

Валентина В. Дмитриева¹, Николай Н. Тупицын², Евгений В. Поляков³, Елена М. Носова⁴,
Александра Д. Палладина⁵, Вячеслав И. Цыпляк⁶, Кирилл А. Либерис⁷

^{1,3,6,7} *Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,*

Каширское ш, 31, Москва, 115409, Россия

^{2,5} *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина»,*
Каширское ш, 24, Москва, 115478, Россия

⁴ *Московский государственный технический университет гражданской авиации,*
Кронштадский б-р, 20, Москва, 125993, Россия

¹ *e-mail: dmitrievq@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9202-6691>*

² *e-mail: nntca@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>*

³ *e-mail: voterstreit@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5346-6504>*

⁴ *e-mail: emnosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8443-9357>*

⁵ *e-mail: alexandra.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>*

⁶ *e-mail: slavca.ru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0930-3951>*

⁷ *e-mail: liberiska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4059-4320>*

МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА С ПРИМЕНЕНИЕМ WEB-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.26583/bit.2021.3.03>

Аннотация. В работе раскрыта реализация прототипа медицинской информационной системы (МИС) для диагностики острых лейкозов и минимальной остаточной болезни. В качестве основной рассмотрена задача интеграции систем интеллектуальной компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии – интегрированный метод диагностики гемобластозов с применением технологий искусственного интеллекта. Предлагаемый информационный веб-сайт предоставляет удаленный доступ к тематическому контенту диагностики острых лимфобластных лейкозов и контроля минимальной остаточной болезни через специализированное кроссплатформенное веб-приложение, моделирующее работу различных подсистем при проведении исследований. Одной из проблем при разработке и создании МИС является обеспечение информационной безопасности как в отношении персональных данных о здоровье пациентов и ходе лечебно-диагностического процесса, так и информации, характеризующий реализуемый функционал МИС: компьютерное и сетевое оборудование, программные модули и базы данных. Особенностью медицинской информации является ее конфиденциальность. Безопасность данных в рассматриваемой системе обеспечивается посредством аутентификации пользователей. Защита информационных ресурсов от внешних и внутренних угроз обеспечивается путем разделения и контроля привилегий доступа для пользователей различного уровня, а также посредством администрирования веб-сервера.

Ключевые слова: медицинская информационная система, веб-приложение, диагностика острых лейкозов, классификация клеток костного мозга и крови, минимальная остаточная болезнь.

Для цитирования: ДМИТРИЕВА, Валентина В. и др. МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА С ПРИМЕНЕНИЕМ WEB-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ. *Безопасность информационных технологий*, [S.l.], т. 28, № 3, с. 44–55, 2021. ISSN 2074-7136. URL: <https://bit.mephi.ru/index.php/bit/article/view/1361>. DOI: <http://dx.doi.org/10.26583/bit.2021.3.03>.

***Благодарности.** Работа выполнена при поддержке РФФИ по проекту №18-29-09115.

Valentina V. Dmitrieva¹, Nikolai N. Tupitsyn², Evgeniy V. Polyakov³, Elena M. Nosova⁴,
Alexandera D. Palladin⁵, Vyacheslav I. Tsyplyak⁶, Kirill A. Liberis⁷

^{1,3,6,7}*National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute),
Kashirskoe shosse 31, Moscow, 115409, Russia*

^{2,5}*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia*

⁴*Moscow State Technical University of Civil Aviation (MSTUCA),
Kronshtadtskiy bulvar, 20, Moscow, 125993, Russia*

¹*e-mail: dmitrievq@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9202-6691>*

²*e-mail: nntca@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>*

³*e-mail: voterstreit@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5346-6504>*

⁴*e-mail: emnosova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8443-9357>*

⁵*e-mail: alexandra.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>*

⁶*e-mail: slavca.ru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0930-3951>*

⁷*e-mail: liberiska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4059-4320>*

**Medical information system based web technologies
for the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and minimal residual disease**

DOI: <http://dx.doi.org/10.26583/bit.2021.3.03>

Abstract. The paper considers the implementation of a medical information system (MIS) prototype for the diagnosis of acute leukemia (OL) and minimal residual disease (MRD). The main goal is the integration of intelligent computer microscopy and laser flow cytofluorimetry systems – an integrated method for the diagnosis of hemoblastosis using artificial intelligence technologies. The proposed information website provides re-mote access to thematic content for the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the control of minimal residual disease through a specialized cross-platform web application that simulates the operation of various subsystems during research. One of the problems in the development of MIS is to ensure information security both in relation to personal data about the health of patients and the course of the medical and diagnostic process, and information that characterizes the implemented MIS functionality: computer and network equipment, software modules and databases. A special feature of medical information is its confidentiality. Data security is ensured by user authentication. Protection of information resources from unauthorized access is provided by separation and verification of access privileges for the administrator, doctors and patients. The level of security against external threats is provided via the administration of the web server.

