, B. Zhang [et al.] // Medical Imaging 2016: Image Processing. – International Society for Optics and Photonics. – 2016. – Vol. 9784. – P. 97842W-1–97842W-7.
121. JSRT Database Japanese Society of Radiological Technology Web [Электронный ресурс]. – 2004. – http://db.jsrt.or.jp/eng.php.
122. Kamnitsas, K. Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation / K. Kamnitsas, C. Ledig, V.F. Newcombe [et al.] // Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 36. – P. 61–78.
123. Kang, B. Random Forest with Learned Representations for Semantic Segmentation [Электронный ресурс] / B. Kang, T.Q. Nguyen // arXiv:1901.07828. – Jan 2019.
124. Kang, G. 3D multi-view convolutional neural networks for lung nodule classication / G. Kang, K. Liu, B. Hou, N. Zhang // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. e0188290.
125. Kann, B.H. Artificial intelligence in oncology: current applications and future directions / B.H. Kann, R. Thompson, C.R. Thomas Jr [et al.] // Oncology. – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 46–53.

126. Khosravan, N. S4ND: Single-Shot Single-Scale Lung Nodule Detection [Электронный ресурс] / N. Khosravan, U. Bagci // arXiv:1805.02279. – Jun 2018.
127. Kim, B.-C. Multi-Scale Gradual Integration CNN for False Positive Reduction in Pulmonary Nodule Detection [Электронный ресурс] / B.-C. Kim, J.-S. Choi, H.-I. Suk // arXiv:1807.1058. – Jul 2018.
128. Kingma, D.P. Auto-Encoding Variational Bayes [Электронный ресурс] / D.P. Kingma, M. Welling // arXiv:1312.6114v10. – May 2014.
129. Kohl, S.A.A. A Probabilistic U-Net for Segmentation of Ambiguous Images [Электронный ресурс] / S.A.A. Kohl, B. Romera-Paredes, C. Meyer [et al.] // arXiv:1806.05034v3. – Dec 2018.
130. Kostis, W.J. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images / W.J. Kostis, A.P. Reeves, D.F. Yankelevitz, C.I. Henschke // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2003. – Vol. 22(10). – P. 1259–1274.
131. Kubota, T. Segmentation of pulmonary nodules of various densities with morphological approaches and convexity models / T. Kubota, A. Jerebko, M. Dewan [et al.] // Med. Image Anal. – 2011. – N 15. – P. 133–154.
132. Kumar, P. U-SegNet: Fully convolutional neural network based automated brain tissue segmentation tool [Электронный ресурс] / P. Kumar, P. Nagar, C. Arora, A. Gupta // arXiv:1806.04429. – Jun 2018.
133. Kumar, V. Radiomics: the process and the challenges / V. Kumar, Y. Gu, S. Basu [et al.] // Magn. Reson. Imaging. – 2012. – Vol. 30, N 9. – P. 1234–1248.
134. Lambin, P. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis / P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 441–446.
135. Lana, T. RUN:Residual U-Net for Computer-Aided Detection of Pulmonary Nodules without Candidate Selection [Электронный ресурс] / T. Lana, Y. Lia, J.K. Murugia [et al.] // arXiv:1805.11856. – May 2018.

