

На правах рукописи

ЧИСТОВ КИРИЛЛ СЕРГЕЕВИЧ

**Методы и средства автоматизированной обработки
микроскопических изображений мазков периферической крови
для диагностики острых лейкозов**

Специальность 05.11.16 – «Информационно-измерительные и
управляющие системы»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Автор:

г. Москва – 2007 г.

Работа выполнена в Московском инженерно-физическом институте (государственном университете).

Научный руководитель: доктор технических наук,
Никитаев Валентин Григорьевич.

Официальные оппоненты: доктор технических наук, профессор
Анциферов С.С.,
кандидат технических наук,
Лифшиц М.Л..

Ведущая организация: Всероссийский научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации (ВНИИТФА)

Защита состоится 19.03.07 в 15 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.130.02 при Московском инженерно-физическом институте (государственном университете) по адресу: 115409, г. Москва, Каширское ш., д.31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИФИ.

Автореферат разослан 16. 02. 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор технических наук,
профессор

Петров Г.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы.

В настоящее время в медицинской практике для проведения анализов периферической крови все более широко применяются автоматические приборы - проточные гемоанализаторы, что облегчает и ускоряет рутинную лабораторную диагностику. Точность результатов большинства из применяемых гемоанализаторов достаточна для проведения скрининговых исследований. Но в случае острого лейкоза (онкологического заболевания крови), когда морфологические отличия между опухолевыми и нормальными клетками зачастую минимальны, точность гемоанализаторов оказывается недостаточной. Вследствие этого анализ периферической крови при острых лейкозах до сих пор требует участия врача, который проводит визуальный анализ мазка крови под микроскопом. Основными недостатками этого метода являются:

- большая трудоемкость визуального анализа опухолевых клеток в мазке крови под микроскопом;
- значительная субъективность результатов анализа;
- сложность идентификации опухолевых клеток, что требует привлечения к таким анализам высококвалифицированных врачей-морфологов;
- необходимость постоянной поддержки у врача, проводящего анализ, навыка в идентификации опухолевых клеток;
- дефицит врачей с необходимой для анализа опухолевых клеток квалификацией (как правило, такие врачи работают в крупных медицинских центрах и больницах гематологического профиля);
- длительный срок подготовки врача-морфолога с требуемой квалификацией (несколько лет).

В связи с тем, что наблюдается рост числа заболеваний острым лейкозом, а выявление их на ранней стадии развития заболевания затруднено в силу вышеуказанных причин, актуальной задачей является автоматизация микроскопического анализа мазков крови для выявления опухолевых клеток при диагностике острого лейкоза.

Целью диссертации является разработка методов и средств обработки микроскопических изображений мазков периферической крови с применением процедуры распознавания бластных клеток для поддержки принятия решений врачом при диагностике острых лейкозов.

Острый лейкоз – тяжелое онкологическое заболевание крови, которое без лечения приводит к летальному исходу. Успех в его лечении в существенной мере зависит от своевременности поставленного диагноза. Внешние проявления острого лейкоза неспецифичны, особенно на ранней стадии. Одним из признаков развития этого заболевания является наличие бластных клеток в периферической крови. Их обнаружение служит основанием для подозрений о наличии у пациента острого лейкоза и

направления пациента в специализированное гематологическое учреждение для проведения неотложных диагностических и лечебных процедур.

Идентификация бластных клеток при визуальном анализе врачом микроскопических изображений мазка крови затруднена вследствие того, что эти клетки похожи на некоторые типы лейкоцитов, встречающихся в периферической крови пациентов, не имеющих онкологических заболеваний крови. Кроме того, так как врач клинико-диагностической лаборатории обычной больницы (или поликлиники) в большинстве случаев проводит анализ непатологической крови, у него не вырабатывается навык узнавания опухолевых клеток, что усложняет задачу их идентификации в случаях патологии крови.

Применение средств компьютерной микроскопии, позволяющих обнаружить бластные клетки в мазке периферической крови на основе измерений признаков с последующим распознаванием типа клеток, поможет врачу принять объективно обоснованное решение по результатам анализа мазка периферической крови при диагностике острых лейкозов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи:**

1. Провести исследование изображений клеток в мазке периферической крови с целью выявления отличительных признаков бластных клеток, используемых врачом при визуальном анализе в процессе диагностики острых лейкозов. На основе проведенного исследования предложить математическую модель описания количественных признаков бластных клеток для их измерения автоматизированной системой обработки изображений.
2. Разработать и исследовать методы обработки изображений для распознавания бластных клеток.
3. Предложить структуру автоматизированной системы анализа изображений мазков крови для поддержки принятия решений врачом при диагностике острых лейкозов.
4. Разработать средства контроля качества микроскопических изображений клеток периферической крови, подлежащих автоматизированному анализу.
5. Создать базу знаний по клеткам крови при заболеваниях острым лейкозом, включающую эталонные изображения бластных клеток.
6. Выполнить экспериментальное исследование точностных характеристик системы распознавания бластных клеток.
7. Предложить методику автоматизированного анализа изображений мазков периферической крови для поддержки принятия решений врачом при диагностике острых лейкозов.

Методы исследования. В диссертации использованы теория цифровой обработки изображений, теория распознавания образов, теория спектрального, и текстурного анализа, теоретико-множественные модели, теория вероятности и математической статистики.

Научная новизна.

1. Метод и математические модели цифровой обработки изображений для распознавания бластных клеток, реализация которых позволила создать информационно-измерительный комплекс автоматизированной диагностики острых лейкозов на базе компьютерной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови, включающий клиническую, научно-исследовательскую и обучающую системы. В состав систем входит устройство для автоматического обнаружения бластных клеток в периферической крови, на которое получено решение Роспатента о выдаче патента на полезную модель (заявка №2006135515/22(038666) от 09.10.2006, письмо Роспатента от 11.12.2006).
2. Методика автоматизированного анализа изображений мазков крови, применение которой помогает врачу-гематологу принять объективно обоснованное решение по результатам анализа мазка крови при диагностике острых лейкозов.
3. Методика исследования информативности признаков бластных клеток, позволившая осуществить обоснованный выбор признаков в системе распознавания бластных клеток.
4. Методика оценки пригодности изображений клеток крови для автоматизированного анализа, применение которой обеспечивает необходимые условия для нормальной работы системы распознавания бластных клеток.