Keywords: medical information system, Web application, diagnosis of acute leukemia, classification of bone marrow and blood cells, minimal residual disease.

For citation: DMITRIEVA, Valentina V. et al. Medical information system based web technologies for the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and minimal residual disease. *IT Security (Russia)*, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 44–55, 2021. ISSN 2074-7136. URL: <https://bit.mephi.ru/index.php/bit/article/view/1361>. DOI: <http://dx.doi.org/10.26583/bit.2021.3.03>.

***Acknowledgement.** The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-29-09115.

Введение

Высокие темпы развития современных информационных технологий расширяют функциональные возможности разработки информационных систем, повышая их производительность благодаря непрерывному совершенствованию программных и аппаратных средств. При этом ранее разработанное программное обеспечение быстро устаревает и требует постоянной модернизации и адаптации под всё новые и новые программно-аппаратные платформы. Выход из этой, довольно непростой, ситуации

заключается в переходе к созданию универсальных кроссплатформенных веб-приложений.

Одной из наиболее важных и актуальных задач развития современных информационных технологий в медицине является разработка специализированных информационных ресурсов для решения научных и образовательных задач с учетом специфики и особенностей предметных областей. Процесс разработки медицинской информационной системы (МИС) представлен в [1]. Классификация данных систем, а также анализ факторов, влияющих на постановку корректного диагноза, рассмотрены в [2]. Быстрый, эффективный сбор и анализ больших объемов данных, гибкая оперативная мобильность обновления данных, синергетическое открытое сотрудничество интеллектуальных агентов с информационными платформами и аналитическими системами позволят ускорить цифровую трансформацию высокотехнологичной отрасли и социальной сферы, отмечается в [3]. Вопросы телемедицины, на решения которых авторы опирались при рассмотрении раскрываемой задачи, представлены в [4]. Специфика конкретной предметной области требует серьезной адаптации стандартных компьютерных технологий общего назначения, обычно используемых в научных и образовательных целях, к специфике задач и к конкретным условиям эксплуатации информационных систем. В частности, это актуально для разработки компьютерной системы интегрирующей возможности компьютерной микроскопии и проточной цитометрии при диагностике минимальной остаточной болезни [5], что значительно сокращает время принятия решений и повышает точность диагностики системы за счёт аккумуляции клинических морфологических данных и данных проточной цитометрии путем внедрения технологий искусственного интеллекта. Разработка новых методов направлена, в частности, на улучшение обнаружения лейкозных клеток посредством снижения размерности используемых маркеров [6]. Применение альтернативных технологий является привлекательным для выявления и прогнозирования заболевания по сравнению с существующими сложными методами визуализации. Однако золотой стандарт диагностики и мониторинга заболеваний по-прежнему включает инвазивные методы – биопсия тканей или костного мозга, т. к. многие технологии находятся еще в стадии разработки [7]. В настоящее время ощущается острая нехватка систем, обеспечивающих интеграцию данных. Применяют системы без использования лазерного проточного цитометра [8]. В то же время, точная классификация острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) имеет решающее значение для адекватного лечения [9].

Рассматриваемая МИС предоставляет врачам возможность работать непосредственно с информацией о пациентах из интерфейса системы при постановке диагноза. Также в системе предусмотрена возможность сравнения полученных изображений от новых пациентов с изображениями, уже загруженными в системе. Помимо ведения электронной истории болезни в системе предусмотрена опция по формированию диагностического заключения по результатам выполненных исследований.

Цель работы: разработка новых принципов и методов построения медицинской информационной системы и создание программного нейросетевого комплекса, обеспечивающих информационную безопасность данных в обучении и проведении исследований при диагностике острых лимфобластных лейкозов и контроле минимальной остаточной болезни

1. Концепция системы

В качестве развития систем диагностики ОЛЛ и контроля минимальной остаточной болезни (МОБ) может быть предложен прототип метода интеграции систем интеллектуальной компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии – интегрированный метод диагностики гемобластозов, где распознавание изображений выполняется на основе сформированной референсной базы знаний и экспертного нейросетевого анализатора. В рамках данного проекта решается задача по созданию подсистем единой МИС, в структуру которой включен интеллектуальный модуль, помогающий врачу в принятии решения при диагностике заболевания.

