

Технологии искусственного интеллекта в диагностике острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни

Аннотация

Исследованы возможности применения технологий искусственного интеллекта на базе компьютерной микроскопии в задачах диагностики острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни. Диагностическое заключение «острый лимфобластный лейкоз» ставится на основе комплекса исследований. Среди них обязательным является микроскопия препаратов костного мозга (морфология) и далее – в числе основных – лазерная проточная цитофлуорометрия. Первое из указанных исследований предлагается выполнять с использованием технологий искусственного интеллекта. По результатам микроскопического анализа препарата костного мозга определяется состав панели антител для лазерной проточной цитофлуорометрии. Система распознавания клеток костного мозга в микроскопическом изображении препарата костного мозга построена на основе описания клеток текстурными признаками и классификации методом опорных векторов.

Для анализа возможностей системы распознавания клеток костного мозга была сформирована необходимая в этих случаях эталонная (референсная) база знаний. База знаний включала в себя два набора изображений клеток костного мозга. Первый – для установления возможностей классификации клеток костного мозга при диагностике острого лимфобластного лейкоза. Второй – для дифференциальной (уточняющей) диагностики Т- и В-вариантов острого лимфобластного лейкоза. Проведенные эксперименты подтвердили высокую эффективность метода компьютерной микроскопии с применением технологий искусственного интеллекта. Предложенный подход может быть использован в качестве средства поддержки принятия врачебных решений в процессе диагностики острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни.

Введение

Проблема онкологических заболеваний – проблема номер два после сердечно-сосудистых – крайне актуальна в современной медицине. Разработка методов медицинской диагностики входит в задачи национального проекта «Здоровье». Опухолевые заболевания лимфатической и кроветворной тканей находятся в числе наиболее распространенных, значимая группа среди них – острые лейкозы. В диагностике острых лейкозов широко применяются исследования морфологических особенностей лейкоэмических клеток периферической крови и препаратов костного мозга; цитохимический, иммунофенотипический и цитогенетический методы анализа. При этом, в частности, многие авторы отмечают, что ни морфологические критерии, ни характеристики цитохимических реакций не могут служить критериями установления вариантов острого лимфобластного лейкоза. Правильно поставленный диагноз позволяет врачу определить клиническое течение заболевания, соответствующие лечебные мероприятия, прогноз заболевания [1]-[5].

В современных протоколах терапии острого лимфобластного лейкоза у детей помимо стандартных факторов прогноза предусмотрена возможность разделения больных на группы риска с учетом оценки количества остаточных бластов в костном мозге – минимальной остаточной болезни (МОБ). Стандартная группа риска – это наличие до 0,1 % клеток МОБ среди миелокариоцитов. В промежуточную группу риска включаются больные с уровнем остаточных бластов от 0,1 до 10,0 % в костном мозге. В группу высокого риска включаются больные с количеством клеток МОБ 10,0 % и более [4].

Одним из эффективных средств диагностики острого лимфобластного лейкоза является иммунофенотипирование бластных клеток с применением лазерного проточного цитофлуориметра. Для установления правильного диагноза требуется определенная панель антител. В зависимости от клинического случая состав панели может сильно меняться. При этом чем больший перечень типов антител используется при анализе, тем большее время занимает исследование и тем его стоимость выше. Поэтому на этапе подготовки к данному исследованию важно получить максимальную предварительную информацию о состоянии системы крови. Один из ключевых этапов этой работы заключается в проведении морфологического исследования с применением традиционной микроскопии.

Нерешенными проблемами здесь остаются высокая трудоемкость метода визуального микроскопического исследования препаратов костного мозга и субъективизм принимаемых врачебных решений, порождающий значительное число ошибок (до 30 % и более) [6], [7]. С одной стороны, это обусловлено высокой вариабельностью изображений клеток костного мозга и схожим видом различных типов клеток (что затрудняет однозначную интерпретацию картины, наблюдаемой врачом в окулярах микроскопа при анализе препаратов костного мозга), а с другой стороны – проблема усугубляется дефицитом высококвалифицированных специалистов. В этих условиях возможности искусственного интеллекта в анализе изображений могут существенным образом снизить субъективные ошибки микроскопического анализа.

Цель статьи – формирование концепции применения технологий искусственного интеллекта на базе компьютерной микроскопии в задачах диагностики острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни.

