

УДК 004.932.2

DOI: 10.46548/21vek-2020-0951-0007

**АЛГОРИТМ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ В ПРОЦЕССЕ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙКОЗОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ**
©2020

Сержантова Наталья Александровна, кандидат технических наук,
доцент кафедры «Биомедицинская инженерия»

Чулков Валерий Александрович, доктор технических наук, доцент,
заведующий кафедрой «Биомедицинская инженерия»

Пензенский государственный технологический университет

(440039, г. Пенза, проезд Байдукова/ул. Гагарина, д. 1а/11, e-mails: itmmbspgta@yandex.ru, chu@penzgtu.ru)

Аннотация. Лейкоз – заболевание с высокой летальностью, разнообразие его форм существенно затрудняет раннюю диагностику лейкоза. В процессе дифференциальной диагностики форм лейкоза полезной может оказаться автоматизированная система поддержки принятия решений, однако существующие в настоящее время средства для постановки предварительного диагноза и формулирования клинических рекомендаций используют только один метод – метод подсчета и количественной оценки незрелых форм лимфоцитов в микроскопии мазка крови или костного мозга. Вместе с тем, основным способом для постановки диагноза проведения классификации, установления стадии и мониторинга гематологических опухолей является иммунофенотипирование клеток костного мозга и крови с использованием метода проточной цитометрии. Авторы предлагают структуру автоматизированной системы поддержки принятия решений, включающую модуль обработки данных, извлекающий из базы и аккумулирующий комплексную информацию о состоянии пациента, содержащую не только данные общего и биохимического анализа крови, миелограммы, микроскопию мазка крови или костного мозга, но и результаты проточной цитометрии. Это позволит выполнять в следующем модуле совокупный анализ и более качественно идентифицировать формы лейкоза. Предложен алгоритм получения и интерпретации данных проточной цитометрии, количественные критерии для интерпретации установлены эмпирическим путем. Развитие данного метода авторы связывают с выработкой критериев комплексной оценки результатов лабораторных анализов для повышения верности автоматизированного принятия решений врача по совокупности признаков, включающей и результаты проточной цитометрии.

Ключевые слова: лейкоз, система поддержки принятия решений, проточная цитометрия, алгоритм, дифференциальная диагностика, структура, модуль обработки, анализ данных, норма, форма лейкоза, сегментация, количественная оценка.

**ALGORITHM OF INFORMATION PROCESSING IN AUTOMATED DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS
OF LEUKEMIA USING THE FLOW CYTOMETRY METHOD**

©2020

Serzhantova Natalya Aleksandrovna, candidate of technical sciences, associate professor
of the department of «Biomedical Engineering»

Chulkov Valery Aleksandrovich, doctor of technical sciences, associate professor,
head of the department of «Biomedical Engineering»

Penza State Technological University

(440039, Penza, Baydukov passage / Gagarina street, 1a / 11, e-mails: itmmbspgta@yandex.ru, chu@penzgtu.ru)

Abstract. Leukemia is a high mortality disease. The variety of leukemia forms significantly complicates the early diagnosis of leukemia. In the differential diagnosis process of leukemia forms, an automated decision support system may be useful, however, currently existing means for making a preliminary diagnosis and formulating recommendations use only one method - the method of counting and quantifying immature forms of lymphocytes in bone marrow microscopy or a blood smear. At the same time, immunophenotyping of bone marrow and blood cells using the flow cytometry method is the main method for making the diagnosis, classification, staging and monitoring of hematological tumors. The authors propose the structure of an automated decision support system, which includes a data processing module that will extract from the database and accumulate comprehensive information about the patient's condition, including not only data from general and biochemical blood tests, myelograms, blood mask or bone marrow microscopy, but also the results of flow cytometry. This will allow performing a cumulative analysis in the next module and better differentiating the forms of leukemia. An algorithm for obtaining and interpreting flow cytometry data is proposed. The quantitative estimates for interpretation are revealed empirically. The prospect for further research is the formation of comprehensive assessment criteria to support decision-making on a set of features, including the results of flow cytometry.

