

## ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ГЕПАТИТА НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗОВ ПЕЧЕНИ

**Привалов М.В., Капустина Е.А.**

Донецкий национальный технический университет, г. Донецк  
кафедра автоматизированных систем управления  
E-mail: max@kita.dgtu.donetsk.ua

### *Abstract*

*Maxim Privalov, Kate Kapustina. Expert estimation of hepatitis activity on the basis of analysis of morphological cuts images. Article contains research results achieved during automated system of decision support for hepatitis activity estimation design. Provided information about new objective criteria for hepatitis activity estimation which can be created from results of . Discussed experimentation results for feature vector minimization. Explained decision criteria representation as production rules based system. Described created system functioning accuracy while processing real world morphological images of human liver microscopic sections.*

**Общая постановка проблемы.** Морфологическое исследование гистологического среза печени имеет большое значение, поскольку его результаты позволяют не только поставить или уточнить окончательный диагноз, распознать и исключить другие виды повреждений, определить степень выраженности процесса и стадию заболевания, но и активно используются для оптимизации дальнейшей лечебной тактики и определения эффективности терапии [1, 2].

Лечение гепатита производится в настоящее время с помощью довольно дорогостоящих препаратов, дозировка которых назначается в зависимости от степени активности заболевания. Традиционные подходы к определению активности гепатита по анализу результатов морфологического исследования не всегда могут обеспечить своевременность и объективную достоверность поставленного диагноза [3, 4]. При этом случае ошибочной дозировки создается угроза здоровью человека или потребность в проведении повторного дорогостоящего лечения. Таким образом, актуальной является задача автоматизации и объективизации обработки данных морфологического исследования для оценки активности гепатита с использованием современных компьютерных технологий.

**Анализ существующих методов и постановка задач исследования.** В результате выполненного анализа существующих методик оценки состояния печени и систем диагностики было установлено, что существующие способы обработки и анализа гистологических срезов (табличный подход с использованием диагностических таблиц — шкал гистологических индексов Серова, Кноделля (Knodell), Исхака (Ishak), Десмета (Desmet), Шейера (Scheuer) [4]; модификация этого подхода — классификационная система METAVIR [3]; компьютерные системы микроскопии, работающие с биоптатами печени [5]) обладают несколькими существенными недостатками:

- субъективность результата анализа;
- отсутствие стандартизованных, формализованных и точных методик оценивания гистологического среза;
- отсутствие в современных компьютерных системах функций расчета объективных критериев, на основании которых система может сформировать диагностическое предположение по обработанным результатам;

- высокая стоимость программно-технических комплексов, работающих с гистологическими срезами биоптатов печени.

Выявленные недостатки можно устранить, создав автоматизированную систему поддержки принятия решений для оценки активности гепатита на основании данных, полученных с цифрового изображения гистологического среза тканей печени. Для этого необходимо выполнить:

- формализацию медицинских знаний и составление перечня морфологических признаков для оценки активности гепатита;
- минимизацию полученного пространства признаков;
- обоснование и выбор способа представления знаний;
- реализацию подсистемы поддержки принятия решений и ее апробацию.

**Решение задач и результаты исследований.** В результате формализации и стандартизации медицинских знаний, анализа существующих методов, опроса экспертов с привлечением их эмпирических знаний был составлен перечень морфологических признаков, используемых для оценки активности гепатита с соответствующими числовыми характеристиками:

- отношение суммарной площади тканей, пораженных некрозом, к общей площади изображения:

$$\pi_1 = \frac{S_n}{S_{img}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где  $S_n$  — площадь тканей, пораженных некрозом,  $S_{img}$  — общая площадь изображения;

- отношение суммарной площади «белых пятен» (жировая дистрофия) к общей площади изображения

$$\pi_2 = \frac{\sum_j S_{df}^{(j)}}{S_{img}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где  $j$  — количество пятен жировой дистрофии,  $S_{df}^{(j)}$  — площадь  $j$ -го пятна;

- отношение суммарной площади клеток с вакуольной дистрофией к общей площади изображения

$$\pi_3 = \frac{\sum_k S_{dh}^{(k)}}{S_{img}} \cdot 100\%, \quad (3)$$

где  $k$  — количество клеток с вакуольной дистрофией,  $S_{dh}^{(k)}$  — площадь  $k$ -ой клетки;

- $\pi_4$  — отношение количества полиморфных клеток к общему количеству клеток в поле изображения:

$$\pi_4 = \frac{N_p}{N}, \quad (4)$$

где  $N_p$  — количество полиморфных клеток,  $N$  — общее количество клеток в поле изображения. Клетка считается полиморфной, если  $\frac{L}{D} \geq 1.6$ , где  $L$  — длинный диаметр клетки,  $D$  — короткий [2].

- количество звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (ЗРЭЦ) в поле изображения

$$\pi_5 = \sum C_i, \quad (5)$$

где  $C_i$  —  $i$ -ая клетка ЗРЭЦ;

- количество лимфоцитов в портальных трактах:

$$\pi_6 = \sum L_i^{tp}, \quad (6)$$

где  $L_i^{tp}$  —  $i$ -ый лимфоцит в портальном тракте;  
 — количество лимфоцитов в желчных протоках

$$\pi_7 = \sum L_i^{prot}, \quad (7)$$

где  $L_i^{prot}$  —  $i$ -ый лимфоцит в желчном протоке.

