

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16
УДК: 616.441-006-076:004.032.26



Для цитирования: Солопов М.В., Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Пащенко С.А., Багдасаров К.М. Опыт применения сверточной нейронной сети для бинарной классификации микрофотографий цитологических препаратов щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16

For citation: Solopov M.V., Kavelina A.S., Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Pashchenko S.A., Bagdasarov K.M. Experience of applying convolutional neural network for binary classification of microphotographs of thyroid cytology specimens. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ МИКРОФОТОГРАФИЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Солопов, А.С. Кавелина, А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин,
С.А. Пащенко, К.М. Багдасаров

ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России
Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ленинский, 47

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности модели сверточной нейронной сети для автоматизированной цитологической диагностики папиллярного рака и доброкачественных узловых образований щитовидной железы. **Материал и методы.** Сверточная нейронная сеть была разработана на языке программирования Python с использованием библиотеки с открытым исходным кодом TensorFlow 2.15.0. Для исследования был сформирован датасет, который включал две категории патологий: 1 597 микрофотографий папиллярного рака и 767 микрофотографий доброкачественных узловых образований (коллоидного зоба и аденоматозных узлов). Для формирования обучающей выборки и оценки показателей производительности модели на тестовой выборке датасет был разделен в соотношении 80/20. **Результаты.** При диагностике папиллярного рака модель достигла точности 89,3 %, полноты – 92,4 %, специфичности – 77,4 % и оценки F1 – 91,4 %. При определении доброкачественных узловых образований точность составила 83,3 %, полнота – 77,4 %, специфичность – 92,4 %, оценка F1 – 80,3 %, что указывает на более высокий уровень ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов. Показатель AUC составил 0,91 при классификации отдельных микрофотографий и 0,94 на уровне серии микрофотографий от одного пациента, свидетельствуя о высокой способности обученной модели дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаговые процессы щитовидной железы на основе микрофотографий цитологических препаратов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. **Заключение.** Дальнейшее совершенствование нейросетевой модели за счет обучения на более объемных и разнообразных датасетах микрофотографий цитологических препаратов щитовидной железы будет способствовать улучшению ее диагностического спектра и производительности. Созданная модель может быть использована для разработки программного обеспечения по выявлению патологий щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, узловое образование, сверточная нейронная сеть, искусственный интеллект, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, цитодиагностика.

EXPERIENCE OF APPLYING CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK FOR BINARY CLASSIFICATION OF MICROPHOTOGRAPHS OF THYROID CYTOLOGY SPECIMENS

M.V. Solopov, A.S. Kavelina, A.G. Popandopulo, V.V. Turchyn,
S.A. Pashchenko, K.M. Bagdasarov

V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia
47, Leninsky Ave., Donetsk People's Republic, Donetsk, 283045, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness of a convolutional neural network model for automated cytologic diagnosis of papillary thyroid cancer and benign thyroid nodules. **Material and Methods.** The convolutional neural network was developed in the Python programming language using the TensorFlow 2.15.0 open source library. For the study, a dataset that included two categories of pathologies was generated: 1597 microphotographs of papillary carcinoma and 767 microphotographs of benign nodules (colloid goiter and adenomatous nodules). To form a training sample and evaluate the model's performance metrics on the test sample, the dataset was divided in a ratio of 80/20. **Results.** In classifying papillary carcinoma, the model achieved precision of 89.3 %, recall of 92.4 %, specificity of 77.4 % and F1 score of 91.4 %. When identifying benign nodules, the precision, recall, specificity and F1 score were 83.3 %, 77.4 %, 92.4 %, and 80.3 %, respectively, indicating a higher rate of false-positive and false-negative predictions. The AUC was 0.91 at the individual microphotograph level and 0.94 at the serial microphotograph level from one patient, indicating the high ability of the trained model to differentiate between malignant and benign thyroid lesions based on microphotographs of fine-needle aspiration biopsy specimens. **Conclusion.** Further improvement of the neural network model by training on larger and more diverse datasets of microphotographs of cytological specimens of the thyroid gland will help improve its diagnostic range and performance. The developed model can be used to develop software for identifying thyroid pathologies.

Key words: thyroid gland, papillary carcinoma, thyroid nodule, convolutional neural network, artificial intelligence, fine-needle aspiration biopsy, cytodiagnosis.

Введение

В щитовидной железе у 48 % пациентов при плановом медицинском обследовании обнаруживаются узловые образования, которые могут быть доброкачественными или злокачественными [1]. Доброкачественные узлы включают коллоидные и аденоматозные узлы, кисты и воспалительные заболевания, а злокачественные – различные виды рака, такие как папиллярный, фолликулярный, медулярный и др. Для определения характера образования проводится тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). Цитологическое исследование ТАПБ является золотым стандартом предоперационной диагностики, но имеет высокую вариабельность и может давать неопределенные результаты [2, 3]. Хирургическое вмешательство на щитовидной железе, одной из целей которого является получение морфологического материала для дальнейшего гистологического исследования, позволяет в подавляющем большинстве случаев окончательно определить характер патологического процесса, но может привести к негативным последствиям, непосредственно связанным с проведением оперативной агрессии. Для исключения неоправданных хирургических вмешательств необходимы быстрые и точные методы ранней диагностики рака

щитовидной железы, среди которых популярность набирают инструменты на основе искусственных нейронных сетей, с помощью которых можно обрабатывать данные ультразвуковых, радиологических и цитологических исследований [4].

Для цитологической диагностики привлекательны сверточные нейронные сети (СНС), которые хорошо распознают формы и текстуры на изображениях и классифицируют их с высокой точностью и чувствительностью [5]. Такие нейронные сети автоматически анализируют важные детали изображений без необходимости аннотирования диагностических признаков со стороны специалиста, что делает процесс идентификации и классификации более эффективным. СНС анализируют изображения с помощью фильтров (матриц небольших размеров, 3×3 или 5×5), которые перемещаются по растровой сетке и создают карты признаков посредством матричных операций (сверток). После этого выполняется пулинг – процесс, который обеспечивает уменьшение размерности карты признаков с селекцией наиболее значимых. Операции свертки и пулинга повторяются многократно, уточняя и конкретизируя признаки, которые нейронная сеть может распознать. Затем карта признаков преобразуется в одномерный массив данных и

передается в блок с полносвязными нейронными слоями, который выполняет классификацию изображения. Подробное описание принципов работы СНС при анализе цитологических изображений представлено в обзорах [6, 7].

В последние годы активизировалось проведение исследований по использованию СНС для классификации заболеваний щитовидной железы по микрофотографиям цитологических препаратов. P. Sanyal et al. создали СНС для классификации папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ) по микрофотографиям препаратов ТАПБ [8]. Датасет из 370 микрофотографий с разрешением 512×512 пикселей был разделен на два класса: папиллярный рак и доброкачественные узловые образования. Сеть достигла следующих результатов: общая точность – 85,1 %, чувствительность – 90,5 %, специфичность – 83,3 %. Q. Guan et al. использовали нейросетевые архитектуры VGG-16 и Inception-v3 для идентификации папиллярного рака по микрофотографиям. Наилучшие результаты показала сеть VGG-16: общая точность – 97,7 % (95 % на уровне пациентов), чувствительность – 100 % и специфичность – 94,9 % [9].