В настоящее время всё большую популярность приобретают веб-решения, что вызвано их понятностью и легкой доступностью для конечного пользователя [10]. Так как поставленная в работе задача предполагает активное взаимодействие пользователей с сайтом, то за основу было выбрано именно веб-приложение, которое как раз имплементирует данные функции, а не сайт, который в основном хранит статическую информацию (рис. 1).

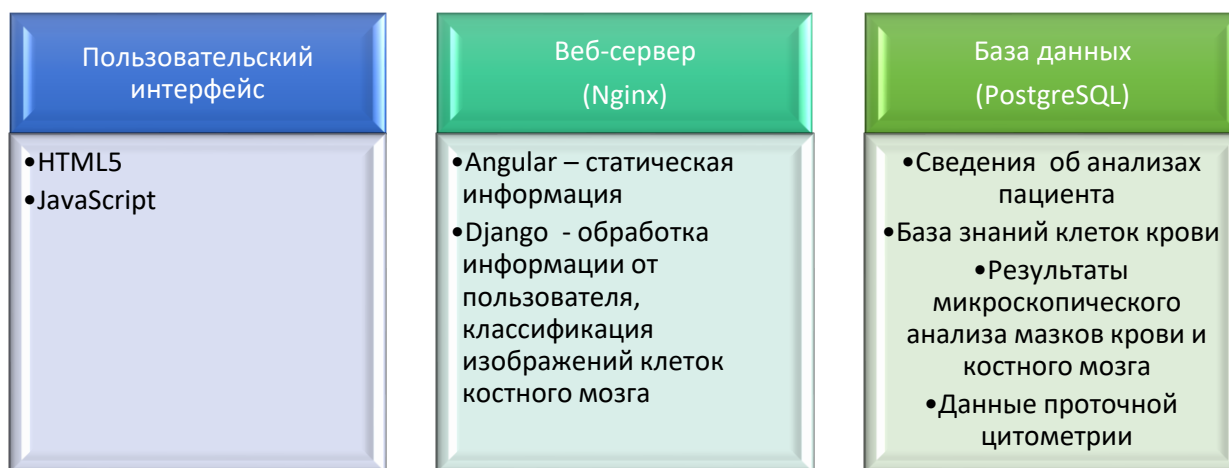


Рис. 1. Общая схема веб-приложения
Fig. 1. The general scheme of a web application

Веб-приложения обладают следующими преимуществами:

- доступ осуществляется с любого устройства, подключенного к Интернету. С веб-приложением можно работать в любой точке мира с компьютера, планшета или смартфона;
- экономия. Веб-приложения работают на всех платформах и исключают необходимость разработки приложения отдельно для Android и iOS;
- адаптивность. Если нативные приложения оптимизированы под конкретные операционные системы (ОС,) то для работы с веб-приложением подходят любая ОС (Windows, MAC, Linux и т.д.) и любой браузер (InternetExplorer, Opera, FireFox, GoogleChrome и т.д.);
- отсутствие клиентского программного обеспечения (ПО). Данный факт приводит к более дешевым и простым установке, обслуживанию и модернизации клиентского интерфейса. При этом обновление до последней версии происходит при очередной загрузке страницы;
- сетевая безопасность. Веб-система имеет единую точку входа, защитить и настроить безопасность которой можно централизованно;

- масштабируемость. С ростом нагрузки на систему нет необходимости наращивания мощности клиентских мест. Веб-приложение позволяет обрабатывать большее количество данных, как правило, только силами аппаратных ресурсов, без переписывания кода и смены архитектуры;

- защита от потери данных. Данные пользователей хранятся в «облаке», за целостность которого отвечают хостинг-провайдеры, и защищены от потери при повреждении жесткого диска компьютера.

В то же время, веб-приложения обладают рядом существенных недостатков, к которым можно отнести:

- зависимость от интернет-соединения. При отсутствии соединения теряется доступ к сервису, что может иногда существенно увеличить критически необходимое время для анализа и диагностики cito;

- сложная или невозможная реализация комплексных ПО. В настоящее время системы, часто обеспечивающие хорошую визуализацию, например, 3D-моделирование, достаточно сложно реализовать на практике в связи с необходимостью значительных затрат системных ресурсов в веб-приложении.

2. Архитектура и реализация МИС

При проектировании концепции МИС была осуществлена разработка прототипа интегрированного метода диагностики гемобластозов путем объединения систем интеллектуальной компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии, а распознавание изображений выполняется на основе сформированной референсной базы знаний [11] с использованием экспертных оценок [12].

