

УДК 004:51+004.93

Д.Г. Медведєв
Національний авіаційний університет (м. Київ)

ІНФОРМАЦІЙНА СИСТЕМА ВИЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕОЗИНОФІЛІВ

В роботі розглянуто методи та інформаційні системи обробки мікрооб'єктів. Описано модель інформаційної системи визначення морфологічних параметрів еозинофілів і їх класифікації за допомогою дискримінантного аналізу.

Ключові слова: інформаційна система, еозинофіл

Вступ. За даними Міністерства охорони здоров'я України протягом останніх 10 років в Україні спостерігається поширення та ускладнення перебігу алергічних захворювань у дітей. Близько 18-20% їх мають різні за локалізацією та формами прояву алергічні захворювання [1].

Від виявлення цих захворювань на початковій стадії залежить їх лікування і подальший прогноз. На кафедрі педіатрії Дніпропетровської медичної академії розроблено метод прогнозування імунного статусу новонароджених за морфологічними ознаками імунних клітин крові (еозинофілів) [2]. Метод дозволяє економити час і кошти на аналізи та оптимізувати диспансеризацію дітей групи ризику. Проте візуальне визначення морфологічних параметрів трудомістке й суб'єктивне і тому реалізоване лише для якісно-кількісних показників (наприклад, відсоток еозинофілів неправильної форми) [3]. Для реалізації кількісних вимірювань з метою діагностики була поставлена задача автоматизації, тобто створення інформаційної технології визначення морфологічних параметрів еозинофілів за цифровим зображенням

Аналіз досліджень і публікацій. Серед методів оконтурювання вартими уваги є метод активних контурів [4] та метод змійки [5]. Метод активних контурів апріорі вважає, що функція контуру має мінімальну енергію й виходячи з цього здійснюються моделювання. Однак, у випадку еозинофіла про мінімізацію енергії не можна стверджувати в силу двох обставин. По-перше еозинофіл не має такого чіткого контуру як червоні клітини крові, його контури за внутрішньою природою «розмазані». По-друге для еозинофіла не характерні округлі форми що зумовлені мінімумом енергії контуру. Намагання врахувати відхилення від округлих форм потребує введення вагових коефіцієнтів до моделі, котрі задаються досить довільно оператором, що перешкоджає автоматичній побудові моделі. Метод «змійки» спирається на геометричну модель грубого оконтурювання оператором. Експоненційна сплайн-модель контуру знаходиться всередині описаного випуклого полігону й визначається положенням його вершин. Такий підхід працює у випадку чітко окресленого контуру каплеподібної форми (наприклад поперечні розрізи судин). Контур еозинофіла не обов'язково має випуклий контур.

Таким чином, існуючі методи оконтурювання використовують моделі та методи їх побудови що не зовсім адекватні природі еозинофілів.

Аналіз існуючих програмно-апаратних рішень у сфері морфологічного аналізу мікрооб'єктів (Vision Nema, Vision Morpho [6]) показує, що вони, за рахунок високих вимог до оптичних систем, мають високу вартість (понад 300 000 грн.) та загальне призначення, не враховують специфіки еозинофілів та не включають визначення необхідних параметрів.

Таким чином ставиться задача розробки спеціалізованих методів та алгоритмів, моделі інформаційної системи, які зможуть вирішувати задачу оконтурювання еозинофіла за його цифровим зображенням невисокої якості, на основі моделі визначити морфологічні параметри еозинофіла з точністю, достатньою для оцінки імунного статусу людини. Головною практичною вимогою є здатність працювати з цифровими зображеннями, отриманими на оптичних мікроскопах невисокого класу, що наявні в клінічних лабораторіях, або котрі можна придбати за помірну вартість (наприклад мікроскоп типу Konus Academy #5304, вартістю 2100 грн).

Розглянемо особливості цифрових зображень еозинофілів, отриманих з мікроскопа (рис. 1).

