

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Inkstų glomerulų pažeidimo tipų nustatymas dirbtinio intelekto metodais**  
**The Assessment of Glomerular Patterns of Injury by Using Artificial Intelligence Methods**

Karolina Podvorskytė VI kursas, 11 gr.

Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra

Darbo vadovas

Katedros arba Klinikos vadovas

**Doc. dr. Justinas Besusparis**

**Prof. dr. Arvydas Laurinavičius**

2023-05-18

Studento elektroninio pašto adresas – **karolina.podvorskyte@mf.stud.vu.lt**

## SANTRAUKA

**Aktualumas.** Histologinėje glomerulų ligų diagnostikoje pažeidimų klasifikavimas, būtinas klinikinių sprendimų priėmimui, yra atliekamas rankiniu būdu. Histologinių pokyčių interpretavimas ir laipsniavimas yra daug laiko užimantis procesas, o rezultatai dažnai nesutampa net tarp patyrusių patologų. Sparčiai tobulėjantys dirbtinio intelekto metodai gali padėti spręsti šias problemas.

**Tikslas.** Išnagrinėti naujausių, dirbtiniu intelektu pagrįstų, metodų pažangą ir apibendrinti šios srities tyrimų rezultatus, aptarti iššūkius ir ateities kryptis, tiriant ir diegiant dirbtinio intelekto metodus glomerulų pažeidimų patologinėje diagnostikoje.

**Metodai.** Literatūros apžvalga atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse, naudojant šių raktažodžių derinius: („machine learning“ arba „artificial intelligence“ arba „convolutional neural network“ arba „CNN“ arba „deep learning“ arba „computational pathology“ arba „digital pathology“) ir („renal pathology“ arba „nephropathology“ arba „glomerul\*“ arba „kidney“).

**Rezultatai.** Pasitelkiant dirbtinio intelekto metodus, buvo pasiekti daug žadantys rezultatai, atliekant glomerulų aptikimą ir segmentavimą bei jų tolesnį klasifikavimą į sveikus ir pažeistus pilno pjūvio vaizduose. Automatizuojant glomerulų ląstelių proliferacijos analizę bei glomerulų klasifikavimą į normalius ir sklerozuotus, pasiektas aukštas tikslumas. Šiuo metu yra atliekami tyrimai, kuriuose analizės eiga yra artimesnė kasdienei diagnostikai, įskaitant kelių pažeidimų viename glomerule įvertinimą, imunofluorescencinių vaizdų ar kitų svarbių papildomų tyrimų interpretavimą, bei patologinių ir klinikinių rodiklių derinimą paciento prognozei nustatyti.

**Išvados.** Glomerulų analizės automatizavimas kasdienėje diagnostikoje yra retas dėl glomerulų ligų histologinės išraiškos įvairovės ir diagnostikos kompleksiško, audinių apdorojimo metodų variacijos laboratorijose, duomenų trūkumo, validavimo problemų ir teisinių apribojimų. Glomerulo struktūrų ir pažeidimų segmentavimas gali padėti padidinti algoritmų tikslumą. Ateityje turėtų būti kuriamos skaitmeninės saugyklos, kuriose būtų standartizuojami protokolai, skirti patologinės medžiagos skenavimui, įkėlimui, anotavimui ir kitiems procesams; pasitelktos priemonės, pagreitinančios vaizdų anotavimą ir pritaikyti metodai, kurie palengvintų automatizuotos analizės rezultatų interpretavimą.

**Raktažodžiai.** *Dirbtinis intelektas, konvoliuciniai neuroniniai tinklai, inkstų patologija, glomerulai, skaitmeninė patologija.*

## SUMMARY

**Background.** The histological diagnosis of glomerular diseases requires manual lesion classification and is a crucial step in clinical decision-making. This complex and time-consuming task often yields inconsistent results among experienced pathologists. Innovations in artificial intelligence hold potential to resolve these issues.

**Objective.** To investigate the progress of the latest artificial intelligence-based methods and summarize the research results in this field, discuss challenges and future directions in the investigation and implementation of artificial intelligence methods in pathological diagnosis of glomerular lesions.

**Methods.** Literature review was performed in PubMed and Google Scholar databases, using combinations of these keywords: ("machine learning" or "artificial intelligence" or "convolutional neural network" or "CNN" or "deep learning" or "computational pathology" or "digital pathology") and ("renal pathology" or "nephropathology" or "glomerul\*" or "kidney").

**Results.** The deployment of artificial intelligence methodologies has yielded encouraging outcomes in detecting and segmenting glomeruli and further distinguishing between healthy and damaged structures in whole slide images. High accuracy has been attained in the automation of glomerular cell proliferation analysis and the categorization of glomeruli into normal and sclerotic. Ongoing research endeavors are focused on a more routine diagnostic process, which includes evaluation of multiple lesions in a single glomerulus, interpretation of immunofluorescence images or other pertinent supplementary investigations, and correlation of pathological and clinical indicators to ascertain patient prognosis.

**Conclusions.** The application of automation in the routine diagnostic evaluation of glomeruli is infrequent due to the diversity of histological presentations of glomerular diseases, the complexity inherent in diagnosis, variability in tissue processing methods across laboratories, data deficiency, validation challenges, and legal constraints. Implementing segmentation of glomerular structures and lesions could potentially enhance algorithmic accuracy. Future initiatives should include the development of digital repositories with standardized protocols for scanning, uploading, and annotating pathological material; acceleration of image annotation techniques; and development of methodologies to simplify the interpretation of automated analysis results.

**Keywords:** *Artificial intelligence, convolutional neural networks, kidney pathology, glomeruli, digital pathology.*

## **SANTRUMPOS**

DI – dirbtinis intelektas

KNT – konvoliuciniai neuroniniai tinklai

PPV – pilno pjūvio vaizdai

MM – mašininis mokymasis

DNT – dirbtiniai neuroniniai tinklai

Grad-CAM - Gradiento klasės aktyvavimo žemėlapis

PAS – *periodic acid-Schiff*

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

SVM – *support vector machine*

kNN – *k-nearest neighbours*

IoU – *Intersection over Union*

## **1. ĮVADAS**

Daugelis inkstų ligų, dėl kurių gali išsivystyti lėtinė inkstų liga, pasireiškia glomerulų pažeidimu. Morfolginiai glomerulų pokyčiai suteikia svarbios informacijos apie inkstų funkcijos sutrikimo mechanizmus ir palengvina tikslią klinikinę diagnostiką (1). Inkstų biopsijos vaizdų vertinimas yra laikomas auksiniu standartu, identifikuojant įvairias glomerulų ligas, o tiksli ir laiku nustatyta glomerulų pažeidimų diagnozė yra labai svarbi veiksmingo gydymo metodo parinkimui, paciento prognozės nustatymui bei ligos progresavimo ir atsako į gydymą stebėjimui (2,3). Glomerulų pažeidimai gali pasireikšti bet kurioje jų dalyje, įskaitant endotelio ir mezangiumo ląsteles, podocitus ir mezangiumą (2). Tačiau tokių pažeidimų klasifikavimas rankiniu būdu yra subjektyvus, daug laiko užimantis procesas, o analizės rezultatai dažnai nesutampa net tarp patyrusių patologų (4).

Pilno pjūvio vaizdų (PPV) (angl. Whole-slide imaging) atsiradimas suteikė galimybę kurti naujas medicininių vaizdų analizės priemones ir tyrimo metodus. Nors vis dar vystosi, ši technologija padėjo klinikinei ir mokslinių tyrimų bendruomenei atrasti naujų sprendimų, kuriuos yra bandoma integruoti į nusistovėjusius šiuolaikinės diagnostikos modelius (5). Dėl šių priežasčių didėja susidomėjimas dirbtinio intelekto (DI) metodų taikymu, siekiant automatizuoti ir pagerinti glomerulų pažeidimų analizavimą (6). Giliojo mokymosi metodai, pagrįsti neuroniniais tinklais, yra svarbi skaitmeninės patologijos sritis, ypač konvoliuciniai neuroniniai tinklai (KNT), kurie

duoda daug žadančių rezultatų atliekant sudėtingas histologinių pilno pjūvio vaizdų analizės užduotis (7). Šie metodai potencialiai gali pagerinti darbo eigos efektyvumą ir rezultatų tikslumą, automatizuodami tokias užduotis kaip vaizdo segmentavimas, objektų aptikimas ir klasifikavimas (6). KNT pritaikymas tapo paprastesnis dėl atsiradusio didesnio kiekio viešai prieinamų skaitmenizuotų histologinių vaizdų, dėl galimybės taikyti neprižiūrimojo mokymosi techniką ir importuoti iš anksto apmokytus modelius, kurie palengvina tolimesnį neuroninio tinklo kūrimą (7). DI pagrįsti metodai gali palengvinti didelių duomenų rinkinių analizę ir sudaryti sąlygas išsamesniam glomerulų pažeidimų tyrinėjimui (6). Tačiau dėl glomerulų ligų histologinės išraiškos įvairovės ir dėl dažymo bei kitų audinių apdorojimo metodų variacijos laboratorijose, instų audinio analizė vis dar išlieka didelis iššūkis (2).

**Literatūros apžvalgos tikslas** – pateikti glomerulų pažeidimų analizės tradiciniais metodais apžvalgą, nuodugniai išnagrinėti naujausių, dirbtiniu intelektu pagrįstų, metodų pažangą ir apibendrinti šios srities tyrimų rezultatus, aptarti iššūkius ir ateities kryptis, tiriant ir diegiant dirbtinio intelekto metodus inkstų ligų patologinėje diagnostikoje.

## **2. METODAI**

Literatūros apžvalga atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieška atlikta naudojant šių raktažodžių derinius anglų kalba: („machine learning“ arba „artificial intelligence“ arba „convolutional neural network“ arba „CNN“ arba „deep learning“ arba „computational pathology“ arba „digital pathology“) ir („renal pathology“ arba „nephropathology“ arba „glomerul\*“ arba „kidney“). Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Atrinkti anglų kalba publikuoti recenzuojami moksliniai straipsniai, kurių pilnas tekstas yra laisvai prieinamas. Išanalizavus santraukas, buvo atrinkti straipsniai, kurie yra tiesiogiai susiję su glomerulų pažeidimų analize naudojant DI metodus.