Keywords: leukemia, decision support system, flow cytometry, algorithm, differential diagnostics, structure, processing module, data analysis, norm, form of leukemia, segmentation, quantitative assessment.

Введение. Каждый год в мире заболевает злокачественными новообразованиями около 175 тысяч детей в возрасте до 15 лет. Адекватную диагностику и лечение этих болезней получают менее 40% заболевших.

В структуре детских онкологических болезней лидируют новообразования кроветворной и лимфатической систем.

Ранняя диагностика онкогематологических заболеваний у детей чрезвычайно сложна ввиду неспецифичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний [1].

Прогресс в развитии гематологических исследований базируется на использовании современных иммунологических методов типирования клеток костного

мозга и периферической крови, а также применении автоматизированных средств анализа. Обычные цитохимические и морфологические исследования клеток красного костного мозга, крови, селезенки, лимфатических узлов и др. не дают возможности выявить тип лейкоза из всего многообразия морфологически сходных форм, и не позволяют установить источник возникновения патологического клона [2]. Разнообразие форм лейкозов (рис. 1) существенно затрудняет процесс дифференциальной диагностики.

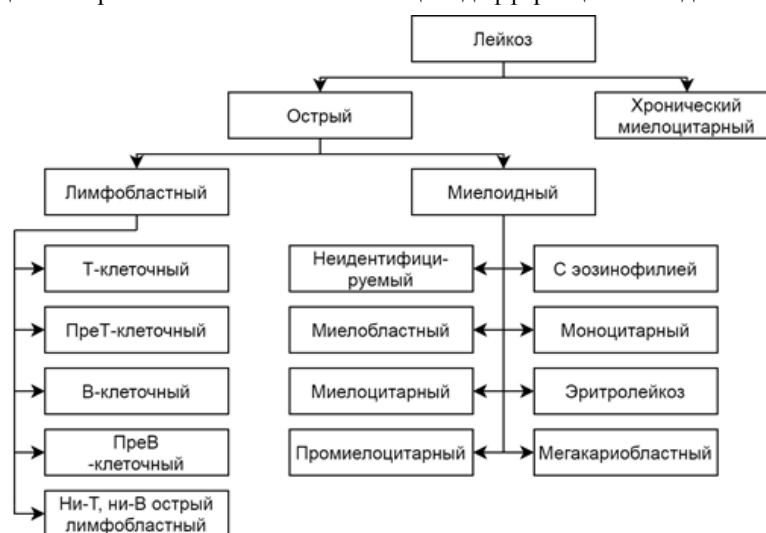


Рисунок 1 – Формы лейкоза

Целью исследования является повышение качества дифференциальной диагностики острых лимфобластных лейкозов.

Материалы и результаты исследований. Для диагностики применяются различные методы, которые можно разделить на группы. К группе методов лабораторной диагностики относятся общий анализ крови, биохимический анализ крови, миелограмма, цитохимический анализ пунктата костного мозга, трепанобиопсия, биоптат лимфоузлов. Среди методов получения и исследования медицинских изображений выделяют ультразвуковую диагностику, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, рентгенографию и рентгеноскопию грудной клетки. К иммунологическим исследованиям относят иммунофенотипирование и молекулярно-генетическое исследование.

Для определения стадии заболевания, исследования динамики гематологических опухолей и постановки дифференциального диагноза, в качестве основы используются методы иммунофенотипирования клеток костного мозга и крови (проточной цитометрии). Из-за большого разнообразия форм лейкоза ряд лимфоидных опухолевых клеток имеют нормальные клеточные аналоги. Во многих случаях лимфоидные опухолевые клетки имеют соотношение с определенным этапом дифференцировки лимфоцитов, то есть обладают нормальными клеточными аналогами. Этот факт существенно осложняет процесс постановки дифференциального диагноза [3].