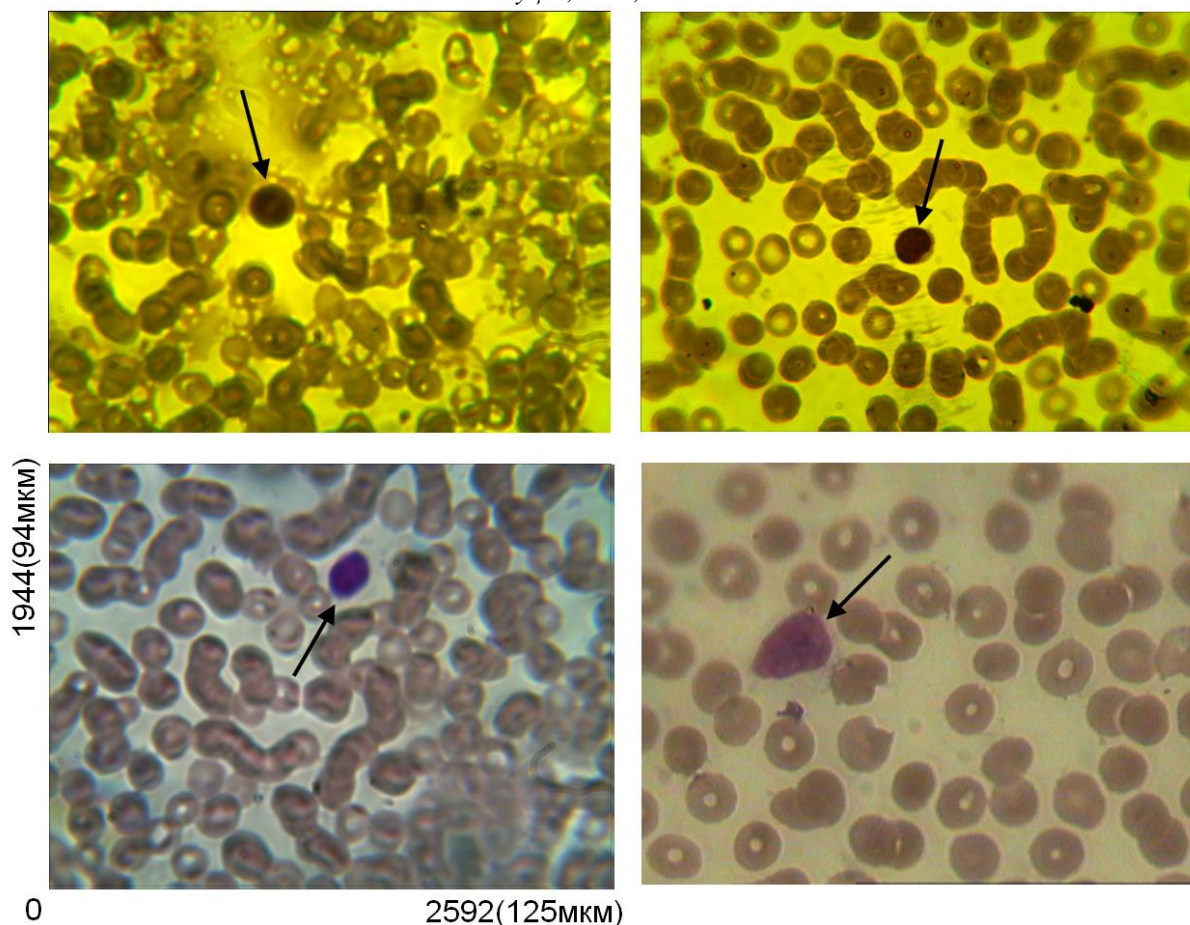


Рис. 1 Оригінальне зображення еозинофілів

Цифрові зображення еозинофілів отримано за зразками мазків крові наданими кафедрою педіатрії ДМА у Кривому Розі. Для фотографування застосовувалася камера DCM510 5Mpixels з мікроскопом Kopus Academy #5304 при збільшенні у 500 разів. Розмір пікселя зображення складає $0,04826 \pm 0,00049$ мкм.

В процесі створення інформаційної системи для визначення морфологічних параметрів еозинофілів було розроблено метод оконтурювання та параметризації еозинофілів за допомогою сплайнів. Метод можна узагальнено представити такою послідовністю кроків:

- 1) перетворення зображення до формату YUV,
- 2) медіанна фільтрація зображення,
- 3) грубе виділення контуру еозинофіла оптимізованим оператором Собеля,
- 4) побудова моделі контуру для його уточнення,
- 5) оптимізація оцінок моделі контуру,
- 6) обчислення морфологічних параметрів еозинофіла,

Знімки мазків крові, як правило, недостатньо чіткі і контрастні, а також несуть в собі багато непотрібної інформації – шумів (пил, що осів на скельця препаратів, сторонні включення). Еозинофіл вирізняється специфічним забарвленням. Придушення ізольованих перешкод з мінімальним розмиванням контрасту отримано за рахунок одновимірної медіанної фільтрації по 5 точках.

