

**ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ
СЕДИМЕНТАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Кровь – это всеобъемлющая органическая система, в которой отражаются малейшие изменения, едва заметные сдвиги, происходящие в организме, в его тканях и органах. По результатам клинического анализа крови можно установить наличие (или отсутствие) патологии, характер заболевания, восприимчивость человеческого организма к различным группам лекарственных препаратов. При этом одним из основных диагностических показателей, определяемых при гематологических исследованиях, является скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая выражается высотой столбика плазмы, появившейся над слоем осевших эритроцитов за единицу времени. В стандартном тесте Панченкова измерения СОЭ проводят в вертикально расположенном капилляре через 1 час после начала анализа. Модификации данной методики связаны с изменением расположения капилляра и длительности анализа. Например, при некоторых исследованиях СОЭ измеряют по прошествии нескольких часов или даже нескольких суток [1]. Возникающие при этом большие временные затраты можно сократить, добавляя в исследуемую пробу специальные препараты, ускоряющие процесс седиментации, или подвергая капилляр с кровью внешним воздействиям. В качестве факторов, влияющих на скорость оседания эритроцитов, могут применяться температура, электрическое или электромагнитное поля. Однако для исследования крови наиболее приемлемым является помещение ее в поле центробежных сил [2]. При таком подходе интересующие исследователя показатели СОЭ определяются по истечении значительно меньшего, по сравнению с исходным, периода.

Результатом проводимых тестов является статический показатель СОЭ, т.е. измеренный за конкретное время. В этой форме СОЭ представляет собой грубоэмпирический метод, вскрывающий лишь небольшую часть физико-химической системы, регулирующий ее скорость. Для того чтобы глубже разобраться в процессах, протекающих в крови и вычислить новые диагностические показатели, необходимо отслеживать динамику седиментации эритроцитов. Особая ценность проводимых таким образом исследований состоит в том, что кривая временной зависимости СОЭ отражает индивидуальные особенности каждого пациента.

Следовательно, возникает необходимость многократного измерения положения границы раздела между зонами вытесненной плазмы и осевших эритроцитов. Особенностью проведения анализа является то, что распределение эритроцитов в капилляре должно регистрироваться в центрифуге в процессе ее вращения на большой скорости. В первоначальных экспериментах Сведберга [2, 3], исследовавшего высокомолекулярные соединения, это достигалось измерением поглощения света растворенным веществом. С этой целью раствор фотографировали в свете с определенной длиной волны, и концентрация в различных участках кюветы рассчитывалась по относительному почернению фотографической пластинки. Другими исследователями разработан ряд очень чувствительных методов, в которых непосредственно наблюдаемой величиной является градиент концентрации, а не сама концентрация. Такой подход целесообразно использовать для исследования молекулярных весов биомолекул, их распределения по химическому составу и т.п., но для наблюдения динамики СОЭ получаемая информация является избыточной. Объясняется это тем, что для интересующего нас показателя достаточно зафиксировать границу между двумя зонами. Наиболее приемлемым методом регистрации границы между зонами плазмы и эритроцитов оказался оптоэлектронный.

Нами предложено реализовать указанный метод, то есть регистрировать границу посредством источника света и линейки фотоприемников (Рис. 1а), при центробежной седиментации.