### **3.1 DIRBTINIS INTELEKTAS**

Dirbtinis intelektas (DI) yra terminas, apimantis metodus, leidžiančius kompiuteriams imituoti žmogaus intelektą (8). Tai iš dalies pasiekama sistemas grindžiant mūsų žiniomis apie žmogaus mąstymą, sprendimų priėmimą, mokymosi procesus ir problemų sprendimą. DI įrankiai yra sukurti remiantis algoritmais, kuriems galima pateikti įvairių tipų duomenis, juos rūšiuoti ir interpretuoti bei iš šių duomenų išgauti patarimus ir paaiškinimus (9). Dėl kasmet išaugančio

medicininiu požiūriu svarbių duomenų kiekio DI gali būti ypač naudingas daugeliui sveikatos priežiūros problemų spręsti, pavyzdžiui, pagerinti duomenų interpretavimo tikslumą, paspartinti mokslinius atradimus, padidinti darbo našumą (9,10). Dirbtinio intelekto, ypač giliojo mokymosi (angl. deep learning) potipio, naudojimas tapo galimas visuose medicinos srityse dėl žymiai padidėjusio kompiuterių galingumo ir duomenų kaupimo debesijos saugyklose (angl. cloud storage). Ateityje dirbtinio intelekto technologiją, ypač gilųjį mokymąsi, naudos beveik visų tipų medicinos specialistai – nuo paramediko iki specializuoto gydytojo, nes ji gali padėti interpretuoti radiologinius, biopsijos pjūvių ir tinklainės vaizdus, odos pažeidimus, elektrokardiogramas, endoskopiją, veidus, gyvybinius požymius ir daugelį kitų rodiklių (11).

### 3.2 MAŠININIS MOKYMASIS

Mašinis mokymasis (MM) yra duomenų mokslo šaka, kuri naudoja pažangias statistikos metodikas, kad iš duomenų rinkinio galėtų atlikti skaičiavimus apie duomenų subjektus, pvz., pacientus ar vaizdus (9). MM metodai įgalina sudėtingų struktūrų autonomišką mokymąsi, kol tam tikra pateikta įvestis (pvz. histologinio pjūvio vaizdas) yra paverčiama pageidaujama išvestimi (pvz., struktūros aptikimas) (12). Šis procesas dažnai apima tokius metodus kaip skaitmeninis vaizdo apdorojimas, būdingų požymių radimas ir dėsningumo atpažinimas. Taikant vieną iš mašininio mokymosi metodų, prižiūrimąjį mokymąsi (angl. supervised learning), modelis yra mokomas iš rankiniu būdu anotuotų reikiamų požymių, o vėliau modelis gali būti naudojamas rezultatams analizuoti, naudojant naujus duomenis. Kita vertus, neprižiūrimasis mokymasis (angl. unsupervised learning) apima naujų duomenų dėsningumą paiešką be žmogaus išankstinės interpretacijos (13). Neprižiūrimasis mašinių mokymasis gali būti naudingas medicinos atradimams, nes jis gali atskleisti dėsningumus ir ryšius dideliuose ir sudėtinguose medicinos duomenų rinkiniuose, dėl kurių gali būti sukurtos naujos diagnostikos ar gydymo strategijos. Norint tvarkyti vis sudėtingesnius duomenis, pvz., didelį skaičių skaitmeninių histologinio pjūvio vaizdų, reikia pažangesnių DI sistemų. Viena iš tokių sistemų yra gilusis mokymasis, kuris naudoja dirbtinius neuroninius tinklus (DNT) dėsningumams surasti įvesties duomenų rinkiniuose. DNT yra pagrįsti neuroninių tinklų architektūra smegenyse ir yra sudaryti iš mazgų (analogiškų neuronų kūnams), kurie priima ir siunčia signalus. Daugumoje DNT yra 3 pagrindiniai sluoksniai: įvesties, paslėptasis ir išvesties. Sistema autonomiškai treniruoja (angl. training) įvedant duomenų rinkinį su žinomais rezultatais ir koreguojantis kiekvienai įvesčiai priskirtiems neuroninio tinklo

parametrams (angl. weights), kol būna randamos optimalios parametrų reikšmės ir numatoma klasifikacija atitinka žinomą rezultatą (9,14). Plačiausiai taikomi dirbtinių neuroninių tinklų modeliai vaizdų analizei yra vadinamieji konvoliuciniai neuroniniai tinklai (KNT) (15). KNT suskirsto vaizdus į mažus regionus ir klasifikuoja juos nuosekliais sluoksniais, sudarydami galutinę viso vaizdo klasifikaciją. Tačiau vidinis šių modelių veikimas dažnai yra laikomas „juodąja dėže“, o tai reiškia, kad sprendimų priėmimo procesas nėra skaidrus ir gali būti sunkiai interpretuojamas (9). Pastaraisiais metais KNT pagrįstas mašininis mokymasis tapo prieinamu metodu, kuris yra ypač svarbus vaizdinėms diagnostikos disciplinoms, ypač radiologijai ir patologijai (16). KNT neseniai buvo pradėti naudoti ir inkstų patologijoje, ypač glomerulų aptikimui ir jų pokyčių analizavimui (15).

#### **4. TRADICINĖS DIAGNOSTIKOS ATKURIAMUMO IŠŠŪKIAI**

Patologinis inkstų biopsijos tyrimas reikalauja kruopštaus glomerulų histologinių pakitimų vertinimo ir interpretavimo, nustatant skirtingus glomerulonefritų tipus. Norint tinkamai interpretuoti histologinio pjūvio vaizdą, turi būti išanalizuotas kiekvienas glomerulas (10), kadangi tai turi įtakos diagnostikai ir gydymo metodo pasirinkimui (17). Vis dėlto, klasifikuojant tokius pažeidimus rankiniu būdu, susiduriama su varginančiu ir daug laiko reikalaujančiu procesu ir net patyrusių patologų vaizdų interpretacijos dažnai nesutampa (4). Be to, daugeliui inkstų ligų būdingas platus morfologinių pakitimų spektras, kuris atspindi morfologinį ir patofiziologinį glomerulopatijų sudėtingumą (18). Vienas iš sudėtingiausių diagnostinių uždavinių yra sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) nefrito klasifikavimas į skirtingas klases, kurių kiekviena turi būdingus, tačiau ne specifinius, morfologinius požymius (6). M. Restrepo-Escobar ir kt. sisteminė apžvalga rodo, kad inkstų biopsijų interpretacija, naudojant dabartinę SRV nefrito histologinę klasifikaciją, turi labai prastą atkuriamumą net ir tarp patyrusių nefropatologų. Interpretavimas ypač skiriasi, lyginant III ir IV klases, nurodant aktyvius ar lėtinius pažeidimus, taip pat įvertinant IV klasės padalijimą į segmentinį (IV-S) ir globalų (IV-G) LN poklasius. Interpretuojant visas SRV glomerulonefrito klases, patologų analizės kappa yra 0,53, o vertinant proliferacines formas kappa reikšmės siekia vos 0,35 (15).

Inkstų transplantacijai aktualūs nefropatologiniai parametrai yra apibrėžti vyraujančioje Banff klasifikacijoje, į kurią atsižvelgiama iBox alotransplantato išgyvenamumo prognostiniame įrankyje. Banff pažeidimo balų, susijusių su iBox, atkuriamumas svyruoja nuo 0,306 iki 0,48 (19).

Kitas pavyzdys, iliustruojantis nepakankamą glomerulų įvertinimo atkuriamumą tarp patologų, yra IgA nefropatija ir jos vertinimui naudojami Oxford klasifikacijos MEST-C kriterijai. Bellur ir kt. teigia, jog MEST-C kriterijų vertinimo skirtumai tarp patologų turi didelės įtakos šios klasifikacijos prognostinei vertei. Tai svarbu, nes sprendimas skirti imunosupresinį gydymą yra glaudžiai susijęs su MEST-C verte. Biopsijos interpretacijos atkuriamumas tarp patologų yra vidutinis vertinant segmentinę sklerozę, tubulinę atrofija/intersticinę fibrozę ir žemas vertinant mezangiumo bei endokapiliarinį hiperląsteliškumą ir pusrėnulių glomeruluose (20). Pastaraisiais metais sėkmingas giliojo mokymosi algoritmų pritaikymas inkstų biopsijos klasifikacijoje sužadino viltį, kad jų naudojimas ilgainiui pagerins patologinių diagnozių atkuriamumą ir tikslumą ir suteiks galimybę pagerinti diagnostikos proceso eigą (2).

## **5. DARBO EIGA, PATOLOGO IR DIRBTINIO INTELEKTO SAŲVEIKA**

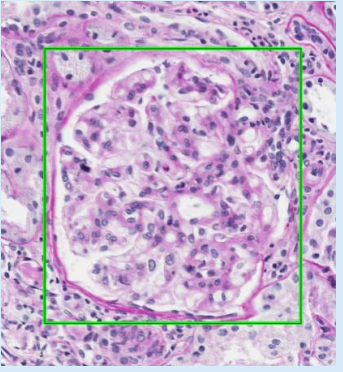

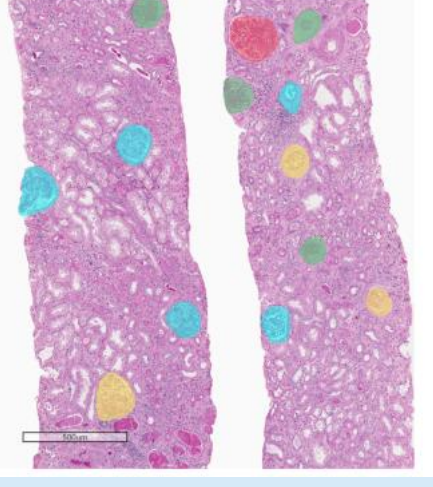
Paskutiniaisiais keliais dešimtmečiais histologinių pjūvių vaizdų skaitmeninio technologijos atsiradimas pakeitė patologiją, nes įgalino didelės raiškos vaizdų saugojimą ir atvėrė galimybes kurti mašininio mokymosi algoritmus pagalbinėms diagnostikos priemonėms (21). Vaizdų apdorojimo DI metodais darbo eigą galima suskirstyti į kelias fazes: 1) duomenų atranka, rinkimas ir, prižiūrimojo mokymosi atveju, anotavimas 2) modelio kūrimas ir panaudojimas 3) modelio validavimas. Pirma, inkstų audiniai paaimami atliekant inkstų biopsijas ir vaizdai yra skaitmenizuojami, kad būtų galima atlikti tolesnę analizę (6). Įvairūs histologiniai ir skenavimo artefaktai (dulkės, stiklelio įbrėžimai ir pirštų antspaudai ant stiklelio paviršiaus, fokusavimas, ryškumas, kontrastas ir kt.) gali daryti neigiamą įtaką tolesniam modelio veikimui. Todėl vienas iš svarbių žingsnių ateityje, norint užtikrinti dirbtinio intelekto algoritmų tikslumą, yra dirbtinai kurti artefaktus ir treniruoti modelius tuos artefaktus atpažinti dar prieš atliekant kitus žingsnius (22). Kadangi reikia treniruoti milijonus parametru, naudojant ribotą mokymo rinkinį, neuroninis tinklas dažnai „įsimena“ tam tikrus požymius, o ne išmoksta juos segmentuoti, todėl vaizdo duomenų papildymas (pvz. turimų vaizdų apsukimu įvairiais kampais, veidrodiniu atspindžiu, spalvos, grūdėtumo keitimu ir kt.) yra svarbus žingsnis, nes jis gali labai padidinti treniruočių rinkinio dydį ir pagerinti modelio pritaikomumą (23).

