



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 132 060** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **G 01 N 33/48, 33/49**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97102585/14, 19.02.1997
(46) Дата публикации: 20.06.1999
(56) Ссылки: 1. SU 1553878 A1, 30.03.90. 2. SU 1705239 A1, 15.01.92. 3. RU 2104528 C1, 10.02.98. 4. US 4,199,748, 22.04.80.
(98) Адрес для переписки:
123557, Москва, ул.Малая Грузинская 28,
кв.158, Медовый Владимир Семенович

(71) Заявитель:
Верденская Наталья Владимировна,
Иванова Ирина Александровна,
Балабуткин Владислав Анатольевич,
Козинец Геннадий Иванович,
Медовый Владимир Семенович
(72) Изобретатель: Верденская Н.В.,
Иванова И.А., Балабуткин В.А., Козинец
Г.И., Медовый В.С., Погорелов В.М., Иванов
А.В.
(73) Патентообладатель:
Закрытое акционерное общество "Медицинские
компьютерные системы"

(71) Заявитель (прод.):
Погорелов Валерий Михайлович, Иванов Анатолий Витальевич

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ФОТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК
ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

(57) Реферат:
Способ может быть использован в
медицине, а именно в
фотоморфометрических исследованиях
цитологического препарата. Вычисляется
энтропия формулы выборки клеток
препарата, где типы клеток в формуле
являются как общепризнанными и
определяются на основании априорной
информации, так и выявляемыми на основе

количественного анализа распределения
клеток обучающей выборки в пространстве
фотоморфометрических характеристик и
отражающими статистически устойчивые
группы клеток. Способ позволяет проводить
количественную оценку неоднородности
популяции клеток цитологического препарата
в условиях неполной априорной информации
о типах клеток. 3 з.п.ф-лы.

RU 2 1 3 2 0 6 0 C 1

RU 2 1 3 2 0 6 0 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 132 060** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **G 01 N 33/48, 33/49**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97102585/14, 19.02.1997

(46) Date of publication: 20.06.1999

(98) Mail address:
123557, Moskva, ul. Malaja Gruzinskaja 28,
kv. 158, Medovij Vladimir Semenovich

(71) Applicant:
Verdenskaja Natal'ja Vladimirovna,
Ivanova Irina Aleksandrovna,
Balabutkin Vladislav Anatol'evich,
Kozinets Gennadij Ivanovich,
Medovij Vladimir Semenovich

(72) Inventor: Verdenskaja N.V.,
Ivanova I.A., Balabutkin V.A., Kozinets
G.I., Medovij V.S., Pogorelov V.M., Ivanov A.V.

(73) Proprietor:
Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo
"Meditsinskie komp'juternye sistemy"

(71) Applicant (cont.):
Pogorelov Valerij Mikhajlovich, Ivanov Anatolij Vital'evich

(54) **METHOD FOR EVALUATING PHOTOMETRIC NON-UNIFORMITY OF CYTOLOGICAL PREPARATION CELL POPULATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves calculating preparation cell sample formula entropy, where cell types in the formula are both of common use and determined from a priory information and those determined from quantitative analysis

of cell distribution in education sample in the space of photometry characteristics and reflecting statistically stable cell groups. EFFECT: enhanced effectiveness of quantitative evaluation under incomplete a priory information describing cell types. 4 cl

RU 2 132 060 C1

RU 2 132 060 C1

Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к способам оценки неоднородности популяции клеток по фотоморфометрическим характеристикам выборки клеток цитологического препарата.

Уровень техники

Оценка неоднородности популяции клеток цитологического препарата имеет важное значение в диагностике многих заболеваний [1]. Существующие подходы к оценке неоднородности популяции клеток делятся на два класса [2], [3]: на основе классов клеток и на основе признаков клеток. В подходе на основе классов клеток используется двухэтапная процедура, в которой сначала клетки классифицируются на заранее заданное множество классов, после чего препарат в целом оценивается на основании распределения клеток по этим классам ("формулы" клеточного состава), а далее формула препарата используется для количественной оценки неоднородности состава популяции клеток. В подходе на основе признаков клеток неоднородность популяции клеток цитологического препарата оценивается непосредственно на основании измеренных распределений значений признаков.