Группа исследователей из США провела цикл работ по автоматизации диагностики патологии щитовидной железы по цитологическим микрофотографиям [10–13]. Они предложили использовать тандем нейронных сетей на основе архитектуры VGG11. Первая сеть определяла информативные области фолликулярных клеток на препаратах, а вторая анализировала их и формировала прогноз о классификационной категории Bethesda и доброкачественности или злокачественности узлового образования. Система достигла точности 90,8 %, чувствительности – 92,0 %, специфичности – 90,5 % и AUC – 0,932.

W. Duan et al. предложили автоматизированную систему диагностики на основе двух модулей СНС для автоматического скрининга РЩЖ по целнопрепаратным изображениям [14]. Авторы использовали нейросетевые архитектуры YOLOv4 для обнаружения диагностически значимых областей, а EfficientNet для бинарной классификации. Такая система достигла общей точности классификации 81,8 %.

M.M.A. Alabarak et al. разработали архитектуру СНС для диагностики патологий щитовидной железы IV категории Bethesda [15]. Категория включает фолликулярную аденому и рак, которые сложно различить цитологическим методом. Для обучения модели использовали 886 микрофотографий, из которых 527 – аденома, 359 – рак. Точность модели составила 78,0 %, чувствительность – 88,4 %, специфичность – 64 %, AUC – 0,87.

M. Hirokawa et al. на момент написания статьи провели самое масштабное исследование по применению СНС для классификации девяти типов патологий щитовидной железы [16]. Использовалась

архитектура EfficientNetV2-L, обученная на 148 395 фрагментарных изображениях препаратов ТАПБ из 393 узловых образований. Большинство категорий эффективно классифицировались (AUC>0,95) за исключением низкодифференцированного и медулярного рака. Разработанная модель также успешно дифференцировала фолликулярную аденому от фолликулярного рака.

N.T. Duc et al. сравнивали эффективность нейросетевых архитектур ResNet, DenseNet и Inception для выявления папиллярного рака по микрофотографиям препаратов жидкостной цитологии ThinPrep [17]. Для формирования датасета использовалось 367 микрофотографий, из которых 222 случая папиллярного рака и 145 доброкачественных узловых образований. Наилучшие показатели были достигнуты с использованием архитектуры DenseNet161: общая точность составила 95,6 %, чувствительность – 97,3 %, специфичность – 94,1 %. Для повышения точности авторы применили метод ансамблевого обучения с использованием классификатора AdaBoost, который позволил увеличить точность до 99,7 %.

Целью исследования явилась оценка эффективности разработанной авторами модели СНС для автоматизированной диагностики папиллярного рака и доброкачественных узловых образований щитовидной железы, обученной на базе микрофотографий препаратов ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России. Насколько нам известно, это первое исследование по применению СНС для классификации цитологических препаратов ТАПБ щитовидной железы, проведенное в Российской Федерации.

Материал и методы

Для обучения нейронной сети использовался архив препаратов ТАПБ, собранных цитологом учреждения при выполнении диагностики различных патологий щитовидной железы. Использовались препараты пациентов, которым проводилась ТАПБ узлов щитовидной железы в период с 5 октября 2020 г. по 28 декабря 2023 г. Перед процедурой ТАПБ от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на медицинское вмешательство. Биопсия проводилась иглами калибра 21G под контролем УЗИ. Препараты были окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского и оцифрованы с использованием фотокамеры смартфона Samsung SM-J600F/DS, установленной на микроскоп Leica DMLS с помощью специальной насадки, при ×100, ×200 и ×400. Для формирования датасета из общего архива отбирались микрофотографии препаратов пациентов, в отношении которых проводилось оперативное вмешательство для подтверждения гистологическим методом заключения цитолога. Все фотографии обрезали до квадратной формы, выделяя области с наибольшим диагностическим

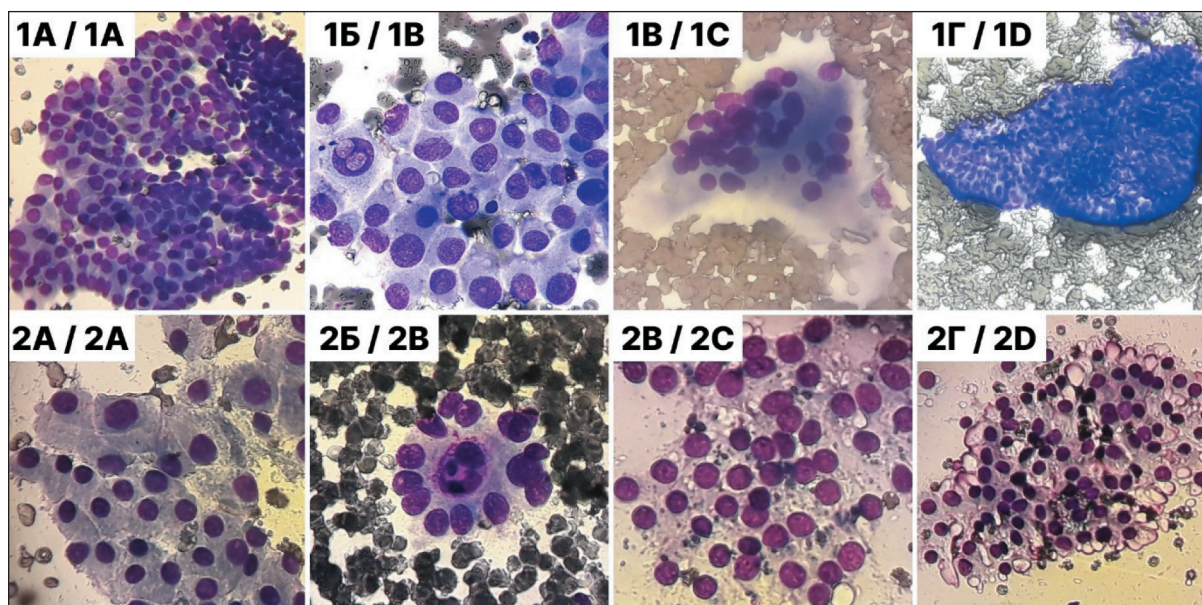


Рис. 1. Примеры микрофотографий из датасета, используемого для обучения сверточной нейронной сети. 1А, 1Б, 1В, 1Г – папиллярный рак; 2А, 2Б, 2В, 2Г – доброкачественные узловые образования. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаны до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Examples of microphotographs from the dataset used to train the convolutional neural network. 1A, 1B, 1C, 1D – papillary carcinoma; 2A, 2B, 2C, 2D – benign nodules. Fine-needle aspiration biopsy specimens were stained using the May–Grunwald–Romanovsky method. The original photographs were taken at $\times 100$, $\times 200$ and $\times 400$ magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

интересом, а затем масштабировали до размера 224×224 пикселей. Решение использовать нечетко стандартизованные микрофотографии (исходно полученные при серии увеличений, и из которых затем были сформированы квадратные диагностические фрагменты разных размеров) обосновано предположением о том, что модель СНС, обученная на таком датасете, сможет лучше адаптироваться к различным условиям и вариациям реальных клинических данных, распознавая широкий спектр микроскопических признаков патологии щитовидной железы [8].