136. Lee, B. A Robust and Effective Approach Towards Accurate Metastasis Detection and pN-stage Classification in Breast Cancer [Электронный ресурс] / B. Lee, K. Paeng // arXiv:1805.12067. – May 2018.
137. Lee, J. Fully Convolutional Network-based Multi-Task Learning for Rectum and Rectal Cancer Segmentation [Электронный ресурс] / J. Lee, J.E. Oh, M.J. Kim [et al.] // arXiv:1901.07213. – Mar 2017.
138. Lefkovits, L. Brain tumor segmentation with optimized random forest / L. Lefkovits, S. Lefkovits, L. Szilágyi // International Workshop on Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. – Springer, Cham, 2016. – P. 88–99.
139. Lei, Y. MSoft Activation Mapping of Lung Nodules in Low-dose CT Images [Электронный ресурс] / Y. Lei, Y. Tian, H. Shan [et al.] // arXiv:1810.12494. – Oct 2018.
140. Liang, M. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Computer-aided Detection of Missed Lung Cancers / M. Liang, W. Tang, D.M. Xu [et al.] // Radiology. – 2016 Oct. – Vol. 281, N 1. – P. 279–288. – Режим доступа: doi: 10.1148/radiol.2016150063.
141. Litjens, G. Evaluation of prostate segmentation algorithms for MRI: the PROMISE12 challenge / G. Litjens, R. Torth, W. van de Ven [et al.] // Medical Image Analysis. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. 359–373. – Режим доступа: 10.1016/j.media.2013. 12.002
142. Liu, S. Prostate Cancer Diagnosis using Deep Learning with 3D Multiparametric MRI [Электронный ресурс] / S. Liu, H. Zheng, Y. Feng, W. Li // arXiv:1703.04078. – 2017. – Режим доступа: 10.1117/12.2277121.
143. Liua, X. Multi-view Multi-scale CNNs for Lung Nodule Type Classification from CT Images / X. Liua, F. Houb, H. Qinc, A. Hao // Pattern Recognition. – 2018. – Vol. 77. – P. 262–275.

144. Long, J. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation / J. Long, E. Shelhamer, T. Darrell // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2015. – P. 3431–3440.
145. Lowekamp, B.C. The design of simple ITK / B.C. Lowekamp, D.T. Chen, L. Ibanez, D. Blezek. // Frontiers in Neuroinformatics. – 2013. – Vol. 7, N 45. – P. 1–14.
146. Lu, Y. Anomaly Detection for Skin Disease Images Using Variational Autoencoder [Электронный ресурс] / Y. Lu, P. Xu // arXiv:1807.01349. – 2018.
147. Lukashin, A. The Platform for Intellectual Diagnostics of Lung Cancer / A. Lukashin, A. Ilyashenko, L. Utkin [et al.] // Proceedings of the 25th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland. - 2019. - № 25. – P.520-526.
148. Makarchuk, G. Ensembling Neural Networks for Digital Pathology Images Classification and Segmentation [Электронный ресурс] / G. Makarchuk, V. Kondratenko, M. Pisov [et al.] // arXiv:1802.00947. – 2018.
149. McIntyre, A. Lung cancer-A global perspective / A. McIntyre, A.K. Ganti // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 115, N 5. – P. 550–554.
150. Mehta, S. Y-Net: Joint Segmentation and Classification for Diagnosis of Breast Biopsy Images [Электронный ресурс] / S. Mehta, E. Mercan, J. Bartlett [et al.] // arXiv:1806.01313. – 2018.
151. Meldo, A.A. Radiomics as a basis for transformation of radiologists skills and parthnership / A.A. Meldo, L.V. Utkin // J. Phys.: Conf. Ser. – 2019. – Vol. 1236 (1). – P. 012063.
152. Meldo, A.A. A computer-aided system for differential diagnosis of lung diseases / A.A. Meldo, L.V. Utkin // Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts. – Moscow: TORUS PRESS. – 2018. – P.35.
153. Meldo, A.A. Database Acquisition for the Lung Cancer Computer Aided Diagnostic Systems / A.A. Meldo, L.V. Utkin, A.A.Lukashin, V.Muliukha //

Proceedings of the 25th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland.- 2019. – P.220-227. Doi: 10.23919/FRUCT48121.2019.8981537.