Практическая ценность.

1. С применением разработанных в диссертации методов обработки изображений, моделей и методик создан информационно-измерительный комплекс анализа мазков периферической крови и распознавания бластных клеток для диагностики острых лейкозов, включающий три системы. Первая предназначена для клинической диагностики, вторая - для проведения научных исследований в области автоматизации диагностики острых лейкозов, включая формирование атласов эталонных изображений клеток крови и баз знаний в области гематологической диагностики, третья ориентирована на обучение студентов-медиков и повышение квалификации врачей.
2. Разработанные методы и средства обработки микроскопических изображений мазков периферической крови с применением процедуры распознавания бластных клеток для диагностики острых лейкозов внедрены в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина РАМН (РОНЦ), Институте повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), ФГУЗ Детской клинической больницы №38-Центре экологической педиатрии ФМБА (г.Москва), в Центральной медсанчасти №141 ФМБА (г. Удомля, Тверская обл., Калининская АЭС), в учебном процессе кафедры «Компьютерные медицинские системы» МИФИ.

Апробация результатов диссертации.

Результаты диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях «Научная сессия МИФИ» в 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 годах, на XII международном семинаре «Медицина XXI века» в Словакии в 2004г., на международной конференции «Технологии 2004» в Турции в 2004г., на научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» в г. Дубай, ОАЭ в 2005г., на международном симпозиуме «Датчик 2006» «Качество, инновации, образование и CALS технологии» в Египте в 2006г., на II Съезде Российского общества патологоанатомов в Москве в 2006г.

Публикации. Основные результаты диссертации опубликованы в 25 научных работах (в том числе в 2-х учебных пособиях и в 5 научных работах без соавторов).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка литературы из 107 наименований. Общий объем диссертации составляет 167 стр., 48 рисунков, 10 таблиц.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Метод и математические модели цифровой обработки изображений для распознавания бластных клеток, реализованные в информационно-измерительном комплексе автоматизированной диагностики острых лейкозов на базе компьютерной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови, что обеспечивает поддержку принятия решений врачом при диагностике острых лейкозов.
2. Методика исследования информативности признаков, которая позволяет осуществить выбор признаков в системе распознавания бластных клеток.
3. Методика оценки пригодности изображений клеток крови для автоматизированного морфологического анализа, она определяет необходимые условия для распознавания бластных клеток с использованием созданного информационно-измерительного комплекса автоматизированной диагностики острых лейкозов.
4. Методика автоматизированного анализа микроскопических изображений мазков периферической крови с распознаванием бластных клеток, обеспечивающая практическое применение врачами информационно-измерительного комплекса автоматизированной диагностики острых лейкозов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулирована научная проблема, определена постановка решаемых задач.

Проблема своевременного распознавания острых лейкозов обусловлена стремительным ростом заболеваемости, связанным, в частности, как с общими экологическими проблемами, так и с ростом числа лиц,

контактирующих с ионизирующей радиацией. До настоящего времени основой первичной диагностики этих опаснейших заболеваний остается визуальное микроскопическое исследование мазков крови врачом с обнаружением и анализом опухолевых клеток. Анализ морфологии клеток периферической крови с применением методов световой микроскопии является важнейшей частью диагностики гематологических заболеваний. Данный анализ выступает первой стадией диагностического поиска. На его основе производится предварительная постановка диагноза, который в дальнейшем верифицируется с применением комплекса специальных методов и средств. Поскольку стоимость комплексной диагностики велика, очень важно уметь извлекать максимум полезной информации из результатов рутинных исследований на первом этапе. Однако, в настоящее время, морфологическая диагностика опирается главным образом на опыт и высокую квалификацию врача-морфолога и практически не имеет под собой объективной основы, достигаемой путем автоматизации процедур морфологической диагностики. Нерешенность указанной задачи в области анализа опухолевых клеток крови обусловила выбор направления научного исследования, которому посвящена диссертация.

Оснащение диагностических лабораторий поликлиник и стационаров автоматизированными анализаторами микроскопических изображений клеток крови позволит существенно упростить задачу выявления и дифференциальной диагностики острых лейкозов. Кроме того, наличие эталонной базы данных и системы поддержки принятия решений решает наряду с диагностикой и другую насущную проблему здравоохранения — подготовку и повышение квалификации врачей-морфологов.

В первой главе осуществлен анализ проблем распознавания бластных клеток на микроскопическом изображении мазков крови, проведен обзор существующих подходов к решению указанной проблемы. С целью выработки концепции автоматизации диагностики острых лейкозов проведены:

- анализ методов диагностики острых лейкозов;
- обзор современных систем автоматизированного анализа периферической крови;
- определение ключевых проблем в области автоматизации диагностики острых лейкозов;
- анализ объектной среды;
- определение основных принципов автоматизации диагностики острых лейкозов;
- выбор стратегии разработки автоматизированной системы гематологического анализа для диагностики острых лейкозов;

- разработка концептуальной модели процесса обработки информации в автоматизированной системе гематологического анализа для диагностики острых лейкозов.

Проведенный анализ в области современного уровня средств диагностики острого лейкоза показывает, что постановка диагноза острого лейкоза и определение схемы лечения требует участия высококвалифицированных специалистов-гематологов с применением специальных методик в комплексе с дорогостоящим оборудованием и расходными материалами (в том числе проведение морфологических, цитохимических, иммунологических и цитогенетических исследований, использование проточных цитофлуориметров и хромосомных анализаторов). Такое оснащение и необходимый кадровый состав имеются только в специализированных гематологических отделениях больниц и медицинских центров. Оснащение всех больниц и поликлиник полным комплектом оборудования экономически нецелесообразно. Поэтому в настоящее время острый лейкоз диагностируют следующим образом: при обращении больного в первичное звено здравоохранения (медпункт, поликлинику) его направляют на проведение общего клинического анализа крови. В случае выявления отклонений состава крови от нормы (обнаружения опухолевых клеток в периферической крови) пациента направляют в больницу или медицинский центр со специализированным гематологическим отделением для проведения соответствующего углубленного гематологического обследования. Таким образом, ключевым моментом в своевременной диагностике острого лейкоза является выявление подозрений на наличие этого заболевания в первичном звене здравоохранения. Сложность решения задачи (выявления указанных оснований) на данном этапе обусловлена следующими факторами:

- автоматические гематологические анализаторы проточного типа, применяемые для общего клинического анализа крови, обеспечивают высокопроизводительный анализ состава крови для форменных элементов крови, характерных для нормы, но не способны с необходимой достоверностью обнаружить бластные клетки в периферической крови;

- в случае определения состава клеток крови методом визуального микроскопического анализа, результаты зависят от опыта и квалификации врача, его способности выявить в исследуемом препарате бластные клетки.