Функциональная модель МИС обладает следующими основными комплексными характеристиками (рис. 2):

- централизованная база данных с предоставлением удаленного защищенного доступа для пользователей, база знаний изображений препаратов костного мозга, в частности база лейкоцитов. Работа пользователей в системе осуществляется в режиме тонкого клиента через Web-браузер, функционирующего в различных операционных средах – Microsoft Windows, Mac OS, Unix (Linux);

- организация системы проводится по принципу трехзвенной архитектуры: Webбраузер, Web-сервер и сервер базы знаний и базы данных;

- встроенные механизмы расширения функционала системы позволяют, при внедрении готового продукта, провести дополнительные настройки.

Разработанный прототип МИС базируется на следующих архитектурных и технологических решениях, позволяющих решить следующие задачи:

- разграниченные права доступа (врач/администратор ЛПУ, инженер по знаниям);
- электронное сопровождения процесса оказания медицинских услуг на всех этапах, включая дистанционную запись к врачу;

- ведение электронных медицинских карт;

- контроль исполнения назначений;

- система поддержки принятия решений при диагностике острых лейкозов;

- формирование статистической и аналитической отчетности.

Данные хранятся в базе PostgreSQL (рис. 3), извлекаются бэкендом через сериализатор (конвертор области памяти в представляемое изображение). Затем эти данные передаются от бэкенд компонента фронтенду, который производит над ними манипуляции необходимые для визуального представления конечному пользователю.

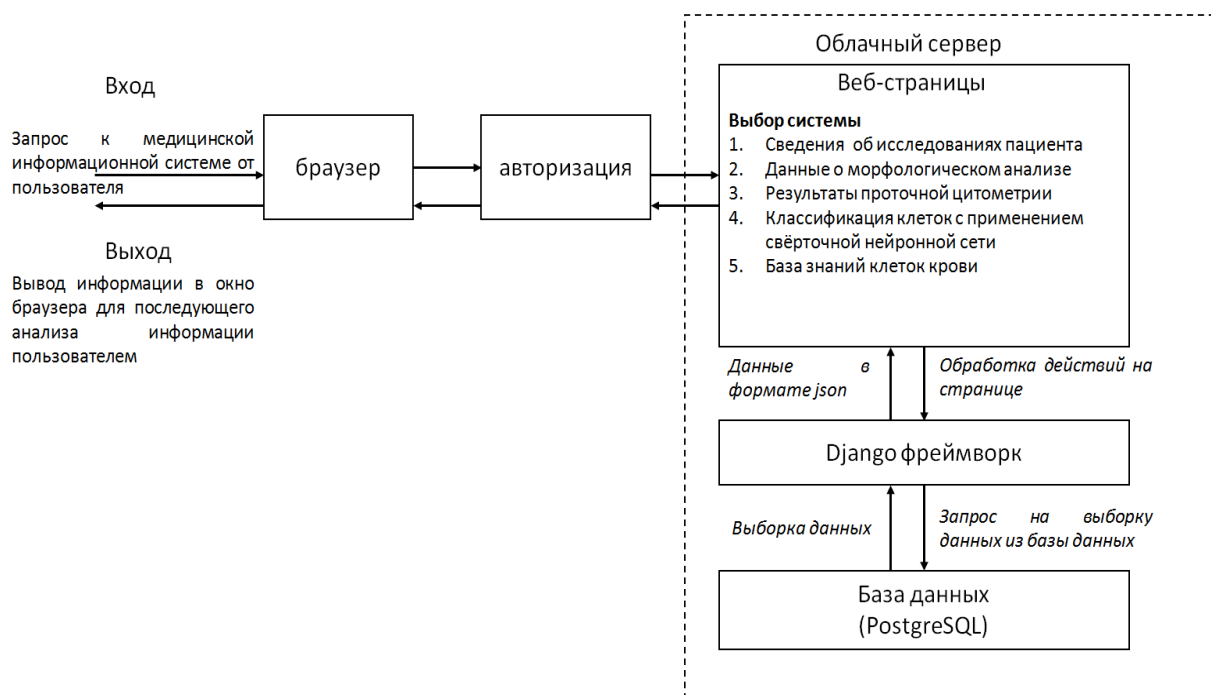


Рис. 2. Функциональная модель МИС
 Fig. 2. MIS Functional model

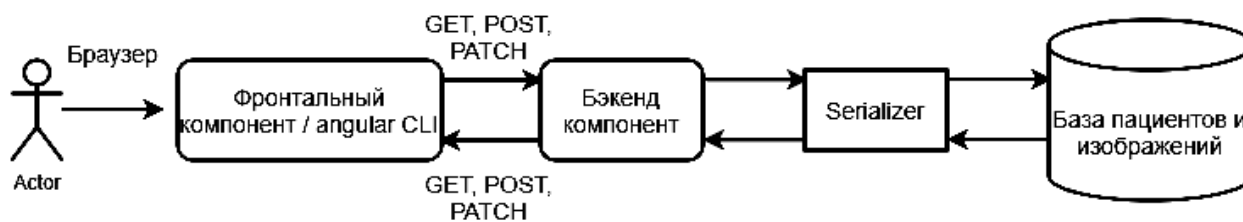


Рис. 3. Структура взаимодействия подсистем МИС
 Fig. 3. The structure of MIS subsystems