154. Meldo, A.A. A new architecture of the computer-aided system for lung cancer diagnostics / A.A. Meldo, L.V. Utkin, V.M.Moiseenko [et al.] // Insights Imaging. ECR 2019. Book of Abstracts/ - 2019/ - P.556. doi: 10.1186/s13244-019-073-y.
155. Meldo, A.A. Radiomics and the multidisciplinary approach in the development of CAD system in lung cancer diagnostics / A.A. Meldo, L.V. Utkin // Extreme Robotics. – 2019. – V. 1. - № 1. – P.504-510. Doi: 10.31776/ConfER.
156. Meldo, A. The natural language explanation algorithms for the lung cancer computer-aided diagnostic system / A. Meldo, L. Utkin, V.Kovalev, E. Kasimov // Artificial intelligence in medicine. – 2020. - № 108. – P.101952. doi: 10.1016/j.artmed.2020.101952.
157. Menze, B.H. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS) / B.H. Menze, A. Jakab, S. Bauer [et al.] // IEEE Trans. Med. Imaging. – 2015. – N 34. – P.1993–2024.
158. Messay, T. A new computationally efficient CAD system for pulmonary nodule detection in CT imagery / T. Messay, R. Hardie, S. Rogers // Med. Image Anal. – 2010. – Vol. 14. – P. 390406.
159. Min, H. Multi-scale mass segmentation for mammograms via cascaded random forests / H. Min, S.S. Chandra, N. Dhungel [et al.] // IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). – 2017. – P. 113–117.
160. Moiseenko, F.V. Predictive value of the dynamic determination of circulating tumor DNA on PFS in patients with EGFR mutated NSCLC, with osimertinib therapy / F.V.Moiseenko, M.L.Stepanova, N.M.Volkov [et al.] // Voprosy onkologii (in Russ.). – 2020. – V. 66. - № 2. – P.135-142. Doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-2-135-142.

161. Mooij, G. Automatic segmentation of prostate zones [Электронный ресурс] / G. Mooij, I. Bagulho, H. Huisman // arXiv:1806.07146. – 2018.
162. Moora, T. de. Automated soft tissue lesion detection and segmentation in digital mammography using a U-Net deep learning network [Электронный ресурс] / T. de Moora, A. Rodriguez-Ruiz, A.G. Merida [et al.] // arXiv:1802.06865v2. – 2018.
163. Muliukha, V. Anomaly detection approach in cyber security for user and entity behavior analytics system / V. Muliukha, A. Lukashin, L. Utkin [et al.] // Proceedings, 28th European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. ESANN. – 2020. – P.251-256.
164. Nash, F.A. South London Lung Cancer Study / F.A. Nash, J.M. Morgan, J.G. Tomkins // Br. Med. J. – 1968. – N 5607 (2). – P. 715–721. – Режим доступа: https://doi.org/10.1136/bmj.2.5607.715.
165. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening / N. L. S. T. R. Team; D.R. Alberle, A.M. Adams [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 395–409.
166. Nazeri, K. Two-Stage Convolutional Neural Network (2S-CNN) for Breast Cancer Histology Image Classification [Электронный ресурс] / K. Nazeri, A. Aminpour, M. Ebrahimi // arXiv:1803.04054. – 2018.
167. O'Connor, J.P.B. Imaging biomarker roadmap for cancer studies / J.P.B. O'Connor, E.O. Aboagye, J.E. Adams [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 14, N 3. – P. 169–186.
168. O'Connor, J.P.B. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome / J.P.B. O'Connor, C.J. Rose, J.C. Waterton [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 249–257.
169. Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data, 3rd Edition = Rukovodstvo Oslo:Rekomendatsii po sboru I analizu dannyh po

innovatiyam / Per. S angl. «Centr issledovanii I statistiki nauki». – M.: ЦИСН, 2006. – 192 p.