Esminės užduotys, analizuojant vaizdus, yra vaizdo klasifikavimas, objekto aptikimas ir struktūrų segmentavimas (1 lentelė). Klasifikavimas yra užduotis vaizdui priskirti tam tikrą specifinę reikšmę. Objektų aptikimas reiškia objektų lokalizavimą, pasitelkiant ribojančius



langelius (6). Semantiniu segmentavimu siekiama kiekvienam vaizdo pikseliui priskirti tam tikros kategorijos žymę, kuri atlieka svarbų vaizdą suvokiant vaizdą (24). Taip pat gali būti atliekami kiekybiniai matavimai, tokie kaip glomerulų skaičiaus nustatymas, jų skersmens matavimas, infiltratų buvimas ir tankis ir kt. (19).

**1 lentelė. Pagrindinės užduotys automatizuotoje glomerulų analizėje.**

Aptikimas	Segmentavimas	Segmentavimas + klasifikavimas
 <p>(7)</p>	 <p>(25)</p>	 <p>(25)</p>

Galimas platus DNT architektūrų pasirinkimas, skirtas automatizuoti klasifikavimo užduotis pagal įvesties požymių rinkinį. Vaizdo struktūrų aptikimui, Faster R-CNN ir YOLO architektūros yra populiarus pasirinkimas. Norint išmokyti šiuos detektorius, reikia įvesties duomenų rinkinių, susidedančių iš vaizdų ir stačiakampių ribojamųjų langelių aplink svarbias vaizdų struktūras. Įprasti semantinio segmentavimo tinklų pasirinkimai apima konvoliucinius tinklus U-Net, ir V-Net (19). U-Net yra vienas iš universalių KNT modelių, kuris pasirodė esąs naudingas atliekant daugelį audinių vaizdų segmentavimo ir klasifikavimo užduočių (pavyzdžiui, semantinis prostatos vėžio segmentavimas ir klasifikavimas) (26). Semantinio segmentavimo tinklų mokymui reikalingas duomenų rinkinys, susidedantis iš vaizdų ir pikselių ženklinimo (taip pat žinomų kaip „etikečių kaukės“ (angl. label masks)). Naujausios architektūros, tokios kaip Mask R-CNN ir Mask Scoring R-CNN, kartu treniruoja vaizdo aptikimą ir semantinį segmentavimą. Šis nustatymas paprastai vadinamas atskiro atvejo segmentavimu (angl. instance-based segmentation). Mokant atskirais atvejais pagrįstus segmentavimo algoritmus, reikia įvesties vaizdų, ribojančių

langelių ir pikselių ženklavimo. Po aptikimo ir semantinio segmentavimo konkrečius vaizduose esančius regionus ir galima susklasifikuoti į skirtingus ligos tipus (pvz., IgA nefropatiją ir membraninę nefropatiją) arba histopatologinius požymius (pvz., tubulitą ir endarteritą). Šiuolaikinės architektūros, skirtos šiai vaizdų klasifikavimo užduočiai atlikti, apima ResNet, DenseNet, ir Capsule Networks. Žinoma, taip pat galima treniruoti klasifikavimo užduotį su aptikimu ir semantiniu segmentavimu lygiagrečiai (19).

Norint įvertinti modelio veikimą, reikalingas validavimo duomenų rinkinys, sudarytas iš prieš tai treniravimui dar nenaudotų vaizdų. Modelis įprastai yra vertinamas, pasitelkus tokias metrikas, kaip tikslumas, specifiškumas, jautrumas, F1 matavimas, ROC ir AUC kreivės (6).

## **6. MAŠININIS MOKYMASIS GLOMERULŲ PAŽAIDOS ANALIZAVIME**

### **6.1 GLOMERULŲ APTIKIMAS IR SEGMENTAVIMAS**

Vienas iš esminių žingsnių inkstų patologijoje yra normalių ir patologinių glomerulų suskaičiavimas biopsijos vaizduose. Pavyzdžiui, sveikų ir sklerozuotų glomerulų skaičius yra reikalingas norint įvertinti inksto audinio tinkamumą transplantacijai. Histologinė glomerulų ligų analizė apima kruopštų bioptato ištyrimą, kiekvieno glomerulo identifikavimą, jo būklės įvertinimą ir šių duomenų susiejimą su kitais parametrais, siekiant tiksliai nustatyti diagnozę (1). Tad norint automatizuoti glomerulų pažeidimų diagnostiką, pirmiausia turi būti automatizuotas glomerulų segmentavimas, kadangi tai yra tolimesnės analizės pagrindas (16). Įvairūs ankstyvi mašininio mokymosi modeliai, sukurti glomerulų lokalizavimui ar segmentavimui žmonių ir graužikų inkstų pjūvių vaizduose, pasiekė aukštą atkuriamumą ir tikslumą (2 lentelė). Pedraza ir kt. apmokė KNT modelį aptikti glomerulus PAS nudažytose žmogaus inkstų biopsijose (27). Bukowy ir kt. KNT pagrįstas glomerulų lokalizatorius aptiko sveikus ir pažeistus glomerulus žiurkės inkstų pjūvių vaizduose, nudažytuose Gömöri arba Masson Trichrome dažais (28). Abi grupės toliau neklasifikavo aptiktų glomerulų ir siekė tik aptikti glomerulus, o ne segmentuoti (12). Sheehan ir kt. pasinaudojo viešai prieinama mašininio mokymosi “Ilastik” sistema vaizdų segmentavimui ir jų galutinis klasifikatorius pasiekė 98,4% tikslumą, 95,2% atkuriamumą ir 96,0% F reikšmę. Jų modelis buvo apmokytas sveikų pelių glomerulų vaizdais, todėl modelį pritaikius analizuojant žmonių inkstų biopsijas buvo pastebėta, jog analizatorius neužfiksavo sklerozuotų glomerulų, o tai rodo vaizdų įvairovės mokymo duomenų bazėje svarbą. Taip pat šiame tyrime buvo išbandomas ir tolimesnis žingsnis kiekybiškai įvertinti tam tikras struktūras

(branduolių skaičių, mezangiomo matricos prasiplėtimą, kapiliarų prasiplėtimą), kadangi be glomerulų identifikavimo, kitu žingsniu yra būtina išskirti ligas atspindinčius požymius (29). Šiuo metu egzistuoja įvairūs komerciniai įrankiai, kaip pavyzdžiui, *HALO AI*, kurie gali būti apmokomi glomerulų aptikimui ir segmentacijai.

**Lentelė 2. Glomerulų aptikimo ir segmentavimo tyrimai.**

Autorius	Metai	Užduotis	Metodas	Rezultatai
Gadermayr ir kt. (30)	2017	Glomerulų segmentacija	U-Net KNT	Dice panašumo koeficientas 0,90
Simon ir kt. (31)	2018	Glomerulų aptikimas	KNT + SVM	Tikslumas: >90%; atkuriamumas: >70 %
Gallego ir kt. (27)	2018	Glomerulų aptikimas ir klasifikavimas	AlexNet KNT	Tikslumas: 0,881 Atkuriamumas: 1 F1 - 0,937
Bukowy ir kt. (28)	2018	Glomerulų aptikimas	AlexNet KNT	Vidutinis tikslumas: 96,94 %; Atkuriamumas: 96,79 %.
Sheehan ir kt. (29)	2018	Glomerulų segmentacija ir kiekybinis įvertinimas	Ilastik	Tikslumas: 98,4 %; Atkuriamumas: 95,2 %, F balas: 96,0 %

## 6.2 GLOMERULŲ PROLIFERACINIŲ PAKITIMŲ SEGMENTAVIMAS IR KLASIFIKACIJA

Glomerulų hiperląsteliškumas gali pasireikšti įvairių inkstų ligų atveju, tokių kaip pūlinė glomerulonefritas, membranoproliferacinis glomerulonefritas, susijęs su sisteminė raudonąja vilklige, arba diabetinė glomerulopatija (32). Standartinis metodas, naudojamas diagnozuojant glomerulų hiperląsteliškumą, yra vizualiai apžiūrėti histologinius glomerulų pjūvius, ieškant klasterių, kuriuos sudaro keturi ar daugiau ląstelių branduolių mezangiome arba ląstelių sancaupos, užpildančios kapiliarų spindį (33). Barros ir kt. sukūrė arčiausių *k* kaimynų (angl. *k*-nearest neighbours) algoritmu paremtą modelį PathoSpotter-K, kuris aptinka proliferacinius glomerulų pažeidimus 88,3±3,6% tikslumu ir geba klasifikuoti glomerulus į dvi grupes: su proliferacija arba be (33). Barros ir kt. buvo pirmieji, kurie bandė spręsti glomerulų

hiperląstelinio pažeidimo klasifikavimo problemą, o tai rodo, kad Chagas ir kt., naudodamiesi tuo pačiu duomenų rinkiniu, pasiekė 12 procentų tikslumo pagerėjimą (34). Chagas ir kt. metodas pasitelkia konvoliucinių neuroninių tinklų architektūrą kartu su paramos vektoriaus mašina (angl. support vector machine), leidžiančia pasiekti beveik tobulus rezultatus dviklasėje klasifikacijoje (hiperląstelingas arba normalus glomerulas). Be to, hiperląsteliniai pakitimai buvo suklasifikuoti į kelias grupes: į mezangialinius, endokapiliarinius ir abu pažeidimus, ir vidutinis tikslumas siekė 82% (34). Purwar ir kt. pasitelkė perkėliamąjį mokymąsi (angl. transfer learning) (t.y. prieš tai jau treniruotus neuroninius tinklus, kurie buvo pritaikyti naujai užduočiai atlikti), kaip AlexNet, GoogLeNet, ResNet ir Inception-v3, kad būtų apskaičiuotas IgA nefropatijos hiperląstelingumo mezangiume balas, kai turima tik maža duomenų imtis modelio treniravimui. Tyrimo daroma išvada, kad perkeliamojo mokymosi KNT metodas gali pagerinti mezangialinio hiperląsteliškumo aptikimą, palyginti su arčiausių  $k$  kaimynų ir paramos vektoriaus mašinos metodais, kai naudojamas mažas duomenų rinkinys (35).