При этом следует учитывать, что врач обычной клинической лаборатории медучреждения, не имеющего специализации в гематологии, редко встречается со случаями острых лейкозов и поэтому не обладает достаточными навыками в распознавании бластных клеток в мазке периферической крови. Последнее может приводить к ошибочным заключениям в результатах анализа крови в случаях наличия бластных клеток в крови. Трудоемкость визуального анализа мазков крови и большая загруженность врачей-гематологов, приводящая к утомлению зрения при выполнении большого количества анализов (бывает необходимо просмотреть

до 10000 клеток за рабочую смену), порождает возможность ошибок в идентификации нетипичных клеток.

Таким образом, решение задачи автоматизации микроскопических анализов периферической крови с целью обнаружения бластных клеток при общем клиническом анализе крови будет способствовать более ранней диагностике острых лейкозов, что создаст предпосылки к повышению эффективности лечения этого заболевания.

Обзор возможностей современных систем автоматизированного микроскопического анализа и анализ публикаций по рассматриваемой теме показал, что существующие системы компьютерного анализа микроскопических изображений мазков периферической крови ориентированы главным образом на анализ непатологической крови (системы фирм Leica (Германия), Zeiss (Германия), Olympus (Япония), Видеотест (С.Петербург, Россия), Мекос (Москва, Россия) и др.). Такие системы позволяют проводить анализ распределений эритроцитов, производить подсчет лейкоцитарной формулы, но не обеспечивают достоверного распознавания бластных клеток. Иначе говоря, до настоящего времени задача автоматизации диагностики острых лейкозов при анализе периферической крови в должной мере не решена.

Концепцию предлагаемой автоматизации анализа периферической крови по выявлению острого лейкоза отражает схема, приведенная на рис. 1

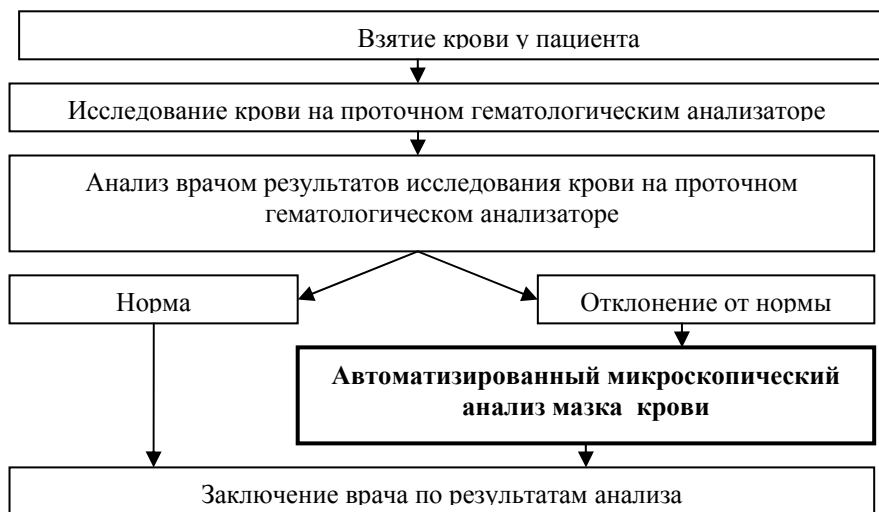


Рис.1. Схема анализа периферической крови с автоматизированным анализом мазка крови для выявления острого лейкоза.

В заключение обзора в области автоматизации диагностики острых лейкозов сделан вывод об актуальности задачи создания системы

автоматизированного анализа микроскопических изображений мазков периферической крови с применением распознавания бластных клеток. Такая система призвана служить инструментом в руках врача-гематолога как средство поддержки принятия решений при диагностике острых лейкозов.

Во второй главе обосновывается возможность автоматического распознавания бластных клеток на микроскопическом изображении мазка крови. Проводится анализ цифровых изображений клеток крови, на этой основе строится модель изображения бластных клеток. Определяется подход к распознаванию бластных клеток и формируется набор измеряемых признаков для описания бластных клеток.

Автоматизированный анализ мазка крови с применением системы анализа изображений с целью обнаружения бластных клеток представлен в виде следующей модели:

$$A = \{B, Ck, Cz, Pr, Kz, R\},$$

где B - операция ввода в компьютер микроскопического изображения мазка крови, Ck - выделение на изображении мазка крови области, соответствующей лейкоцитам, Cz - выделение области ядра и цитоплазмы в выделенных лейкоцитах, Pr - вычисление характеристик клетки, Kz - классификация лейкоцита на основании вычисленных признаков, R - представление результатов анализа для принятия заключения врачом.

В качестве объекта анализа выступает мазок крови на стекле. Регистрация информации об объекте осуществляется системой регистрации микроскопического изображения мазка крови. Операции предобработки, описания и классификации осуществляются программно в компьютерной системе обработки изображений.

Анализ этапов обработки информации в рассматриваемой системе позволил выделить существенные с точки зрения качества распознавания факторы. Опыт разработки показал, что в случае систем гематологической диагностики ключевыми являются выбор модели описания клетки, качество подготовки препарата, характеристики технических средств регистрации изображений клеток, репрезентативность и объем обучающей и контрольной выборки. Формирование набора признаков для описания клеток с целью их последующей классификации по типам является сложной задачей, не имеющей однозначного решения. Критерием выбора признаков принят точностной показатель работы системы распознавания, определяемый долей правильно классифицированных клеток крови.