Итоговый датасет содержал 2 364 микрофотографии от 212 пациентов (38 мужчин и 174 женщины в возрасте от 18 до 84 лет, медиана – 55 лет). Количество микрофотографий на одного пациента варьировало от 1 до 42 (медиана – 10). Набор данных включал две категории патологий: 1 597 микрофотографий папиллярного рака (ПР) и 767 микрофотографий доброкачественных узловых образований (ДУ) (рис. 1).

Микрофотографии ПР имели основной цитологический признак – высокую клеточность. Клетки формировали папиллярные, солидные, микрофолликулярные структуры, монослойные кластерные комплексы, смешанные структуры, содержащие специфические внутриядерные инклюзии и признаки плоскоклеточной метаплазии, и были отнесены цитологом к категориям V или VI в соответствии с системой отчетности Bethesda

[18]. Микрофотографии ДУ включали случаи коллоидного зоба и фолликулярных узлообразований, соответствовали категории II в системе Bethesda и содержали образцы с достаточной клеточностью. Они характеризовались наличием микро-нормофолликулярных структур и коллоида.

Для классификации ПР и ДУ была разработана СНС на языке программирования Python, с использованием библиотеки с открытым исходным кодом TensorFlow 2.15.0. Модель СНС состояла из нескольких типов последовательных вычислительных слоев (рис. 2): 1) слоя нормализации, который преобразует значения пикселей изображения, чтобы они находились в диапазоне от 0 до 1, что помогает ускорить обучение и улучшить сходимость модели; 2) слоев случайных преобразований к изображениям (изменений контрастности, отражения по горизонтали и вертикали, а также вращения изображений) для улучшения обобщающей способности модели; 3) сверточных слоев для извлечения признаков из изображений, в каждом из которых используется ReLU (Rectified Linear Unit) в качестве функции активации для введения нелинейности в модель; 4) слоев пулинга, которые после каждого сверточного слоя применяются для уменьшения размерности карты признаков и сохранения наиболее важных признаков; 5) слоев отсева, которые случайным образом обнуляют выходы некоторых нейронов во время обучения для предотвращения переобучения модели; 6) полно-

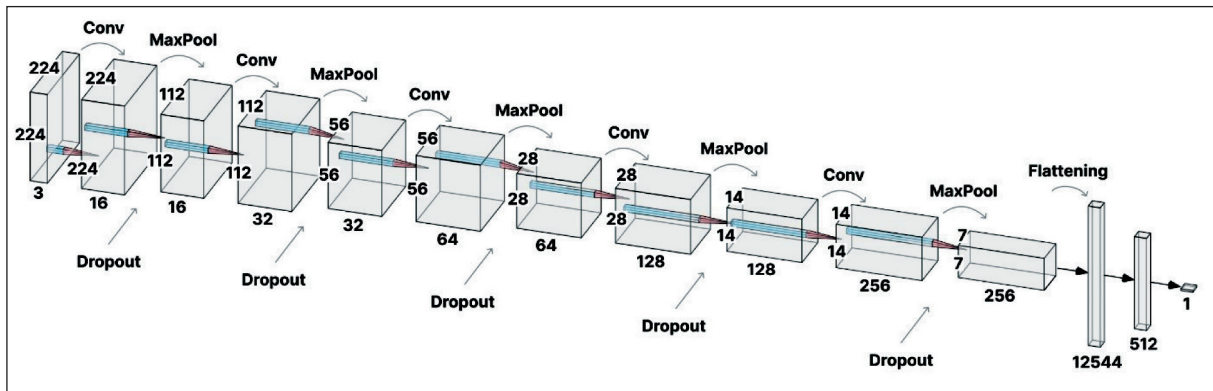


Рис. 2. Архитектура используемой в исследовании сверточной нейронной сети. 5 слоев предобработки (не показаны на схеме), по 5 последовательных слоев свертки (Conv), пулинга (MaxPool) и отсева выходных данных (Dropout), 1 слой разворачивания тензора признаков изображения в одномерный массив (Flattening), 2 полносвязных слоя для итоговой классификации. Цифрами обозначены размеры тензоров входных данных изображения на каждом вычислительном слое.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Architecture of the convolutional neural network. 5 layers of preprocessing (not shown in the diagram), 5 consecutive layers of convolution (Conv), pooling (MaxPool) and elimination of output data (Dropout), 1 layer of unfolding the image feature tensor into a one-dimensional array (Flattening), 2 fully connected layers for final classification. The numbers indicate the sizes of the input image data tensors on each computational layer. Note: created by the authors

связных слоев, которые объединяют извлеченные признаки и классифицируют изображение.

Датасет был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80/20: 1 892 микрофотографии в обучающей выборке и 472 в тестовой. При обучении модели использовался оптимизатор Adam, а в качестве функции потерь была выбрана бинарная кросс-энтропия, соответствующая задаче бинарной классификации. Были определены параметры обучения модели, включая размер пакета (batch size), который был установлен на уровне 96, и количество эпох, равное 200. Размер пакета обозначает количество изображений, обрабатываемых моделью за один раз перед обновлением ее параметров, а эпоха обучения представляет собой полный проход по всей обучающей выборке. Поскольку в датасете имеется дисбаланс классов (случаев ПР больше, чем ДУ), специальным программным методом библиотеки Tensorflow были вычислены весовые коэффициенты классов и переданы в качестве параметра при вызове функции обучения модели. Такой подход позволяет минимизировать влияние различных значимостей каждого класса и улучшить обобщающую способность модели.

Обучение СНС проводили на веб-платформе Kaggle с использованием графического процессора NVIDIA Tesla P100. В процессе обучения модель была настроена на минимизацию функции потерь, а затем ее производительность оценивалась на тестовой выборке. Такой подход позволяет проверять обобщающую способность модели на независимых данных. Показателем, используемым для оценки производительности модели во время обучения, была общая точность (ассигасу). Для полной оценки производительности модели на тестовой выборке вычисляли матрицу ошибок (confusion matrix) и дополнительные показатели:

точность (precision), полноту (recall), чувствительность (sensitivity) и оценку F1 (F1-score).

Результаты и обсуждение

Процесс обучения разработанной СНС состоял в итеративном прохождении пиксельных данных изображения через слои сети и формировании классификационного прогноза. Затем выполнялось сравнение прогноза сети и истинного значения, и на основе этого сравнения вычислялась ошибка. После этого ошибка распространялась обратно по сети, корректируя параметры фильтров и весовые коэффициенты связей между нейронами таким образом, чтобы минимизировать ошибку. В нашем исследовании этот процесс повторялся на протяжении 200 эпох на обучающей выборке изображений, позволяя сети «научиться» дифференцировать цитологические признаки ПР от признаков ДУ. Динамика обучения СНС представлена на рис. 3.