В процессе дифференциальной диагностики форм

лейкоза полезной может оказаться автоматизированная система поддержки принятия решений, которая будет способна обрабатывать большой объем разнородных данных, включающих результаты проточной цитометрии, данные анализа крови, данные анамнеза и т.д.; анализировать закономерности и генерировать вероятностную оценку наличия той или иной формы заболевания. Система поддержки принятия решений для врача является консультативной. Предварительное заключение, генерируемое системой, может учтено или не учтено при выработке собственного решения клинициста [4].

В настоящее время существует ряд разработок, обеспечивающих поддержку принятия врачебных решений при диагностике лейкозов [5]. Однако большинство из них в качестве объекта исследования рассматривают изображения микропрепаратов крови для дифференциальной диагностики выполняют поиск и подсчет бластных клеток и иных составляющих лейкоцитарной формулы [6 – 19].

Авторами предложена структура автоматизированной системы поддержки принятия решений врача при диагностике лейкоза (рис. 2). Модуль обработки данных извлекает из базы и аккумулирует комплексную информацию о состоянии пациента, включающую не только данные общего и биохимического анализа крови, миелограммы, микроскопию мазка крови или костного мозга, но и результаты проточной цитометрии. Это позволяет при дальнейшей обработке выполнять совокупный анализ и более точно дифференцировать формы лейкоза.



Рисунок 2 – Структура автоматизированной системы поддержки принятия решений при дифференциальной диагностике лейкоза

Для анализа и последующей интерпретации результатов проточной цитометрии системой поддержки принятия решения загружаются, обрабатываются и анализируются гистограммы светорассеивания, из которых следует, что наиболее легкими клетками являются нейтрофилы – это клетки, которые образуются из миелобластов. Они составляют 45 – 70% от общего числа лейкоцитов. Клетки, размер ядра которых чуть больше остальных, называются моноцитами. Они представлены в меньшем количестве, чем нейтрофилы или лейкоциты и циркулируют в крови относительно недолго, после чего превращаются в макрофаги и участвуют в фагоцитозе. И третий тип лейкоцитов – это лимфоциты, клетки которые образуются от лимфобластов. В общем количестве лейкоцитов они составляют 20 – 40% и имеют самый большой вес ядра из всех представленных [20].

На основе наличия и числа клеток названных типов можно сделать вывод о виде лейкоза: если норму превышают нейтрофилы, то это означает, что результат анализа принадлежит больному с миелобластным лейкозом. Если норму превышают лимфоциты, то диагноз – лимфобластный лейкоз.

В предлагаемой системе модуль анализа результатов проточной цитометрии реализует алгоритм, представленный на рисунке 3.

Значение площадей сегментов изображения, пропорциональных количеству клеток определенного типа, выводятся на экран. Для интерпретации данных и постановки предварительного дифференциального диагноза по результатам вычисления площадей проверяется выполнение нескольких условий.

1. Если количество лимфоцитов превышает норму, а количество нейтрофилов находится в диапазоне нормы, то диагноз – острый лимфобластный лейкоз.
2. Если количество лимфоцитов находится в диапазоне нормы, а количество нейтрофилов превышает норму, то диагноз – острый миелобластный лейкоз.
3. Если количество лимфоцитов и нейтрофилов превышает норму, то для постановки диагноза требуется дополнительные данные.
4. При иных условиях диагноз не может быть определен, так как результат обработки изображения оказывается недостаточно информативным и для определения типа лейкоза необходимо использовать другой метод обработки имеющегося изображения, а также учитывать результаты анализа крови.