В [4] раскрывается способ автоматической классификации препаратов крови, состоящий в том, что на основании измерений клеток производят их классификацию по нескольким подпопуляциям (типам), определяют доли каждой из указанных подпопуляций в препарате и затем используют эти доли в диагностических целях. Другими словами, в [4] оценка препарата производится на основании вычисления "формулы" выборки клеток цитологического препарата, когда визуальные образцы типов клеток являются общепризнанными и выявляются на основании априорной информации о значениях измеряемых характеристик клеток каждого типа, при котором формулу выборки клеток препарата подсчитывают в пространстве фотоморфометрических характеристик. Недостатком указанного способа оценки препарата является то, что он применим только в случаях существования разбиения пространства измеряемых характеристик на области, взаимно однозначно соответствующие визуальным образам типов клеток при их оценке экспертом-цитологом.

В то же время типичной является ситуация, когда при существующих методиках пробоподготовки либо отсутствуют общепризнанные критерии визуальных различий между биологически обусловленными типами клеток, либо измеряемые фотоморфометрические признаки недостаточно информативны или адекватны образам типов клеток. Так, например, в [5] в качестве одной из задач системы TICAS указано выделение подпопуляций клеток с измененной функцией в исходной популяции клеток по морфологическим характеристикам, неразличимым для глаза.

В [6] в качестве одной из задач, решаемых системой цитологической диагностики, указывается выделение новых неизвестных классов клеток препарата на основе

кластеризации и определения посторонних объектов, когда наблюдается популяция клеток со слабыми или небиологическими признаками неоднородности, и выделение классов происходит не априори, а в результате обработки. Этот подход используется в тех случаях, когда неприменима статистическая технология различения типов клеток, т.е. если возможные результаты не перечислены заранее, если нельзя определить распределения вероятностей переменных, если они плохо поддаются вычислительным методам и если не достаточен объем обучающих выборок. В отличие от статистического подхода, здесь не нужно задавать ни природу, ни число категорий образов клеток; выделение категорий производится автоматически без вмешательства или контроля человека. В [9], однако, не указано, каким образом при данном подходе оценивать неоднородность популяции.

В [1], [4] используется способ оценки неоднородности популяции препарата по дисперсиям измеряемых фотоморфометрических характеристик. Недостатком этого способа является неучет кластерной структуры популяции, отражающей наличие определенных типов клеток в популяции, и тем самым частичная потеря информации о неоднородности.

Представляется актуальной разработка способа количественной оценки неоднородности популяции клеток цитологического препарата непосредственно в пространстве измеряемых характеристик в условиях неполной априорной информации о типах клеток с учетом многомерной кластерной структуры популяции.

Сущность изобретения

Целью изобретения является способ количественной оценки неоднородности популяции клеток цитологического препарата в условиях неполной априорной информации о типах клеток с учетом многомерной кластерной структуры популяции.

Это достигается за счет вычисления неоднородности популяции как энтропии формулы выборки клеток препарата в пространстве фотоморфометрических характеристик клеток различных типов, где типы клеток в формуле являются как общепризнанными и выявляются на основании априорной информации о значениях характеристик клеток каждого типа, так и выявляемыми на основе количественного анализа распределения клеток обучающей выборки в пространстве фотоморфометрических характеристик и отражающими статистически устойчивые группы клеток, не обязательно соответствующие каким-либо общепризнанным типам клеток. Построение таких устойчивых групп клеток производится путем количественного анализа распределения значений признаков клеток препаратов, образующих обучающую выборку препаратов. Если полученные группы клеток оказываются статистически устойчивыми, их можно использовать как новые "типы" при вычислении формулы выборки клеток препарата. При этом сама формула препарата на основе указанных вычисленных типов клеток не может использоваться в качестве диагностической информации,

поскольку она не отражает общеизвестных медико-биологических свойств препарата, однако вычисленная на основании формулы препарата энтропия распределения клеток по типам является объективной мерой неоднородности популяции клеток препарата и может применяться в количественных диагностических решающих правилах.

Сведения, подтверждающие возможность реализации изобретения.

Возможность реализации способа оценки неоднородности состава выборки клеток цитологического препарата объясняется ниже на примере анализа препарата клеток крови с окраской AgNOR, выявляющей ядрышки и аргентофильные зоны в ядрах лимфоцитов, лимфоидных и бластных клеток.