В МИС применяются следующие технологии:

1. PostgreSQL (База данных);
2. Angular CLI (Frontend);
3. DjangoRestFramework (Backend).

Разработка системы поддержки принятия решений при диагностике острого лейкоза велась на локальном компьютере с характеристиками:

- ОС Windows 10 64-bit;
- Процессор Intel Core i5-6500 3.3GHz;
- 16 Гб оперативной памяти.

В рамках веб-приложения с «тонким» клиентом взаимодействие пользователя с приложением реализуется в существенной степени через сервер, что требует отправки данных на сервер, получения ответа от сервера и перезагрузки страницы на стороне клиента. В дальнейшем, для увеличения быстродействия веб-приложения, целесообразно применение Ajax-технологии, позволяющей обращаться к серверу без полной перезагрузки страницы и реализующей динамическую подгрузку только содержимого обновляемых компонентов.

3. Интерфейс МИС

Архитектура и опциональность МИС реализуют добавление/удаление/изменение персональных данных, анализов и приемов пациентов. Функционал, ориентированный на работу с пациентами, достаточно обширен и включает в себя следующее:

1. добавление и редактирование информации о пациенте;
2. создание первичного приема и открытие медицинской карты;
3. использование модуля предсказания при создании миелограммы;
4. назначение на иммунофенотипирование на вторичном приеме;
5. создание отчёта по результатам иммунофенотипического анализа.

Система Window имеет в своем составе встроенную возможность работы в режиме «клиент-сервер». Однако она базируется на открытых протоколах передачи данных и, следовательно, существует возможность перехвата данных передаваемых в графической сессии пользователя. Для ее исключения графические терминалы соединяются с сервером приложений через подсистему шифрования.

Для подключения к системе с графического терминала используется программа – login менеджер. Она может подключаться по протоколу к серверу приложений и запускать на нем графическую сессию.

Процесс работы системы выглядит следующим образом:

1. включается графический терминал;
2. после его загрузки запускает login менеджер, который по сети загружает список доступных серверов приложений и запрашивает у пользователя учетные данные для входа;
3. происходит подключение к выбранному серверу приложений;
4. после окончания работы вновь запускается login менеджер.

Авторизовавшемуся через учетную запись врача предоставляется доступ в раздел с клиникой «Clinic». Далее предлагается выбрать опцию «Patients» и выбрать пациента, внесенного в базу данных пациентов, либо нажать «Addnewpatient» для добавления нового пациента (для демонстрации будем работать с вымышленным пациентом, но данные предоставляются из реально существующих анализов пациентов). После чего открывается меню, в котором реализована навигация по разделу пациентов/

Опция «Medicalfile» открывает медицинскую карту пациента (рис. 4), а опция «Addnewmedicalrecord» позволяет добавить первичный прием пациента. Особое внимание стоит обратить на необходимость выбора времени и даты приема, а ниже можно либо позволить системе автоматически сгенерировать номер истории болезни (это опция по умолчанию), либо можно ввести номер болезни самостоятельно. Это сделано для удобства переноса уже существующих в бумажном виде историй болезни в информационную систему, что позволит связать клинические случаи.

После заполнения всех форм можно сразу же добавить направление на исследование через пункт меню «Orderanalyzeforthepatient». Затем выбирается тип анализа, назначается время анализа и выбирается форма «Клиника», в которой будет проводиться исследование анализа. Активация «Addmedicalrecord» позволяет увидеть в медицинской карте пациента запись о первичном приеме и просмотреть информацию о проведенном приеме.

«Showmedicalhistory» дает возможность просмотреть историю болезни пациента, а также редактировать информацию о ней. По кнопке «Closemedhistory» происходит закрытие истории болезни при выздоровлении пациента.