Материалы и методы

В рассматриваемой работе использовалась система цифровой обработки и анализа изображений в составе: микроскоп биологический «Olympus BX-43» с камерой «Imperx IPX-4M1ST-GCFB», компьютер. Для проведения диагностики подвариантов острого лимфобластного лейкоза и минимальной остаточной болезни использовался лазерный проточный цитофлуориметр «FACS Canto II Beckton Dickenson» (США).

Предлагаемая концепция состоит в применении систем интеллектуальной компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии для диагностики острых лимфобластных лейкозов и минимальной остаточной болезни.

Интеллектуальная микроскопия включает в себя морфологический, цветовой, текстурный, вейвлет-анализ диагностических изображений [8]-[12]. Распознавание изображений выполняется на основе сформированной референсной базы знаний с использованием экспертных оценок.

Для проведения иммунофенотипического исследования в системе лазерного проточного цитофлуориметра на основании выявленного клеточного состава препарата костного мозга устанавливается панель антител. Необходимый состав панели может варьироваться в зависимости от результатов микроскопического анализа. Более того, для уточнения диагноза может

потребоваться и двухстадийная цитофлуориметрия, когда сначала используется панель для исключения альтернативных вариантов диагноза, а затем выполняется уточнение подварианта острого лимфобластного лейкоза. Чем точнее микроскопический анализ, тем меньший объем исследований потребуется в системе проточной цитофлуориметрии.

Итогом этих исследований является установление подварианта острого лимфобластного лейкоза и минимальной остаточной болезни.

Особо подчеркиваем, что рассматриваемая в рамках настоящей концепции система искусственного интеллекта не заменяет врача, а является средством поддержки принятия решений. Система дает врачу обоснованный выбор в вариантах интерпретации клеток костного мозга. Последнее слово с точки зрения диагностического заключения остается именно за врачом.

Экспериментальная проверка предложенной концепции

Цель эксперимента – определить в рамках предложенной концепции возможности искусственного интеллекта в распознавании клеток костного мозга при микроскопическом исследовании аспиратов костного мозга в диагностике острых лейкозов.

Практическая проверка предлагаемой концепции применения компьютерной микроскопии с технологией искусственного интеллекта для решения указанных задач потребовала создания референсной базы знаний, состоящей из двух наборов изображений клеток костного мозга. Первый набор предназначен для сопоставления результатов компьютерного анализа и традиционного микроскопического исследования в ходе подтверждения диагноза острого лейкоза. Этот набор включал в себя 10 289 изображений различных типов клеток больных острым лимфобластным лейкозом. Сюда входили: бласты (лимфобласты), промиелоциты (нейтрофильные), миелоциты (нейтрофильные), метамиелоциты, палочкоядерные нейтрофилы, сегментноядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты, плазматические клетки, нормобласты, мегакариоциты [8]. Второй набор использовался для проверки возможностей компьютерной микроскопии с целью установления В- и Т-подвариантов острого лимфобластного лейкоза. Набор состоял из 6674 изображений клеток [из них 1001 – лимфоциты крови доноров, 4866 – лимфобласты костного мозга (в том числе 2164 клетки, полученные от больных Т-лимфобластным острым лейкозом, 2702 клетки – от больных В-лимфобластным острым лейкозом), 807 – лейкоэмические лимфоидные клетки костного мозга больных лимфомой].

Первый набор данных использовался для решения задачи распознавания клеток костного мозга интеллектуальной системой компьютерной микроскопии в сравнении с данными визуального анализа, полученными высококвалифицированным врачом клинической лабораторной диагностики. Сравнение проводилось по основным типам клеток костного мозга, принимаемым во внимание в процессе традиционного микроскопического исследования аспиратов костного мозга при установлении диагноза «острый лимфобластный лейкоз». В эксперименте были получены следующие результаты по классификации клеток костного мозга: миелоциты – 95 %, сегментноядерные нейтрофилы – 97 %, нормобласты – 98 %, палочкоядерные нейтрофилы – 96 %, бласты – 99 %, лимфоциты – 94 %, моноциты – 95 %, метамиелоциты – 95 %, эозинофилы – 94 %.

