

## ТЕХНОЛОГІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ЕОЗИНОФІЛІВ НА ОСНОВІ СПЛАЙН-ПАРАМЕТРИЗАЦІЇ

---

Описуються спеціалізовані способи та алгоритми параметризації цифрових зображень біологічних об'єктів для задач медичної діагностики. Розробляються алгоритми отримання контуру еозинофіла як сплайн-функції та знаходження його морфологічних параметрів. Пропонується дискримінантна функція для параметризованих еозинофілів. Створюється інформаційна технологія параметризації еозинофілів.

### Постановка проблеми

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. Рівень поширеності бронхіальної астми в різних регіонах коливається від 0,9 до 6,8; atopічного дерматиту – від 2,1 до 12,8 на 1000 дитячого населення [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 системи оконтурювання та параметризації еозинофілів за цифровим зображенням.

### Аналіз останніх досліджень і публікацій

Питаннями розпізнавання й параметризації клітин крові, шкіри займаються Адамов В.Г., Коков А.А (Донецький національний технічний університет). В роботах [4,5] для оконтурювання застосовують метод активних контурів, де мінімізується потенційна енергія сплайн-кривої. Однак метод погано описує фрагменти з великою кривизною. У роботі [6] алгоритм вдосконалено введенням локальних параметрів гладкості. Проте слід відзначити, що ефективність методу знижується при наявності шумів.

У Biomedical Imaging Group для оконтурювання каплеподібних об'єктів розроблено алгоритм «Змійка» [7], де контур описує експоненційний сплайн мінімальної енергії.

Розглянуті методи мало придатні для оконтурювання саме еозинофілів через нечіткість їх контурів та високу варіабельність зображень за формою та забарвленням.

*Метою роботи є створення стійких до варіабельності зображень алгоритмів параметризації еозинофілів для підвищення якості діагностики імунного статусу.*

В процесі створення інформаційної системи розпізнавання та параметризації еозинофілів розв'язано такі задачі:

1. Попередня обробка зображення з метою покращення його якості.
2. Розпізнавання еозинофіла за його цифровим зображенням.
3. Побудова сплайн-моделі контуру еозинофіла за методом найменших квадратів та оптимізація поділу сплайна на фрагменти.
4. Визначення геометричних параметрів клітини.
5. Визначення дискримінантної функції для отриманих коефіцієнтів параметризованих еозинофілів.

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

Знімки мазків крові (рис. 1), 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.

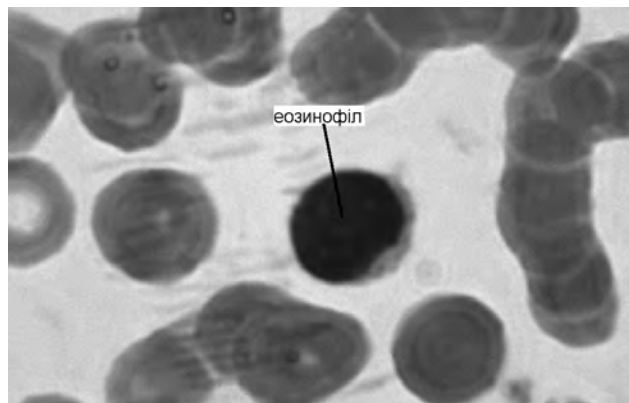


Рис 1. Зображення еозинофіла

Придушення ізолюваних перешкод з мінімальним розмиванням контрасту отримано шляхом одновимірної медіанної фільтрації по 5 точках.

Для виділення контуру використовується оператор Собеля. Для розрахунку порогового значення оператора зображення переводиться у формат YUV. Оператор застосовується до сигналу яскравості Y.

Еозинофіл відрізняється від загального фону більшою яскравістю, а від інших клітин – забарвленням (навіть візуально його можна виокремити від фону). Враховуючи лише яскравість, не можна відрізнити еозинофіл та визначити його важливі характеристики. Тому необхідно брати до уваги разом із бінарним компонентом яскравості й компоненти кольоровості U (синьо-жовта) V (червоно-блакитна). Отримуємо кольорове зображення з іншим розподілом кольорів за рахунок бінарного перетворення яскравості. На ньому чітко виділені ті ж контури, але еозинофіл стане білого кольору, а фон має жовтуватий колір.