170. Ozdemir, O. A 3D Probabilistic Deep Learning System for Detection and Diagnosis of Lung Cancer Using Low-Dose CT Scans [Электронный ресурс] / O. Ozdemir, R.L. Russell, A.A. Berlin // arXiv:1902.03233v1 [cs.CV]. – 2019.
171. Pereira, S. Adaptive feature recombination and recalibration for semantic segmentation: application to brain tumor segmentation in MRI [Электронный ресурс] / S. Pereira, V. Alves, C.A. Silva // arXiv:1806.02318. – 2018.
172. Pham, D.L. Current Methods in Medical Image Segmentation / D.L. Pham, C. Xu, J.L. Prince // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2000. – Vol. 2. – P. 315–337.
173. Pinto, A. Brain tumour segmentation based on extremely randomized forest with high-level features / A. Pinto, S. Pereira, H. Correia [et al.] // 37th Annual International Conference of the IEEE «Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)», IEEE. – 2015. – P. 3037–3040.
174. Prior, F. The public cancer radiology imaging collections of The Cancer Imaging / F. Prior, Smith K., Sharma A. [et al.] // Archive. Sci. Data. – Jan. 2017. – Vol. 4. – P. 124. – Режим доступа: 10.1038/sdata.2017.124.
175. Procop, M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the body / M. Procop, M. Galanski. – Stuttgart–New-York: Thieme, 2009. – Vol. 2. – 690 p.
176. Pu, J. Shape break-and-repair strategy and its application to automated medical image segmentation / J. Pu, D. Paik, X. Meng [et al.] // IEEE Trans. Vis. Comput. Gr. – 2011. – N 17. – P. 115–124. – Режим доступа: 10.1109/TVCG.2010.56.
177. Rasche, C. Melanoma Recognition with an Ensemble of Techniques for Segmentation and a Structural Analysis for Classification [Электронный ресурс] / C. Rasche // arXiv:1807.0690. – 2018.
178. Ren, J. Adversarial Domain Adaptation for Classification of Prostate Histopathology Whole-Slide Images [Электронный ресурс] / J. Ren, I. Hacihaliloglu, E.A. Singer [et al.] // arXiv:1806.01357. – 2018.

179. Results of Lung Cancer Screening Programs in Japan Recent Results in Cancer Research / Y. Hayata, H. Funatsu, H. Kato [et al.]. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1982. – P. 163–173.
180. Ribli, D. Detecting and classifying lesions in mammograms with Deep Learning [Электронный ресурс] / D. Ribli, A. Horvath, Z. Unger [et al.] // arXiv:1707.08401. – 2017.
181. Robinson, R. Automated Quality Control in Image Segmentation: Application to the UK Biobank Cardiac MR Imaging Study [Электронный ресурс] / R. Robinson, V.V. Valindria, V. Bai [et al.] // arXiv:1901.09351. – 2019.
182. Romero, F.P. End-to-end discriminative deep network for liver lesion classification [Электронный ресурс] / F.P. Romero, A. Diler, G. Bisson-Gregoire // arXiv:1901.09483. – 2019.
183. Ronneberger, O. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation [Электронный ресурс] / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox // arXiv:1505.04597. – 2015.
184. Santos, A.M. Automatic detection of small lung nodules in 3D CT data using Gaussian mixture models, Tsallis entropy and SVM / A.M. Santos, A.O. de Carvalho Filho, A.C. Silva [et al.] // Engineering Applications of Articial Intelligence. – 2014. – Vol. 36. – P. 27–39.
185. Shao, H. A detection approach for solitary pulmonary nodules based on CT images / H. Shao, L. Cao, Y. Liu // In Computer Science and Network Technology (ICCSNT), 2012 2nd International Conference On. Changchun. – 2012. – P. 1253–1257.
186. Soriano, D. Mammogram Classification Schemes by Using Convolutional Neural Networks / D. Soriano, C. Aguilar, I. Ramirez-Morales [et al.] // Technology Trends. CITT 2017. Communications in Computer and Information Science, Springer, Cham. – 2018. – Vol. 798. – P.71–85.