Рис. 4. Навигация по разделу пациентов
Fig. 4. Navigate through the patient section

Для добавления анализа необходимо войти в систему через пользователя с правами врача-диагноста. Для подсчета клеток костного мозга при добавлении анализа миелограммы врач может воспользоваться системой поддержки принятия решений (СППР). Для этого осуществляется переход через меню или через домашнюю страницу в соответствующий раздел путем активации опции «CDSS». Далее выбирается тип изображений клеток костного мозга для работы. При выборе «BloodCell» будут подгружаться изображения препаратов клеток костного мозга из референсной базы знаний эталонов, что позволит врачу сравнивать клетки из пунктата костного мозга с эталоном для идентификации принадлежности к классам. Выбираем интересные для исследования клетки, например лимфоциты и лимфобласты. По выбору подгружаются изображения препаратов клеток костного мозга из эталонной базы с информацией о них. Навигация осуществляется через кнопки и через карусель изображений, указанные на интерфейсе. Для каждого изображения клетки есть указание на увеличение, тип окраски и непосредственно класс, к которому относится клетка.

По кнопке «Uploadfiletoworkwith» можно загрузить изображение препарата костного мозга для сравнения. Таким образом, можно использовать эталонную базу изображений препаратов костного мозга для помощи врачу в распознавании клеток крови, находящиеся в препарате (рис.5).

В системе распознавания задействован модуль предсказаний. Данный модуль позволяет определять класс клетки. Для определения используется сверточная нейронная сеть, построенная на базе «Tensorflow». Указанный модуль получает на вход изображение клетки, которое должно быть предварительно очищено от цитоплазмы (клетка на белом фоне). В дальнейшем система проводит сравнения и выдает результат о принадлежности клетки к одному из десяти классов (миелоцит, сегментоядерный нейтрофил, нормобласт, палочкоядерный нейтрофил, бласт, лимфоцит, моноцит, метамиелоцит, эозинофил).

Также в системе предусмотрена возможность проведения классификации клеток на изображениях с препаратов костного мозга (КМ) на основе методов классификации без применения нейронной сети. Распознавание проводится на основе анализа морфологических [13], текстурных [14] и вейвлет- характеристик [15].

Навигация и загрузка сравниваемого изображения с препарата клеток КМ осуществляется точно также, как и на клетках периферической крови. В клинических

случаях на конкретном слайде можно выбрать определенные клетки, что позволит также использовать уже существующие клинические случаи для принятия решений.

Во время работы с СППР в новой вкладке можно открыть секцию с пациентами и заполнять миелограмму параллельно. Выберем пациента и перейдем в опцию «Analyzes». Нажимаем вкладку «Addnewanalyze», выбираем тип исследования – в данном случае, подсчет миелограммы (рис. 6), также выберем направление на исследование для данного пациента, которое назначали ранее под учетной записью другого врача.

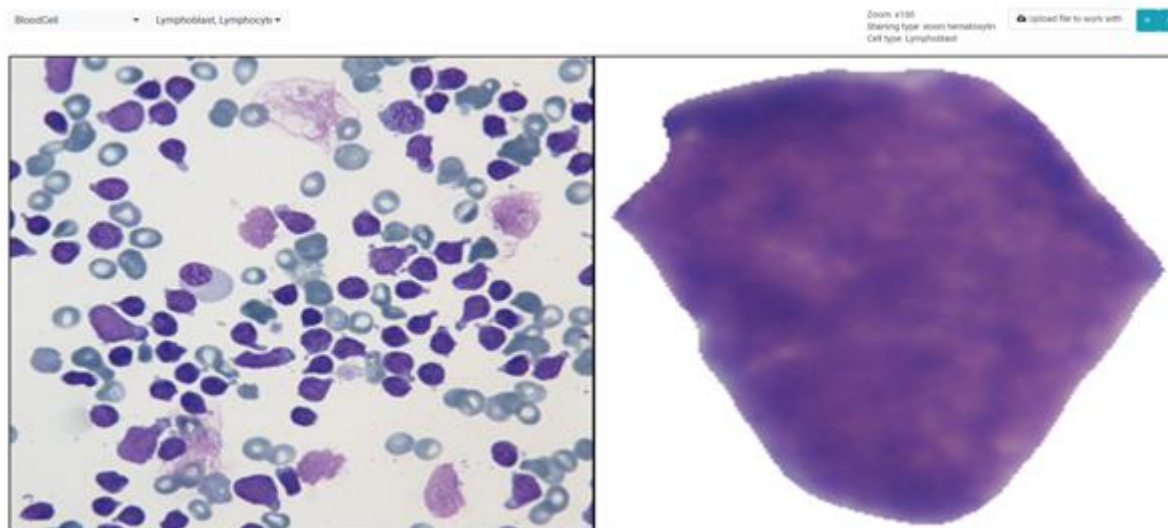


Рис. 5. Форма – Загрузка препарата для сравнения с базой знаний
 Fig. 5. Form – Upload cytology sample for comparison with the knowledge base