Наблюдалось постепенное снижение значений функции потерь на обучающем и тестовом наборах данных в течение эпох обучения, что свидетельствует об успешном обучении модели и улучшении ее прогностической ценности. График изменения общей точности демонстрирует соответствующее увеличение точности модели в процессе обучения. По завершении финальной эпохи обучения параметры модели сохранялись в соответствии с наилучшими показателями точности. На обучающей выборке модель достигла общей точности в 90 %, что свидетельствует о хорошей способности к правильной классификации микрофотографий внутри обучающей выборки. На тестовой выборке общая точность составила 87,5 %, что подтверждает обобщающую способность модели на новых данных.

После применения обученной модели СНС к тестовому набору данных были построены матрицы

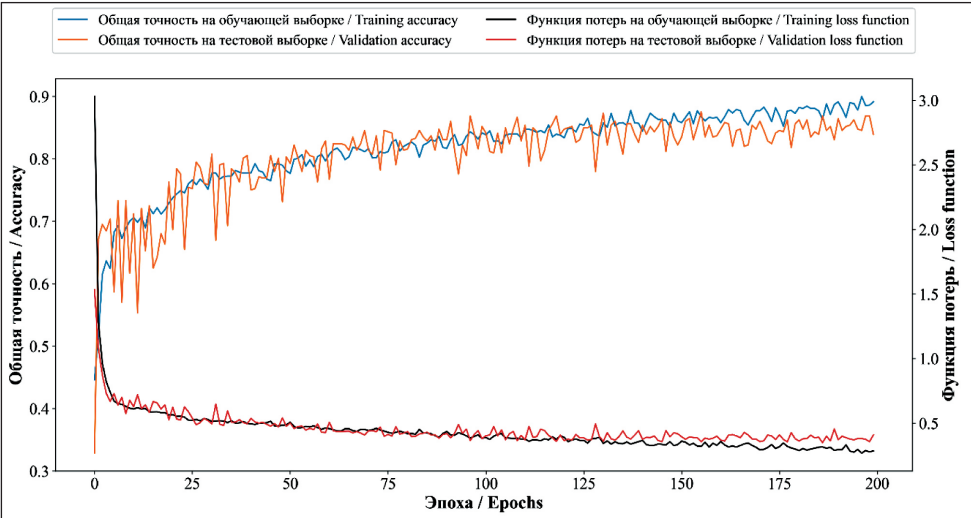


Рис. 3. Динамика общей точности классификации и функции потерь сверточной нейронной сети на обучающей и тестовой выборках микрофотографий в процессе обучения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Dynamics of the accuracy and loss function of a convolutional neural network on training and testing microphotograph samples during training. Note: created by the authors

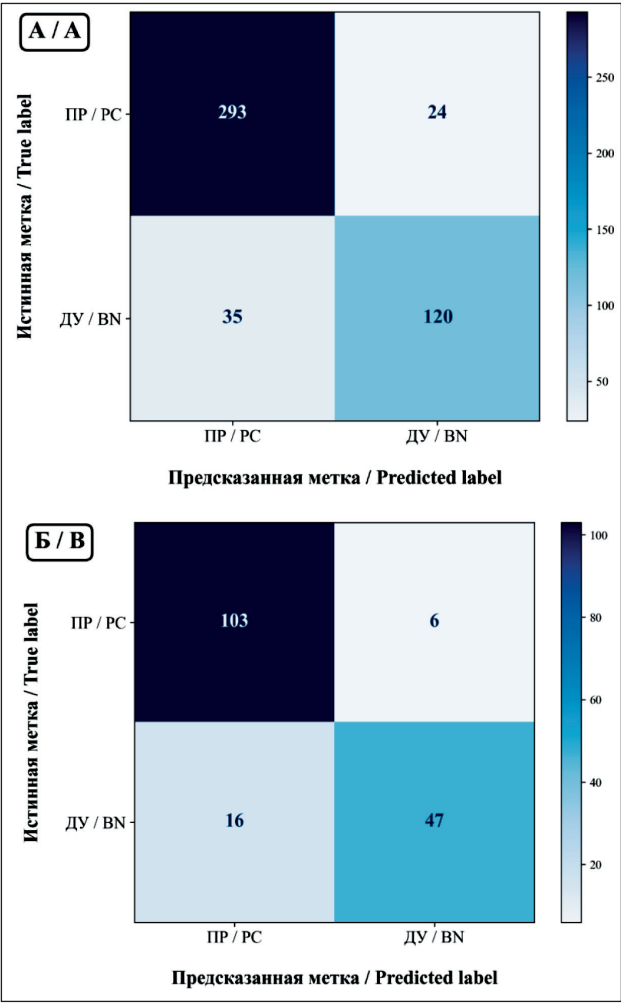


Рис. 4. Матрицы ошибок классификации на уровне отдельных микрофотографий (А) и на уровне пациентов (Б).
Примечания: ПР – папиллярный рак; ДУ – доброкачественные узловые образования; рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Confusion matrices at the individual photomicrograph level (A) and at the patient level (B). Notes: PC – papillary cancer; BN – benign nodules; created by the authors

ошибок, которые позволяют оценить производительность модели, определяя количество ложных положительных и ложных отрицательных классификаций, а также их распределение по классам (рис. 4). В данном исследовании модель продемонстрировала высокий уровень корректных прогнозов. На уровне отдельных микрофотографий СНС правильно классифицировала 293 и 120 случаев ПР и ДУ соответственно. Однако имелось некоторое количество ложных прогнозов. Модель неверно классифицировала 24 микрофотографии как ДУ, хотя они на самом деле принадлежали к ПР, и 35 микрофотографий как ПР, когда они принадлежали к ДУ. Поскольку объем тестовой выборки (472 микрофотографии) был больше числа пациентов (172 пациента), из которых она была сформирована, матрицу ошибок также вычисляли по среднему значению прогнозов для всех микрофотографий, принадлежащих конкретным пациентам. Это позволило оценить эффективность нашей модели СНС не только на уровне отдельных микрофотографий, но и в контексте диагностики конкретных узловых образований, что является важным шагом в оценке перспективности практического применения модели в клинической практике.