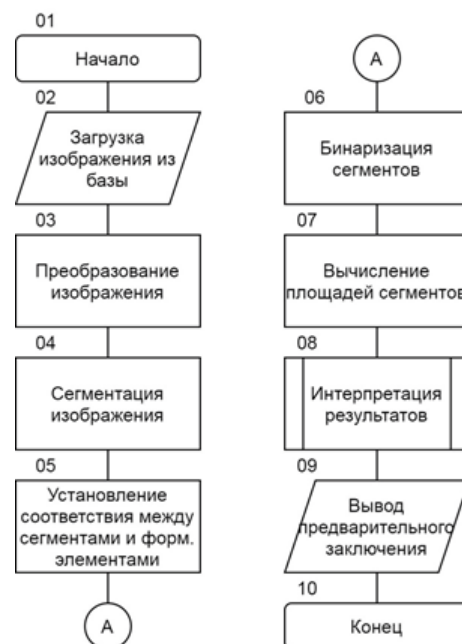
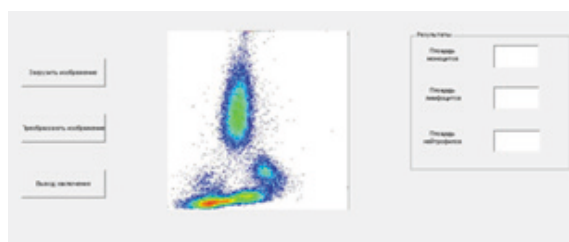
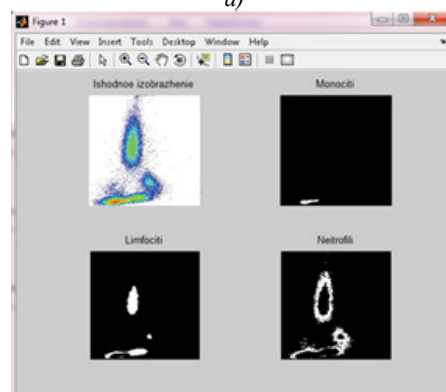


Рисунок 3 – Алгоритм анализа результатов проточной цитометрии



а)



б)

Рисунок 4 – Результаты обработки изображения с помощью автоматизированной системы
а) вывод изображения на экран автоматизированной системы, б) результаты сегментации

Пример работы модуля анализа данных в предлагаемой системе поддержки принятия решений представлен в виде экранных форм, показанных на рисунке 4. После нажатия на кнопку «Преобразовать изображение» (рис. 4а) выводится отдельное окно с результатами сегментации (рис. 4б) и для каждого сегмента выводится площадь, соответствующая количеству лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Завершение этапа анализа происходит при нажатии на кнопку «Вывод заключения». В результате появляется сообщение о предполагаемом диагнозе.

Количественные значения площадей сегментов соответствующих количеству форменных элементов определялись эмпирически путем сопоставления результатов автоматизированной оценки аннотированных изображений с их экспертными заключениями о форме лейкоза.

Заключение. Подобная интерпретация результатов проточной цитометрии дает возможность количественно оценить показатели различия форм лейкоза, что может оказаться полезным при формировании комплексной оценки множества параметров состояния пациента в их совокупности.

Перспективой дальнейших исследований в части совершенствования метода является формирование критериев комплексной оценки для поддержки принятия решений по совокупности признаков, включающих, в том числе, результаты проточной цитометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Юдицкий А.Д., Исакова Л.С., Елисеева Е.В. Ранняя диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей // Материалы IV Всероссийской недели медицинской науки с международным участием [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medconfer.com/node/5281> (дата обращения: 06.11.2020).
2. Попов А.М. Острые лейкозы: различия иммунофенотипа бластных клеток и их неопухолевых аналогов в костном мозге / А.М. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, Л.Г. Фечина, А.В. Шестопалов, С.А. Плясунова // Клиническая онкогематология. 2016. № 9(3). С. 302 – 313.
3. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Дифференциальная диагностика неходжкинских В-клеточных лимфом // Онкогематология. 2007. №2. С. 4-9.
4. Реброва, О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий / О.Ю. Реброва // Врач и информационные технологии. – 2020. – №1. – С. 27 – 37.
5. Гусев А. Обзор Российских систем поддержки принятия врачебных решений.- URL: <https://webiomed.ai/obzor-rossiiskikh-sistem-podderzhki-priniatiia-vrachebnykh-reshenii/> (дата обращения: 06.11.2020).
6. Автоматизированная классификация и подсчет клеток на оцифрованном мазке периферийной крови и костного мозга. - URL: <https://thirdopinion.ai/morphology> (дата обращения: 06.11.2020).
7. Никитаев В.Г. Особенности проектирования систем распознавания образов для диагностики острых лейкозов с применением методов компьютерной микроскопии / В.Г. Никитаев, Ю.Р. Нагуманова, А.Н. Проничев, К.С. Чистов // Измерительная техника. 2012. №5. С. 65-68.
8. Блиндарь В.Н. Экспертная система для диагностики острых лейкозов / В.Н. Блиндарь, В.Г. Никитаев, Ю.Р. Нагуманова, А.Н. Проничев, К.С. Чистов // Спецтехника и связь. – 2011. – № 4(5). – С. 74 – 79.
9. Давыдов М.И. Физические методы исследований в экс-