В результате опроса экспертов было подтверждено, что предлагаемый набор признаков является достаточным для диагностирования гепатита и оценки степени его активности.

Приведенные выше признаки могут быть выделены из исходного изображения гистологического среза путем использования методов контурного анализа. В данной работе был применен метод пороговой фильтрации, использующий гистограммный пороговый фильтр, с последующим выделением границ на изображении методом Собела и уточнением контура по признаку четырехсвязности [5].

Дальнейшая обработка данных сводится к анализу их системой поддержки принятия решений. Для представления знаний в экспертной системе использован формализм порождающих правил как наиболее изученный, хорошо формализованный и многократно использовавшийся подход при решении подобных задач [7]. К тому же процесс определения активности гепатита может быть хорошо описан продукционными правилами. Для построения продукционных правил необходимо определить, как именно система должна оценивать тот или иной признак в зависимости от его количественного выражения. В результате опроса экспертов была получена следующая классификационная шкала для выделенных признаков:

- 1) признак  $\pi_1 < 10\%$  — слабый некроз,  $10\% \leq \pi_1 \leq 30\%$  — умеренный,  $\pi_1 > 30\%$  — выраженный;
- 2)  $\pi_2 < 10\%$  — слабая жировая дистрофия,  $10\% \leq \pi_2 \leq 35\%$  — умеренная,  $\pi_2 > 35\%$  — выраженная;
- 3)  $\pi_3 < 15\%$  — слабая гидропическая (вакуольная) дистрофия,  $15\% \leq \pi_3 \leq 40\%$  — умеренная,  $\pi_3 > 40\%$  — выраженная;
- 4)  $\pi_4 < 20\%$  — слабый полиморфизм,  $20\% \leq \pi_4 \leq 40\%$  — умеренный,  $\pi_4 > 40\%$  — выраженный;
- 5)  $\pi_5 = 1$  — мало клеток ЗРЭЦ,  $\pi_5 = 2 \div 3$  — умеренно,  $\pi_5 > 3$  — много;
- 6)  $\pi_6 < 10$  — мало,  $10 \leq \pi_6 \leq 30$  — умеренно,  $\pi_6 > 30$  — много;
- 7)  $\pi_7 < 9$  — мало,  $9 \leq \pi_7 \leq 20$  — умеренно,  $\pi_7 > 20$  — много;

Особенностью процесса определения активности гепатита является наличие ситуаций, когда принятие решения необходимо осуществлять в условиях неполноты данных. Для учета этой особенности наряду с решающими правилами использована логика неточных рассуждений, а именно формализм коэффициентов уверенности (КУ) [6].

С учетом полученных оценок и эмпирических знаний врачей-экспертов были разработаны набор из 28 основных продукционных правил со значениями коэффициентов уверенности.

Для суждения о степени активности гепатита может подойти не одно правило, а несколько. Пусть  $\tau_1$  и  $\tau_2$  — коэффициенты уверенности одинаковых заключений  $h$ , полученные при применении разных правил  $r_1$  и  $r_2$  соответственно. Тогда результирующий коэффициент уверенности  $\tau_{1,2}$  может быть получен по формуле:

$$\tau_{1,2} = \tau_1 + \tau_2(1 - \tau_1) \quad (\tau_1 > 0, \tau_2 > 0). \quad (8)$$

Смысл формулы (8) состоит в том, что эффект второго свидетельства  $r_2$  на гипотезу  $h$  при свидетельстве  $r_1$  сказывается в смещении коэффициента уверенности в сторону полной

определенности. При этом ввиду коммутативности формул порядок свидетельств роли не играет.

Если оказалось, что одинаковых заключений несколько, то к ним можно по очереди попарно применять эту формулу. Работа интерпретатора правил в системе прекращается, как только он не сможет обнаружить следующее правило, подлежащее активизации. После этого гипотезы (активность гепатита слабая, умеренная, выраженная) ранжируются по убыванию соответствующих им значений  $\tau$ . При этом недостоверные заключения исключаются из рассмотрения. Достоверность гипотезы определяется следующим образом:

$$h^{(i)} = \begin{cases} \text{недостоверна при } \tau^{(i)} < 0.5 \\ \text{достоверна при } \tau^{(i)} \geq 0.5 \end{cases}, \quad (9)$$

где  $h^{(i)}$  —  $i$ -тая гипотеза об активности гепатита,  $\tau^{(i)}$  — коэффициент уверенности  $i$ -той гипотезы;  $i = \{1, 2, 3\}$ .

Результирующая гипотеза определяется из условия (10):

$$h_r = \begin{cases} h^{(i)}, \text{ если } (\tau^{(i)} = \max(\tau^{(1)}, \tau^{(2)}, \tau^{(3)})) \wedge (\tau^{(i)} \geq 0.5) \\ \text{отсутствует, если } \forall \tau^{(i)} < 0.5 \end{cases}, \quad (10)$$

где  $h_r$  — результирующая гипотеза.