Примеры правильно и неправильно классифицированных микрофотографий приведены на рис. 5 и рис. 6. В случаях правильной классификации модель успешно идентифицировала злокачественные процессы благодаря явным морфологическим признакам, характерным для ПР. Высокая клеточность, четко выраженные папиллярные и микрофолликулярные структуры, а также наличие специфических внутридермальных инклюзий способствовали точной идентификации. Модель также успешно классифицировала доброкачественные узловые образования, корректно определяя отсутствие признаков злокачественности и идентифицируя нормальные или гиперпластические изменения, такие как коллоидные узлы или

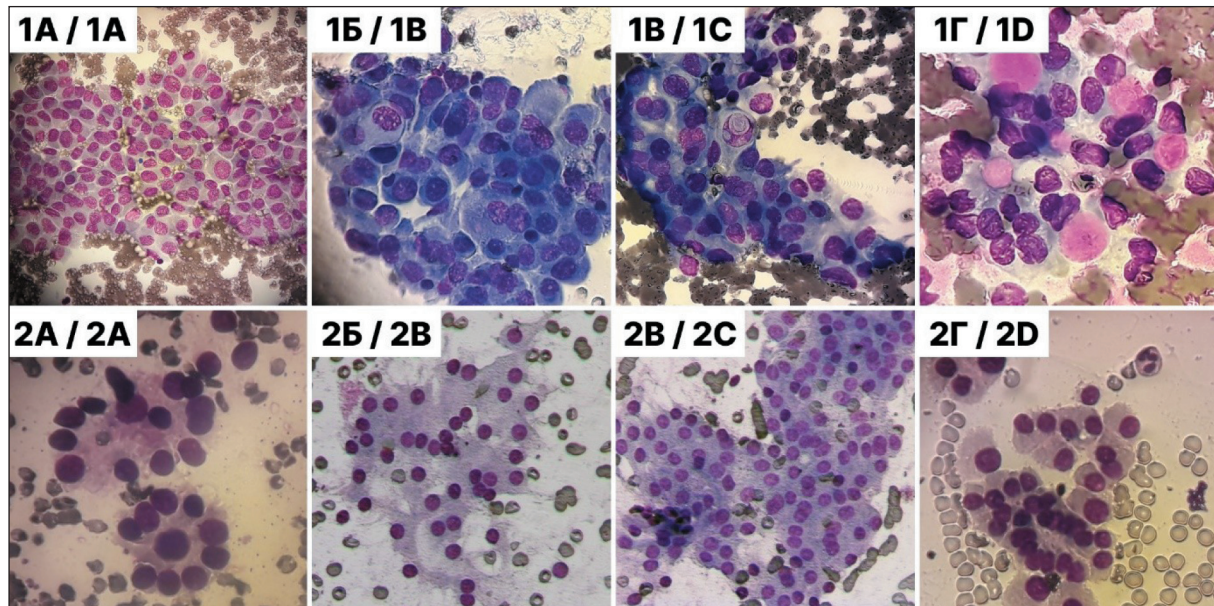


Рис. 5. Правильно классифицированные микрофотографии ПР:

1А – однослойная структура с умеренно выраженным полиморфизмом, клетки с обильной цитоплазмой и четкими границами, преимущественно эксцентричным расположением ядер; 1Б – плотная многослойная структура с четким контуром, умеренно выраженный ядерный полиморфизм, хроматин петлистый и тяжистый; 1В – клетки беспорядочно расположены, выраженные внутриядерные включения, тангенциальное расположение клеток по периферии; 1Г – фолликулярные структуры неправильной формы с плотным розовым коллоидом в центре, ядра разного размера и формы, нагромождаются друг на друга. Правильно классифицированные микрофотографии ДУ: 2А – фолликулярные структуры с нерезко выраженным полиморфизмом, ядра гиперхромные, укрупненные с четкой ядерной мембраной; 2Б – рыхлая однослойная структура из мономорфных клеток, ядра округлые, гиперхромные «штампованные»; 2В – структура фолликулярного эпителия с ядрами среднего размера, обильной цитоплазмой, контуры ядер четкие, ровные; 2Г – крупные полигональные клетки с эксцентрически расположенными ядрами, обильная оксифильная цитоплазма с четкими границами, встречаются двоядерные и многоядерные клетки. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при 100×, ×200 и ×400 с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаны до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Correctly classified microphotographs of papillary carcinoma:

1А – single-layer structure with moderately expressed polymorphism, cells with abundant cytoplasm and clear boundaries, predominantly eccentric arrangement of nuclei; 1Б – dense multilayer structure with a clear contour, moderately pronounced nuclear polymorphism, looped and stringy chromatin; 1С – cells are randomly located, pronounced intranuclear inclusions, tangential arrangement of cells along the periphery; 1D – follicular structures of irregular shape with a dense pink colloid in the center, nuclei of different sizes and shapes, piled on top of each other. Correctly classified microphotographs of benign nodules: 2А – follicular structures with mildly expressed polymorphism, hyperchromatic nuclei, enlarged with a clear nuclear membrane; 2Б – loose single-layer structure of monomorphic cells, rounded nuclei, hyperchromatic “stamped”; 2С – structure of follicular epithelium with medium-sized nuclei, abundant cytoplasm, the contours of the nuclei are clear and even; 2D – large polygonal cells with eccentrically located nuclei, abundant oxyphilic cytoplasm with clear boundaries, binucleate and multinucleate cells are found. Preparations of smears of fine-needle aspiration biopsy were stained using the May–Grunwald–Romanovsky method. The original photographs were taken at ×100, ×200 and ×400 magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

фолликулярные аденомы. Возможные причины ошибок сверточной нейронной сети при классификации могут включать несколько факторов: 1) недостаточную репрезентативность обучающей выборки, когда модель обучается на данных, которые не полностью охватывают все возможные вариации морфологических особенностей клеток; 2) присутствие артефактов на микрофотографиях, таких как пузырьки воздуха, остатки окраски или механические повреждения; 3) высокое сходство между некоторыми злокачественными и доброкачественными процессами в узловых образованиях; 4) наличие смешанных образцов, которые не имеют явных характеристик того или иного класса, так как в щитовидной железе могут сочетаться несколько самостоятельных процессов, что отражается на

содержании аспирата. Учитывая эти факторы, улучшение качества данных и расширение обучающей выборки могут способствовать повышению точности и надежности модели.

На основе матриц ошибок были вычислены показатели производительности модели СНС: точность, полнота (чувствительность), специфичность и оценка F1. Эти показатели предоставляют информацию о способности модели корректно классифицировать микрофотографии (таблица). Показатель точности модели определяет долю истинных положительных классификаций среди всех положительных прогнозов модели. Показатель полноты модели определяет долю истинных положительных классификаций среди всех истинных положительных случаев в датасете. Показатель

Таблица/Table

Показатели производительности модели сверточной нейронной сети
Convolutional neural network model performance metrics

Показатель/ Metrics	По микрофотографиям/ Microphotograph level		По пациентам/ Patient level	
	ПР/PC	ДУ/BN	ПР/PC	ДУ/BN
Общая точность/Accuracy	87,5 %		87,2 %	
Точность/Precision	89,3 %	83,3 %	86,6 %	88,7 %
Полнота (чувствительность)/Recall (sensitivity)	92,4 %	77,4 %	94,5 %	74,6 %
Специфичность/Specificity	77,4 %	92,4 %	74,6 %	94,5 %
Оценка F1/F1-score	91,4 %	80,3 %	90,4 %	81,0 %

Примечания: ПР – папиллярный рак; ДУ – доброкачественные узловые образования; таблица составлена авторами.

Notes: PC – papillary carcinoma, BN – benign nodules; created by the authors.