**Lentelė 3. Proliferacinių pokyčių analizės automatizavimo tyrimai.**

Autorius	Metai	Užduotis	Metodas	Rezultatai
Barros ir kt. (33)	2017	Glomerulų segmentavimas ir klasifikavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• su proliferaciniais pokyčiais</li> <li>• be proliferacinių pokyčių</li> </ul>	kNN	Tikslumas: 88,3±3,6 %
Chagas ir kt. (34)	2020	Hiperląsteliškumo klasifikavimas dvejetais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalus glomerulas;</li> <li>• pažeistas glomerulas;</li> </ul> dauginis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mezanginis;</li> <li>• endokapiliarinis;</li> <li>• abiejų pažeidimas.</li> </ul>	KNT + SVM	Dvejetainė klasifikacija: vidutinis tikslumas: beveik 100 % Dauginė klasifikacija: vidutinis tikslumas: 82 %
Purwar ir kt. (35)	2022	Mezangiumo hiperląsteliškumo klasifikavimas:	AlexNet KNT	Tikslumas: 90±2% Jautrumas: 90,4%

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• yra</li> <li>• nėra</li> </ul>		Specifiškumas: 80%
--	--	---	--	--------------------

### 6.3 GLOMERULŲ SKLEROZĖ

Glomerulų ir glomerulosklerozės skaičius, įvertintas inkstų biopsijos vaizduose, yra standartinis žingsnis inkstų patologijoje (1). Tai padeda užtikrinti ne tik tinkamą diagnozę, bet ir gydymą, t.y. jei mėginyje yra daug sklerozuotų („negyvų“) glomerulų, tai reiškia, kad yra lėtinis inkstų pažeidimas, todėl pacientui tam tikri gydymo būdai nebebus tinkami (36). Kannan ir kt. panaudojo Google Inception v3 KNT modelį ir tiksliai ( $92,67 \% \pm 2,02 \%$ ,  $\kappa=0,8681 \pm 0,0392$ ) suklasifikavo glomerulus į dvi grupes: neglomerulinius arba dalinai sklerozuotus glomerulus ir globaliai sklerozuotus (1). Bueno ir kt. tyrime buvo pasiektas 98,16% tikslumas, naudojantis nuosekliu KNT (SegNet-AlexNet) segmentavimo ir klasifikavimo procesu, t.y. pirmiausia, naudojantis SegNet-VGG19, glomerulai buvo segmentuojami pikselių lygmenyje (dviklasė klasifikacija: glomerulas arba ne) ir kitame žingsnyje buvo panaudojamas AlexNet tinklas glomerulams klasifikuoti (normalus arba sklerozuotas) (36).

Marsh ir kt. atliko svarbius tyrimus, aktualius inkstų transplantacijoje. Norint nustatyti, kurie inkstai yra tinkami transplantacijai, būtina greitai ir tiksliai įvertinti donoro inkstų biopsijas. Donorų inkstų priėmimo arba atmetimo kriterijai labai priklauso nuo patologo nustatyto normalių ir sklerozuotų glomerulų procento. Šis procentas yra kritinis matas, koreliuojantis su transplantacijos išėjimu. Marsh ir kt. sukūrė ir patvirtino giliojo mokymosi modelį, skirtą kiekybiškai įvertinti glomerulo sklerozę donoro inkstų biopsijos mėginiuose, pranokstančią patologų galimybes laiko atžvilgiu jautrioje donoro biopsijos mėginių tyrimo aplinkoje. Rezultatai rodo giliojo mokymosi modelio potencialą užkirsti kelią klaidingam donoro organų pašalinimui (18,37).

Gallego ir kt. siekė palyginti savo metodą su prieš tai minėtų Marsh ir kt. (2018) ir Bueno ir kt. tyrimais, nes jie taip pat naudojo semantinius KNT trijų klasių inkstų audinių klasifikavimo užduotims atlikti. Pagal Marsh ir kt. metodą, VGG-16 KNT buvo pritaikytas hematoksilinu-eozinu dažytiems, užšaldyto audinio vaizdams analizuoti, o Bueno ir kt. pritaikė SegNet-VGG19 modelį PAS dažytiems pjūviams, gautiems iš parafine fiksuotų audinių. Šių dviejų KNT F1 balas yra atitinkamai 84,7% ir 81,9%. Tačiau Gallego ir kt. darbo eiga, pagrįsta U-Net modeliu, pasiekė tikslesnius klasifikavimo rezultatus (F1: 95,8% PAS ir 86,6% hematoksilinu-eozinu dažytuose

audiniuose). Kaip buvo minėta anksčiau, Bueno ir kt. modelis buvo sudarytas iš dviejų etapų. Nors šiuo metodu glomerulai buvo puikiai klasifikuojami, reikėjo dviejų atskirai anotuotų duomenų rinkinių, kad būtų galima apmokyti ir validuoti abu KNT. Savo tyrime Gallego ir kt. įdiegė vieną KNT, kuris puikiai atlieka glomerulų segmentavimą ir klasifikavimą vienu kartu, taip parodydamas, kad vieno etapo KNT darbo eiga gali konkuruoti su sudėtingesne darbo eiga. Taip pat, Gallego ir kt. tyrimas buvo validuotas pasitelkiant kelias duomenų bazes, lyginant su Marsh ir Gallego, kurie mokymui ir validavimui naudojo vieną duomenų bazę. Norint tinkamai įvertinti modelio gebėjimą įvykdyti segmentavimo ir klasifikavimo užduotis dar nematytuose vaizduose, labai svarbu išbandyti giliojo mokymosi modelį su įvairiu skaitmeninių vaizdų rinkiniu, nes geri rezultatai, pasiekti analizuojant duomenų rinkinį vienoje institucijoje, negarantuoja modelio gebėjimo sėkmingai atlikti užduočių kitame duomenų rinkinyje (27).

4 lentelėje yra apibendrinti tyrimai atlikti glomerulų sklerozės segmentavime.

#### 4 Lentelė. Glomerulų sklerozės analizės automatizavimo tyrimai.

Autorius	Metai	Užduotis	Metodas	Rezultatai
Marsh ir kt. (18)	2018	Glomerulų segmentavimas ir klasifikacija šaldytuose pjūviuose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaliai slerozuoti</li> <li>• Nesklerozuoti</li> </ul>	VGG16 KNT	Nesklerozuoti glomerulai: tikslumas: 81.3%; atkuriamumas: 88.5%; F1: 84.8% Sklerozuoti glomerulai: tikslumas: 60.7%; atkuriamumas: 69.8%; F1:64.9%
Marsh ir kt. (37)	2021	Glomerulų segmentavimas ir klasifikacija šaldytuose pjūviuose : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaliai slerozuoti</li> <li>• Neglobaliai sklerozuoti</li> </ul>	VGG16 KNT	Dice balas: 0,784 neglobaliai sklerozuotų glomerulų ir 0,600 globaliai sklerozuotų glomerulų; IoU: 0,645 neglobaliai sklerozuotų glomerulų ir 0,429 globaliai sklerozuotų glomerulų

Kannan ir kt. (1)	2019	Glomerulų segmentacija ir klasifikacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalūs</li> <li>• Dalinai sklerozuoti</li> <li>• Globaliai sklerozuoti</li> </ul>	Inception v3 KNT	Tikslumas: 92.67% ± 2.02%; kappa: 0.8681 ± 0.0392
Gallego ir kt. (7)	2021	Glomerulų segmentacija ir klasifikacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalūs</li> <li>• Sklerozuoti</li> </ul>	U-Net KNT	Normalūs glomerulai: F1: 94.5%; Sklerozuoti glomerulai: F1: 76.8%
Bueno ir kt. (36)	2020	Glomerulų segmentacija ir klasifikacija. Dviklasė: <ul style="list-style-type: none"> <li>• glomerulas</li> <li>• ne glomerulas</li> </ul> Triklasė: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ne glomerulas</li> <li>• normalus glomerulas</li> <li>• sklerozuotas glomerulas</li> </ul>	SegNet + AlexNet	Tikslumas: 98.16%
Jiang ir kt. (2)	2021	Glomerulų segmentacija ir klasifikacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalūs</li> <li>• Sklerozuoti</li> <li>• Su kitais pažeidimais</li> </ul>	Mask R-KNT	F1 balas: 0,940 bendras glomerulų skaičius, 0,839 normalūs glomerulai, 0,806 globali sklerozė ir 0,753 glomerulai su kitais pažeidimais)
Xiang ir kt. (38)	2021	Glomerulų segmentacija šaldytuose pjūviuose ir klasifikavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalūs</li> <li>• Sklerozuoti</li> </ul>	U-Net KNT	Vidutinis DICE 0.90 ir 0.83. F1, atkuriamumas ir tikslumas buvo 0.93 ir 0.96, 0.90 ir 0.87, 0.93 ir 0.81, nesklerozuotiems ir

				sklerozotiems glomerulams atitinkamai
Altini ir kt. (39)	2020	Glomerulų segmentacija ir klasifikavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalūs</li> <li>• Sklerozuoti</li> </ul>	SegNet ir Deeplab v3	Vidutinis F balas yra didesnis nei 0,81, o IoU didesnis nei 0,97 tiek SegNet, tiek Deeplab v3+ metoduose.

#### 6.4 SPECIFINIAI GLOMERULŲ PAŽEIDIMAI

Vykstant glomerulų analizės automatizavimo tyrimams, vis daugiau dėmesio pradedama skirti sudėtingesnių ir daugybinių patologinių pokyčių nustatymui (5 lentelė). 2020 metais Uchino ir kt. atliko vieną pirmųjų tyrimų, kuriame glomerulų pažeidimai buvo klasifikuojami į 7 kategorijas ir KNT pagrįsto modelio rezultatai prilygo nefrologų analizėms (40). Yang ir kt. sukūrė modelį, kuriame glomerulai pirmiausia buvo suklasifikuoti pagal ligas, t.y. kiekvienam glomerului priskiriama tikimybė, jog tai yra tam tikros ligos atvejis (pvz. diabetinė nefropatija, lupus glomerulonefritas ir kt.). Toliau, pirmajame žingsnyje suklasifikuoti lupus glomerulonefrito atvejai buvo klasifikuojami į tolesnes kategorijas, parodančias, kokie pažeidimai egzistuoja glomerulo viduje (pvz. ląsteliniai/fibroląsteliniai/fibroziniai pusmėnuliai, endokapiliarinis hiperląstelingumas ir kt.). Tokia eiga atkartoja patologo darbo eigą, kuomet pirmiausia, įvertinus įvairius turimus duomenis, yra nustatoma preliminari diagnozė ir tolimesniuose etapuose yra tikslinama, pavyzdžiui, kokia tai lupus glomerulonefrito klasė. Tačiau diagnozei nustatyti turi būti naudojami daugiau negu vieno pjūvio vaizdai, kiekybiniai metodai turi būti naudojami tiksliam morfologinių pažeidimų įvertinimui ir svarbiausia, turi būti naudojamas klinikinių, šviesinės mikroskopijos, imunofluorescencinių, elektroninės mikroskopijos tyrimų derinys (41). Šiuo metu tyrimai yra atliekami atskirų minėtųjų patologinės diagnostikos etapų analizavimui, kad ilgainiui būtų išsiaiškinta, kaip automatizuoti visą diagnostikos procesą, pavyzdžiui, Pan ir kt. panaudoję AlexNet modelį, suklasifikavo imunofluorescencijos vaizdus į keturias kategorijas (IgA nefropatija, lupus nefritas, diabetinė nefropatija ir membraninė nefropatija) ir pasiekė aukštą tikslumo rodiklį (42). 2021 m. Yamaguchi ir kt. modelis suklasifikavo 12 glomerulų pažeidimų kategorijų, tačiau buvo pastebėta, jog yra atvejų, kai modelis negali atskirti kelių skirtingų požymių, kurie turi panašią vizualinę struktūrą arba egzistuoja vienu metu (43).