number_of_cells (Количество клеток)	100.00	500	
blasts (Бласты)	38.00	0,2-0,6	
VKL (ВКЛ)	Enter value...		
megakaryocytes (Мегакариоциты)	Enter value...		
Гранулоцитарный росток			
promyelocytes (Промиелоциты)	Enter value...	1,0-4,1	
	нейтроф	эозиноф	базофил
myelocytes (Миелоциты)	7.80	0.20	0
metamyelocytes (Метамиелоциты)	6.00	0,0-1,2	0
stab (Палочкоядерные)	5.80	0,1-1,2	0
segmented (Сегментоядерные)	6.40	1.00	0
Сумма гранулоцитов			

Рис. 6. Форма - Пример заполнения миелограммы
 Fig. 6. Example of filling out a myelogram

В итоге заполняется форма «Заключение» и добавляется результат проведенного исследования.

Актуальность защиты информации достаточно очевидна, однако основные проблемы и последствия ее несоблюдения значительно различаются и зависят от требований, предъявляемых конкретными приложениями. Вопрос защиты информационных систем истем – это обеспечение сохранности и целостности быстро изменяющихся информационных ресурсов, ее защищенность от случайных или преднамеренных вмешательств в нормальный процесс ее функционирования, выражающийся в хищении или изменении информации, а также в нарушении ее работоспособности из-за отказов. Защита информационных ресурсов в МИС от внешних и внутренних угроз обеспечивается путем разделения и контроля привилегий доступа для пользователей различного уровня, а также посредством администрирования веб-сервера.

Заключение

В результате выполненной работы был предложен и разработан прототип МИС с применением веб-технологий для диагностики ОЛЛ и МОБ на основе интегрированного метода компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии, что является вкладом в разработку принципиально новой концептуальной основы в разработке и применении МИС при комплексных диагностических исследованиях пациента, а также позволяет принимать решение о тактике проведения дальнейшего лечения.

Получены математические модели СППР при диагностике острых лейкозов и МОБ, выполнена программно-аппаратная реализация интегрированной системы диагностики ОЛЛ и МОБ на основе СППР при диагностике острых лейкозов. Проведено экспериментальное исследование, связанное с тестированием созданного программного продукта.

Разработанный информационный веб-сайт предоставляет удаленный доступ к тематическому контенту диагностики ОЛЛ и контроля МОБ через специализированное кроссплатформенное веб-приложение, моделирующее работу различных подсистем при проведении диагностических исследований. Защита информационных ресурсов от несанкционированного доступа обеспечивается через разделение и контроль привилегий доступа для администратора, врачей и пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Primova N.A., Sakiyev T.R., Nabiyeva S.S. Development of medical information systems //Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing, 2020. Vol. 1441. No. 1. P. 012160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/1441/1/012160>.
2. Bryndin E. Development of Artificial Intelligence by Ensembles of Virtual Agents with Mobile Interaction //Automation, Control and Intelligent Systems. 2020. Vol. 8. P. 1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.11648/j.acis.20200801.11>.
3. Shabaniyan T. et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment //Australasian physical & engineering sciences in medicine. 2019. Vol. 42. No. 3. P. 771–779. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13246-019-00780-3>
4. Kindle R. D. et al. Intensive care unit telemedicine in the era of big data, artificial intelligence, and computer clinical decision support systems //Critical care clinics. 2019. Vol. 35. No. 3. P. 483–495. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.02.005>.
5. Rathe M. et al. Minimal residual disease monitoring cannot fully replace bone marrow morphology in assessing disease status in pediatric acute lymphoblastic leukemia //Apmis. 2020. Vol. 128. No. 5. P. 414–419. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apm.13037>.
6. Dix C. et al. Measurable residual disease in acute myeloid leukemia using flow cytometry: a review of where we are and where we are going //Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9. No. 6. P. 1714. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061714>.