Для виділення контуру використовується оператор Собеля. Для розрахунку порогового значення оператора будується гістограма яскравості; порогове значення визначається як

$$p = \frac{\sum_{i=0}^{255} G(i) * i}{x * y},$$

де x, y – розміри зображення, G – гістограма яскравості зображення.

Особливість контуру еозинофіла в тому, що він є замкнутою лінією. Тому для подальшої апроксимації сплайном зручніше перейти до полярної системи координат з початком координат у центрі прямокутника (Рис. 2).

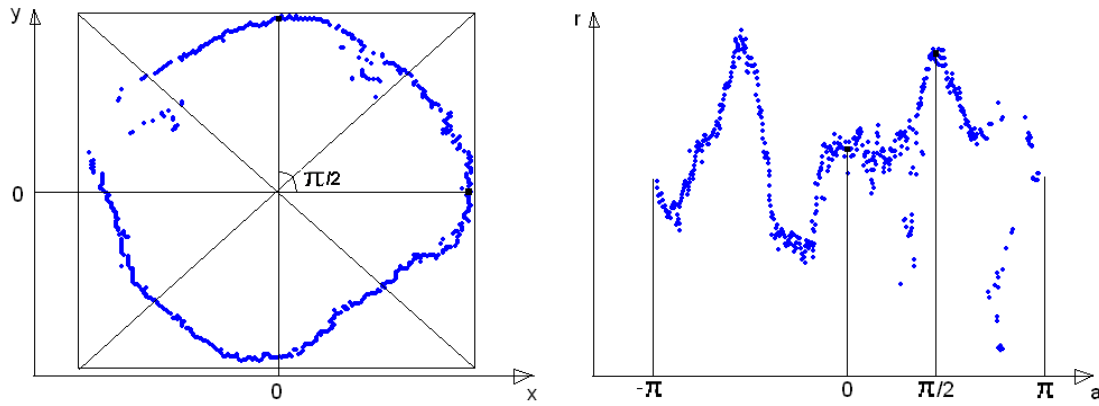


Рис. 2 Виділений контур еозинофіла в декартовій та полярній СК.

Як видно на рис. 2 контур еозинофіла не є гладкою однозначною послідовністю ряду точок. Його можна розглядати як множину значень деякої гладкої кривої контуру $f(a)$ разом з адитивним білим шумом з нульовим середнім $r(\alpha_i) = f(\alpha_i) + \varepsilon_i$, $i = \overline{1, N}$, $M(\varepsilon) = 0$, $D(\varepsilon) = \sigma^2$.

Для апроксимації кривої контуру $f(a)$ за даними $r(\alpha_i)$, $i = \overline{1, N}$ застосуємо кубічний ермітів сплайн [7], значення якого розраховуються як

$$S(\alpha) = \sum_{j=0}^R f(\alpha_j) H_j(\alpha) \quad (1)$$

де k_j – параметр сплайна, що є значенням сплайна у вузлах; $H_j(a)$ – базисні ермітові сплайни; R – число фрагментів сплайна.

В результаті ітераційного методу розміщення вузлів [8], отримується результат, показаний на рис. 3.