Как показало исследование применяемой в настоящее время врачами методики визуального анализа микроскопических изображений мазков крови в процедуре принятия диагностического решения учитываются следующие признаки лейкоцитов:

1. Размер клеток (микро-, мезо- и макрогенераций).
2. Очертания клеток (округлые, неправильной формы).

3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (высокое, среднее, низкое).

4. Очертания и форма ядер (округлая, моноцитoidная, неправильная).

5. Структура хроматина (нежносетчатая, глыбчатая, крупноглыбчатая, смазанная).

6. Наличие нуклеол.

7. Цитоплазматические включения (зернистость: азурофильная, нейтрофильная).

8. Цвет цитоплазмы (базофильная, оксифильная).

Исследование особенностей изображений клеток разных типов позволило сделать заключение, что при разделении клеток на классы среди клеток, встречающихся в периферической крови в норме, в большинстве случаев достаточно использования признаков по п.1-п.4, п.7-п.8. В то же время, при острых лейкозах ключевым признаком для идентификации бластных клеток в периферической крови является 5-й признак – структура хроматина ядра клетки. Поэтому основное внимание при формировании набора признаков для автоматической классификации клеток в системе поддержки принятия решений при диагностике острых лейкозов было направлено на признаки, описывающие структуру хроматина.

Для количественного описания геометрических характеристик клеток были приняты - площадь ядра $S_{я}$, площадь цитоплазмы $S_{ц}$, максимальный линейный размер клетки D_k и ядра $D_{я}$, коэффициент формы ядра $K_{фя}$ и коэффициент формы клетки $K_{фк}$, ядерно-цитоплазматическое отношение (отношение площади ядра к площади цитоплазмы) $K_{яц}$.

Площадь ядра $S_{я} = \sum r_{я}(x,y)$, где $r_{я}(x,y)=1$, если $(x,y) \in G_{я}$, $r_{я}(x,y)=0$, в противном случае, при этом $G_{я}$, соответствует области ядра лейкоцита на изображении мазка крови.

Площадь цитоплазмы $S_{ц} = \sum r_{ц}(x,y)$, где $r_{ц}(x,y)=1$, если $(x,y) \in G_{ц}$, $r_{ц}(x,y)=0$, в противном случае, при этом $G_{ц}$, соответствует области цитоплазма лейкоцита на изображении мазка крови.

Коэффициент формы объекта в общем виде (соответственно для клетки и для ядра) будем определять по формуле $K_{ф} = P^2 / (4\pi S)$, где P – периметр объекта, S – его площадь.

Ядерно-цитоплазматическое отношение рассчитывается как $K_{яц} = S_{я} / S_{ц}$.

В качестве текстурных признаков предложено применить признаки определяемые на основе матрицы пространственной смежности (Харалика).

Энергия (ASM) – показатель “однотонности” изображения :

$$ASM^K = \sum_i \sum_j (g_{ij}^K)^2,$$

где g_{ij}^K – элемент матрицы пространственной смежности для K-го компонента цветного изображения. В рассмотрении принимались соответствующие компоненты цветовых моделей RGB, XYZ, HLS, CMY, YUV, Lab.

Момент инерции (CON) – показатель “контрастности” изображения:

$$CON^K = \sum_i \sum_j (i - j)^2 g_{ij}^K .$$

Энтропия (ENT) – “мера беспорядочности” распределения яркостей изображения:

$$ENT^K = \sum_i \sum_j g_{ij}^K \lg g_{ij}^K .$$

Максимальная вероятность (MPR) – вероятность соседств, которые встречаются наиболее часто в данном изображении:

$$MPR^K = \max_i \max_j g_{ij}^K .$$

Локальная однородность (LUN) - показатель “однородности” изображения:

$$LUN^K = \sum_i \sum_j \frac{g_{ij}^K}{1 + (i - j)^2} .$$

Для предварительной экспериментальной оценки признаков рассматривалось одномерное пространство значений каждого из исследуемых признаков. В качестве применяемого в схеме распознавания классификатора использован байесовский классификатор. В роли функции плотности распределения значения признака применена нормализованная гистограмма распределения значения признака для экспериментальной выборки изображений бластных и небластных клеток. При этом априорные вероятности обнаружения бластных и небластных клеток принимаются равными 0,5.

Для получения исходных данных для эксперимента было произведено сканирование 157 мазков крови, сформированы цифровые изображения клеток крови и выполнена запись файлов с этими изображениями на электронном носителе данных. Всего было записано 9 600 изображений клеток крови лейкоцитарного ряда. С помощью высококвалифицированных врачей-гематологов была проведена экспертная оценка этих изображений, выполнено их описание с определением типа клетки – бластная или небластная. На основе полученных изображений и их описаний сформирована база знаний по анализу клеток периферической крови при диагностике острых лейкозов. В качестве экспертов привлекались специалисты в области гематологии из Гематологического научного центра (ГНЦ) РАМН, Российского онкологического научного центра (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина

РАМН, Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО, кафедра клинической лабораторной диагностики), Института повышения квалификации (ИПК) ФМБА России (кафедра клинической лабораторной диагностики).

При проведении эксперимента по определению информативности исследуемых признаков из общего числа изображений клеток (9600) были сформированы две выборки изображений, содержащие 1143 бластных и 1143 небластных клеток. При формировании указанных выборок было установлено обязательное условие: интерпретация типа клетки «бласт-небласт» по ее изображению не должна вызывать сомнений у разных экспертов.

Полученные изображения составили основу электронного атласа бластных клеток, применяемого для процедур автоматического и интерактивного распознавания, а также в процессе обучения студентов-медиков и повышения квалификации врачей.

Каждое из изображений в указанных выборках обрабатывалось компьютерной программой с выделением ядра и цитоплазмы лейкоцитов с последующим расчетом вышеуказанных текстурных и геометрических признаков и построением гистограмм распределения по значениям признаков. На основании полученных распределений строился классификатор, по результатам классификации производился расчет информативности. Количественной характеристикой информативности выступал процент правильно распознанных клеток. Результаты исследования показали, что ни один из геометрических и текстурных признаков в отдельности не обеспечивает информативность больше 74%. В данной связи было принято решение о построении системы распознавания на базе многомерного пространства признаков.