Sinchroninis skirtingų morfologinių pakitimų derinys gali atsirasti tiek visoje biopsijoje, tiek vieno glomerulo lygyje, pavyzdžiui, glomeruluose su hiperląstelingumu mezangiume kartu gali būti ir segmentinė sklerozė, o nekrozinio IgA glomerulonefrito atveju gali pasireikšti tiek mezangiumo išsiplėtimas, endokapiliarinė proliferacija, nekrozė, tiek segmentiškai ir globaliai sklerozuoti glomerulai (8). Šiai problemai spręsti, Weis ir kt. tikrindami savo modelio veikimą naudojo glomerulus su daugybiniais vidiniais pažeidimais, kurie negali būti priskiriami tik vienai kategorijai. Kiekviename glomerule modelis turėjo įvertinti kiekvieno iš 9 galimų pažeidimų tikimybę, t.y. modelis galėjo parodyti kelių pažeidimų egzistavimo tikimybę (8).

Taip pat, šiuo metu vis daugėja tyrimų, atliekamų specifinių ligų išraiškos glomeruluose analizei. Ginley ir kt. išskyrė požymius, reikalingus kiekybiškai įvertinti diabetinės nefropatijos progresavimą (16). Zeng ir kt. sukūrė giliojo mokymosi metodą glomerulų pažeidimui ir glomerulo ląstelių identifikavimui IgA nefropatijos atveju. Be to, šiame tyrime 3 tipų vidinės glomerulo ląstelės buvo identifikuotos 92.2% tikslumu, o tai viršijo jaunesniųjų patologų vidutinį tikslumą 5–11% (25).

Dirbtinio intelekto metodais gali būti atrandami histologiniai dėsningumai, kurie patologui nėra matomi, pavyzdžiui, diabetinė nefropatija įprastai yra diagnozuojama iš šviesinės mikroskopijos vaizdų, nes imunofluorescenciniuose vaizduose DN diagnozei nėra būdingų radinių, tačiau Kitamura ir kt. parodė, jog AI gali atrasti imunofluorescencinius DN požymius ir tiksliai priskirti glomerulus šiai diagnozei (44).

**5 lentelė. Specifinių glomerulų pažeidimų analizės automatizavimo tyrimai.**

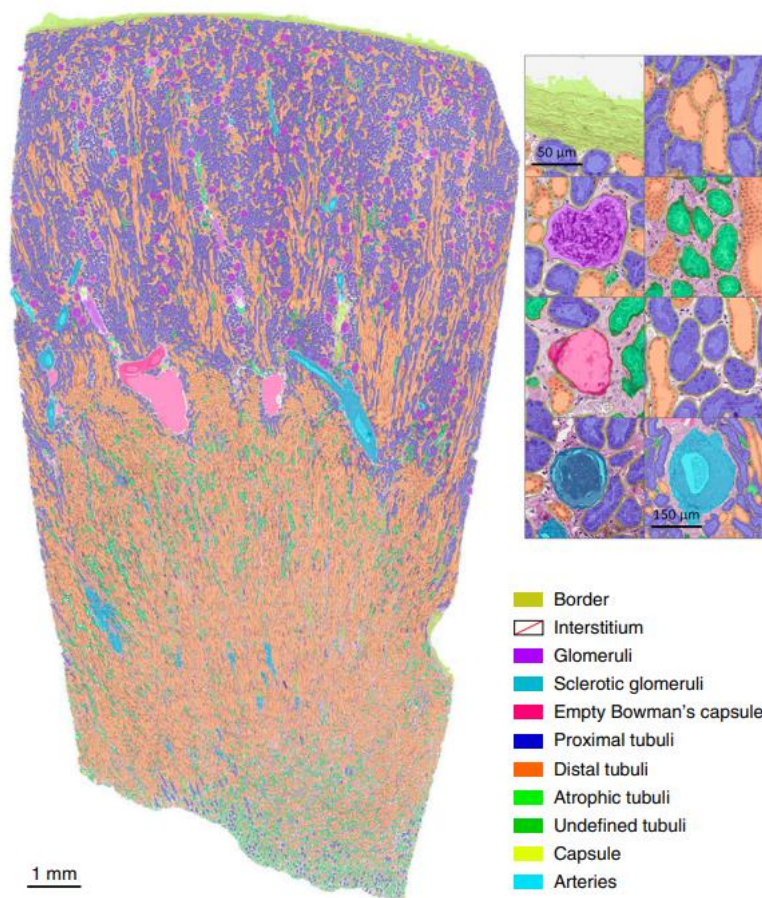
Autorius	Metai	Užduotis	Metodas	Rezultatai
Zeng ir kt. (25)	2020	Glomerulų segmentavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globali sklerozė;</li> <li>• Segmentinė sklerozė,</li> <li>• Pusmėnulis</li> <li>• Nė vienas iš aukščiau išvardytų</li> </ul> Intraglomerulinių struktūrų segmentavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mezangiumo ląstelės;</li> </ul>	U-Net, DenseNet, LSTM-GCNet, 2D V-Net	Bendras visų glomerulų segmentavimo tikslumas: 93.1%, atkuriamumas: 94,9 %. Įvertinus globalią, segmentinę sklerozę ir pusmėnulius, Coheno kappa vertės: 1,0, 0,776,

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• endotelio ląstelės;</li> <li>• podocitai;</li> </ul> <p>Mezangiumo hiperląsteliškumo skaičiavimas.</p>		0,861. Vidinių ląstelių segmentavimo tikslumas: 92,2 %.
Ginley ir kt. (16)	2019	<p>Glomerulus ir vidiniai komponentai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Branduoliai;</li> <li>• PAS teigiamas komponentas, susidedantis iš mezangiumo, glomerulų bazinių membranų ir Baumano kapsulės;</li> <li>• Spindžio komponentas, susidedantis iš Baumano erdvės ir kapiliarų spindulio);</li> </ul>	DeepLab 2	Glomerulų segmentavimo tikslumas: $0,936 \pm 0,04$ ; glomerulų branduolių aptikimo jautrumas: 0,94 Ir specifiskumas: 0,93; glomerulų struktūrinių komponentų aptikimo jautrumas: 0,95 ir specifiskumas: 0,99.
Weis ir kt. (8)	2022	Glomerulų pažeidimų klasifikavimas į 9 rūšis.	ResNet152	Kappa reikšmė: 0.938, tikslumas: 0.944
Yang ir kt. (41)	2021	Glomerulų klasifikavimas į 5 ligų kategorijas ir tolimesnis pažeidimų klasifikavimas į 6 klases.	Mask R-KNT + LSTM + ResNeXt-101	Ligos klasifikacijos tikslumas: 0,94. Pažeidimų ROC-AUC: 0,947
Yamaguchi ir kt. (43)	2020	Glomerulų pažeidimų klasifikavimas į 12 rūšių.	ResNet50	Vidutinis k koeficientas: 0,28 - 0,50. ROC-AUC: 0,65 iki 0,98. „Kapiliarų kolapsas“ ir „fibrozinis pūsmėnulis“ turėjo dideles ROC-AUC reikšmes – atitinkamai 0,98 ir 0,91.

Uchino ir kt. (40)	2020	Glomerulų klasifikacija pagal 7 patologinius pokyčius.	InceptionV3 KNT	Globali sklerozė: AUC: PAS: 0.986; PASM: 0.983; Kitų patologinių radinių: AUC: 0.59–0.87 (artimi patologams)
Pan ir kt. (42)	2021	Imunofluorescencijos vaizdų klasifikavimas į 4 ligas.	AlexNet KNT	Bendras tikslumas: 0,97; AUC – 0,995.
Kawazoe ir kt. (45)	2022	Vidinių glomerulo struktūrų segmentacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fonas;</li> <li>• Baumano erdvė;</li> <li>• Glomerulų kamuolėlis;</li> <li>• Pasmėnulinės ir sklerozinės sritys.</li> </ul>	Faster R- KNT + SegFormer	Vidutinis 5 klasių IoU: 0,670

## 6.5 KITŲ INKSTO STRUKTŪRŲ ANALIZĖ

Nors glomerulai yra viena svarbiausių struktūrų, atliekant inkstų pažeidimo vertinimą, tačiau kitose subtiliose struktūrose, kaip kanalėliai ar arterijos, taip pat galima aptikti patologinius pokyčius, kurie yra svarbūs diagnostikai. Pavyzdžiui, intersticinio uždegimo, tubulito ir intimos arterito balai yra įtraukti į Banff klasifikaciją dėl inkstų transplantato patologijos vertinimo (46). Nauja tendencija šioje srityje yra kurti dirbtinio intelekto modelius, įvertinančius visas inkstų struktūras, neapsiribojant tik glomerulais. Pavyzdžiui, Hermsen ir kt. tyrimas pristatė pirmąjį konvoliucinį neuronų tinklą, skirtą PAS dažytų nefrektomijos mėginių ir transplantacijos biopsijų visų struktūrų segmentavimui (12). Bouteldja ir kt. sukūrė ir apmokė KNT, segmentuojantį įvairių gyvūnų inkstų struktūras (1 paveikslas), bei atliekantį kiekybines ir lyginamąsias analizes. Modelio efektyvumas buvo aukštas jį išbandant ir skirtingų ligų pažeistuose inkstų audiniuose (47).



### 1 paveikslas. Hermsen ir kt. tyrimo duomenys.

Naviko nefrektomijos mėginio segmentavimas, pasitelkiant KNT, pilno pjūvio vaizdo lygiu. Kairėje: segmentavimo rezultatas, esant mažam padidininimui. Viršuje dešinėje: segmentavimo rezultatas, pavaizduotas konkrečioms struktūroms, esant dideliame padidininimui (12).