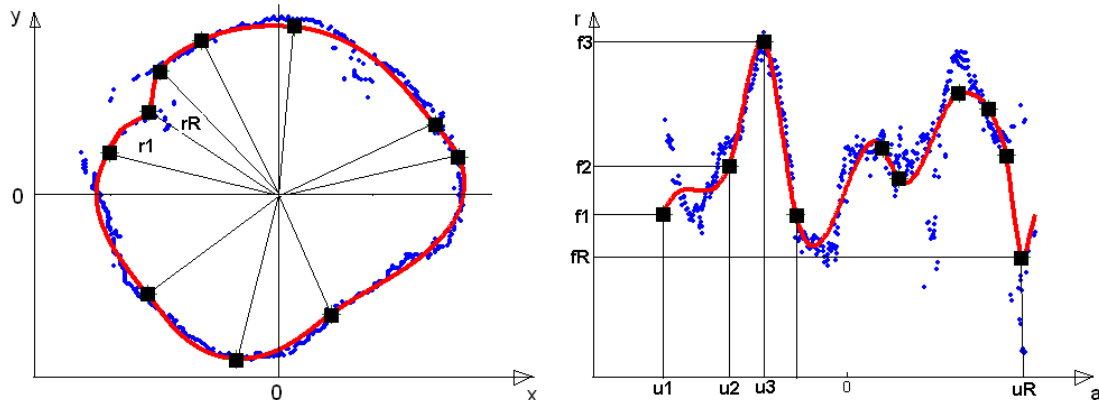


Рис. 3 Оптимізований контур еозинофіла

Параметризація еозинофіла полягає у визначенні таких його морфологічних ознак, які визначають імунний статус дитини, а саме:

- 1) форма клітини (кругла, овальна, неправильна),
- 2) індекс видовженості клітини (відношення великого до малого діаметрів клітини),
- 3) площа еозинофіла,
- 4) довжина контуру.

Великим діаметром еозинофіла вважатимемо найдовший серед відрізків, кінці якого належать контуру досліджуваного тіла. Пошук великого діаметра виконується перебором довжин всіх вказаних відрізків. Малим діаметром, за аналогією з еліпсом, буде найдовший відрізок, серед перпендикулярних до великого діаметра. Його пошук також виконується перебором. Перпендикулярність перевіряється за допомогою скалярного добутку. Індекс видовженості клітини визначається відношенням великого діаметра до малого. Якщо індекс видовженості еозинофіла належить проміжку (1, 1.1) і довжина контуру еозинофіла приблизно дорівнює πd_v , де d_v – великий діаметр, то форма є круглою. Якщо діаметри точкою перетину діляться навпіл, то форма є овальною. Форма є неправильною у всіх останніх випадках.

Площа досліджуваної клітини дорівнює інтегралу від сплайна в полярній системі координат:

$$S = \sum_{j=1}^R \int_{u_j}^{u_{j+1}} S_j(\alpha) d\alpha, \text{ а його довжина } - l = \int_m^n \sqrt{r^2 + (r')^2} dx = \sum_{j=1}^R \int_{u_j}^{u_{j+1}} ((S_j(\alpha))^2 + (S_j'(\alpha))^2) d\alpha$$

Досліджуючи морфологічні ознаки великих гранульованих лімфоцитів (еозинофілів) можна визначити імунний стан людини, тобто стадію боротьби організму з вірусами. Морфологічні ознаки еозинофілів здорової та хворої людини суттєво відрізняються. Для визначення імунного статусу пацієнта застосовано класичний дискримінантний аналіз.

Для визначення дискримінантної функції використано відносні показники: $x_1 = \frac{d_v}{d_m}$,

$$x_2 = \frac{S}{l^2 / 4\pi}, \quad x_3 = \frac{l}{2\sqrt{\pi S}},$$

де d_v – великий діаметр, d_m – малий діаметр, S – площа еозинофіла, l – довжина контуру. Для розрахунку використано навчальну вибірку із $n = 110$ зразків, з них $n_1 = 72$, $n_2 = 38$.

Визначено коефіцієнти β_i дискримінантної функції та отримано дискримінантну функцію $Y(X) = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$.

Ймовірність помилкової класифікації визначається наступним чином. Якщо m_1 – число спостережень з W_1 віднесених до W_2 , і m_2 – число спостережень з W_2 класифікованих в W_1 , то $P(2|1) = m_1/n_1$ і $P(1|2) = m_2/n_2$.

За даними ретроспективного аналізу було отримано $P(2|1) = 0,073$, а $P(1|2) = 0,126$. Тобто ймовірність віднести здорового пацієнта до хворих приблизно дорівнює 7,3%, а хворого класифікувати як здорового – 12,6%.

На основі розглянутого методу оконтурювання та параметризації еозинофілів побудовано інформаційну систему для визначення імунного статусу пацієнтів

Інформаційна система оконтурювання та параметризації еозинофілів (ІСОПЕ) є автоматизованою ІС. Пошук еозинофіла на зображенні, його оконтурювання, параметризація та прогноз імунного статусу відбувається інформаційною системою автоматично. Проте приблизно у 15–20% випадків оператор має вказати на еозинофіл. Людина отримує зображення клітини за допомогою мікроскопа та спеціалізованої камери і приймає кінцеве рішення щодо стану імунної системи пацієнта.