В третьей главе рассматривается создание системы распознавания бластных клеток с использованием многомерного признакового пространства.

В рамках практического решения задачи формирования набора признаков системы распознавания бластных клеток предложена методика исследования информативности набора признаков бластных клеток. Основные этапы методики:

- разработка требований к формированию обучающей и тестирующей выборок изображений клеток;
- формирование: набора признаков для описания клеток, набора метрик пространства признаков, набора методов классификации;
- выбор наборов: признаков для описания клеток, метрики и метода классификации;
- обучение классификатора;
- проведение классификации тестовой выборки;
- оценка результатов классификации.

Практическая реализация методики исследования информативности признаков представляет итерационный процесс, заканчивающийся при

формировании такого набора признаков, который обеспечивает необходимый уровень информативности. Схема процесса показана на рис.2.

Выполнение эксперимента

Для совокупности клеток из двух выборок (1143 бластных и 1143 небластных клеток) производился расчет вышеуказанных текстурных признаков для каждого из цветовых компонентов цветовых моделей RGB, XYZ, HLS, CMY, YUV, Lab. Затем выполнялась нормировка полученных значений для каждого из типов признаков согласно формуле:

$$X_{norm} = \frac{X - \bar{X}}{X_{max} - X_{min}}.$$

В итоге нормировки все признаки будут лежать в интервале от -1 до 1.

Оценка правильности распознавания проводилась для следующих методов классификации:

- метод построения эталонов;
- метод ближайшего соседа;
- метод k ближайших соседей (в нашем случае выбрано k=11);
- метод потенциальных функций.

Для оценки расстояния в пространстве признаков принимались метрики Евклидова, Манхэттена, Чебышева и др.

Результаты экспериментальных исследований системы распознавания показали, что наилучший результат (число правильно распознанных клеток > 95%) в распознавании бластных клеток достигается:

- выбором многомерного пространства признаков - текстурных (ASM, CON, MPR, LUN, ENT для цветовых компонентов RGBLY) и геометрических (площадь и максимальный линейный размер клеток и ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение);
- применением классификатора по методу ближайшего соседа с Евклидовой метрикой.

С целью обеспечения технических условий наилучшего распознавания было исследовано соответствующее влияние освещения и фокусировки микроскопа. В данной связи проводился эксперимент по оценке влияния сфокусированности изображения ядра клетки и яркости изображения на значения измеряемых признаков.

Пример экспериментальной зависимости энтропии коэффициентов матрицы Харалика для цветового компонента L от сфокусированности изображения представлен на рис.3.

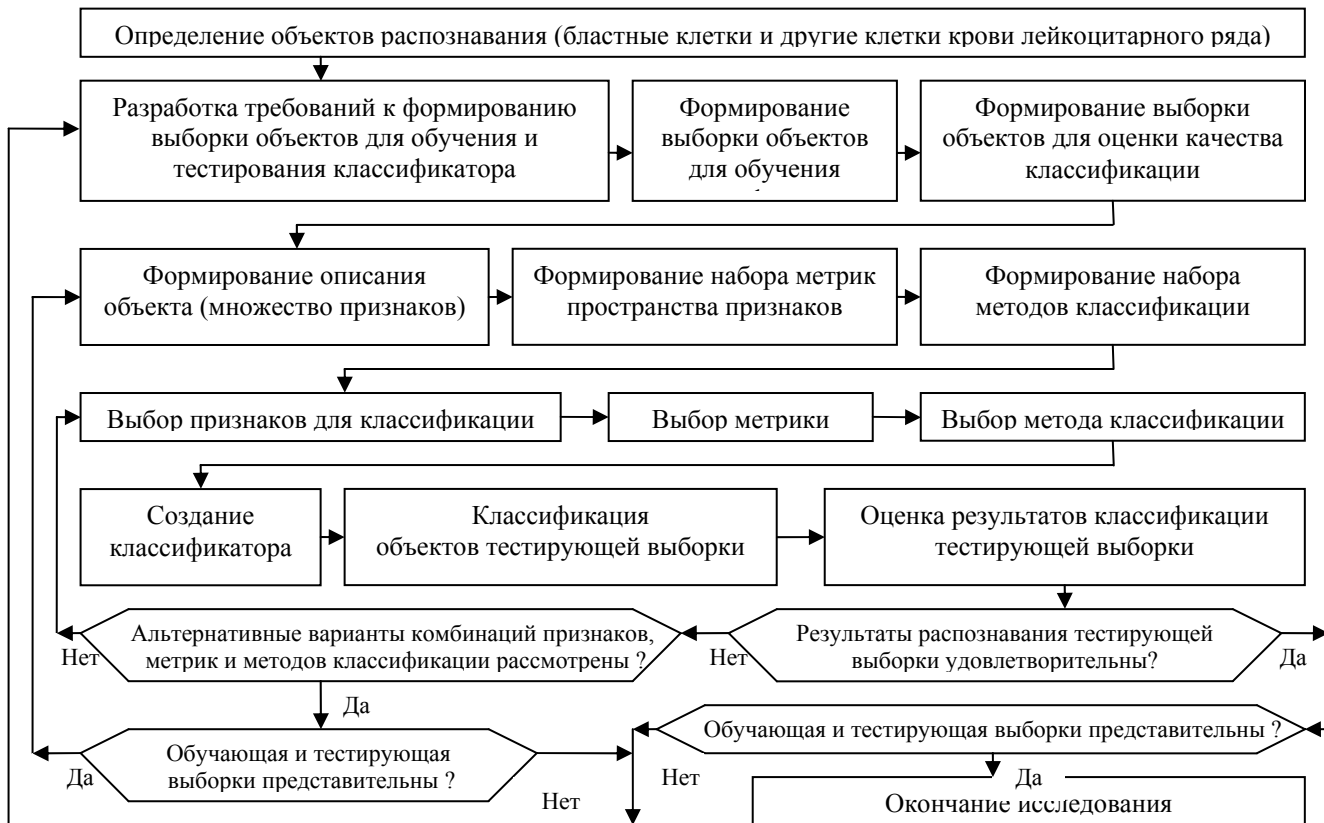


Рис.2. Схема итеративного процесса формирования набора признаков для классификации бластных клеток