187. Suarez-Cuenca, J. Application of the iris filter for automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography images / J. Suarez-Cuenca, P. Tahoces, M. Souto [et al.] // Comput. Biol. Med. – 2009. – N 39. – P. 921–933.
188. Taha, A. Kid-Net: Convolution Networks for Kidney Vessels Segmentation from CT-Volumes [Электронный ресурс] / A. Taha, P. Lo, J. Li, T. Zhao // arXiv:1806.06769. – 2018.
189. Takashima, S. Indeterminate Solitary Pulmonary Nodules Revealed at Population-Based CT Screening of the Lung: Using First FollowUp Diagnostic CT to Differentiate Benign and Malignant Lesions / S. Takashima, S. Sone, F. Li [et al.] // AJR. – 2003. – N 180. – P. 1255–1263.
190. Takashima, S. Small Solitary Pulmonary Nodules (1 cm) Detected at Population-Based CT Screening for Lung Cancer: Reliable High-Resolution CT Features of Benign Lesions / S. Takashima, S. Sone, F. Li [et al.] // AJR. – 2003. – N 180. – P. 955–964.
191. Tan, J. LGAN: Lung Segmentation in CT Scans Using Generative Adversarial Network [Электронный ресурс] / J. Tan, L. Jing, Y. Huo [et al.] // arXiv:1901.03473. – 2019.
192. Tan, M. A novel computer-aided lung nodule detection system for CT images / M. Tan, R. Deklerck, B. Jansen [et al.] // Medical physics. – 2011. – Vol. 38 (10). – P. 5630–5645.
193. Tonekaboni, S. What clinicians want: Contextualizing explainable machine learning for clinical end use [Электронный ресурс] / S. Tonekaboni, S. Joshi, M.D. McCradden, A. Goldenberg // arXiv:1905.05134v2. – 2019.
194. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108.
195. Trajanovski, S. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning [Электронный ресурс] / S. Trajanovski, D. Mavroeidis, C.L. Swisher [et al.] // ArXiv:1804.01901v2. – 2018.

196. Tschandl, P. The HAM10000 Dataset: A Large Collection of Multi-Source Dermatoscopic Images of Common Pigmented Skin Lesions [Электронный ресурс] / P. Tschandl, C. Rosendahl, H. Kittler // arXiv:1803.10417. – 2018.
197. Uday, K.U. Lung Cancer Tumor Region Segmentation Using Recurrent 3D-DenseU-Net [Электронный ресурс] / K.U. Uday, A.M. Rafi, R. Hoque, M.K. Hasan // arXiv:1812.01951. – 2018.
198. Utkin, L.V. A Siamese deep forest / L.V. Utkin, M.A. Ryabinin // Knowledge-Based Systems. – 2018. – Vol. 139. – P. 13–22.
199. Utkin, L.V. Deep Forest as a framework for a new class of machine learning models / L.V. Utkin, A.V. Konstantinov, A.A. Meldo // National Science Review. – 2019. – Vol. 4. – P. 123–145.
200. Utkin, L.V. A deep forest classifier with weights of class probability distribution subsets / L.V.Utkin, M.S.Kovalev, A.A.Meldo // Knowledge-Based Systems. – 2019. – V. 173 (1-2). – P. 15-27. Doi: 10.1016/j.knosys.2019.02.022.
201. Utkin, L.V. A weighted random survival forest / L.V. Utkin, A.V. Konstantinov, V.S.Chukanov [et.al] // Knowledge-Based Systems/ - 2019/ - V.177. – P. 136-144. Doi: 1016/j.knosys.2019.04.015
202. Utkin, L.V. An Ensemble of Triplet Neural Networks for Differential Diagnostics of Lung Cancer / L.V.Utkin, A.A.Meldo, M.S.Kovalev // Proceedings of the 25th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Helsinki, Finland. – 2019. - № 25. – P.346-352.
203. Utkin, L.V. Estimation of Personalized Heterogeneous Treatment Effects Using Concatenation and Augmentation of Feature Vectors / L.V.Utkin, M.V. Kots, V.S.Chukanov [et al.] // International Journal on Artificial Intelligence Tools. – 2020. – V. 29. - № 5. – 2050005. Doi: 10.1142/S0218213020500050.
204. Utkin, L.V. A New Adaptive Weighted Deep Forest and Its Modifications / L.V.Utkin, A.V. Konstantinov, V.S.Chukanov [et al.] // International Journal of Information Technology & Decision Making. – 2020. – V. 19. - № 4. – P. 963-986. Doi: 10.1142/S0219622020500236.