Метою ІСОПЕ є визначення імунного стану пацієнта за морфологічними показниками еозинофілів крові.

Система вирішує наступні задачі:

1. Отримання цифрового зображення еозинофілів. Зображення можна отримати:
 - а) безпосередньо з підготовленого мазка крові з допомогою мікроскопа та цифрової камери із загальним збільшенням у 500 разів;
 - б) отримати безпосередньо цифрове зображення дистанційно.
 2. Ведення бази даних пацієнтів, що поділяється на діагностичну та навчальну. Діагностична база дозволяє ідентифікувати зображення еозинофілів з певним замовленням. Навчальна база додатково містить інформацію про історію хвороби, діагнози й необхідна для формування навчальних вибірок.
 3. Оконтурювання та сплайн-параметризації еозинофілів за зображенням й збереження цієї інформації.
 4. Розрахунку дискримінантної для навчальних вибірок.
 5. Класифікація пацієнтів за імунним статусом, що ґрунтується на параметризації та дискримінантному аналізі.
 6. Адміністрування системи.
- Вказані задачі зумовлюють структуру ІСОПЕ, показану на рис. 4.

Луцьк, 2012, №10



Рис. 4 Складові ІСОПЕ

Інформаційна система включає блоки первинного збору інформації: отримання зображень (1) та історії хвороб (діагнозів) (2). Параметризовані зображення отримані разом з історією зберігаються в навчальній базі даних (4), що використовується для розрахунку або уточнення дискримінантної функції.

Параметри зображень, що не мають первісного діагнозу підлягають діагностиці (6).

Моделювання ІСОПЕ виконано в стандарті UML. Діаграма головних прецедентів показана на рис. 5.

Користувачами ІСОПЕ з одного боку мають бути практикуючі лікарі, що потребують прогнозу діагностики, а з іншого медики – наукові працівники, що формують навчальну базу й уточнюють дискримінантну функцію.

Вхід до інформаційної системи може здійснити кожен зареєстрований адміністратором користувач. Пріоритети користувачів, а відповідно й їх можливості, різні й поділяються на:

- лікар-користувач,
- лікар-клініцист,
- лікар-експерт (менеджер системи),
- адміністратор.

Функції лікаря-користувача полягають в отриманні для певного зображення оцінки імунного статусу. Вимоги до такого користувача мінімальні – він має підтвердити свій лікарський статус.

Лікар-клініцист додатково має функцію формування навчальної бази. Для цього він може вводити інформацію стосовно анамнезу, історії хвороби та діагнозів пацієнта. Для надання статусу лікаря-клініциста лікар має надати адміністратору свідчення свого кваліфікаційного рівня та роботи в клініці. Статус виключає анонімність лікаря-клініциста.

Лікар-експерт є фахівцем з імунології, клінічної діагностики, обізнаний з деталями роботи ІСОПЕ й методами класифікації. В даній системі працівник кафедри педіатрії та клінічної лабораторної діагностики ДДМА, кандидат медичних наук. Його задача полягає в аналізі роботи системи з точки зору лікаря, аналіз даних навчальної вибірки. Перевірка анамнезів, діагнозів, корегування дискримінантної функції.

Адміністратор системи – фахівець у галузі ІТ, що забезпечує надійність та безпечність системи.