7. Fu Y., Zhang Y., Khoo B. L. Liquid biopsy technologies for hematological diseases // *Medicinal Research Reviews*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/med.21731>.
8. Doan M. et al. Label-free leukemia monitoring by computer vision // *Cytometry Part A*. 2020. Vol. 97. No. 4. P. 407–414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.23987>.
9. Lhermitte L. et al. Automated identification of leukocyte subsets improves standardization of database-guided expert-supervised diagnostic orientation in acute leukemia: a EuroFlow study // *Modern Pathology*. 2020. P. 1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00677-7>.
10. Bibi N. et al. IoT-based automated detection and classification of leukemia using deep learning // *Journal of Healthcare Engineering*. 2020. T. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6648574>.
11. Никитаев В.Г., Тупицын Н.Н., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Дмитриева В.В., Чернышева О.А., Серебрякова И.Н., Палладина А.Д. Технологии искусственного интеллекта в диагностике острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни // *Медицинская техника*. 2020. №5. С. 42–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10527-021-10038-6>.
12. Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Polyakov E.V., Dmitrieva V. Approach to building knowledge bases in information-measuring systems diagnostics of acute leukemias // *Journal of Physics: Conference Series*. 2018. No. 945. P. 012007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/945/1/012007>.
13. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Поляков Е.В. и др. Модель описания лейкоцитов периферической крови на основе оптических особенностей структуры ядер // *Измерительная техника*. 2014. № 5. С. 56–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11018-014-0497-x>.
14. Chaki J., Dey N. *Texture feature extraction techniques for image recognition*. – Springer Singapore, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-0853-0>.
15. Поляков Е.В. Анализ эффективности методов и моделей обработки изображений препаратов крови и костного мозга для автоматизированной диагностики острых лейкозов // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2019. Т. 18, № 2. С. 133–144. DOI: <http://dx.doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.2.021>.

REFERENCES:

- [1] Primova N.A., Sakiyev T.R., Nabiyeva S.S. Development of medical information systems. *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing, 2020. Vol. 1441. No. 1. P. 012160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/1441/1/012160>.
- [2] Bryndin E. Development of Artificial Intelligence by Ensembles of Virtual Agents with Mobile Interaction. *Automation, Control and Intelligent Systems*. 2020. Vol. 8. P. 1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.11648/j.acis.20200801.11>.
- [3] Shabaniyan T. et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*. 2019. Vol. 42. No. 3. P. 771–779. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13246-019-00780-3>.
- [4] Kindle R.D. et al. Intensive care unit telemedicine in the era of big data, artificial intelligence, and computer clinical decision support systems. *Critical care clinics*. 2019. Vol. 35. No. 3. P. 483–495. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.02.005>.
- [5] Rathe M. et al. Minimal residual disease monitoring cannot fully replace bone marrow morphology in assessing disease status in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Apmis*. 2020. Vol. 128. No. 5. P. 414–419. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.02.005>.
- [6] Dix C. et al. Measurable residual disease in acute myeloid leukemia using flow cytometry: a review of where we are and where we are going. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. No. 6. P. 1714. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061714>.
- [7] Fu Y., Zhang Y., Khoo B.L. Liquid biopsy technologies for hematological diseases. *Medicinal Research Reviews*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/med.21731>.
- [8] Doan M. et al. Label-free leukemia monitoring by computer vision. *Cytometry Part A*. 2020. Vol. 97. No. 4. P. 407–414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00677-7>.
- [9] Lhermitte L. et al. Automated identification of leukocyte subsets improves standardization of database-guided expert-supervised diagnostic orientation in acute leukemia: a EuroFlow study. *Modern Pathology*. 2020. P. 1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00677-7>.
- [10] Bibi N. et al. IoT-based automated detection and classification of leukemia using deep learning. *Journal of Healthcare Engineering*. 2020. T. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6648574>.
- [11] Nikitaev V.G. et al. Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia and Minimal Residual Disease. *Biomedical Engineering*. 2021. Vol. 54. No. 5. P. 354–356. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10527-021-10038-6> (in Russian).

- [12] Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Polyakov E.V., Dmitrieva V. Approach to building knowledge bases in information-measuring systems diagnostics of acute leukemias. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018. No. 945. P. 012007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/945/1/012007>.
- [13] Nikitaev V.G., Nagornov O.V., Pronichev A.N., Polyakov E.V., Sel'chuk V.Y., Chistov K.S., Blindar' V.N., Dmitrieva V.V., Gordeev V.V. Model of description of leukocytes of peripheral blood based on the optical features of the structure of nuclei. *Measurement Techniques*. 2014. Vol. 57. No. 5. P. 560–563. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11018-014-0497-x> (in Russian).
- [14] Chaki J., Dey N. *Texture feature extraction techniques for image recognition*. Springer Singapore, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-0853-0>.
- [15] Polyakov Ye.V. Analysis of the effectiveness of methods and models of image processing of blood and bone marrow preparations for automated diagnosis of acute leukemia, *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*. 2019. Vol. 18. No. 2. P. 133–144. DOI: <http://dx.doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.2.021> (in Russian).

*Поступила в редакцию – 16 апреля 2021 г. Окончательный вариант – 18 августа 2021 г.
Received – April 16, 2021. The final version – August 18, 2021.*