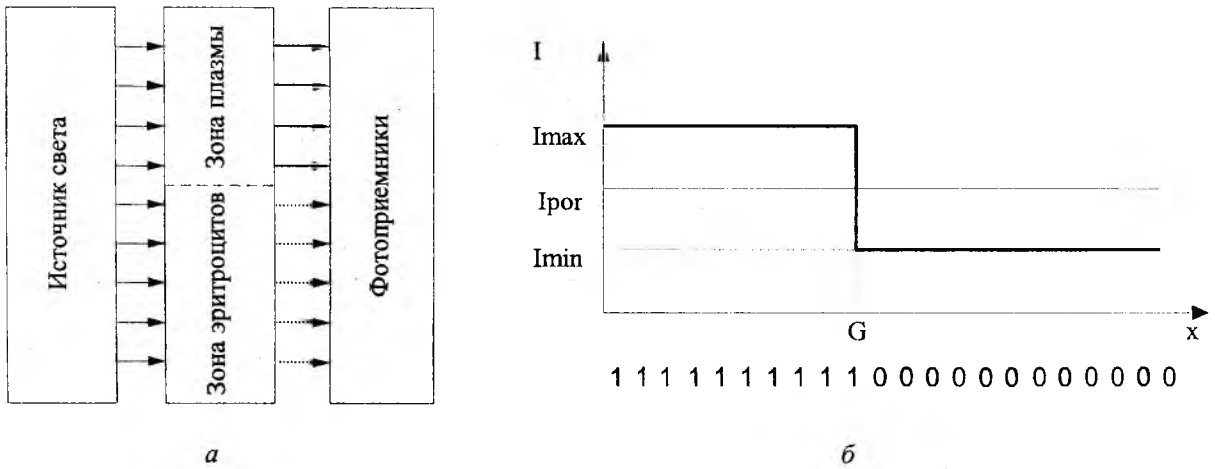


Рис. 1

Сущность метода заключается в следующем. Свет источника через коллимирующую щель попадает на канал капилляра, а затем на фотоприемник. Интенсивность прошедшего света зависит от концентрации эритроцитов на исследуемом участке: проходя зону плазмы, где концентрация эритроцитов ничтожно мала, свет сохраняет высокую интенсивность I_{max} , в зоне же осевших эритроцитов свет значительно ослабляется – I_{min} . Работа фотоприемника организована таким образом, что в зависимости от того, превышает или нет интенсивность света некоторую заданную пороговую величину I_{por} , на его выходе формируется уровень логической единицы или нуля соответственно. Так как фотоприемное устройство состоит из N элементов, то формируется массив размерностью N , состоящий из единиц и нулей, соответствующих освещенному и неосвещенному состоянию фотоприемников (Рис. 1б).

Из рис. 1б видно, что в идеале определение положения границы раздела «плазма-эритроциты» сводится к определению позиции первого нуля на линейке фотоприемников. На практике же на участке плазмы свет в некоторых местах может ослабляться до интенсивности ниже пороговой (из-за локального сгущения эритроцитов), а на участке эритроцитов он может попадать на фотоприемники из-за различных дефектов капилляра, коллимирующей щели и т.п. Ситуация усугубляется тем, что граница никогда не может быть абсолютно острой. Едва возникает граница, начинается диффузия молекул в обратном направлении, благодаря чему граница одновременно смещается в сторону дна и расширяется [3], как это изображено на рис.2 (моменты времени $t_1 - t_3$).

Как показали наблюдения седиментации эритроцитов в гравитационном поле, с течением времени ширина полученной переходной зоны может уменьшиться (момент времени t_4).

При оседании весь столбик крови в капилляре постепенно разделяется на три зоны [4]: зона чистой плазмы, зона осевших эритроцитов и переходная зона, в которой при малых концентрациях на фоне общего движения вниз существуют нисходящие и восходящие потоки эритроцитов, а при больших – касающиеся друг друга агрегаты создают впечатление единого эритроцитарного остова.

При этом вытесняемая плазма пробивает в остове извилистые ходы, по которым поднимается с довольно значительной скоростью вверх, увлекая за собой небольшие агрегаты и отдельные эритроциты. Возникающие при съеме информации помехи и наличие пере-

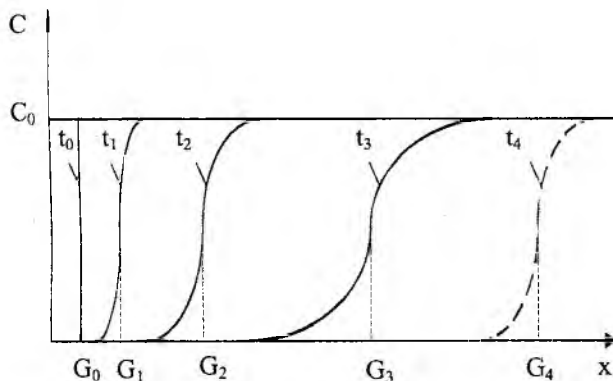


Рис. 2

ходной зоны обуславливает значительно более сложный вид информационной строки (рис 3).