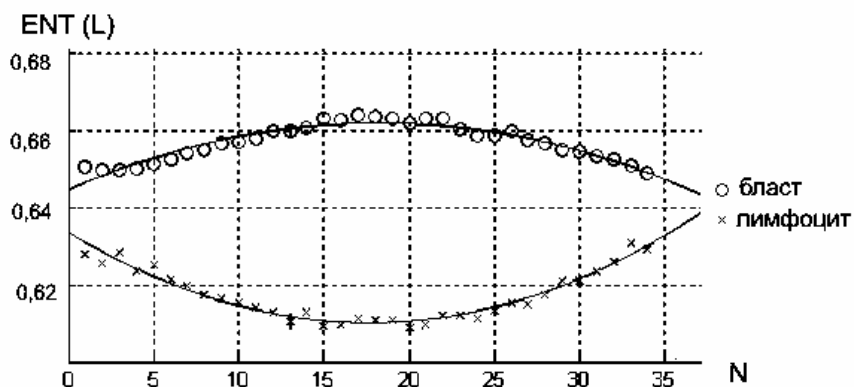


Рис.3. Зависимости от вертикальной позиции предметного столика микроскопа (N-число шагов двигателя) значений энтропии коэффициентов матрицы Харалика ENT(L) для цветового компонента L, кривая сверху соответствует бластной клетке, кривая снизу соответствует лимфоциту

Анализ кривых (аналогичных рис. 3) показал наличие существенной зависимости значений признаков от степени фокусировки анализируемого изображения. Границы исследуемого диапазона позиций фокусировки выбраны на основе визуально регистрируемого размытия изображения ядра из-за расфокусированности оптической системы микроскопа. Как показал эксперимент, для наилучшего разделения бластных и небластных клеток необходимо обеспечить такую позицию предметного столика микроскопа, которая соответствовала экстремуму полученных кривых. Вручную установление такой позиции (с помощью визуального контроля) весьма затруднительно. В данной связи предложено осуществлять автоматический поиск позиции фокусировки на основе оценки результатов обработки изображения, для чего была разработана специальная программа.

В результате исследования влияния освещения на значения измеряемых признаков определены оптимальные условия освещения препарата, соответствующие тем поддиапаонам, в которых значения признаков наименее чувствительны к изменению освещенности и максимально различаются для бластных и небластных клеток.

Четвертая глава посвящена разработке методики автоматизированного анализа микроскопических изображений мазков крови для информационно-измерительного комплекса автоматизированной диагностики острых лейкозов. Создание комплекса явилось результатом совместной работы МИФИ, Гематологического научного центра РАМН, Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Предложенная структура комплекса включает клиническую, научно-исследовательскую и обучающую системы. Применение клинической

системы позволяет выявлять заболевания острым лейкозом на более ранних стадиях его развития. Вторая система направлена на объективизацию принимаемых решений при анализе клеток в мазках периферической крови, а также аккумулярование и распространение актуальных знаний о диагностике острых лейкозов. Третья система обеспечивает эффективное обучение студентов-медиков и повышение квалификации врачей- гематологов.

Каждая из этих систем реализована как система поддержки принятия решений врачом-гематологом с использованием процедур автоматического и интерактивного (с применением электронного атласа бластных клеток) распознавания бластных клеток, телемедицинских консультаций.

Предварительно рассмотрены аспекты, влияющие на качество распознавания клеток в информационно-измерительном комплексе.

Проведенные эксперименты, консультации с врачами и опыт работы с созданным комплексом показали необходимость оценки пригодности изображений клеток для автоматического распознавания. С этой целью разработана методика оценки пригодности изображений мазков периферической крови для автоматизированного анализа. Основные этапы методики: 1) оценка макроскопического изображения мазка крови на стекле – стекло должно быть обезжиренным, мазок равномерно распределен по стеклу, мазок должен занимать около $2/3$ длины стекла, конец мазка должен постепенно истончаться («наличие метелочки»), плотность мазка должна равномерно уменьшаться к концу мазка; 2) оценка содержания микроскопического изображения мазка крови – изображение клетки должно соответствовать тонкому месту мазка, число лейкоцитов в кадре должно равняться одному, лейкоцит не должен соприкасаться с границей кадра, изображение не должно содержать частицы грязи в области клетки, эритроциты, контактирующие с лейкоцитом не должны искажать форму цитоплазмы и ядра или затенять цитоплазму и ядро, степень окраски должна выявлять внутреннюю структуру ядра (недопустимо «перекрашивание» препарата, приводящее к маскированию структуры хроматина); 3) оценка качества регистрации микроскопического изображения клетки в информационно-измерительном комплексе - изображение не должно иметь расфокусировки, изображение не должно иметь чересстрочного смаза, цвет фона должен быть белым с допустимым синеватым оттенком, фон должен иметь цифровые значения цветовых компонент меньше 250 и больше 230, ядро клеток должно иметь цифровые значения цветовых компонент больше 30. Применение данной методики обеспечивает требуемое качество распознавания бластных клеток в информационно-измерительном комплексе автоматизированной диагностики острых лейкозов.

Предложена методика автоматизированного анализа изображений мазков крови. Методика ориентирована на применение в системе с моторизованным столиком, управляемым от компьютера. Основные этапы методики:

1. Задание параметров автоматического сканирования мазка крови под микроскопом (обеспечивает врач, проводящий гематологический анализ);
2. Автоматическое сканирование мазка крови под микроскопом (с масляной иммерсией, увеличение объектива 100);
3. Автоматическая фокусировка и фотографирование клеток лейкоцитарного ряда;
4. Автоматическое распознавание изображений клеток в компьютере с определением класса бластная или небластная клетка.
5. Просмотр врачом результатов п.4 с интерактивным сравнением с изображениями из базы знаний бластных клеток, наиболее схожих по информативным признакам (рассчитываются автоматически) с рассматриваемыми клетками.
6. Интерактивная идентификация исследуемых клеток с сравнением клеток из электронного атласа (проводится вручную по запросу врача).
7. Проведение телемедицинской консультации (при необходимости - в случае затруднений в самостоятельной идентификации клетки).
8. Принятие врачом решения о типе клеток и формирование протокола анализа.