## 5. DISKUSIJA IR PASIŪLYMAI

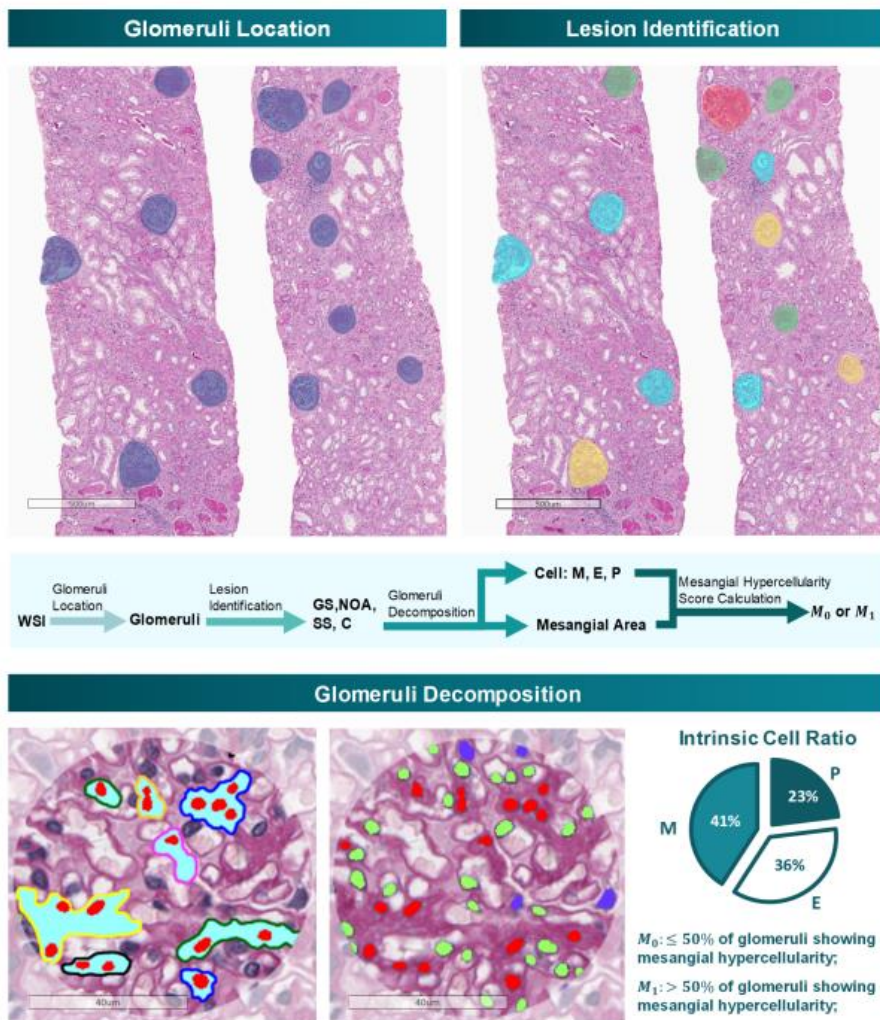
Dabartiniai dirbtinio intelekto tyrimai, atliekami inkstų patologijos srityje, atrodo daug žadantys, tačiau tokių metodų pritaikymas kasdienėje diagnostikos praktikoje išlieka retas. Taip yra dėl problemų, kylančių tiek dėl anotuotų duomenų trūkumo, validavimo problemų, tiek dėl paties DI apribojimų ir naudojimo iššūkių.

### 5.1 GLOMERULŲ ANALIZĖS PROBLEMATIKA IR PERSPEKTYVOS

Pastarąjį dešimtmetį ypač padaugėjo tyrimų, kuriais siekiama plėtoti dirbtinio intelekto pritaikymą inkstų patologijos srityje. Šie tyrimai apima automatizuotą glomerulų analizę, kurią galima suskirstyti į tris tipus: glomerulų aptikimą, klasifikavimą ir segmentavimą. Mašininio

mokymosi algoritmų pažanga parodė didelį tikslumą, aptinkant ir/ar segmentuojant glomerulus pilno pjūvio vaizduose, taip pat klasifikuojant juos į normalius arba pažeistus, taip sutaupant patologui daug laiko. Dažniausiai tiriami glomerulų pažeidimai buvo sklerozė ir ląstelių proliferacija. Išsamesnis glomerulų vidinių pažeidimų nustatymas yra glomerulų ligų analizės esmė, ypač tokiuose kompleksiškuose sutrikimuose kaip IgA nefropatija, tačiau tyrimai šioje srityje vis dar išlieka riboti (41). Kadangi pagrindinis glomerulų patologijos iššūkis yra tai, kad glomerulo pažeidimas gali būti heterogeniškas ar turėti įvairių pažeidimų derinį, daugelis autorių savo tyrimuose mini reikmę ateityje pikselių lygyje kruopščiai segmentuoti glomerulo vidines struktūras ir pažeidimus (25,43,45). Pavyzdžiui, Yamaguchi ir kt. modelis suklasifikavo 12 glomerulų pažeidimų kategorijų, tačiau buvo pastebėta, jog yra atvejų, kai modelis negali atskirti kelių skirtingų požymių, kurie turi panašią vizualinę struktūrą (fibroziniai ir fibroląsteliniai pusbėneliai), arba egzistuoja vienu metu (kapiliarų kolapsas ir fibroziniai pusbėneliai). Todėl autoriai teigia, jog glomerulą reikėtų kruopščiai segmentuoti ir klasifikuoti į skirtingus pažeidimus pagal jo struktūras, tokias kaip kapiliarinis pažeidimas, mezangialinis pažeidimas ir kt. (43). Tokių tyrimų, kuriuose būtų segmentuotos vidinės glomerulo struktūros ir pažeidimai, literatūroje publikuota mažai.

Vienas iš nedaugelio pavyzdžių yra Zeng ir kt. sukurta analitinė inkstų patologijos sistema IgA nefropatijai, kuri buvo sudaryta iš 4 užduočių: (1) segmentuoti glomerulus pilno pjūvio vaizde; (2) klasifikuoti glomerulus su globalia glomerulų skleroze, segmentine skleroze, pusbėneliais ir nė vienu iš anksčiau paminėtų; (3) segmentuoti intraglomerulines struktūras, įskaitant vidines glomerulines ląsteles (mezangiumo ląstelės; endotelio ląstelės, podocitai), mezangiumo sritį ir apskaičiuoti glomerulų parametrus (glomerulų skersmuo, trijų tipų vidinių glomerulų ląstelių skaičius ir santykis); (4) automatinis mezangiumo balo (M balo) įvertinimas IgA nefropatijoje (2 paveikslas). Rezultatai parodė, kad neuroninis tinklas gali ne tik ir gana tiksliai klasifikuoti įvairius sklerozinius pažeidimus, bet ir nustatyti trijų rūšių vidines glomerulų ląsteles 92,2% tikslumu. Tokios priemonės palengvina IgA nefropatijos klasifikavimą pagal 2016 Oxford skalę, kuri reikalauja kiekvieno glomerulo kruopštaus įvertinimo (25).



## 2 paveikslas. Zeng ir kt. modelio darbo eiga.

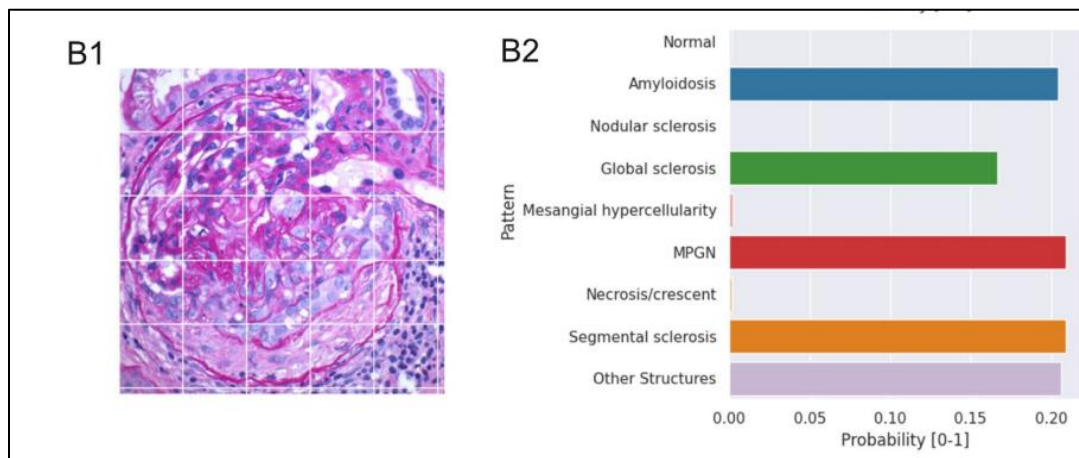
Šiame paveikslėlyje parodyta visa darbo eiga, įskaitant glomerulų aptikimą, klasifikavimą pagal pažeidimą ir glomerulų struktūrų segmentavimą. Kiekvienas glomerulus yra klasifikuojamas į vieną iš kategorijų: globalią sklerozę, segmentinę sklerozę, pusmėnulių, arba glomerulai su mezangiumo proliferacija. Tuomet glomeruluose su mezangiumo proliferacija vyksta vidinių struktūrų segmentavimas ir automatiškai įvertinamas mezangiumo proliferacijos balas (25).

Kawazoe ir kt. kiekvieną apkarpytų glomerulų vaizdų pikselį priskyrė šioms penkioms klasėms: Baumanio kapsulė, kapiliarų kamuolėlis, pusmėnulinė sritis, sklerozinė sritis ir fonas (t.y. kitos inksto struktūros). Tuomet buvo apskaičiuotas santykis tarp sklerozuotos glomerulo dalies ir viso glomerulo, bei jo ryšys su glomerulų filtracijos greičio pokyčiu. Šis tyrimas yra vienas pirmųjų parodžiusių vidinių glomerulo struktūrų segmentavimo naudą ir patvirtino, jog tolesnis kiekybinis įvertinimas gali būti naudingas pacientų inkstų funkcijos prognozei. Visgi segmentacija tik į 5 klases yra nepakankama, nes šiame tyrime sritis, kurioje yra glomerulo kapiliarai ir

mezangiomas, buvo pažymėta kaip kapiliarų kamuolėlis, sklerozinė sritis apėmė tiek kapiliarų kolapsą, tiek segmentinę ir globalią sklerozę. Taip pat, nors ir egzistuoja pusmenulių klasifikacija į ląstelinius, fibroląstelinius ir fibrozinus, jie visi buvo priskirti bendrai pusmenulio kategorijai (45).

Weis ir kt. pasiūlė kitokią glomerulų pažeidimo heterogeniškumo analizės būdą. Autorių KNT modelis veiksmingai nagrinėjo sudėtingus atvejus, gautus iš įprastinės diagnostikos, ir parodė keletą kartu egzistuojančių glomerulo pažeidimų tipų tikimybę (3 paveikslas). Tačiau sėkmingų morfologinių pažeidimų atpažinimo daugeliu atvejų nepakanka, kad būtų galima tiksliai priskirti tinkamą diagnozę. Tipiškas glomerulų ligos, turinčios ribotą patologinių pokyčių rinkinį, pavyzdys yra amiloidozė, kurios diagnostikai reikia dažymo Kongo raudonuoju arba elektroninės mikroskopijos (8).