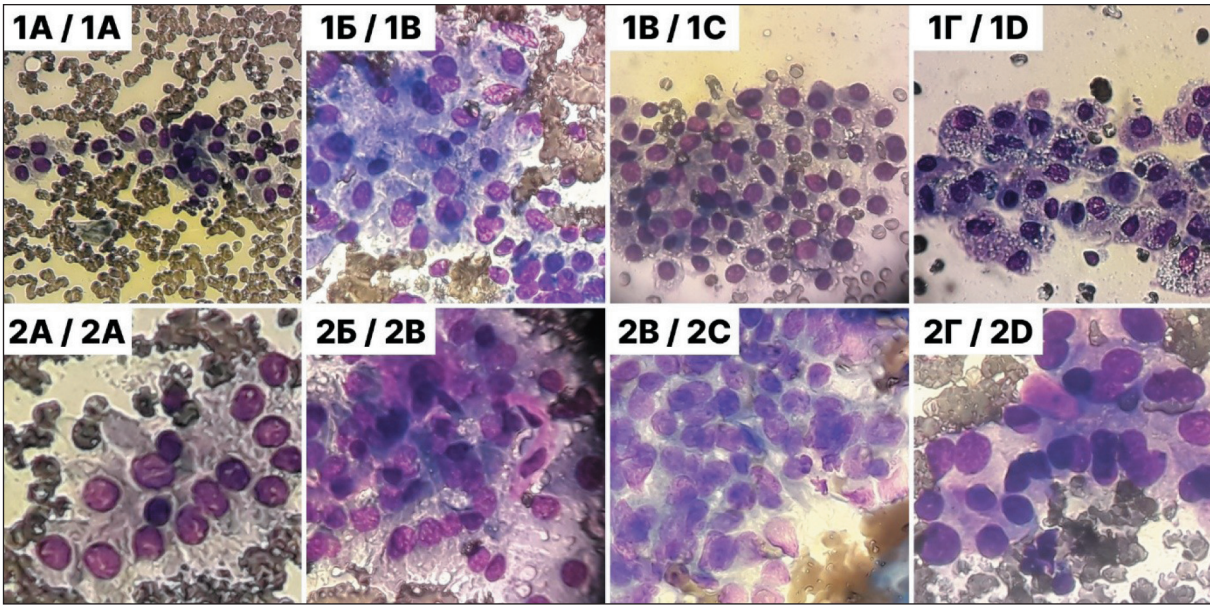


Рис. 6. Микрофотографии ПР, классифицированные как ДУ:

1А – в препарате группа фолликулярного эпителия с укрупненными ядрами, обильной цитоплазмой, вероятно, изображение классифицировано как паренхиматозный зоб; 1Б – цитогарма может быть интерпретирована как группа разрозненных фолликулярных клеток, содержащих гемосидерин; 1В – изображение может быть классифицировано как клетки фолликулярного эпителия с признаками жировой дистрофии в виде многочисленных бесцветных вакуолей с резкими границами; 1Г – цитологическая картина может быть классифицирована как скопление гемосидерофагов, что усложняет отличие от пластов эпителия с атипией неясной этиологии. Микрофотографии ДУ, классифицированные как ПР: 2А – вероятно, структурно-клеточные характеристики могут быть классифицированы как подозрение на злокачественное поражение; 2Б – коллоидная субстанция и расположенные разрозненно фолликулярные клетки, вызывают предположение о злокачественной опухоли; 2В – многоклеточный кластерный комплекс с напластованием ядер типа «корзины с яйцами» ошибочно может вызвать предположение о злокачественности; 2Г – из-за «интерпозиции» коллоида в виде микрокапли, расположенной в клеточном пролиферате, изображение можно классифицировать как фолликулярную форму ПР. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаны до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphotographs of papillary carcinoma classified as benign nodules: 1A – in the preparation there is a group of follicular epithelium with enlarged nuclei, abundant cytoplasm, probably the image is classified as parenchymatous goiter; 1B – cytogram can be interpreted as a group of scattered follicular cells containing hemosiderin; 1C – the image can be classified as follicular epithelial cells with signs of fatty degeneration, in the form of numerous colorless vacuoles with sharp boundaries; 1D – cytological picture can be classified as an accumulation of hemosiderophages, which complicates the distinction from epithelial layers with atypia of unknown etiology. Microphotographs of benign nodules classified as papillary carcinoma: 2A – probably, structural and cellular characteristics can be classified as suspicious for a malignant lesion; 2B – colloidal substance and scattered follicular cells, suggesting a malignant tumor; 2C – multicellular cluster complex with layering of nuclei of the “basket of eggs” type, which may erroneously lead to the assumption of malignancy; 2D – due to the “interposition” of the colloid in the form of a microdroplet located in the cell proliferation, the image can be classified as a follicular form of papillary carcinoma. Preparations of smears of fine-needle aspiration biopsy were stained using the May-Grunwald-Romanovsky method. The original photographs were taken at $100\times$, $200\times$ and $400\times$ magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

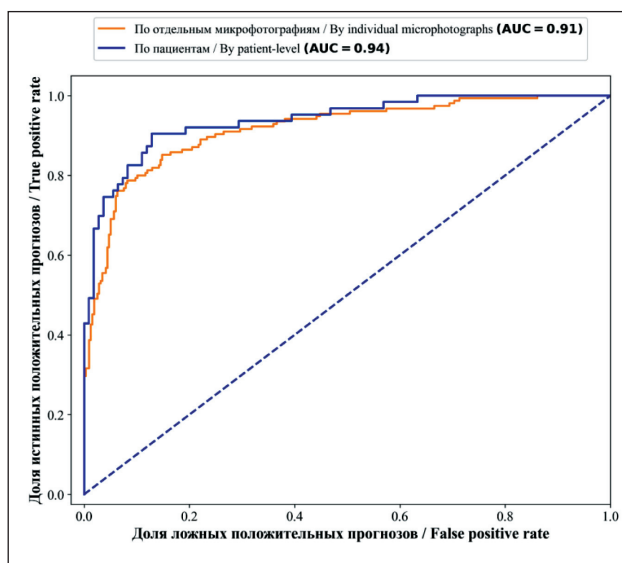


Рис. 7. Измерение качества прогнозирования модели путем измерения площади под ROC-кривой (показатель AUC) при классификации по отдельным микрофотографиям и по средним значениям всех микрофотографий конкретных пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Measuring the predictive performance of a model by measuring the area under the ROC curve (AUC) when classifying individual photomicrographs and the average of all microphotographs for specific patients.

Note: created by the authors

специфичности определяет долю правильных отрицательных прогнозов по отношению ко всем истинным отрицательным случаям. Оценка F1 – гармоническое среднее между точностью и полнотой, является обобщающим показателем производительности модели.