**Результаты экспериментов.** Для экспериментальных исследований было отобрано 71 изображение гистологических препаратов от 23 пациентов отделения гастроэнтерологии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Эти снимки были разделены на 2 группы: 33 изображения от 9 пациентов составили обучающую выборку, 38 изображений от 14 пациентов вошли в контрольную выборку. Для каждого снимка из обучающей выборки были полученные количественные показатели выделенных признаков. Поскольку различные значения признаков  $\pi_1 - \pi_7$  и соответствующие им значения остальных признаков наблюдались по одному разу, то группирование данных по частотам и отыскание условных средних не выполнялись.

По этим данным для оценки тесноты линейной связи между выделенными признаками была построена нормированная корреляционная матрица, представленная в таблице 1.

Таблица 1 — Нормированная корреляционная матрица наблюдений

	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00000	0,88548	0,90030	0,70761	0,81385	0,89340	0,74734
2	0,88548	1,00000	0,88652	0,73968	0,69912	0,82213	0,68888
3	0,90030	0,88652	1,00000	0,80628	0,69128	0,86195	0,74555
4	0,70761	0,73968	0,80628	1,00000	0,55153	0,70166	0,59411
5	0,81385	0,69912	0,69128	0,55153	1,00000	0,71486	0,62799
6	0,89340	0,82213	0,86195	0,70166	0,71486	1,00000	0,72091
7	0,74734	0,68888	0,74555	0,59411	0,62799	0,72091	1,00000

Полученная таблица, хотя и свидетельствуют о том, что между некоторыми признаками имеется линейная корреляционная связь (пары признаков  $\pi_1$  и  $\pi_2$ ,  $\pi_2$  и  $\pi_3$ ,  $\pi_1$  и  $\pi_6$ ), однако не позволяют говорить о достаточно тесной линейной корреляции измеряемых признаков (при выбранном уровне значимости 0,05). Поэтому можно сделать вывод, что ни один из признаков не может быть предсказан по значению, соответствующему другому признаку, а, следовательно, не может быть исключен из рассмотрения [8].

Данные, полученные с цифровых снимков, вошедших в обучающую выборку, были использованы также для уточнения и корректировки разработанных производственных правил. При апробации на вход системы поступал контрольный снимок гистологического среза тканей печени, по которому производилось вычисление значений признаков и вынесение экспертной оценки. Сформированный экспертной системой вывод сравнивался с выводами врача-эксперта, анализировавшего этот же снимок. В тридцати пяти случаях из тридцати восьми (13 пациентов из 14) экспертные оценки системы и врача совпали. Причем, поскольку на каждого пациента приходилось 2–3 снимка, в случае 12 пациентов из 13 выводы были одинаковыми по всем изображениям. В одном случае экспертная оценка была одинакова только по двум изображениям, по третьему изображению выводы отличались. Врачом степень активности гепатита была оценена как умеренная, в то время как в системе наибольшее значение  $\tau$  соответствовало слабой степени активности. В случае 14-го пациента экспертные оценки отличались по обоим представленным снимкам. По каждому из снимков системой был сформирован вывод о выраженной степени активности, эксперт оценил степень активности патологии как умеренную. Следует отметить, что в каждом из случаев несовпадения экспертных оценок имела место граничная патология, то есть когда трудно разграничить, является ли активность, например, слабой или она уже перешла в умеренную. Таким образом, система показала точность вынесения экспертной оценки активности гепатита 92,1%.

**Выводы и направления дальнейших исследований.** В данной работе предложена система поддержки принятия решений по определению активности гепатита, использующая производственные правила и формализм коэффициентов уверенности. Выбран набор признаков, использующий объективные количественные показатели. Показано, что такая система позволяет определять активность гепатита в условиях неполноты данных. Достигнутая при апробации точность экспертной оценки 92,1% показала работоспособность и эффективность заложенных в систему критериев оценивания.

Направлением дальнейших исследований является использование более совершенных деформационных методов на этапе контурного анализа изображения и уточнение используемых в производственных правилах коэффициентов уверенности для получения более точных результатов.

### Литература

1. Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М: Медицина, 1989. — 336 с.: ил.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. — М: Медицина, 1990. — 384 с.: ил.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Ключарева А.А. и др. Хронические гепатиты В и С: критерии диагностики и патоморфология // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 2003. — №2. — С. 14–16.
4. Michael Hatcher. Medicine to boost microscopy market // Opto and Laser Europe magazine. — 2003. — № 2. — P. 121–127.
5. Прэтт У. Цифровая обработка изображений: Пер. с англ. — М.: Мир, 1982. — Кн. 2 — 480 с.: ил.
6. Джексон П. Введение в экспертные системы.: Пер. с англ.: Уч. пос. — М.: Изд. дом «Вильямс», 2001. — 624 с.: ил.
7. Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. Пособие для вузов/ В. Е. Гмурман. — 9-е изд., стер. — М.: Высш. шк., 2003. — 479 с.: ил.