На группе препаратов больных лимфосаркомой разной степени тяжести была получена обучающая выборка цитоморфометрических характеристик клеток и выполнен кластерный анализ выборки. В результате были получены 8 кластеров клеток. На другой аналогичной группе препаратов была получена экзаменационная выборка клеток, на которой была проверена статистическая устойчивость положения центров указанных кластеров в пространстве признаков. Распределение выборки клеток анализируемого препарата по этим классам является показателем неоднородности популяции, и оно было использовано для разработки диагностических решающих правил, в частности, для прогноза течения лимфосарком.

Классы клеток могут формироваться как путем кластерного анализа обучающего препарата, так и другими способами, например путем классификации клеток обучающего препарата экспертом.

В общем случае под статистической устойчивостью классов клеток, выделяемых по результатам анализа обучающих препаратов, может пониматься выполнение некоторого статистического критерия, определяющего устойчивость определенных характеристик указанных классов. В качестве такого критерия может использоваться, например, воспроизводимость кластерной структуры популяции клеток на экзаменационной выборке препаратов.

На основании полученных по обучающей выборке препаратов устойчивых классов клеток при проведении анализа препаратов производят классификацию клеток препарата по указанным устойчивым классам и подсчитывают формулу (процентный состав клеток различных типов выборки клеток) препарата. Поскольку указанные классы

клеток не являются общепризнанными, собственно формула препарата не может быть использована в качестве выдаваемой диагностической информации. Поэтому на основании полученной формулы препарата вычисляют характеристики неоднородности состава популяции клеток препарата, которые отражают степень разнообразия клеток препарата. В качестве такой характеристики может использоваться, например, энтропия распределения клеток по классам.

Хотя настоящее изобретение было описано в частном случае анализа препаратов клеток крови, предложенный способ оценки неоднородности популяции клеток может использоваться для получения оценки неоднородности популяции клеток в препаратах других типов, например в препаратах костного мозга, лимфатических узлов и т.д.

Формула изобретения:

1. Способ количественной оценки неоднородности состава популяции клеток цитологического препарата, в котором подсчитывают формулу (процентный состав клеток различных типов) выборки клеток препарата в пространстве фотоморфометрических характеристик и вычисляют характеристику неоднородности состава по формуле выборки клеток, отличающийся тем, что перед проведением анализа препарата на основе количественного анализа распределения клеток обучающей выборки в пространстве фотоморфометрических характеристик выявляют дополнительные классы исследуемых клеток, отражающие статистически устойчивые в смысле статистического критерия группы клеток, необязательно соответствующие общепризнанным типам клеток, и полученные классы клеток используют наряду с общепризнанными классами клеток при указанном подсчете формулы выборки клеток.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что статистически устойчивые группы клеток образуют фиксированное число кластеров в пространстве измеряемых признаков клеток цитологического препарата.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что статистическая устойчивость группы клеток означает воспроизводимость кластерной структуры популяции клеток в пространстве фотоморфометрических характеристик на экзаменационной выборке препаратов.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что характеристикой неоднородности состава популяции является энтропия распределения клеток по указанным типам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mariuzzi G, Mariuzzi L, Mombello A, Santinelli A. Grading and prognosis of tumors // *Compendium on the Computerized Cytology and Histology Laboratory / ed. by Wied G.L, Bartels P.H, Rosenthal D.L, Schenck U. - Chicago. - 1994. - P. 68 - 88.*
2. Castleman K.R, White B.S, Optimizing cervical specimen classifiers // *IEEE Trans. PAMI. - 1980. - Vol. 2. - P. 451 - 457.*
3. Timmers T, Gelsema E.S. A model for the classification of cytological specimens // *Machine Intelligence and Pattern Recognition. - Vol. 3: Pattern Recognition and Artificial Intelligence / Gelsema E.S, Kanal L.N. (editors). - 1988. - North-Holland: Elsevier Science Publishers B.V. - P. 301 - 315.*
4. Патент 4,199,748 США, МКИ G 06 K 9/00, НКИ 340/146.3, 1980. (прототип)
5. Bahr G.F, Bartels P.H, Wied G.L, et al. Automated cytology // *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases / ed. by Koss L.G. - Lippincott, Philadelphia. - 1979. - P. 1123 - 1164.*
6. Wied G, Bahr G, Bartels P. Automatic Analysis of cell images by TICAS // *Automated Cell Identification and Cell Sorting / ed. by Wied G, Bahr G. - 1970. - P. 195 -360.*

RU 2 1 3 2 0 6 0 C 1

RU 2 1 3 2 0 6 0 C 1