пертных системах диагностики онкологических заболеваний / М.И. Давыдов, В.Ю. Сельчук, В.Г. Никитаев, О.В. Нагорнов, А.Н. Проничев, В.В. Дмитриева, Е.В. Поляков, А.О. Расулов, В.П. Кононец, С.А. Мелихов, И.С. Акимов, З.М. Айдунбеков, В.И. Кадашаев, А.А. Лаврова, В.К. Голованова, А.А. Пашнюк, В.Е. Стригин // Краткие сообщения по физике Физического института им. П.Н. Лебедева Российской Академии Наук. – 2015. - №8. – С. 22 – 27.

10. Фурман О.Г., Глушен С.В. Текстуриный анализ морфологических особенностей лейкоцитов при заболевании лейкозом // Гематология и трансфузиология. – 2014. – т. 59., №1. – С. 68-69.

11. Шахтарин Б.И., Панов С.А., Калашников К.С. Алгоритмы распознавания клеток крови // Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия «Приборостроение». – 2015. – №4. – С. 49 – 66.

12. Синюк В.Г. Использование алгоритмов компьютерного зрения для выполнения гематологического анализа на основе кривой Прайс-Джонса // В.Г. Синюк, Д.С. Батищев, Е.С. Сойникова, В.М. Михелев // Научные ведомости. Серия «Экономика. Информатика». – 2018. - №1. С. 1 – 10.

13. Черных Е.М., Михелев В.М. Компьютерная система классификации лейкоцитов на изображениях клеток крови // Научный результат. Информационные технологии. – 2019. - №3. – С. 1 – 10.

14. Пастушок И.А. Система автоматического распознавания лейкоцитов в мазке периферической крови на основе технологии глубинного обучения / И.А. Пастушок, М.А. Ким, В.Н. Гусев, Б.И. Яремин, У.В. Масликова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. - №1. С. 117 – 121.

15. Дубровский В.А. Идентификация и счет форменных элементов крови в ее негативном состоянии на основе цифровой микроскопии / В.А. Дубровский, И.В. Забенков, С.О. Торбин, О.Е. Царева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. - №4. – С. 549 – 556.

16. Погорелов В.М., Иванова Л.А., Козинец Г.И. Эффективность и информативность гематологических анализаторов // Гематология и трансфузиология. – 2012. – т. 57., №3. – С. 30-38.

17. Putzu L., Caocci G., Di Ruberto C. Leucocyte classification for leukaemia detection using image processing techniques // Artificial Intelligence in Medicine. 2014. №62, pp.179–191.

18. Qiu H.N., Wong C.K., Chu I.M., Hu S., Lam C.W. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation // Clinical and Experimental Immunology. 2013. №172, pp. 81–94.

19. Никитаев В.Г. Высотехнологичная система поддержки принятия врачебных решений при диагностике острых лейкозов / В.Г. Никитаев, Ю.Р. Нагуманова, А.Н. Проничев, К.С. Чистов // Спецтехника и связь. 2011. №4(5). С. 70-74.

20. Ахмалтдинова Л.Л. Клинические приложения проточной цитометрии // Медицина и экология. – 2015. - №3. – С. 26-34.

Статья поступила в редакцию 09.11.2020

Статья принята к публикации 11.12.2020