205. Utkin, L.V. Deep Forest Improvement by Using Weighted Schemes / L.V.Utkin, A.V. Konstantinov, A.A.Meldo [et al.] // Proceedings of the 24th Conference of Open Innovations Association FRUCT, IEEE, Moscow, Russia. – 2018. – P. 451-456. Doi: 10.23919/FRUCT.2019.8711886.
206. Utkin, L.V. A weighted random survival forest for constructing controllable models / L.V.Utkin, A.A.Meldo // Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts of the 12th International Conference. – 2018. – P.33.
207. Vellido, A. The importance of interpretability and visualization in machine learning for applications in medicine and health care / A. Vellido // Neural. Comput. & Applic. – 2019. – P. 1–15.
208. Vesal, S. SkinNet: A Deep Learning Framework for Skin Lesion Segmentation [Электронный ресурс] / S. Vesal, N. Ravikumar, A. Maier // arXiv:1806.09522. – 2018.
209. Walawalkar, D. A fully automated framework for lung tumour detection, segmentation and analysis [Электронный ресурс] / D. Walawalkar // arXiv:1801.01402. – 2018.
210. Wang, G. Automatic brain tumor segmentation using cascaded anisotropic convolutional neural networks / G. Wang, W. Li, S. Ourselin, T. Vercauteren // Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. – Lecture Notes in Computer Science. – Vol. 10670. – Springer International Publishing, 2018. – P. 178–190.
211. Wang, X. Chest X-Ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases / X. Wang, Y. Peng, L. Lu [et al.] // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). – 2017 – P. 3462–3471.
212. Weiss, W. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma / W. Weiss, K.R. Boucot // Arch. Intern. Med. – 1974. – N 2 (134). – P. 306–311.

213. WHO Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/whosis.
214. Winkels, M. 3D G-CNNs for Pulmonary Nodule Detection [Электронный ресурс] / M. Winkels, T.S. Cohen // arXiv:1804.04656. – 2018.
215. Wu, J. DeepMiner: Discovering Interpretable Representations for Mammogram Classification and Explanation [Электронный ресурс] / J. Wu, B. Zhou, D. Peck [et al.] // arXiv:1805.12323. – 2018.
216. Wynder, E.L. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology / E.L. Wynder, J.E. Muscat // Environ. Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, Suppl. 8. – P. 143–148.
217. Xian, M. A Benchmark for Breast Ultrasound Image Segmentation (BUSIS) [Электронный ресурс] / M. Xian, Y. Zhang, H.D. Cheng [et al.] // arXiv:1801.03182. – 2018.
218. Xie, Y. Outlining the Design Space of Explainable Intelligent Systems for Medical Diagnosis [Электронный ресурс] / Y. Xie, G. Gao, X. Chen // arXiv:1902.06019. – 2019.
219. Xu, Y. Medical breast ultrasound image segmentation by machine learning / Y. Xu, Y. Wang, J. Yuan [et al.] // Ultrasonics. – 2019. – Vol. 91. – P. 1–9.
220. Ye, X. Shape-based computer-aided detection of lung nodules in thoracic CT images / X. Ye, X. Lin, J. Dehmeshki [et al.] // Biomed Eng IEEE Trans. – 2009. – Vol. 56 (7). – P. 1810–1820.
221. Yip, S.S.F. Applications and limitations of radiomics / S.S.F. Yip, H.J.W.L. Aerts // Phys. Med. Biol. – 2016. – Vol. 61, N 13. – P. R150–R166.
222. Yu, Q. Crossbar-Net: A Novel Convolutional Network for Kidney Tumor Segmentation in CT Images [Электронный ресурс] / Q. Yu, Y. Shi, J. Sun [et al.] // arXiv:1804.10484. – 2018.
223. Yuan, J. Hybrid-feature-guided lung nodule type classication on CT images / J. Yuan, X. Liu, F. Hou [et al.] // Computers & Graphics. – 2018. – Vol. 70. – P. 288–299.