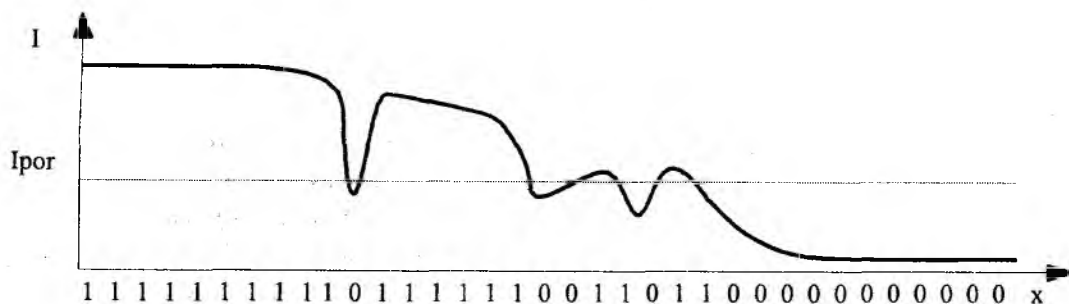


Рис. 3

Следовательно, для распознавания границы требуется применять специальные алгоритмы. Наличие большого количества случайных факторов затрудняет синтез научно обоснованного алгоритма. В любом случае должен присутствовать эвристический элемент, и, в конце концов, эффективность работы алгоритма проверяется практикой.

Рассмотрим некоторые из существующих алгоритмов, реализующих метод скользящих окон [5]. При этом в рамке оказывается небольшой фрагмент массива. При перемещении рамки фрагмент меняется. Все элементы, попадающие в рамку, обрабатываются по определенным правилам. Результатом обработки является определение границы раздела, соответствующей позиции некоторого элемента.

1) Алгоритм с поиском нулей и поступательным движением.

Начиная с позиции первого нуля, по длине всего массива организуются рамки размерностью n , первый элемент в которых равен нулю. Граница G назначается в соответствии с формулой:

$$G = i - 1 \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k < p, \quad (1)$$

где i – номер элемента массива, k – позиция элемента в рамке, r_k – значение элемента массива, p – пороговая величина.

Пример работы алгоритма иллюстрирует рис. 4:

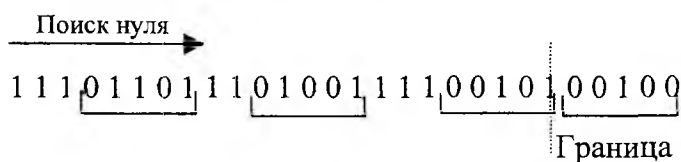


Рис. 4

2) Алгоритм двойного сканирования с поиском нулей и поступательным движением.

Сначала массив данных обрабатывается согласно принципу действия алгоритма 1. При этом рамка перемещается по ходу седиментации. В результате назначается граница g_1 :

$$g_1 = i - 1 \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k < p_1,$$

где p_1 – пороговая величина при прямой обработке массива.

Затем рамка движется с другого конца массива (против направления седиментации), реализуя алгоритм 1 применительно к единицам, и определяется граница g_2 :

$$g_2 = i + 1 \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k > p_2,$$

где p_2 – пороговая величина при обратной обработке массива.

Значение искомой границы G определяется по формуле

$$G = \frac{1}{2}(g_1 + g_2). \quad (2)$$

Полученный результат округляется до целого числа.

3) Алгоритм с поиском нулей и возвратно-поступательным движением.

С начала массива организуется рамка 1 из n позиций. Начальная граница проводится в соответствии с (1). При невыполнении условия, указанного в формуле, просмотр массива продолжается от следующего нуля в рамке, т.е. организуется рамка 2 и т.д. Пусть перед некоторой рамкой L с элементами, удовлетворяющими заданному условию, проведена граница $g_1 = i - 1$. Тогда в задачу алгоритма входит проверка значений r_k на позициях $i - 2$ и $i - 3$.

Если они оба равны «0», то конечная граница назначается на позиции $i - 4$, т.е. $G = i - 4$.

Пример работы алгоритма приведен на рис. 5:

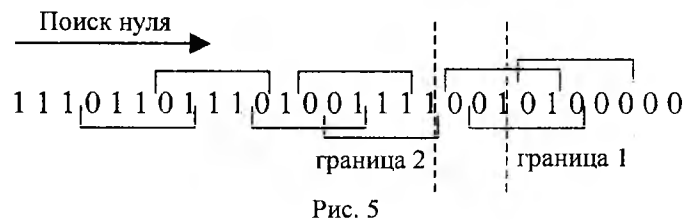


Рис. 5

4) Алгоритм двойного сканирования с поиском нулей и возвратно-поступательным движением.