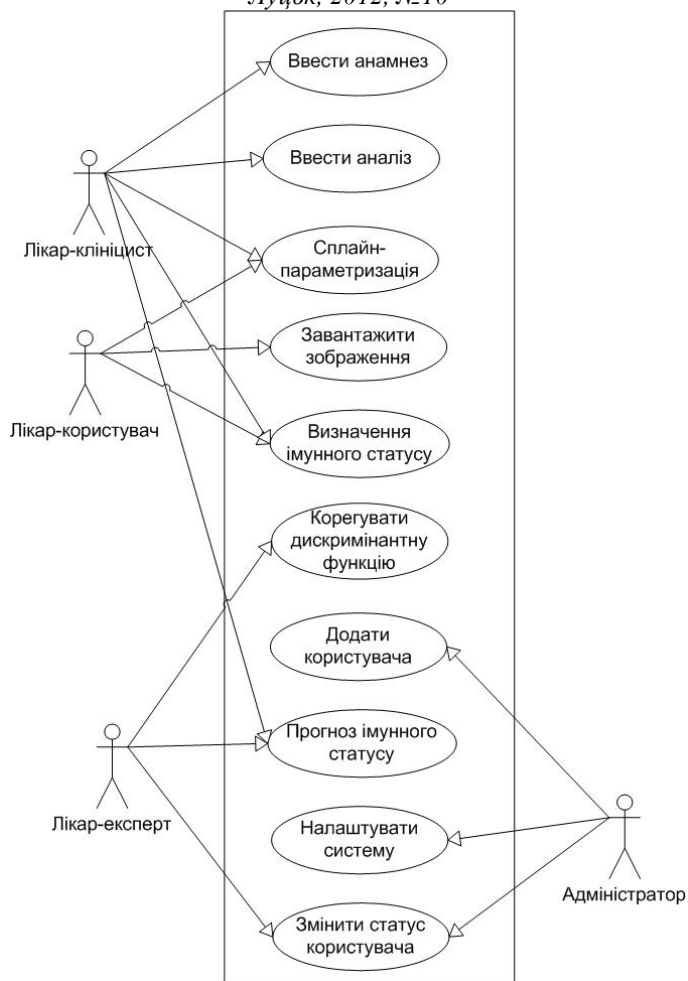


Рис. 5 Діаграма прецедентів (UML)

Лікар-користувач зі звичайними правами доступу може завантажити одне цифрове зображення, що містить еозинофіла, виконати його сплайн-параметризацію та переглянути результат автоматичного визначення імунного статусу (рис. 6).

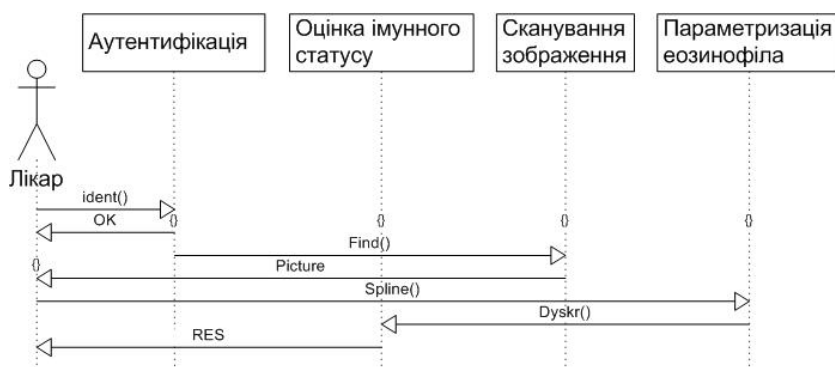


Рис. 6 Діаграма послідовностей лікаря-користувача (UML)

Лікар-клініцист має розширений, в порівнянні з лікарем-користувачем, набір можливостей (рис. 7).

Він заносить дані анамнезу конкретного пацієнта, дані щодо зданих ним аналізів. Потім цифрові зображення, отримані з аналізу крові, заносяться тимчасово до бази даних інформаційної системи. Далі виконується опрацювання не одного зображення еозинофіла, а всіх зображень, що були занесені до бази даних. Виконується сканування кожного зображення, будується сплайн-модель контуру знайденого еозинофіла та виконується його параметризація. Після перегляду отриманих результатів оконтурювання та параметризації еозинофіла, а також визначення імунного статусу пацієнта, лікар-клініцист може порівняти їх з іншими результатами аналізів. Якщо результати його задовольняють, то дані можна додати до навчальної бази даних.

Луцьк, 2012, №10

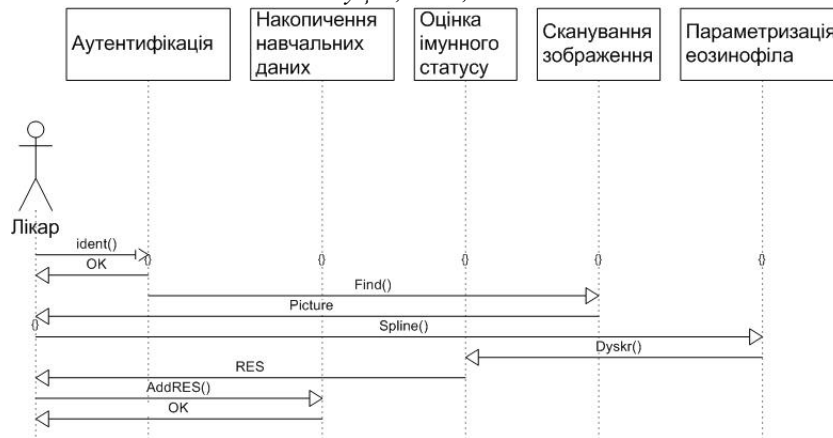


Рис. 7 Діаграма послідовностей лікаря-клініциста (UML)