Применение методики позволяет повысить эффективность диагностики острых лейкозов на раннем этапе заболевания за счет повышения вероятности обнаружения бластных клеток в периферической крови у больных острым лейкозом, повышения объективности диагностического заключения врача-морфолога, уменьшения трудоемкости визуального морфологического анализа мазка крови под микроскопом.

Описаны результаты применения разработанных в диссертации методов и средств автоматизированной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови, реализованных в информационно-измерительном комплексе для диагностики острых лейкозов и внедренных в клиническую практику двух крупных медицинских центров России (РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, ДКБ№38 ФМБА), Центральной медсанчасти №141 ФМБА, и в учебный процесс двух ведущих высших учебных заведений (Институт повышения квалификации ФМБА, МИФИ(курсы «Системы обработки изображений в медицине», «Проектирование компьютерных медицинских систем»)) – для повышения квалификации врачей и обучения студентов. Телемедицинские гематологические консультации между удаленной медсанчастью (ЦМСЧ№141, г.Удомля, Тверская обл., Калининская АЭС) и РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (Москва) успешно апробированы с использованием сети Интернет.

В заключении сформулированы основные результаты диссертации:

1. На основе системных теоретических и экспериментальных исследований разработаны метод и математические модели обработки изображений для распознавания бластных клеток в мазке периферической крови. Предложенные метод и модели были реализованы в информационно-

измерительном комплексе автоматизированной диагностики острых лейкозов на базе компьютерной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови.

2. Предложены математические модели изображения бластных клеток и модели признаков бластных клеток. Первые модели были использованы при разработке методов автоматизированного гематологического анализа изображений мазков периферической крови. Модели признаков реализованы в описании бластных клеток – ключевом этапе их распознавания при решении задач диагностики острых лейкозов.

3. Представлена методика анализа информативности признаков для распознавания бластных клеток. Методика базируется на применении теории статистических решений при экспериментальной оценке принадлежности клетки к бластным или небластным. Методика служит практическим инструментом разработчика при осуществлении выбора информативных признаков для систем распознавания бластных клеток.

4. Создан информационно-измерительный комплекс автоматизированной диагностики острых лейкозов на базе компьютерной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови, выступающий как система поддержки принятия решений врачом-гематологом. Комплекс включает, клиническую, научно-исследовательскую и обучающую системы, в состав которых входит устройство для автоматического обнаружения бластных клеток в периферической крови. На устройство для автоматического обнаружения бластных клеток в периферической крови получено решение Роспатента о выдаче патента на полезную модель (заявка №2006135515/22(038666) от 09.10.2006, письмо Роспатента от 11.12.2006).

5. На основе результатов проведенных экспериментов разработана методика оценки пригодности изображений мазков периферической крови для автоматизированного анализа. Методика включает этапы оценки степени окраски препарата, плотности клеток на анализируемой области мазка, оценки степени освещенности и сфокусированности препарата, целостности клеток лейкоцитарного ряда в поле зрения автоматизированной микроскопической системы. Применение методики обеспечивает требуемое качество распознавания бластных клеток в процессе использования созданного информационно-измерительного комплекса автоматизированной диагностики острых лейкозов в клинической практике, научных исследованиях и обучении.

6. В составе информационно-измерительного комплекса автоматизированной диагностики острых лейкозов разработана база знаний по анализу клеток периферической крови. База знаний содержит экспертные заключения и изображения бластных и небластных клеток. Общее число изображений клеток – 9600. В качестве экспертов привлекались специалисты в области гематологии из Гематологического научного центра (ГНЦ) РАМН,

Российского онкологического научного центра (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина РАМН, Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО, кафедра лабораторной диагностики), Института повышения квалификации (ИПК) ФМБА России (кафедра лабораторной диагностики). На основе указанной базы знаний создан электронный атлас изображений бластных клеток, используемый при диагностике острых лейкозов, при обучении студентов-медиков и повышении квалификации врачей-гематологов.

7. Разработана методика автоматизированного анализа изображений мазков периферической крови в информационно-измерительном комплексе автоматизированной диагностики острых лейкозов. Методика базируется на этапах: контроль качества препарата, сканирование мазка крови, оценка результатов распознавания бластных клеток, интерактивное сравнение результатов работы системы с экспертными заключениями с применением электронного атласа бластных клеток, проведение телемедицинской консультации (при необходимости). Данная методика является практическим руководством врача-гематолога при морфологической диагностике острых лейкозов.

8. Проведены экспериментальные исследования информативности признаков в ходе которых исследовались геометрические, текстурные, спектральные, цветовые признаки. Установлено, что при использовании одномерного признакового пространства информативность исследованных признаков по отдельности не превышает 74%. Исследование наборов признаков и распределений бластных и небластных клеток в многомерном пространстве позволило опытным путем сформировать набор признаков, обеспечивших в эксперименте долю ошибок классификации не более 5% (исследование проводилось с использованием выборок из 1143 бластных и 1143 небластных клеток). Последнее для медицинской практики является высоким показателем. В набор признаков входят геометрические (площадь и максимальный линейный размер клеток и их ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение) и текстурные признаки (энергия, момент инерции, энтропия, максимальная вероятность, локальная однородность) для цветовых компонентов RGBLY.

9. Разработанные в диссертации методы и средства автоматизированной обработки микроскопических изображений мазков периферической крови для диагностики острых лейкозов внедрены в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, Детской клинической больнице №38 Федерального медико-биологического агентства РФ, Институте повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ, в Центральной медико-санитарной части №141 Федерального медико-биологического агентства РФ в г. Удомля, Тверской обл. (Калининская АЭС), в учебном процессе кафедры компьютерных медицинских систем МИФИ.