При классификации ПР модель достигла высоких значений точности (89,3 %), полноты (92,4 %), специфичности (77,4 %) и оценки F1 (91,4 %), что свидетельствует о ее способности точно идентифицировать подобные образования и минимизировать количество ложных срабатываний. Однако для микрофотографий ДУ значения этих показателей ниже: точность составила 83,3 %, полнота – 77,4 %, специфичность – 92,4 %, оценка F1 – 80,3 %. Эти результаты указывают на более высокий уровень ложноположительных и ложноотрицательных классификаций при работе с ДУ. Результаты классификации на уровне пациентов согласовывались с показателями классификации по отдельным микрофотографиям.

Одной из возможных причин различий в производительности модели для обоих классов (несмотря на то, что в параметрах модели были указаны весовые коэффициенты классов) может быть некоторый дисбаланс в данных из-за того, что количество микрофотографий образцов ПР превышало количество образцов ДУ, что приводит к более высокой чувствительности модели к выявлению ПР. В клинической практике ошибки в обеих категориях имеют свои последствия, и не-

обходимо стремиться к балансу между точностью и полнотой в зависимости от конкретной задачи. Мы считаем, что если чувствительность модели к выявлению микрофотографий с признаками злокачественности выше, чем чувствительность по выявлению микрофотографий, не имеющих характеристик онкологического процесса, то это не следует в полной мере рассматривать как отрицательный фактор. На данном этапе развития систем на основе нейронных сетей оптимальным вариантом является их использование в практике для постановки предварительного прогноза. Стоит отметить, что в клинической практике предпочтительнее иметь больше ложноположительных злокачественных прогнозов, чем ложных доброкачественных прогнозов. Это обусловлено тем, что ложные доброкачественные прогнозы могут привести к недооценке серьезных патологий и, как следствие, к задержке необходимого лечения. В то время как избыточное количество злокачественных прогнозов, хотя и увеличивает общую рабочую нагрузку лечебной сети, позволяет обеспечить более высокую безопасность пациента за счет минимизации риска несвоевременной диагностики злокачественных образований. Таким образом, повышенная чувствительность модели к выявлению онкологической патологии способствует более надежному скринингу и своевременному этапному лечению. Полученные нами результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для улучшения модели за счет использования более сбалансированных датасетов.

Результатом обработки изображения обученной моделью СНС является число в диапазоне от 0 до 1, которое означает вероятность принадлежности к определенному классу (0 – ПР, 1 – ДУ). Для подсчета вышеописанных показателей используется пороговое значение, равное 0,5, но оно не всегда оказывается оптимальным. Поэтому для оценки производительности модели в целом, не привязываясь к конкретному пороговому значению, была построена ROC-кривая, изображенная на рис. 7. ROC-кривая является графическим представлением зависимости чувствительности от специфичности модели при различных пороговых значениях. Если взять случайно выбранные микрофотографии ДУ и ПР, вероятность того, что модель присвоит более высокую оценку ДУ, чем ПР, равна площади под ROC-кривой (AUC). Если модель правильно классифицирует большую часть изображений, то AUC будет ближе к 1. Если модель случайно классифицирует примеры, то AUC будет стремиться к 0,5. Показатель AUC в нашем исследовании составил 0,91 на уровне отдельных микрофотографий и 0,94 на уровне средних значений прогнозов всех микрофотографий отдельных пациентов, что указывает на высокую способность модели СНС дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаговые процессы щитовидной железы.

Полученные результаты продемонстрировали, что обученная нами модель СНС более производительна по сравнению с моделью, разработанной P. Sanyal et al. [8]. По сравнению с более поздними вариантами моделей [9, 14, 17] наша модель немного уступает в производительности по двум причинам. Во-первых, в представленных исследованиях авторы для обучения моделей использовали микрофотографии препаратов жидкостной цитологии, которые обеспечивают более высокое качество и чистоту изображений, минимизируют артефакты и гарантируют равномерное распределение клеток, что улучшает репрезентативность данных. Высокая детализация и сохранность клеток в жидкостной цитологии облегчают процесс обучения, позволяя нейронной сети более эффективно распознавать морфологические особенности клеток. Эти факторы в совокупности обеспечивают создание более точных и универсальных моделей для диагностики патологии щитовидной железы. Несмотря на это, наша модель получила высокие оценки по ключевым показателям при анализе микрофотографий обычных мазков биопсии щитовидной железы. Это свидетельствует о ее потенциале в условиях реальной клинической практики, где жидкостная цитология может быть недоступна или не используется. Важным аспектом является то, что наша модель демонстрирует устойчивость к более вариативным и менее стандартизированным данным, что является значительным преимуществом в разнообразных диагностических сценариях. Во-вторых, в указанных работах классификация выполнялась с использованием стандартных нейросетевых архитектур VGG-16, Inception-v3 и EfficientNet. Они представляют собой сложные и производительные модели, предназначенные для использования на больших датасетах и с мощными вычислительными ресурсами, поэтому и могут обеспечивать высокую производительность при классификации цитологических микрофотографий. Представленная нами модель обладает простотой и адаптируемостью, что делает ее подходящей для задач в области цитодиагностики патологии щитовидной железы в конкретных лабораториях, где доступ к мощным вычислительным ресурсам может быть ограничен, что особенно важно для широкого внедрения в практическую медицину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tran N.Q., Le B.H., Hoang C.K., Nguyen H.T., Thai T.T. Prevalence of thyroid nodules and associated clinical characteristics: findings from a large sample of people undergoing health checkups at a university hospital in Vietnam. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023; 16: 899–907. doi: 10.2147/RMHP.S410964.
2. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z.W. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012; 56(4): 333–39. doi: 10.1159/000339959.
3. Kezlarian B., Lin O. Artificial intelligence in thyroid fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol*. 2021; 65(4): 324–29. doi: 10.1159/000512097.
4. Habchi Y., Himeur Y., Kheddar H., Boukabou A., Atalla S., Chouchane A., Ouamane A., Mansoor W. AI in thyroid cancer

Наше исследование имеет ограничения, которые мы планируем учесть в дальнейшей работе. В первую очередь, это размер и диагностический спектр используемого датасета, который был сформирован в одном учреждении. В будущем мы планируем расширить наш датасет, интегрировав данные из других медицинских учреждений, что даст возможность разработать более надежную модель, способную различать разнообразные патологии щитовидной железы. Также стоит отметить дисбаланс классов, который, несмотря на использование весовых коэффициентов, привел к большей чувствительности модели к злокачественным случаям. В последующих исследованиях мы намерены разработать более сбалансированную модель, а также внедрить дополнительные методики для минимизации влияния дисбаланса. Наконец, мы признаем важность более глубокого анализа ошибок модели и в будущих исследованиях будем применять тепловые карты признаков для улучшения понимания причин неверной классификации, а также привлекать сторонних экспертов по цитодиагностике для обмена мнениями, что позволит усовершенствовать алгоритм и повысить его точность.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения исследований СНС для цифровой цитодиагностики патологии щитовидной железы. Исследуемая модель демонстрирует высокую точность и способность к дифференциации злокачественных и доброкачественных узловых образований на микрофотографиях цитологических препаратов. Дальнейшее совершенствование модели за счет обучения на более сбалансированных датасетах с широким диагностическим спектром микрофотографий препаратов щитовидной железы поможет улучшить ее производительность, способствуя эффективному скринингу и своевременному выявлению патологии. Разработанная нами модель представляет собой значимый инструмент для разработки специализированного программного обеспечения, направленного на выявление патологий щитовидной железы.

diagnosis: techniques, trends, and future directions. *Systems*. 2023; 11(10): 519. doi: 10.3390/systems11100519.

5. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., Setio A.A.A., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J.A.W.M., van Ginneken B., Sánchez C.I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017; 42: 60–88. doi: 10.1016/J.MEDIA.2017.07.005.

6. Slabaugh G., Beltran L., Rizvi H., Deloukas P., Marouli E. Applications of machine and deep learning to thyroid cytology and histopathology: a review. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/FONC.2023.958310.

7. Wong C.M., Kezlarian B.E., Lin O. Current status of machine learning in thyroid cytopathology. *J Pathol Inform*. 2023; 14. doi: 10.1016/J.JPI.2023.100309.

8. Sanyal P., Mukherjee T., Barui S., Das A., Gangopadhyay P. Artificial intelligence in cytopathology: a neural network to iden-

tify papillary carcinoma on thyroid fine-needle aspiration cytology smears. *J Pathol Inform.* 2018; 9. doi: 10.4103/JPI.JPI_43_18.

9. Guan Q., Wang Y., Ping B., Li D., Du J., Qin Y., Lu H., Wan X., Xiang J. Deep convolutional neural network VGG-16 model for differential diagnosing of papillary thyroid carcinomas in cytological images: a pilot study. *J Cancer.* 2019; 10(20): 4876–82. doi: 10.7150/JCA.28769.

10. Dov D., Kovalsky S.Z., Assaad S., Cohen J., Range D.E., Pendse A.A., Henao R., Carin L. Weakly supervised instance learning for thyroid malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Med Image Anal.* 2021; 67. doi: 10.1016/J.MEDIA.2020.101814.

11. Dov D., Elliott Range D., Cohen J., Bell J., Rocke D.J., Kahmke R.R., Weiss-Meilik A., Lee W.T., Henao R., Carin L., Kovalsky S.Z. Deep-learning-based screening and ancillary testing for thyroid cytopathology. *Am J Pathol.* 2023; 193(9): 1185–94. doi: 10.1016/J.AJPATH.2023.05.011.

12. Dov D., Kovalsky S.Z., Cohen J., Range D.E., Henao R., Carin L. Thyroid cancer malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Proc Mach Learn Res.* 2019; 106: 553–70.

13. Elliott Range D.D., Dov D., Kovalsky S.Z., Henao R., Carin L., Cohen J. Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2020; 128(4): 287–95. doi: 10.1002/CNCY.22238.

14. Duan W., Gao L., Liu J., Li C., Jiang P., Wang L., Chen H., Sun X., Cao D., Pang B., Li R., Liu S. Computer-assisted fine-needle aspiration cytology of thyroid using two-stage refined convolutional neural network. *Electronics.* 2022; 11(24). doi: 10.3390/ELECTRONICS11244089.

15. Alabrak M.M.A., Megahed M., Alkhouly A.A., Mohammed A., Elfandy H., Tahoun N., Ismail H.A.R. Artificial intelligence role in subclassifying cytology of thyroid follicular neoplasm. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023; 24(4): 1379–87. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.4.1379.

16. Hirokawa M., Niioka H., Suzuki A., Abe M., Arai Y., Nagahara H., Miyauchi A., Akamizu T. Application of deep learning as an ancillary diagnostic tool for thyroid FNA cytology. *Cancer Cytopathol.* 2023; 131(4): 217–25. doi: 10.1002/CNCY.22669.

17. Duc N.T., Lee Y.M., Park J.H., Lee B. An ensemble deep learning for automatic prediction of papillary thyroid carcinoma using fine needle aspiration cytology. *Expert Syst Appl.* 2022; 188(4). doi: 10.1016/j.eswa.2021.115927.

18. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B., Schmitt F.C., Vielh P., Vanderlaan P.A. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2023; 33(9): 1039–44. doi: 10.1089/THY.2023.0141.

Поступила/Received 10.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.08.2024

Принята к публикации/Accepted 07.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солопов Максим Витальевич, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 3147-0739. Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Кавелина Анна Станиславовна, кандидат медицинских наук, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 1371-4024. Author ID (Scopus): 57190676738. ORCID: 0000-0002-0935-5065.

Попандопуло Андрей Геннадиевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования, хирург, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 4336-2272. Author ID (Scopus): 12782689700. ORCID: 0000-0001-9755-1869.

Турчин Виктор Васильевич, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 3675-2361. Author ID (Scopus): 57196190198. ORCID: 0000-0002-6461-4904.

Пашенко Светлана Анатольевна, эндокринолог консультативной поликлиники, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). ORCID: 0009-0005-0327-9929.

Багдасаров Карэн Меружанович, заведующий хирургическим отделением, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). ORCID: 0009-0002-8776-3838.

ВКЛАД АВТОРОВ

Солопов Максим Витальевич: анализ литературы, разработка алгоритма нейронной сети, написание черновика статьи, подготовка рисунков, проверка и утверждение текста статьи.

Кавелина Анна Станиславовна: подготовка микрофотографий для обучения нейронной сети, интерпретация результатов, проверка и утверждение текста статьи.

Попандопуло Андрей Геннадиевич: разработка концепции исследования, написание вводной части статьи, научное консультирование, проверка и утверждение текста статьи.

Турчин Виктор Васильевич: научное консультирование, редактирование статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Пашенко Светлана Анатольевна: научное консультирование, проверка и утверждение текста статьи.

Багдасаров Карэн Меружанович: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, проверка и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

(Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ленинский, 47), протокол № 1 от 19.01.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Maxim V. Solopov, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Anna S. Kavelina, MD, PhD, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57190676738. ORCID: 0000-0002-0935-5065.

Andrey G. Popandopulo, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, Surgeon, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 12782689700, ORCID: 0000-0001-9755-1869.

Victor V. Turchyn, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196190198. ORCID: 0000-0002-6461-4904.

Svetlana A. Pashchenko, MD, Endocrinologist, Consultative Polyclinic Department, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0009-0005-0327-9929.

Karen M. Bagdasarov, MD, Head of Surgical Department, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0009-0002-8776-3838.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maxim V. Solopov: data analysis, development of a neural network algorithm, drafting of the manuscript, preparing figures, approval of the manuscript.

Anna S. Kavelina: preparation of images for training a neural network, interpretation of results, approval of the manuscript.

Andrey G. Popandopulo: development of the research concept, writing of the introduction section of the manuscript, scientific consulting, approval of the manuscript.

Victor V. Turchyn: scientific consulting, editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Svetlana A. Pashchenko: scientific consulting, approval of the manuscript.

Karen M. Bagdasarov: critically revision of the manuscript with the addition of valuable intellectual content, approval of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (47, Leninsky Ave., Donetsk, 283045, Russia), protocol No. 1 dated January 19, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.