Якщо результати суттєво відрізняються, то лікар-клініцист приймає рішення щодо подальшого їх використання. Він може надати результати лікарю-експерту. Лікар-експерт за наданими результатами може прийняти рішення, щодо уточнення дискримінантної функції визначення імунного статусу. Також лікар-експерт може самостійно виконати аналіз отриманих зображень (сканування зображення, уточнення контуру та параметризацію) та їх порівняння з іншими даними (рис. 8).

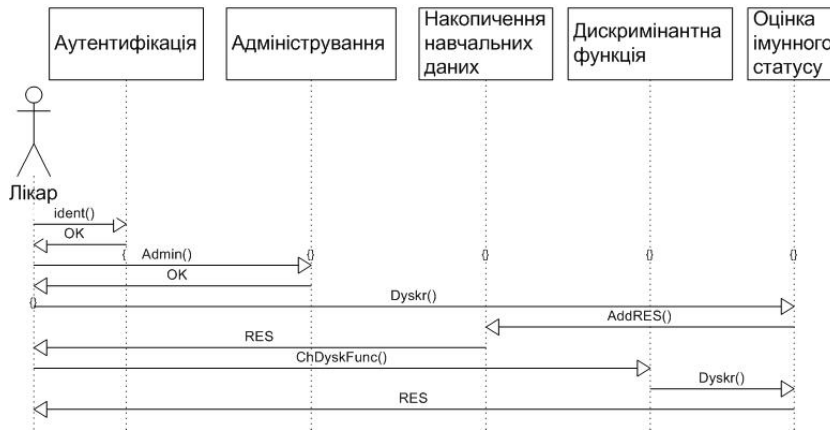


Рис. 8 Діаграма послідовностей лікаря-експерта (UML)

Адміністратор виконує наступні функції (рис. 9):

- додати нового користувача в систему;
- зміна статус існуючого користувача;
- налаштування роботи інформаційної системи;
- слідкувати за коректною роботою мкм² системи.

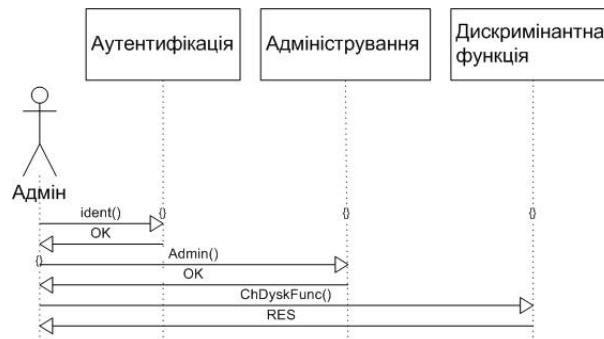


Рис. 9 Діаграма послідовностей адміністратора (UML)

Структура навчальної бази даних показана на рис. 10.