Taigi, glomerulo ir jo komponentų segmentavimas bei pažeidimų įvertinimas kiekybiškai padėtų geriau suprasti inkstų ligas, palengvintų jų klasifikaciją ir prisidėtų prie prognostinių modelių kūrimo.



### 3 paveikslas. Weis ir kt. tyrimas.

KNT pagrįsti algoritmai gali atpažinti kelis kartu egzistuojančius ligų modelius viename glomerule. Glomerulų, turinčių daugiau nei vienos ligos histologinę išraišką, vaizdai buvo paimti iš kasdienės diagnostikos ir buvo atlikta KNT analizė. Taip sugeneruotos tikimybių vertės nuo 0 iki 1, atspindinčios „panašumą“ į devynias pažeidimų klases. Šiuo atveju: IgA-glomerulonefritas su ekstrakapiliarine proliferacija, progresuojančia iki sklerozės (tarpinė sklerozės riba tarp segmentinės ir globalios) (8).

## 5.2 DUOMENŲ TRŪKUMAS

Vienas iš pagrindinių iššūkių kuriant dirbtinio intelekto modelį, skirtą glomerulų pažeidimams įvertinti, yra aukštos kokybės duomenų prieinamumas. Vaizdo analizei

naudojamiems dirbtiniams neuroniniams tinklams apmokyti reikia didelių duomenų rinkinių. Paprastai juos sudaro skaitmeniniai vaizdai su dominančiomis sritimis, kurias rankiniu būdu anotuoja patologai (9). Dideli imties dydžiai yra būtini, kad būtų galima naudoti tiek mokymo, tiek validavimo metu, norint išvengti vélesnio klasifikatoriaus veikimo pervertinimo *ir overfitting* problemos, t.y. nepageidaujamo mašininio mokymosi rezultato, atsirandančio, kai mašininio mokymosi modelis sugeba tiksliai analizuoti duomenis, kuriais buvo apmokytas, bet nesugeba teisingai analizuoti naujų, „nematytų“ duomenų. Vien imties dydis gali labiau prisidėti prie klasifikatoriaus našumo nei naudojamas konkretus klasifikatoriaus metodas (28). Vaizdinių duomenų kiekio padidinimui dažnai yra naudojamos tokios technikos kaip vaizdų pasukimas įvairiomis kryptimis, veidrodinis atspindys, kontrasto, ryškumo ar spalvos keitimas, tačiau laboratorijų bendradarbiavimas kuriant kelių centrų duomenų rinkinius DI mokymui gali padėti sumažinti vieno centro duomenų šališkumą (9).

Kiekviena laboratorija skirtingai atlieka audinių apdorojimą, fiksavimą, impregnavimą, histologinių stiklelių paruošimą ir dažymą. Dažymo technikų atkuriamumas yra dažnai sutinkama problema patologijos laboratorijose (7). Todėl sistema, paremta tik vienos įstaigos biopsijų vaizdais, galimai netinkamai atliks užduotis kitoje įstaigoje, kurioje dauguma rodiklių, nuo dažymo kokybės iki skenavimo įrangos ir būdų, gali skirtis (6). Siekiant suvienodinti pilno pjūvio vaizdų dažų spalvas, yra kuriami spalvų normalizavimo algoritmai (48). Norint toliau plėsti DI taikymo sritį nefropatologijoje, reikia protokolų standartizavimo, skirtų patologinės medžiagos skenavimui, įkėlimui, anotavimui ir kitiems procesams. Tokios sistemos pavyzdys yra nefrotinio sindromo tyrimo tinklas „NEPTUNE“, kurio dėka buvo sukurta pirmoji daugiacentrė skaitmeninės patologijos saugykla. Imituojant šią saugyklą, sukurti atitikmenys Šiaurės Amerikoje (CureGN), Kinijoje (China-DiKiP), Europoje (EURenOmic) ir jų bendra saugykla (INTEGRATE), sudaranti tarptautinį skaitmeninį nefropatologijos tinklą, leidžiantį standartizuotų patologijos duomenų rinkimą (49).

Prižiūrimajam mašininiam mokymuisi reikia nuo šimtų iki tūkstančių anotuotų skaidrių, kad būtų tinkamai parengta vaizdo analizės sistema (9). Tikslios anotacijos reikalauja išsamių žinių iš apmokytų nefropatologų, o pats anotavimo procesas užtrunka daug laiko. Tai yra dar viena kliūtis, lėtinanti DI pritaikymo patologijoje procesą. Kadangi net ir ypač patyrusių patologų diagnozės skiriasi, šališkumui išvengti yra ypač svarbu, jog duomenų rinkinį anotuotų keli patologai, kurių klasifikavimo patikimumas galėtų būtų įvertintas tam tikru kokybės



parametru kaip kappa vertė. Šiuo metu yra vykdomi įvairūs tyrimai anotavimo proceso automatizavimui, pavyzdžiui, Lutnick ir kt. tyrime, dirbtinį intelektą apmokius anotuoti nedidelį kiekį glomerulų, pasiektas 0.92 specifiškumas ir 0.99 jautrumas (50). Automatizuojant anotavimą būtų ypač palengvinimas ir pagreitinamas duomenų paruošimas tolesnėms užduotims.

### **5.3 LABORATORINIŲ IR KLINIKINIŲ DUOMENŲ KOMBINAVIMAS**

Konkreto glomerulo pažeidimo atpažinimas neprilygsta diagnozei, kuri yra sudėtingo proceso, kuriame atsižvelgiama į pagalbinius audinių tyrimus, klinikinę informaciją, serologinius duomenis ir paciento istoriją, rezultatas. Pavyzdžiui, šie rodikliai yra būtini aiškinant mezangiumo hiperląsteliškumą, kuris gali būti IgA glomerulonefrito, vilkligės nefrito ar kitos jungiamojo audinio ligos pasireiškimas. Panašiai, šviesinėje mikroskopijoje matomas normalus glomerulas vis tiek gali būti ankstyvo membraninio glomerulonefrito arba minimalių pokyčių glomerulopatijos išraiška, jei yra būdingų elektroninės mikroskopijos požymių ir proteinurija (8). Žinoma, negalima tikėtis, jog dirbtinis intelektas akimirksniu pasiūlys visapusišką diagnostinį sprendimą, panašų į tą, kurį suteiktų kvalifikuotas nefropatologas. Tikimasi laipsniško pasirinktų užduočių ir diagnostinių scenarijų įvedimo į įprastinę praktiką. Pavyzdžiui, automatizuotas leukocitų žymėjimas gali padėti diagnozuoti transplanto atmetimą, o židininės ir segmentinės glomerulosklerozės žymėjimas gali padėti diagnozuoti steroidams atsparų nefrozinį sindromą. Net kai kurie paprasti įrankiai, pavyzdžiui, automatizuotas glomerulų skaičiavimas ir pateikimas, jau gali būti naudingi kasdienėje praktikoje (19).

Įvairių rodiklių kombinavimas yra svarbus ne tik diagnostikoje, bet ir paciento prognozės nustatymui. Kolachalama ir kt. tyrime konvoliucinių neuroninių tinklų modeliai sugebėjo pakankamai tiksliai priskirti tam tikrus prognostinius rodiklius (proteinurija, kreatinino klirensas, 1,3 ar 5 metų išgyvenamumas, lėtinės inkstų ligos stadija, pagrįsta glomerulų filtracijos greičiu ir kt.) inkstų biopsijos vaizdams (51). Pacientų išeičių automatizuotas prognozavimas gali būti ypač svarbus pagalbiniu žingsniu ateityje, nefrologams priimant tam tikrus terapinius sprendimus.

### **5.4 DI SPRENDIMŲ PATIKIMUMAS**

Daugelis dirbtinio intelekto metodų, ypač giliojo mokymusi pagrįstos sistemos, yra kritikuojami dėl nesugebėjimo paaiškinti, kaip yra priimami sprendimai, todėl vadinami „juodosiomis dėžėmis. Tai ypač stabdo DI integravimą į kasdienę diagnostiką. Nors šie algoritmai ir yra naudingi ir skatina mokslo pažangą, tačiau ateityje teks spręsti daugybę teisinių ir

reguliacinių klausimų. Dėl šių priežasčių šiuo metu yra vykdomi tyrimai, kurie padėtų ekspertams lengviau interpretuoti algoritmus (21), pavyzdžiui, norint vizualiai atlikti klaidų analizę ir padėti suprasti KNT savybes, išvesties duomenims galima pritaikyti „Gradiento klasės aktyvavimo žemėlapi“ (Grad-CAM), t.y. metodą, parodantį KNT fokusavimo tašką naudojant šilumos žemėlapi (43). Kitas būdas išvengti sudėtingo rezultatų interpretavimo yra patologo įsiterpimas, algoritmo mokymosi fazės metu, kad nuolatos būtų ištaisomos klaidos ir patologas išryškintų esminius požymius mokymuisi (*human in the loop* darbo strategija) (52).

## 6. IŠVADOS

1. Tradicinėje histologinėje glomerulų ligų diagnostikoje pažeidimų klasifikavimas rankiniu būdu yra daug laiko užimantis procesas, patologų vaizdų interpretacijos dažnai nesutampa, o tai turi įtakos gydymo metodo pasirinkimui. Dirbtinio intelekto metodai gali padėti spręsti šias problemas.
2. Dirbtinio intelekto metodai gali pasiekti gerus rezultatus, atliekant tokias užduotis kaip glomerulų aptikimas ir segmentavimas bei jų tolesnis klasifikavimas į sveikus ir pažeistus pilno pjūvio vaizduose.
3. Giliojo mokymosi modelių gebėjimas klasifikuoti glomerulus į sklerozuotus ir normalius rodo aukštą tikslumą bei yra artimas patologų interpretacijoms.
4. Dėl klinikinėje praktikoje dažnai pasitaikančio glomerulo pažeidimų heterogeniškumo, glomerulų vidinių struktūrų ir pažeidimų segmentavimas bei kiekybinis įvertinimas yra viena svarbiausių užduočių ateičiai, siekiant pagerinti dirbtinio intelekto pagrindu atliekamą glomerulų analizę ir jos efektyvumą. Šioje srityje tyrimų kiekis vis dar mažas.
5. Dirbtinio intelekto pritaikymą kasdieninėje diagnostikoje taip pat riboja kliūtys, susijusios su reikme kombinuoti įvairius patologinio ir klinikinio ištyrimo metodus diagnozei nustatyti, trūkstamas anotuočių duomenų kiekis, validavimo sunkumai ir teisiniai apribojimai.
6. Norint toliau plėsti dirbtinio intelekto taikymo sritį nefropatologijoje, reikia skatinti specialistų bendradarbiavimą: kurti skaitmenines saugyklas, kuriose būtų standartizuojami protokolai, skirti patologinės medžiagos skenavimui, įkėlimui, anotavimui ir kitiems procesams; pasitelkti priemones pagreitinančias vaizdų anotavimą ir pritaikyti metodus, kurie palengvintų automatizuotos analizės rezultatų interpretavimą.