Публикации по теме диссертации

1. Компьютерные системы гематологической диагностики. Введение / Никитаев В.Г., Воробьев И.А., Чистов К.С. и др. – М.:ФГУП «ЦНИИАТОМИНФОРМ», 2006. – 132с.
2. Чистов К.С. Методика оценки качества изображений в автоматизированной системе анализа гематологических препаратов при диагностике острых лейкозов // Инженерная физика. – 2006. – №3. – С.65-68.
3. Чистов К.С. Методики оценки влияющих факторов в автоматизированной системе распознавания гематологических изображений // Инженерная физика. – 2006. – №4. – С.64-67.
4. Никитаев В.Г., Чистов К.С. Методология автоматизированного анализа периферической крови при диагностике острых лейкозов // Инженерная физика. – 2005. – №2. – С. 63-67.
5. Стратегия применения автоматизированных анализаторов микроскопических изображений в диагностике острых лейкозов / Блиндарь В.Н., Никитаев В.Г., Чистов К.С. и др. // Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. – 2006. – №10. – С.56-62.
6. Чистов К.С. Постановка математической задачи выделения лейкоцитов на изображениях препаратов крови в компьютерных системах гематологической диагностики // Научная сессия МИФИ-2005. Сборник научных трудов. В 15 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М.: МИФИ, 2005. С.319-318.
7. Чистов К.С. Математическая модель микроскопических изображений при компьютерном анализе мазков крови // Научная сессия МИФИ-2005. Сборник научных трудов. В 15 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М.: МИФИ, 2005. С.321-322.
8. Чистов К.С.. Оценка качества подготовки гематологических препаратов при автоматизированной диагностике острых лейкозов // Научная сессия МИФИ-2006. Сборник научных трудов. В 16 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М.: МИФИ, 2006. С. 290-291.
9. Методика автоматизированного микроскопического анализа препаратов периферической крови при диагностике острых лейкозов /Никитаев В.Г., Чистов К.С., Зубрихина Г.Н. и др.//Успехи современного естествознания. – 2004. – №6. – С.108-109.
10. The concept of development of computer systems of support of a decision making at hematological diagnostics /Nikitaev V.G., Chistov K.S., Vorobiev

- I.A., etc.//Proceedings XII international workshop “Medicine of XXI century”. Slovakia, Low Tatras, January, 10-24, 2004. P.23-24.
11. Nikitaev V. G., Pronichev A. N., Chistov K. S. Method of computerized image analysis of blast cells at diagnostics of acute leukoses // Proceedings XII international workshop “Medicine of XXI century”. Slovakia, Low Tatras, January, 10-24, 2004. P.27-28.
 12. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Чистов К.С.. Оценка информативности признаков бластных клеток для автоматизированной системы диагностики острых лейкозов.// Качество, инновации, образование и CALS технологии. Материалы международного симпозиума. Под. Ред. проф. В.Н. Азарова.
– М.: Фонд «Качество», 2006. С.174.
 13. Классификация лейкоцитов при автоматизированной обработке изображений препаратов крови / Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Чистов К.С. и др. // Научная сессия МИФИ-2003: Сборник научных трудов. В 14 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы. – М.: МИФИ, 2003. С.235-236.
 14. Автоматизация выделения лейкоцитов на изображениях препаратов крови / Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Чистов К.С., и др. // Научная сессия МИФИ-2003: Сборник научных трудов. В 14 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы.
– М.: МИФИ, 2003. С.237.
 15. Отраслевая телемедицинская система удаленного консультирования /В.Н.Михайлов, Никитаев В.Г., К.С.Чистов и др. //Научная сессия МИФИ-2004. Сборник научных трудов. В 15 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы.
– М.: МИФИ, 2004. С.249-250.
 16. Экспериментальное исследование цветовых моделей в задачах автоматизированного анализа изображений /Никитаев В.Г., В.В.Комаров, К.С.Чистов и др. // Научная сессия МИФИ-2004. Сборник научных трудов. В 15 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы. – М.: МИФИ, 2004. С.253-254.
 17. Современные информационные технологии в службе крови Федерального Управления «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ /В.Н.Михайлов, Никитаев В.Г., К.С.Чистов и др.// Научная сессия МИФИ-2004. Сборник научных трудов. В 15 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронные измерительные системы. – М.: МИФИ, 2004. С.251-252.
 18. Система автоматизированного анализа бластных клеток крови при диагностике острых лейкозов / Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Чистов

- К.С. и др. // Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2005611778 от 21.07.2005г.
19. Разработка автоматизированных компьютерных систем для распознавания бластных клеток периферической крови /Никитаев В.Г., Чистов К.С., Харазишвили Д.В. и др. // Научная сессия МИФИ-2006. Сборник научных трудов. В 16 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М: МИФИ, 2006. С. 288-289.
 20. Выделение клеток при автоматическом анализе микроскопических изображений / Никитаев В.Г., Хоркин В.А., Чистов К.С. и др.// Научная сессия МИФИ-2006. Сборник научных трудов. В 16 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М: МИФИ, 2006. С. 283-284.
 21. База данных «Учет крови и ее компонентов» / Никитаев В.Г., Симонов М.Л., Чистов К.С. и др.//Научная сессия МИФИ-2006. Сборник научных трудов. В 16 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М: МИФИ, 2006. С. 290.
 22. Компьютерный экспертный комплекс АТЛАНТ для гистологической диагностики опухолей с применением телемедицинских технологий / Михайлов В.Н., Никитаев В.Г., Чистов К.С. и др. // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. Т.2. – М.:МДВ, 2006. С.279-281.
 23. Еремеева Т.Н., Проничев А.Н., Чистов К.С.. Исследование информативности вейвлет-признаков в задаче распознавания бластных клеток / Научная сессия МИФИ-2007. Сборник научных трудов. В 17 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М: МИФИ, 2007. С.263-264.
 24. Программный комплекс для научно-исследовательского анализа микроскопических изображений клеток крови / Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Чистов К.С. и др. // Научная сессия МИФИ-2007. Сборник научных трудов. В 17 томах. Т.1. Автоматика. Микроэлектроника. Электроника. Электронно-измерительные системы. Компьютерные медицинские системы. – М: МИФИ, 2007. С.261-262.
 25. Лабораторный практикум «Системы баз данных в телемедицинских технологиях»: Уч. пособие. / Уйба В.В., Никитаев В.Г., Чистов К.С. и др. // – М.: МИФИ, 2006. – 136 с.