Второй набор данных применялся для распознавания Т- и В-подвариантов острого лимфобластного лейкоза интеллектуальной системой. При традиционном микроскопическом исследовании врач, как правило, не может различить Т- и В-типы бластных клеток. Поэтому в качестве эталонного (референсного) метода определения подвариантов В- или Т-типов острого лимфобластного лейкозов применяли метод лазерной проточной цитофлуориметрии. Далее выполнялось сопоставление методов определения В- и Т-клеток посредством

интеллектуальной компьютерной микроскопии и лазерной проточной цитофлуориметрии. Было установлено, что полученные количественные характеристики по изображениям препаратов костного мозга позволяют уточнить характеристики лимфоцитов и лейкоэмических бластов при проведении исследований по установлению вариантов острого лейкоза. В эксперименте с применением интеллектуальной компьютерной микроскопии В- и Т-подварианты острых лимфобластных лейкозов распознавались с точностью 95 %, что позволяет сформировать состав панели моноклональных антител (МКА) для проточной цитофлуориметрии.

Предварительные испытания показали, что такая схема исследований в рамках реализации предложенной концепции сокращает затраты на материалы для иммуноферментного анализа и уменьшает время анализа до 30 %.

Заключение

Предложена концепция применения компьютерной микроскопии с использованием технологии искусственного интеллекта и лазерной проточной цитофлуориметрии для диагностики острого лейкоза, его подвариантов и минимальной остаточной болезни.

Экспериментально установлено, что интеллектуальная компьютерная микроскопия позволяет определить подвариант острого лимфобластного лейкоза. Это дает возможность уточнить состав панели моноклональных антител для иммунофенотипического исследования с применением лазерного проточного цитофлуориметра.

Рассмотренные технологии искусственного интеллекта на базе компьютерной микроскопии могут быть использованы при первичной диагностике острых лейкозов, в рецидиве, в ремиссии и в ходе анализа минимального числа опухолевых клеток при определении уровня минимальной остаточной болезни.

В результате проведенных исследований показано, что морфологический анализ в системах интеллектуальной компьютерной микроскопии позволяет сократить объем диагностических процедур с применением лазерной проточной цитофлуориметрии, что, в свою очередь, сокращает трудоемкость и стоимость исследований при установлении диагноза острого лимфобластного лейкоза, его подвариантов и минимальной остаточной болезни.

Дальнейшие исследования по рассмотренным задачам целесообразно проводить с расширением выборки клеток для получения надежных диагностических, экономических и временных характеристик используемых систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-29-09115.

Список литературы:

1. Клиническая онкогематология / Под ред. проф. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. 1144 с.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. – М.: НОДГО, 2015. 71 с.
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза у детей. – М.: НОДГО, 2015. 32 с.
4. Безнос О.А. Диагностика минимальной остаточной болезни при острых лимфобластных лейкозах у детей / Автореф. дис. кан. мед. наук. – М., 2018. 26 с.
5. Lewis S.M., Bain B.J., Bates I., Dacie J.V. Dacie and Lewis practical haematology. – Elsevier Health Sciences, 2012. 600 p.
6. Amin M.M., Kermani S., Talebi A., Oghli M.G. Recognition of acute lymphoblastic leukemia cells in microscopic images using k-means clustering and support vector machine classifier // Journal of Medical Signals and Sensors. 2015. Vol. 5. № 1. PP. 49-58.

7. Reta C., Altamirano L, Gonzalez J.A., Diaz-Hernandez R., Peregrina H., Olmos I., Alonso J.E., Lobato R. Segmentation and classification of bone marrow cells images using contextual information for medical diagnosis of acute leukemias // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 6. PP. 1-18.
8. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Чернышева О.А., Серебрякова И.Н., Тупицын Н.Н. Формирование выборок клеток в системе компьютерной микроскопии для проведения исследований методов диагностики острых лимфобластных лейкозов // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2019. Т. 9. № 2. С. 91-101.
9. Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Polyakov E.V., Mozhenkova A.V., Tupitsin N.N., Frenkel M.A. Textural characteristics of bone marrow blast nucleus images with different variants of acute lymphoblastic leukemia // Journal of Physics: Conference Series. 2018. № 945. P. 012008.
10. Никитаев В.Г., Нагорнов О.В., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Дмитриева В.В., Зайцев С.М., Сельчук В.Ю., Тупицын Н.Н., Френкель М.А., Моженкова А.В., Безнос О.А. Способ распознавания структуры ядер бластов крови и костного мозга с применением световой микроскопии в сочетании с компьютерной обработкой данных для определения В- и Т-линейных острых лимфобластных лейкозов / Патент на изобретение RU 2659217 С1. 28.06.2018.
11. Никитаев В.Г., Нагорнов О.В., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Сельчук В.Ю., Чистов К.С., Блиндарь В.Н., Дмитриева В.В., Гордеев В.В. Устройство анализа клеток крови на основе оценки характеристик структурных элементов ядер / Патент на полезную модель RU 159002 U1. 20.01.2016.
12. Денисюк С.С., Тупицын Н.Н., Поляков Е.В., Простаков С.Н. Система поддержки принятия решений при диагностике острых лейкозов / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». Владимир-Суздаль, Россия. Доклады. Кн. 2. С. 71-75.