При движении рамки по ходу седиментации назначается граница g_1 в соответствии с принципом действия алгоритма 3. При обратном движении рамки действует тот же алгоритм, только применительно к единицам – определяется граница g_2 . Искомым результатом будет целое среднее значений двух границ, назначенных при двойной обработке информационной строки, определяемой по (2).

5) Алгоритм пошагового сканирования.

С начала массива организуется рамка из n позиций. Граница назначается в соответствии с (1). При невыполнении указанного условия первый элемент следующей рамки занимает позицию $i + 1$.

6) Алгоритм допустимого разрыва.

Рамка, в которой проводится проверка условия, назначается с первого элемента массива. Граница проводится в соответствии с формулой

$$G = i - 1 \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k = 0.$$

При невыполнении условия следующая рамка назначается с позиции $i + 1$.

7) Алгоритм с предварительной фильтрацией.

С первого элемента массива организуется скользящая рамка из n позиций, каждой из которых присвоен весовой коэффициент a_k . Распределение значений этих коэффициентов подчиняется нормальному закону (рис. 6). При поступательном движении рамки производится переназначение элементов массива в соответствии с формулой

$$r_k = \begin{cases} 1, \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k a_k > p, \\ 0, \text{ при } \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k a_k \leq p, \end{cases}$$

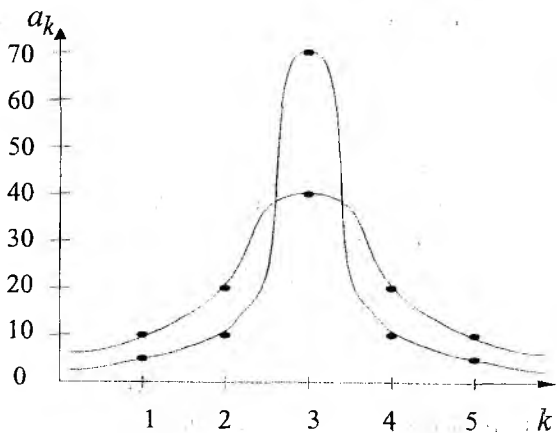


Рис. 6

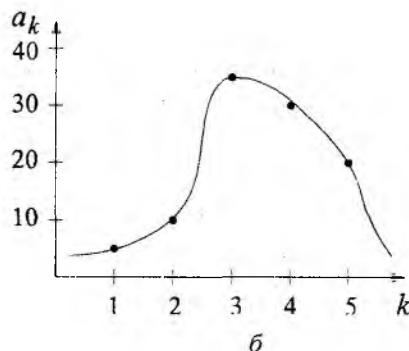
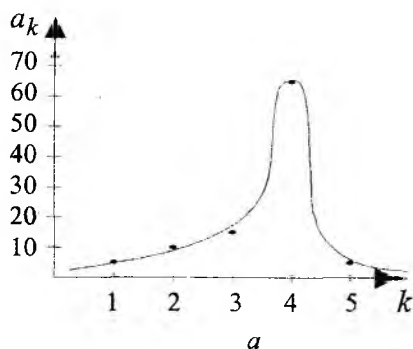


Рис. 7

Дальнейшая последовательность действий аналогична алгоритму 7.

9) Алгоритм асимметричного распределения весовых коэффициентов.

Аналогично алгоритму 7 каждой позиции рамки заданной ширины присваивается весовой коэффициент. При этом центральный весовой коэффициент имеет максимальное значение, фронт аппроксимирующей кривой более пологий, срез – более крутой (рис 7б).

Далее по алгоритму 7.

10) Алгоритм позиционного взвешивания.

С самого начала массива организуется рамка из n позиций, каждой из которых присваивается весовой коэффициент a_k , равный ее порядковому номеру в рамке, т.е. $a_k = k$. Проводится проверка условия, представленного формулой

$$\sum_{k=i}^{i+n-1} r_k a_k = \sum_{k=i}^{i+n-1} r_k k < p .$$

При невыполнении данного условия организуется новая рамка с позиции $i + 1$, а при выполнении – проверяется условие, представленное формулой

$$\sum_{k=i+n}^{i+2n-1} r_k k < p .$$

Если условие не выполняется, то также организуется рамка с позиции $i + 1$. В противном случае процесс перемещения рамки прекращается и граница назначается по формуле

$$G = i + \frac{1}{2}(n - 1).$$

Предлагаемые алгоритмы протестированы на строке единиц и нулей, имитируемой с помощью процедур, генерирующих случайные числа. С учетом того, что граница раздела

где переназначаемый элемент находится в рамке на позиции $k = \frac{1}{2}(n + 1)$.