## 7. ŠALTINIAI

1. Kannan S, Morgan LA, Liang B, Cheung MG, Lin CQ, Mun D, et al. Segmentation of Glomeruli Within Trichrome Images Using Deep Learning. *Kidney Int Rep.* 2019 Jul;4(7):955–62.
2. Jiang L, Chen W, Dong B, Mei K, Zhu C, Liu J, et al. A Deep Learning-Based Approach for Glomeruli Instance Segmentation from Multistained Renal Biopsy Pathologic Images. *Am J Pathol.* 2021 Aug 1;191(8):1431–41.
3. Feng C, Liu F. Artificial intelligence in renal pathology: Current status and future. *Biomol Biomed.* 2023 Mar 16;23(2):225–34.
4. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, Mohan C. A Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep.* 2019 Oct 1;4(10):1420–5.
5. Barisoni L, Lafata KJ, Hewitt SM, Madabhushi A, Balis UGJ. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Nov;16(11):669–85.
6. Wang Y, Wen Q, Jin L, Chen W. Artificial Intelligence-Assisted Renal Pathology: Advances and Prospects. *J Clin Med.* 2022 Aug 22;11(16):4918.
7. Gallego J, Swiderska-Chadaj Z, Markiewicz T, Yamashita M, Gabaldon MA, Gertych A. A U-Net based framework to quantify glomerulosclerosis in digitized PAS and H&E stained human tissues. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc.* 2021 Apr;89:101865.
8. Weis CA, Bindzus JN, Voigt J, Runz M, Hertjens S, Gaida MM, et al. Assessment of glomerular morphological patterns by deep learning algorithms. *J Nephrol.* 2022;35(2):417–27.
9. Moxley-Wyles B, Colling R, Verrill C. Artificial intelligence in pathology: an overview. *Diagn Histopathol.* 2020 Nov 1;26(11):513–20.

10. Koski E, Murphy J. AI in Healthcare. *Stud Health Technol Inform.* 2021 Dec 15;284:295–9.
11. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):44–56.
12. Hermsen M, de Bel T, den Boer M, Steenbergen EJ, Kers J, Florquin S, et al. Deep Learning-Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2019 Oct;30(10):1968–79.
13. Colling R, Pitman H, Oien K, Rajpoot N, Macklin P, CM-Path AI in Histopathology Working Group, et al. Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice. *J Pathol.* 2019 Oct;249(2):143–50.
14. Klang E. Deep learning and medical imaging. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):1325–8.
15. Restrepo-Escobar M, Granda-Carvajal PA, Jaimes F. Systematic review of the literature on reproducibility of the interpretation of renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus.* 2017 Dec;26(14):1502–12.
16. Ginley B, Lutnick B, Jen KY, Fogo AB, Jain S, Rosenberg A, et al. Computational Segmentation and Classification of Diabetic Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Oct 1;30(10):1953–67.
17. Anguiano L, Kain R, Anders HJ. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020 May;29(3):302–9.
18. Marsh JN, Matlock MK, Kudose S, Liu TC, Stappenbeck TS, Gaut JP, et al. Deep Learning Global Glomerulosclerosis in Transplant Kidney Frozen Sections. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018 Dec;37(12):2718–28.
19. Becker JU, Mayerich D, Padmanabhan M, Barratt J, Ernst A, Boor P, et al. Artificial intelligence and machine learning in nephropathology. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):65–75.
20. Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S, Royal V, Coppo R, Cook HT, et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on

treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the VALidation of IGA study cohort. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019 Oct 1;34(10):1681–90.

21. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):e253–61.
22. Schömig-Markiefka B, Pryalukhin A, Hulla W, Bychkov A, Fukuoka J, Madabhushi A, et al. Quality control stress test for deep learning-based diagnostic model in digital pathology. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2021 Dec;34(12):2098–108.
23. Wang S, Yang DM, Rong R, Zhan X, Xiao G. Pathology Image Analysis Using Segmentation Deep Learning Algorithms. *Am J Pathol.* 2019 Sep;189(9):1686–98.
24. Wang P, Chen P, Yuan Y, Liu D, Huang Z, Hou X, et al. Understanding Convolution for Semantic Segmentation [Internet]. arXiv; 2018 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1702.08502>
25. Zeng C, Nan Y, Xu F, Lei Q, Li F, Chen T, et al. Identification of glomerular lesions and intrinsic glomerular cell types in kidney diseases via deep learning. *J Pathol.* 2020 Sep;252(1):53–64.
26. Li J, Sarma KV, Chung Ho K, Gertych A, Knudsen BS, Arnold CW. A Multi-scale U-Net for Semantic Segmentation of Histological Images from Radical Prostatectomies. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp.* 2017;2017:1140–8.
27. Gallego J, Pedraza A, Lopez S, Steiner G, Gonzalez L, Laurinavicius A, et al. Glomerulus Classification and Detection Based on Convolutional Neural Networks. *J Imaging.* 2018 Jan;4(1):20.
28. Bukowy JD, Dayton A, Cloutier D, Manis AD, Staruschenko A, Lombard JH, et al. Region-Based Convolutional Neural Nets for Localization of Glomeruli in Trichrome-Stained Whole Kidney Sections. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2018 Aug;29(8):2081–8.

29. Sheehan SM, Korstanje R. Automatic glomerular identification and quantification of histological phenotypes using image analysis and machine learning. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):F1644–51.
30. Gadermayr M, Dombrowski AK, Klinkhammer BM, Boor P, Merhof D. CNN cascades for segmenting sparse objects in gigapixel whole slide images. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc*. 2019 Jan;71:40–8.
31. Simon O, Yacoub R, Jain S, Tomaszewski JE, Sarder P. Multi-radial LBP Features as a Tool for Rapid Glomerular Detection and Assessment in Whole Slide Histopathology Images. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2032.
32. Chang A, Gibson IW, Cohen AH, Weening JW, Jennette JC, Fogo AB, et al. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. *Hum Pathol*. 2012 Aug;43(8):1192–6.
33. Barros GO, Navarro B, Duarte A, Dos-Santos WLC. PathoSpotter-K: A computational tool for the automatic identification of glomerular lesions in histological images of kidneys. *Sci Rep*. 2017 Apr 24;7:46769.
34. Chagas P, Souza L, Araújo I, Aldeman N, Duarte A, Angelo M, et al. Classification of glomerular hypercellularity using convolutional features and support vector machine. *Artif Intell Med*. 2020 Mar;103:101808.
35. Purwar S, Tripathi R, Barwad AW, Dinda AK. Detection of Mesangial hypercellularity of MEST-C score in immunoglobulin A-nephropathy using deep convolutional neural network. *Multimed Tools Appl*. 2020 Oct 1;79(37):27683–703.
36. Bueno G, Fernandez-Carrobles MM, Gonzalez-Lopez L, Deniz O. Glomerulosclerosis identification in whole slide images using semantic segmentation. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020 Feb;184:105273.
37. Marsh JN, Liu TC, Wilson PC, Swamidass SJ, Gaut JP. Development and Validation of a Deep Learning Model to Quantify Glomerulosclerosis in Kidney Biopsy Specimens. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 20;4(1):e2030939.

38. Li X, Davis RC, Xu Y, Wang Z, Souma N, Sotolongo G, et al. Deep learning segmentation of glomeruli on kidney donor frozen sections. *J Med Imaging Bellingham Wash.* 2021 Nov;8(6):067501.
39. Altini N, Cascarano GD, Brunetti A, Marino F, Rocchetti MT, Matino S, et al. Semantic Segmentation Framework for Glomeruli Detection and Classification in Kidney Histological Sections. *Electronics.* 2020 Mar;9(3):503.
40. Uchino E, Suzuki K, Sato N, Kojima R, Tamada Y, Hiragi S, et al. Classification of glomerular pathological findings using deep learning and nephrologist-AI collective intelligence approach. *Int J Med Inf.* 2020 Sep;141:104231.
41. Yang CK, Lee CY, Wang HS, Huang SC, Liang PI, Chen JS, et al. Glomerular disease classification and lesion identification by machine learning. *Biomed J.* 2022 Aug;45(4):675–85.
42. Pan S, Fu Y, Chen P, Liu J, Liu W, Wang X, et al. Multi-Task Learning-Based Immunofluorescence Classification of Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan;18(20):10798.
43. Yamaguchi R, Kawazoe Y, Shimamoto K, Shinohara E, Tsukamoto T, Shintani-Domoto Y, et al. Glomerular Classification Using Convolutional Neural Networks Based on Defined Annotation Criteria and Concordance Evaluation Among Clinicians. *Kidney Int Rep.* 2021 Mar;6(3):716–26.
44. Kitamura S, Takahashi K, Sang Y, Fukushima K, Tsuji K, Wada J. Deep Learning Could Diagnose Diabetic Nephropathy with Renal Pathological Immunofluorescent Images. *Diagn Basel Switz.* 2020 Jul 9;10(7):466.
45. Kawazoe Y, Shimamoto K, Yamaguchi R, Nakamura I, Yoneda K, Shinohara E, et al. Computational Pipeline for Glomerular Segmentation and Association of the Quantified Regions with Prognosis of Kidney Function in IgA Nephropathy. *Diagn Basel Switz.* 2022 Nov 25;12(12):2955.

46. Roufousse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018 Nov;102(11):1795–814.
47. Bouteldja N, Klinkhammer BM, Bülow RD, Droste P, Otten SW, Freifrau von Stillfried S, et al. Deep Learning–Based Segmentation and Quantification in Experimental Kidney Histopathology. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021 Jan;32(1):52–68.
48. Ciompi F, Geessink O, Ehteshami Bejnordi B, Souza G, Baidoshvili A, Litjens G, et al. The importance of stain normalization in colorectal tissue classification with convolutional networks. 2017. 160 p.
49. Barisoni L, Gimpel C, Kain R, Laurinavicius A, Bueno G, Zeng C, et al. Digital pathology imaging as a novel platform for standardization and globalization of quantitative nephropathology. *Clin Kidney J*. 2017 Apr;10(2):176–87.
50. Lutnick B, Ginley B, Govind D, McGarry SD, LaViolette PS, Yacoub R, et al. An integrated iterative annotation technique for easing neural network training in medical image analysis. *Nat Mach Intell*. 2019 Feb;1(2):112–9.
51. Kolachalama VB, Singh P, Lin CQ, Mun D, Belghasem ME, Henderson JM, et al. Association of Pathological Fibrosis With Renal Survival Using Deep Neural Networks. *Kidney Int Rep*. 2018 Mar;3(2):464–75.
52. Holzinger A. Interactive machine learning for health informatics: when do we need the human-in-the-loop? *Brain Inform*. 2016 Jun;3(2):119–31.