Валентин Григорьевич Никитаев,
 д-р техн. наук, профессор, зав. кафедрой,
 кафедра компьютерных медицинских систем,
 ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
 ядерный университет «МИФИ»,
 Николай Николаевич Тупицын,
 д-р мед. наук, профессор,
 зав. лабораторией гемопоза,
 ФГБУ «Национальный медицинский
 исследовательский центр онкологии
 им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
 Александр Николаевич Проничев,
 канд. техн. наук, доцент,
 Евгений Валерьевич Поляков,
 ассистент,
 отделение биотехнологий офиса
 образовательных программ (М),
 Валентина Викторовна Дмитриева,
 канд. техн. наук, доцент,
 кафедра электрофизических установок,
 ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
 ядерный университет «МИФИ»,
 Ольга Алексеевна Чернышева,
 канд. мед. наук, ст. научный сотрудник,
 лаборатория иммунологии гемопоза,
 Ирина Николаевна Серебрякова,
 канд. мед. наук, врач,
 клиничко-диагностическая лаборатория,
 Александра Дмитриевна Палладина,
 врач,
 лаборатория иммунологии гемопоза,
 ФГБУ «Национальный медицинский
 исследовательский центр онкологии
 им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
 г. Москва,
 e-mail: vgnikitayev@mephi.ru

П.Ю. Тимофеева, Б.Э. Алексеев, Л.А. Манило, А.П. Немирко

Алгоритм автоматического представления динамики корреляционных ритмограмм на длинных записях сигналов

Аннотация

В клинической практике для исследования сердечного ритма часто используется суточный мониторинг записей ЭКГ. Один из методов анализа долгосрочных записей сигнала ЭКГ – представление сигнала в виде корреляционной ритмограммы. Путем анализа скаттерограммы получают статическую информацию, обработка которой дает малоинформативные и примитивные показатели. Эти показатели не могут описать динамическое изменение RR-интервалов, которое содержит дополнительную информацию о характере сердцебиения. В нашем исследовании мы разработали систему, позволяющую представить сигналы длительной записи ЭКГ в виде динамической корреляционной ритмограммы. Алгоритм позволяет просмотреть изменение динамики сердцебиения в течение 24 ч (и более) за менее чем 1 мин. Используя нашу разработку как инструмент визуализации динамической информации RR-интервалов, специалисты могут извлекать уникальную информацию о характере сердцебиения и классифицировать сердечные нарушения с высокой точностью.

Введение

Популярным инструментом для классификации сердечных патологий, в частности сердечных аритмий, является анализ variability сердечного ритма (ВСР). В последнее время большой интерес представляет анализ графического отображения ВСР в виде скаттерограмм, ритмограмм, гистограмм [1]. Одним из эффективных методов анализа ВСР является исследование графика Пуанкаре (ГП). В исследовании [2] описыва-

ется связь форм графика Пуанкаре с различными типами ритма. К примеру, форма ГП «торпеда» связана с синусовым ритмом, более сложные шаблоны ГП описывают различные сердечные тахикардии: форма «веер» – мерцательная аритмия, «двусторонний цветок» – преждевременная деполяризация предсердий, а шаблон «трехсторонний цветок» связан с преждевременной деполяризацией желудочков.

Описанные в [3] связи шаблонов и сердечных ритмов используются в работе [4] для классификации четырех типов