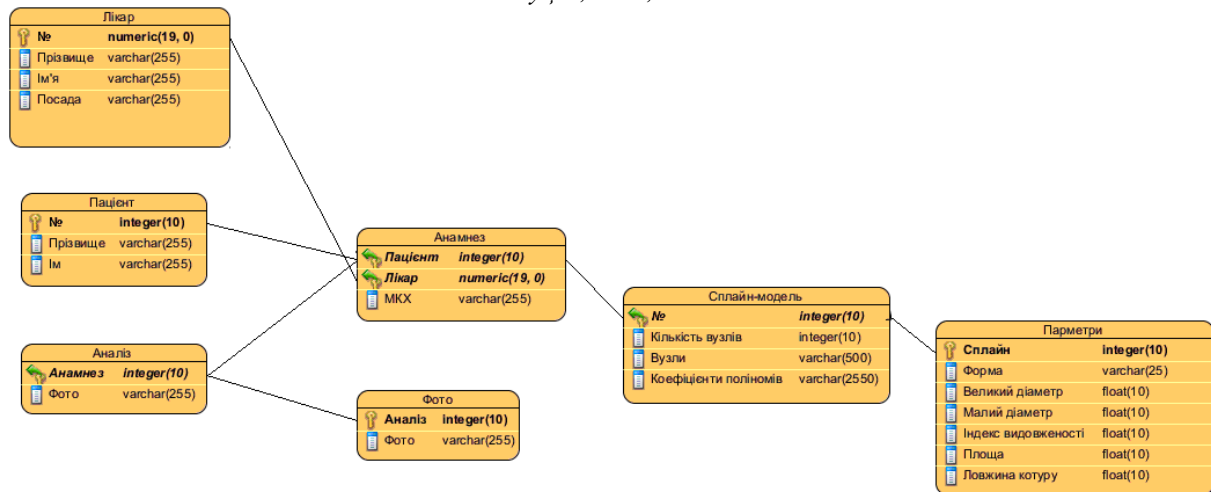


Рис. 10 Структура бази даних ІСОПЕ

Дана навчальна база даних нормалізована до другої нормальної форми, оскільки всі її неключові атрибути функціонально залежні від цілих потенційних ключів.

Лікар описує сукупність відомостей про пацієнта, отриманих від нього самого або від осіб, які його оточують (анамнез). Зробивши певні висновки про стан пацієнта, лікар призначає групу аналізів. Скельця з мазком крові оброблюються за допомогою автоматизованої частини розробленої інформаційної системи. Тимчасово, на час опрацювання, до бази даних заносяться цифрові зображення, що містять еозинофілів. Виконується оконтурювання еозинофіла й заносяться дані сплайн-моделі, замість цифрових зображень. Після параметризації до бази заносяться також отримані параметри.

Прототип системи налагоджено в системі MatLAB. Ведеться розробка інформаційної системи на базі php для дистанційного доступу до системи.

Висновки. В результаті виконаної роботи досягнуто поставленої мети. Отримано інформаційну технологію визначення морфологічних параметрів еозинофілів. Практичне значення роботи полягає у тому, що вперше реалізовано інформаційну технологію для автоматичного визначення імунного статусу людини за морфологією її еозинофілів. Вимірювання діагностичних параметрів еозинофілів (довжина контуру, площа) безпосередньо оператором не дозволяла реалізувати процедуру діагностики через суб'єктивні помилки оператора, трудомісткість ручних операцій, втому оператора. Реалізація цих функцій в інформаційній системі потребує мінімальних часових та фінансових витрат, усуває суб'єктивні людські фактори.

Список використаних джерел.

1. Наказ від 20.02.1995 № 33 Про розвиток та удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергічними захворюваннями, Режим доступу: www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=9606
2. Литвинова Т.В. Профілактика респіраторних захворювань у дітей, хворих на бронхіальну астму, що одержують базисну терапію: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Т.В. Литвинова. – Д.:ДДМА, – 2006. – 193с.
3. Пат. на винахід № 62672 Україна. Спосіб прогнозування імунного статусу новонароджених / Мокія С.О., Шелевицький І.В., Василенко Н.В. - Опубл.15.12.2005, Бюл.№12.
4. Коков А.А. Автоматизированная подсистема распознавания и оконтуривания клеток. / А.А. Коков Режим доступу: <http://www.masters.donntu.edu.ua/2003/kita/kokov/library/pub1.htm>
5. Delgado-Gonzalo R. Snakes with Ellipse-Reproducing Property, IEEE Transactions on Image Processing, in press. / R. Delgado-Gonzalo, P. Thévenaz, C.S. Seelamantula, M. Unser
6. Автоматические цифровые системы анализа мазка крови. Режим доступу: <http://www.medalnet.ru/products/?id=3673>
7. Шелевицький І.В. Сплайни в цифровій обробці даних і сигналів. / І.В. Шелевицький, М.О. Шутко, В.М. Шутко, О.О. Калганова. – Кривий Ріг: Видавничий дім. 2008. – 232с.
8. Медведєв Д.Г. Алгоритм визначення геометричних параметрів еозинофілів за допомогою сплайнів. / Д.Г. Медведєв // Актуальні проблеми автоматизації та інформаційних технологій. – 2011. – Т.15. – С. 58-68.