Завдяки різниці в кольорі виділяємо еозинофіл. Для цього розроблено алгоритм послідовної стратегії перебору. Знаходяться приблизні межі «білого тіла» – контур еозинофіла. Знаходяться білі точки, навколо яких є достатня кількість (не менше 5) таких же білих точок. Це виключає окремі білі точки серед кольорового фону. Далі рухаємось в чотирьох напрямках, шукаючи чорні точки – контур й описуємо навколо нього прямокутник. Особливість контура 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).

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

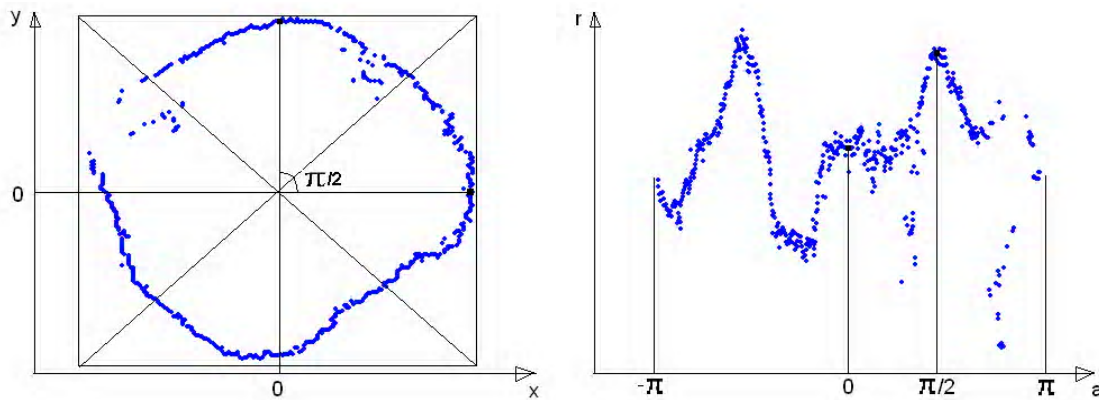


Рис. 2. Виділений контур еозинофіла в декартовій та полярній СК

Для апроксимації кривої контура  $f(a)$  за даними  $r(a_i)$ ,  $i = \overline{1, N}$  застосуємо кубічний ермітів сплайн [8], 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.

Ермітові базисні сплайни – локальні й складаються з 4-х ненульових фрагментів:

$$H_j(\alpha) = \begin{cases} H_{0,j-1}(\alpha), \alpha \in [u_{j-1}, u_j), \\ H_{1,j}(\alpha), \alpha \in [u_j, u_{j+1}), \\ H_{2,j+1}(\alpha), \alpha \in [u_{j+1}, u_{j+2}), \\ H_{3,j+2}(\alpha), \alpha \in [u_{j+2}, u_{j+3}), \\ 0, \alpha \notin [u_{j-1}, u_{j+3}). \end{cases} \quad (2)$$

Значення сплайна в довільній точці, що належить  $j$ -му фрагменту, дорівнює

$$S_j(\alpha) = f(u_{j-1})H_{0,j-1}(\alpha) + f(u_j)H_{1,j}(\alpha) + f(u_{j+1})H_{2,j+1}(\alpha) + f(u_{j+2})H_{3,j+2}(\alpha). \quad (3)$$

Оскільки функцію контура в полярній системі координат можна розглядати як періодичну, розрахункові вирази [8] кубічного ермітового сплайна модифіковано для періодичних крайових умов. Особливістю періодичного сплайна є те, що перед першим фрагментом знаходиться останній, а за останнім фрагментом іде перший.

Для заданої множини вузлових точок сплайна  $U = \{U_0, U_1, \dots, U_R\}$  оцінки значень у вузлах шукаємо за методом найменших квадратів. При цьому мінімізується енергія похибки апроксимації (в методах активних контурів енергія сплайна):

$$E = \sum_{i=1}^N (r_i - S(\alpha_i))^2 \rightarrow \min. \quad (4)$$

Вектор оцінок отримуємо як

$$A = (P^T P)^{-1} (P^T r), \quad (5)$$

де  $P$  – матриця планування специфічного блочно-діагонального виду розмірності  $N \times R$ ;  $r$  – вектор даних розмірності  $N$ .

Завдяки локальним властивостям базису система рівнянь добре обумовлена, а розрахунки швидкі.

Оскільки сплайн-модель отримана за методом найменших квадратів для заданого вектора вузлів (рис. 3), залишається можливість подальшої оптимізації шляхом підбору оптимального числа і схеми розміщення вузлів.

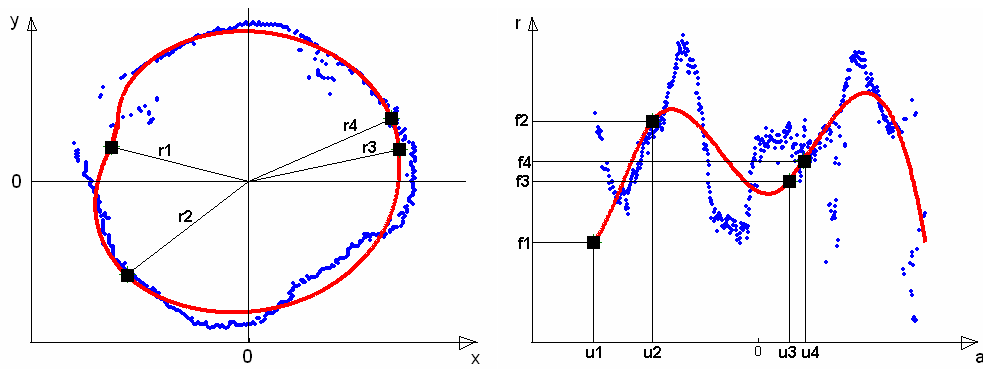


Рис. 3. Апроксимація еозинофіла на початку оптимізації

Оптимізація починається з чотирьох рівномірно розміщених вузлів із застосуванням спрощеного методу покоординатного спуску. Якщо оптимізація дає середньоквадратичне відхилення більше 2 пікселів, то в фрагмент з найбільшою похибкою додаємо вузол й процес повторюємо. Як правило, для досягнення точності достатньо 10-13 вузлів (рис. 4).

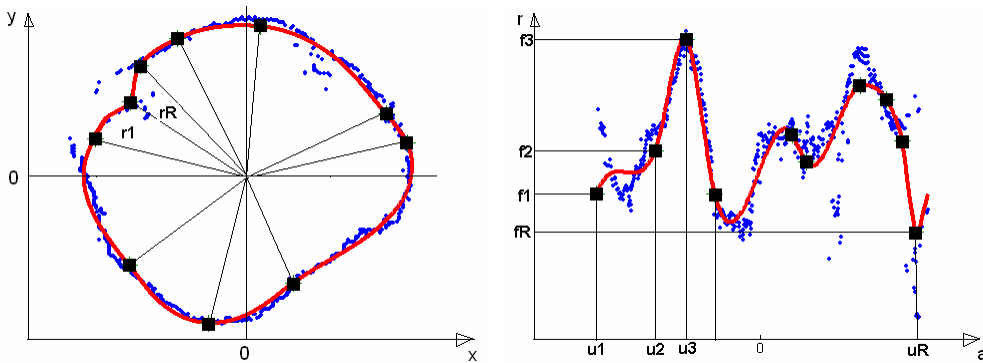


Рис. 4. Оптимізований контур еозинофіла

Фактично гладкістю сплайна керуємо, змінюючи число вузлів та їх розміщення.

Подальша 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 контура.

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 контура еозинофіла приблизно дорівнює  $\pi d_y$ , де  $d_y$  – 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:

$$S = \sum_{j=1}^R \int_{u_j}^{u_{j+1}} S_j(\alpha) d\alpha \quad (6)$$

Довжина лінії визначається за формулою:

$$l = \int_m^n \sqrt{r^2 + (r')^2} dx = \sum_{j=1}^R \int_{u_j}^{u_{j+1}} ((S_j(\alpha))^2 + (S'_j(\alpha))^2) d\alpha. \quad (7)$$

Для зручності розрахунків для фрагментів розраховуються коефіцієнти кубічних поліномів, що підставляються в знайдені аналітичні вирази.

Вказані вище морфологічні ознаки застосовуються в дискримінантному аналізі. За навчальною вибіркою розраховуються коефіцієнти дискримінантної функції [9]

$$D(q) = \sum_{i=1}^5 \beta_i q_i, \quad (8)$$

де  $q_i$  – морфологічний параметр.

За встановленою дискримінантною функцією новий зразок можна класифікувати як норму або патологію.

Таким чином, розроблено інформаційну технологію, що втілюється в діагностичну інформаційну систему (рис. 5).



Рис. 5. Інформаційна система параметризації еозинофілів

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).

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

На даний час система знаходиться на стадії розробки.

Початкова вибірка досліджуваних об'єктів складається з 300 зображень (приблизно 70 пацієнтів). Всі зображення були отримані та опрацьовані автором самостійно за допомогою даної технології в системі MatLab. Мазки крові та їхній опис, розподіл зображень за класами, був отриманий на кафедрі педіатрії Дніпропетровської медичної академії.

## Висновки

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше запропоновано метод оконтурювання, який поєднує оцінювання ермітової кубічної сплайн-моделі за методом найменших квадратів з покоординатною оптимізацією розміщення вузлів сплайна. На відміну від методів активних контурів не потрібно встановлювати компроміс між гладкістю та наближенням, параметри моделі мають очевидну інтерпретацію, а оцінки параметрів стійкі до білого шуму.

Створена інформаційна технологія, що використовує оконтурювання та параметризацію еозинофілів для морфологічної діагностики імунного статусу. Практичне значення технології в тому, що з її допомогою можна реалізувати метод оцінки імунного статусу дитини за морфологічними показниками еозинофілів. Метод діагностики за морфологічними показниками оперативніший за інші та мало травматичний.

Технологічність процедури перевірено на 300 реальних зображеннях. Предметом подальшої роботи є втілення технології у спеціалізованій інформаційній діагностичній системі.

**Список літератури:** 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](http://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 // Д. – ДМА, 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. Чудовська А.К. Порівняльний аналіз алгоритмів виділення контурів // Матеріали XIII Всеукраїнської (VIII Міжнародної) студентської наукової конференції з прикладної математики та інформатики. Львів, 22 – 23 квітня 2010 року. 5. Коков А.А. Автоматизированная подсистема распознавания и оконтуривания клеток. Режим доступу: <http://www.masters.donntu.edu.ua/2003/kita/kokov/library/publ.htm> 6. Бедзир А.О., Лютак І.З. Автоматичне знаходження контурів дефектів шляхом аналізу зображень, отриманих ультразвуковими методами контролю // Науковий вісник Івано-Франківського національного технічного університету нафти і газу 2009. №22. С.28-32. 7. Delgado-Gonzalo R., Thévenaz P., Seelamantula C.S., Unser M. Snakes with Ellipse-Reproducing Property // IEEE Transactions on Image Processing, in press. <http://bigwww.epfl.ch/algorithms/esnake>. 8. Шелевицький І.В., Шутко М.О., Шутко В.М., Калганова О.О. Сплаيني в цифровой обработке данных и сигналов. Кривий Ріг: Видавничий дім. 2008. 232с. 9. Афифи А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А Афифи., С. Эйзен. Пер. с англ. М.: Мир, 1982. С. 322-324.

Надійшла до редколегії 12.08.2011

Медведєв Дмитро Геннадійович, аспірант Національного авіаційного університету сплайни. Адреса: Україна, 50055, Дніпропетровська обл., м. Кривий ріг, вул. Кокчетавська, 29, кв. 84, тел.: (093)4205340, (068)8535681.