После проделанных операций весь массив должен принять вид идеальной информационной строки (рис. 2), в которой граница между «1» и «0» определяется по формуле

$$G = i \text{ при } r_i = 0.$$

8) Алгоритм смещенного максимума.

Так же, как и в алгоритме 7, организуется рамка с весовыми коэффициентами. Однако максимум аппроксимирующей кривой смещается вправо (рис 7а).

при седиментации «размыта», информационная строка состоит из трех зон: зона «плазмы», переходная зона и зона «эритроцитов». В первой и третьей зонах нули распределены равномерно: в первой зоне с относительно небольшой вероятностью (0,1 – 0,3), а в третьей зоне – с относительно большой (0,9 – 0,7). В переходной зоне вероятность изменяется по линейному закону (рис. 8).

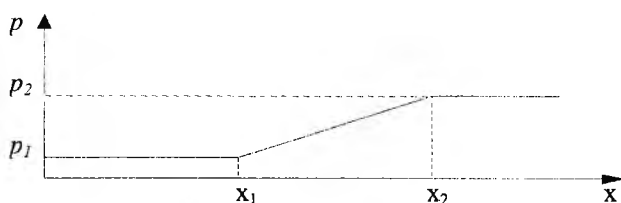


Рис. 8

Сравнение алгоритмов проводилось по параметрам распределения границы раздела как случайной величины [6], описанным ниже.

1) Математическое ожидание (МО) $M(X)$.

При проведении большого числа испытаний МО равно среднему арифметическому наблюдаемых значений

случайной величины:

$$M(X) \cong \bar{X}.$$

2) Среднее квадратическое отклонение (СКО) $\sigma(X)$.

3) Отклонение от МО, превышающее утроенную величину среднего квадратического отклонения (ЗСКО).

$$|X - M(X)| > 3\text{СКО}.$$

После ряда проведенных экспериментов выяснилось, что более информативным по сравнению с ЗСКО является такой параметр, как вероятность появления отклонений от математического ожидания, превышающих удвоенное СКО – $P_{\text{откл}}$.

В таблице приведены параметры для всех вышерассмотренных алгоритмов. Зона «плазма» взята шириной в 15 позиций, переходная зона – шириной 10 позиций; величина $p_1=0,25$; $p_2 = 1 - p_1$. Параметры распределения и вероятность отклонений усреднялись по 9000 выборкам границы (9 групп из 1000 циклов). При этом наиболее вероятное значение границы ожидается равным 20.

Номер алгоритма	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
МО	21	21	20	20	20	24	21	20	21	20
СКО	7	5	6	4	6	7	8	7	7	6
$P_{\text{откл}}$	0,081	0,055	0,079	0,036	0,078	0,048	0,065	0,064	0,095	0,072

В результате проведенных исследований показана перспективность оптического метода обработки результатов седиментации эритроцитов в поле центробежных сил. Учитывая неоднородность информационного массива, промоделирован процесс определения границ раздела и выбран оптимальный алгоритм. Проведена оценка достоверности работы алгоритма и апробация в аппарате центробежной седиментации эритроцитов, что позволило повысить эффективность исследований.

Список литературы: 1. Чижевский А.Л. Биомеханические механизмы реакции оседания эритроцитов. М.: Медицина, 1980. 112 с. 2. Моравец Г. Макромолекулы в растворе. М.: Мир, 1967. 398 с. 3. Цветков В.Н., Эскин В.Е., Френкель С.Я. Структура макромолекул в растворах. М.: Наука, 1964. 720 с. 4. United States Patent 5,863,799, G01N 015/04, Erythrocyte sedimentation rate control. Hengstenberg, Wayne R. (Clark, NJ).- № 924352; Заявлено 5.09.1997; Опубли. 26.01.1999. 5. Соيفер В.А. Компьютерная обработка изображений. Часть 2. Методы и алгоритмы // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 3. с. 110 – 121. 6. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. М: Высшая школа, 1972. 368 с.