224. Yuan, Y. Hierarchical Convolutional-Deconvolutional Neural Networks for Automatic Liver and Tumor Segmentation [Электронный ресурс] / Y. Yuan // arXiv:1710.04540. – 2017.
225. Yuheng, S. Image Segmentation Algorithms Overview [Электронный ресурс] / S. Yuheng, Y. Hao // arXiv:1707.02051. – 2017.
226. Yun, T. Segmentation of lung lesions on CT scans using watershed, active contours, and Markov random field / Y. Tan, L.H. Schwartz, B. Zhao // Medical Physics. – 2013. – Vol. 40 (4). – P. 043502-1–043502-10.
227. Zhang, Z. MDNet: A semantically and visually interpretable medical image diagnosis network [Электронный ресурс] / Z. Zhang, Y. Xie, F. Xing [et al.] // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2017. –P. 6428–6436.
228. Zhao, X. A deep learning model integrating FCNNs and CRFs for brain tumor segmentation / X. Zhao, Y. Wu, G. Song [et al.] // Medical Image Analysis. – 2018. – Vol. 43. – P. 98–111.
229. Zhou, T. Pulmonary nodule detection model based on svm and ct image feature-level fusion with rough sets / T. Zhou, H. Lu, J. Zhang, H. Shi // BioMed Research International. – 2016. – Vol. 113 – (Article ID 8052436).
230. Zhou, Z. UNet++: A Nested U-Net Architecture for Medical Image Segmentation [Электронный ресурс] / Z. Zhou, M.M.R. Siddiquee, N. Tajbakhsh, J. Liang // arXiv:1807.10165. – 2018.
231. Zhou, Z.-H. Deep forest: Towards an alternative to deep neural networks / Z.-H. Zhou, J. Feng // Proceedings of the 26th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI’17). – Melbourne, Australia, 2017. – P. 3553–3559.
232. Zhu, Q. Deeply-Supervised CNN for Prostate Segmentation [Электронный ресурс] / Q. Zhu, B. Du, B. Turkbey [et al.] // arXiv:1703.07523v3. – 2017.

SUPPLEMENT

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018666100

Программа оконтуривания патологических образований в легких на основе мультипланарных реконструкций КТ изображений

Правообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Рябинин Михаил Андреевич (RU), Уткин Лев Владимирович (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018663584**

Дата поступления **30 ноября 2018 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***12 декабря 2018 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2668699

Интеллектуальный способ диагностики и обнаружения новообразований в легких

Патентообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Уткин Лев Владимирович (RU), Рябинин Михаил Андреевич (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018118626**
Приоритет изобретения **21 мая 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **02 октября 2018 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **21 мая 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2694476

Способ диагностики рака легкого на основе интеллектуального анализа формы, внутренней и внешней структур новообразований

Патентообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2018141208**
Приоритет изобретения **22 ноября 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **15 июля 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **22 ноября 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018666379

Программа классификации новообразований в легких с использованием метода хорд

Правообладатель: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" (ФГАОУ ВО "СПбПУ") (RU)***

Авторы: ***Рябинин Михаил Андреевич (RU), Уткин Лев Владимирович (RU), Мелдо Анна Александровна (RU), Лукашин Алексей Андреевич (RU)***

Заявка № **2018663619**

Дата поступления **30 ноября 2018 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***17 декабря 2018 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019620232

«База данных компьютерных томограмм грудной клетки с выделенными и маркированными областями патологии легких – LIRA (Lung Image Resource Annotated)»

Правообладатели: ***федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (ФГАОУ ВО «СПбПУ») (RU), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)») (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2019620108**

Дата поступления **31 января 2019 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре баз данных ***07 февраля 2019 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев