

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Наркевич Артём Николаевич

**АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗА**

03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Виноградов Константин Анатольевич

Красноярск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и подходы к его выявлению в Российской Федерации.....	13
1.2. Применение компьютерных, математических технологий и анализ цифровых изображений в медицине.....	18
1.3. Разработка системы автоматизированного анализа изображений.....	23
1.3.1. Предобработка и сегментация цифровых изображений.....	24
1.3.2. Параметризация объектов на изображениях.....	31
1.3.3. Распознавание объектов на изображениях.....	35
1.3.4. Анализ изображений для выявления туберкулеза.....	40
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
2.1. Материалы исследования.....	47
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Этап 1.....	51
2.2.2. Этап 2.....	59
2.2.3. Этап 3.....	63
2.3.4. Этап 4.....	68
ГЛАВА 3 СЕГМЕНТАЦИЯ ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА.....	71
3.1. Применение существующих методов для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.....	71
3.2. Разработка методов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.....	76
3.2.1. Модифицированный алгоритм пороговой бинаризации.....	77

3.2.2. Алгоритм сегментации с использованием математической модели искусственной нейронной сети	85
3.2.3. Алгоритм сегментации с использованием самоорганизующейся карты Кохонена	102
3.2.4. Алгоритм сегментации с использованием вейвлет-преобразования	109
3.3. Сравнение работы алгоритмов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена	121
ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА	125
4.1. Морфометрическая и цветовая характеристика кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена	125
4.2. Отбор признаков объектов для последующего использования при их распознавании.....	136
4.3. Отбор признаков на основе их информативности.....	141
4.4. Сравнение методов отбора признаков для идентификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов	147
ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА.....	153
5.1. Использование логистической регрессии для классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.....	153
5.2. Использование деревьев классификации для распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена	157
5.3. Использование искусственных нейронных сетей для распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена	160

ГЛАВА 6 АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА	170
6.1. Схема работы и требования к аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза	170
6.2. Прототип аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.....	173
6.3. Схема работы и требования к программной части программно-аппаратного комплекса бактериоскопической диагностики туберкулеза	176
6.4. Прототип программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.....	184
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	197
ВЫВОДЫ	208
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	210
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	214
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	256
Приложение А	267
Приложение Б	272

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Процесс диагностики большого числа заболеваний осуществляется с использованием микроскопической техники. Так, микроскопия применяется в диагностике онкологических, эндокринных и инфекционных заболеваний [81, 98, 203]. Одним из заболеваний, при диагностике которого также применяется микроскопическое исследование, является туберкулез легких [92]. Бактериоскопическое исследование, на предмет наличия в мокроте пациентов кислотоустойчивых микобактерий, является практически единственным доступным для общей лечебной сети методом выявления больных туберкулезом бактериовыделителей.

Однако качество бактериоскопической диагностики туберкулеза в клиничко-диагностических лабораториях общей лечебной сети остается не на должном уровне. Это связано, в первую очередь, с довольно длительной и рутинной методикой просмотра микроскопических препаратов, согласно которой необходимо на одном препарате мокроты просмотреть от 20 до 300 полей зрения, при этом у каждого пациента с подозрением на туберкулез необходимо провести данное обследование трехкратно [92]. Во-вторых, с тем, что общая укомплектованность кадрами клиничко-диагностических лабораторий в учреждениях общей лечебной сети, по данным некоторых авторов, составляет 63%, а врачами-бактериологами – чуть более 50% [126]. Это приводит к большому числу ошибок при проведении бактериоскопической диагностики туберкулеза [97] и учреждения общей лечебной сети постепенно перестают осуществлять бактериоскопическую диагностику, что подтверждается тем, что доля больных туберкулезом, выявленных бактериоскопическим методом от впервые выявленных бактериовыделителей в 2014 году составила лишь 0,23% [36].

Использование автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, позволит свести к минимуму перечисленные выше недостатки путем исключения

необходимости в квалифицированном враче при проведении бактериоскопического обследования, исключения человеческого фактора из процесса диагностики и повысить эффективность выявления больных туберкулезом бактериоскопическим методом.

Степень разработанности темы исследования. Вопросами автоматизированной бактериоскопической диагностики посвящено значительное число научных работ [130, 145, 154, 158, 285, 304], авторами которых были предложены алгоритмы сегментации цифровых микроскопических изображений и математические модели распознавания на них объектов.

Как правило, процесс автоматизированного анализа изображений представляет собой несколько этапов: предобработка изображения, его сегментация и идентификация или распознавание объектов, находящихся на изображении [103, 112, 144]. Предобработка изображения заключается в его преобразовании в более удобный для дальнейшего анализа вид, либо в расчете характеристик изображения, с помощью которых осуществляется дальнейший анализ. Основной целью сегментации изображения является исключение тех участков изображения, которые не имеют ценности для дальнейшего анализа. В заключении производится идентификация или распознавание оставшихся после сегментации частей изображения [115, 281].

Однако, применение данных алгоритмов и математических моделей ограничено использованием при люминесцентной окраске мокроты и соответственно люминесцентной микроскопии. В Российской Федерации, как и во многих зарубежных странах [92, 206] для массового бактериоскопического выявления больных туберкулезом применяется окраска мокроты по методу Циля-Нильсена с использованием простой световой микроскопии.

Таким образом, проблема бактериоскопической диагностики туберкулеза в связи с отсутствием алгоритмов и математических моделей, совокупность которых позволила бы сформировать автоматизированную систему анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, определила цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: разработка автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза, осуществляющей анализ цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Задачи исследования.

1. Оценить качество сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с применением известных алгоритмов обработки изображений.

2. Разработать алгоритм сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, для повышения ее качества.

3. Определить перечень параметров, описывающих кислотоустойчивые микобактерии в качестве объектов на цифровых изображениях, и провести их анализ.

4. Построить математическую модель классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

5. Разработать требования к программно-аппаратной системе автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, осуществляющей анализ цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Научная новизна исследования. В результате выполнения диссертационного исследования получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

1. Модифицирован существующий алгоритм пороговой бинаризации для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, учитывающий яркость фона изображения и позволяющий повысить качество сегментации цифровых изображений по сравнению с базовым алгоритмом пороговой бинаризации с используемым в качестве порога средним коэффициентом яркости изображения.

2. Разработаны собственные алгоритмы сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена: алгоритмы сегментации с использованием многослойной искусственной нейронной сети, самоорганизующейся карты Кохонена и вейвлет-преобразования Mexican Hat.

3. Проведено формализованное описание оптических (цветовых) и геометрических (морфометрических) свойств, а также вариаций данных свойств кислотоустойчивых микобактерий, как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

4. Разработан метод оценки информативности параметров для их отбора и последующего применения в классификационных математических моделях. Разработанный метод «пересечений» позволяет получить максимальный результат классификации при наименьшем числе используемых в модели классификации параметров.

5. Построена математическая модель искусственной нейронной сети, которая позволяет классифицировать объекты, выделяемые на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, в качестве кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов.

6. Формализован способ определения значений морфометрических параметров объектов, выделяемых на микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, пригодных для классификации с применением разработанных математических моделей при изменении увеличения и разрешения цифровой съемки изображений.

7. Разработаны требования, предъявляемые к автоматизированной системе бактериоскопической диагностики туберкулеза легких, осуществляемой путем сегментации изображений и распознавании объектов на основе разработанных алгоритмов и математических моделей.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанные и модифицированные алгоритмы сегментации цифровых изображений могут применяться в различных задачах компьютерного распознавания цифровых

изображений, в том числе микроскопических. Метод «пересечений» может быть использован для отбора признаков при решении задач классификации объектов с применением различных математических классификационных моделей, таких как: логистическая регрессия, деревья классификации и дискриминантные уравнения.

Представленное описание морфометрических и цветовых характеристик кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях и методики определения морфометрических параметров объектов, выделяемых при микроскопии с различным увеличением и различным разрешением цифровой съемки изображений, позволяют разрабатывать автоматизированные системы анализа микроскопических изображений сторонними разработчиками без проведения изучения данных объектов. Предложенные в работе методы сегментации изображений, модели распознавания объектов, а также схема и требования к программно-аппаратной системе составляют основу построения интеллектуальной системы автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, основанной на автоматизированном анализе цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение существующих, широко описанных в литературе методов сегментации цифровых изображений позволяет осуществлять сегментацию цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, для выделения объектов на данном типе изображений только при применении алгоритмов пред- и/или постобработки.

2. Применение метода сегментации, основанного на вейвлет-преобразовании Mexican Hat цифрового изображения, позволяет осуществлять исключение с микроскопического изображения мокроты, окрашенного по методу Циля-Нильсена, частей не требующих дальнейшего анализа, и выделение объектов, потенциально являющихся кислотоустойчивыми микобактериями.

3. Разработанный метод «пересечений», по сравнению с методами оценки информативности, позволяет получить лучшее качество классификации объектов при меньшем числе входящих в классификационную модель признаков.

4. Построенная математическая модель искусственной нейронной сети для классификации объектов позволяет осуществлять их распознавание на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

5. Применение программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, соответствующего предъявляемым требованиям, позволяет выполнять бактериоскопическую диагностику туберкулеза с минимальным участием человека, а также повышает эффективность выявления больных туберкулезом бактериоскопическим методом.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность исследования обеспечена корректностью применения современных методик сбора и обработки исходной информации, правильным подбором объектов наблюдения, достаточным объемом исследуемой выборочной совокупности, использованием апробированного математического аппарата, непосредственным участием автора в получении исходных данных и результатов исследования, и подтверждается проверкой, обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях, публикациями результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение. Результаты работы в части схем и прототипов частей программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, а также в части требований к частям данного комплекса внедрены в технологический и производственный процессы ОАО «НПП «Радиосвязь», в части алгоритмов автоматизированной обработки изображений внедрены в производственный процесс разработки телемедицинских систем КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр», в части формализованных характеристик оптических (цветовых) и геометрических (морфометрических) свойств, а также вариаций данных свойств кислотоустойчивых микобактерий, как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, внедрены в работу бактериологической лаборатории КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1». Также результаты

исследования внедрены в учебный процесс кафедр медицинской кибернетики и информатики, микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, а также кафедры высшей и прикладной математики Института математики и фундаментальной информатики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет».

Методология и методы исследования. Для решения указанных задач в работе использованы методы лабораторных исследований, математического и компьютерного моделирования, математической статистики, системного анализа, оценки информативности.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. IV Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 19-21 ноября 2015 г.) – победа в «Конкурсе молодых ученых – 2015» в номинации «Молодой кандидат наук»;

2. IV ежегодной научной конференции, организованной Новосибирским НИИ туберкулеза Минздрава России и посвященной Дню Российской науки (г. Новосибирск, 08 февраля 2016 г.) – победа в конкурсе научных работ в номинации «Оригинальность решения поставленной задачи»;

3. Научно-практической конференции с международным участием «Туберкулёз: инновационные решения – от идеи до практики», посвящённой памяти основателя Сибирской школы фтизиатров, члена-корреспондента РАМН Игоря Григорьевича Урсова (г. Новосибирск, 15-17 июня 2017 г.);

4. VI конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 23-25 октября 2017 г.);

5. VI Ежегодной молодежной научной конференции с международным участием, посвящённой Дню Российской науки «Туберкулез: последние достижения и тенденции» (г. Новосибирск, 09 февраля 2018 г.).

Личный вклад автора. Диссертация является результатом самостоятельной научно-исследовательской работы, выполненной на кафедре медицинской кибернетики и информатики федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по основному плану НИР, номер государственного учета – АААА-А19-119031990021-0. Автором лично выполнен весь объем исследования, обзор отечественной и иностранной литературы по изучаемой проблеме, проведен логический и статистический анализ результатов исследования, разработаны алгоритмы, математические модели и программы для ЭВМ, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 03.01.09 Математическая биология, биоинформатика, пп. 6. Компьютерное распознавание и синтез изображений в биологических и медицинских исследованиях; 8. Математические модели, численные методы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний; 12. Решение задач медицинской диагностики, прогнозирования исходов заболеваний, оценки эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математического аппарата и вычислительных алгоритмов.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 34 работы, в том числе в рецензируемых научных изданиях – 23, свидетельств о регистрации программ для электронно-вычислительных машин (ЭВМ) – 7.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 280 страницах машинописного текста (266 страниц без приложений) и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Иллюстрирована 23 таблицами и 71 рисунком. Библиографический указатель включает 129 отечественных и 247 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данной главе при использовании данных отечественной и зарубежной литературы представлен анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации и подходов к выявлению данного заболевания среди населения, использования компьютерных и математических технологий в медицине, применения изображений в медицинской практике, а также этапов автоматизированного анализа изображений.

1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и подходы к его выявлению в Российской Федерации

По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения, туберкулез является всемирной пандемией [320]. По данным Всемирной организации здравоохранения основная доля случаев туберкулеза выявляется в 22 странах [220, 221, 234].

На текущий момент в некоторых странах эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулеза остается довольно неблагоприятной [232, 233, 352], не смотря на высокие достижения в борьбе с туберкулезом в мире и стабилизацию общемировой эпидемиологической обстановки по данному заболеванию [224]. После почти 20-летнего увеличения эпидемиологических показателей в Российской Федерации с начала 90-х годов начинается резкое ухудшение эпидемиологической обстановки.

Рост эпидемических показателей по литературным данным в регионах России происходил в 2003–2006 годах [26, 107, 108, 123]. В Республике Башкортостан стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом произошла в 2006 году [33], а Омске было отмечено снижение этого показателя только в 2004 г

[72]. В начале XXI века напряженная ситуация по туберкулезу сложилась на Дальнем Востоке и в Калининградской области, заболеваемость в этих регионах была больше заболеваемости по России более чем в 1,5 раза [68].

Несмотря на стабилизацию эпидемической обстановки в Европейской части России, в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах она остается крайне неблагоприятной [61, 78]. Таким образом, в большинстве регионов России, несмотря на снижение эпидемиологических показателей по туберкулезу, обстановка остается весьма неблагоприятной [17, 89, 95, 123]. Требуется совершенствование методов борьбы с данным заболеванием.

Проведение мероприятий по раннему выявлению больных туберкулезом в современной эпидемиологической обстановке является неотъемлемым условием улучшения эпидемической ситуации в регионе и в России в целом [17, 230]. Организация выявления больных туберкулезом является одной из важных задач здравоохранения для предупреждения распространения туберкулезной инфекции, формирования тяжелых форм заболевания, приводящих к летальным исходам [141].

В настоящее время туберкулез органов дыхания выявляется двумя путями: активным или пассивным. Если пациент выявлен при обращении в медицинскую организацию с жалобами, связанными с туберкулезом, то такой путь выявления считается пассивным [143, 222]. Если выявление больного туберкулезом произошло при проведении профилактического осмотра на туберкулез или пациент обратился с жалобами, которые не были связанными с туберкулезным процессом, то есть выявление произошло в результате целенаправленных действий работников здравоохранения без самостоятельного обращения пациента в медицинскую организацию с жалобами на туберкулез, то путь выявления считается активным [79, 184].

Флюорографический и бактериологический методы являются основными методами, с помощью которых осуществляется активный путь выявления туберкулеза [79, 184]. На то, какой из данных методов является основным, то есть каким из данных методов преимущественно должно осуществляться выявление

больных туберкулезом, взгляд у различных авторов расходится [142, 204, 341]. По данным Л.В. Поваляевой и соавт. (2011) стоимость выявления одного случая туберкулеза с применением бактериологических методов в 2–3 раза дешевле, чем при проведении флюорографического обследования, при стоимости одного бактериологического исследования 16,5–17 рублей [20].

При этом, имеются отдельные заключения о том, что при выявлении туберкулеза первоочередное место должен занимать именно бактериологический метод исследования [25, 206, 218], так как при использовании данного метода, возможно, наиболее активно выявлять специфический процесс, чем при флюорографии [40, 51, 185].

Крайне негативно к флюорографическому методу относится Всемирная организация здравоохранения и из-за низкой эффективности и увеличения численности популяции подверженной ионизирующему излучению не рекомендует данный метод выявления туберкулеза даже для развивающихся стран [42, 347].

По данным А.В. Карпова (2000), при проведении флюорографического обследования с целью выявления туберкулеза органов дыхания технический брак встречается в 15-17 % случаев, а пропуск патологии – в 5-8 %. При этом, этих недостатков лишен бактериологический метод выявления больных туберкулезом [48]. Помимо этого, существует еще ряд недостатков, которыми обладает флюорографическое обследование. Так, одним из них является многолетнее отсутствие обследования у одних категорий населения при ежегодном обследовании других категорий [125].

Таким образом, одним из вариантов улучшения сложившейся напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу, является повышения качества бактериоскопической диагностики данного заболевания.

Процесс диагностики значительного числа заболеваний включает использование микроскопической техники. С помощью микроскопа диагностируются онкологические, эндокринные или инфекционные заболевания

[81, 98, 208]. Одним из заболеваний, при диагностике которого применяется микроскопия, является туберкулез легких [9].

Микроскопическое или бактериоскопическое исследование, на предмет наличия в мокроте пациентов кислотоустойчивых микобактерий, является практически единственным доступным для общей лечебной сети методом выявления бактериовыделителей больных туберкулезом [22, 114]. При этом в настоящее время большинство клиничко-диагностических лабораторий, осуществляющих бактериоскопическую диагностику туберкулеза, оснащены необходимым для этого оборудованием [37, 126].

Несмотря на достаточную оснащенность оборудованием для проведения бактериоскопической диагностики туберкулеза качество такой диагностики в клиничко-диагностических лабораториях общей лечебной сети остается не на должном уровне [36, 97, 126]. Это связано в первую очередь с довольно рутинной методикой просмотра микроскопических препаратов, согласно которой необходимо на одном препарате просмотреть большое число полей зрения. Во-вторых, с тем, что общая укомплектованность кадрами клиничко-диагностических лабораторий в учреждениях общей лечебной сети составляет 63%, а врачами-бактериологами – чуть более 50% [126]. Это приводит к тому, что при проведении бактериоскопической диагностики туберкулеза возникает большое число ошибок [97] и учреждения общей лечебной сети постепенно перестают осуществлять бактериоскопическую диагностику. Данный факт подтверждается тем, что в 2014 году доля больных туберкулезом, выявленных бактериоскопическим методом от впервые выявленных бактериовыделителей, составила лишь 0,23% [36].

Однако физическая идентификация и подсчет количества кислотоустойчивых микобактерий с помощью микроскопического исследования является сложным процессом, требующим значительного физического напряжения и умственной концентрации. Чувствительность ручного выявления кислотоустойчивых микобактерий также сильно варьируется в зависимости от квалификации специалиста [162]. Это трудоемкая задача, которая занимает от 15 мин до 3 ч, в зависимости от квалификации специалиста и количества

присутствующих микобактерий, что, в свою очередь, будет зависеть от стадии инфекции [162]. Так как специалист должен потратить довольно продолжительное время на каждый микроскопический препарат, то он может проверить малое число препаратов в день. При этом существующие методы скрининга могут пропускать 33-50% активных случаев, а автоматизация может помочь повысить точность, так как компьютер может обработать больше полей зрения и может выявлять случаи на начальной стадии заболевания [345].

В литературе предложено множество автоматических методов нахождения кислотоустойчивых микобактерий с использованием как обычных, так и флуоресцентных микроскопов. При этом отмечается множество преимуществ автоматизированных методов, таких как снижение напряжения глаз, большая точность, а также возможность хранить данные о пациентах для дальнейшего использования, что позволяет лучше и быстрее принимать решения. Сохраненные записи пациентов также могут быть отправлены через Интернет экспертам, расположенным в другом месте для получения дополнительного экспертного заключения. Таким образом, автоматизированный анализ изображений может облегчить диагностику на месте, повысить чувствительность за счет возможности анализа большого количества областей, чем это обычно делается техническим специалистом, и повысить специфичность за счет жестких и надежных критериев идентификации кислотоустойчивых микобактерий [285].

Таким образом, необходимо совершенствование подходов к проведению бактериоскопической диагностики туберкулеза среди населения. Одним из путей повышения качества бактериоскопической диагностики данного заболевания является автоматизация процесса анализа мазков мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Использование автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, позволит свести к минимуму перечисленные выше недостатки. Во-первых, путем исключения необходимости наличия квалифицированного специалиста при проведении бактериоскопического обследования, во-вторых, путем увеличения скорости проведения данного обследования и, в-третьих, путем

исключения человеческого фактора из процесса бактериоскопической диагностики туберкулеза среди населения.

1.2. Применение компьютерных, математических технологий и анализ цифровых изображений в медицине

Сегодня в медицине, в том числе и во фтизиатрии, все большее распространение получают компьютерные технологии [11, 18, 32, 65, 158, 301], внедрение которых позволяет упростить или ускорить диагностические процессы. Современные компьютерные и математические технологии позволяют осуществлять автоматизированный анализ различных изображений [53, 98, 112]. Это требует, как правило, использование методов и алгоритмов предобработки изображений, их сегментации для выделения объектов и дальнейшего изучения для идентификации или распознавания [103].

С недавнего времени использование математических моделей в медицине получило довольно широкое распространение. Повсеместная компьютеризация приводит к тому, что решение большого числа медицинских задач перекладывается на «плечи» математических моделей и компьютерных технологий [29, 157, 257, 339].

Спектр используемых математических методов охватывает такие модели как дискриминантные уравнения [15, 19, 105, 113], деревья решений [46, 121], линейная и логистическая регрессия [6, 24, 77, 120], а также нейросетевые модели с различным распространением сигнала и имеющие различную структуру [10, 82, 100, 124].

В медицине существенное распространение получили логистическая [178] и линейная регрессии [28, 178]. Так, в качестве примеров использования данных математических моделей могут явиться работы, посвященные прогнозированию стадии артериальной гипертензии при использовании 80 самых разнообразных

параметров [24] или прогнозу среди населения региона исчерпанной заболеваемости [122].

Примеры использования линейной регрессии можно найти в работах, посвященных прогнозированию уровня смертности по социально-экономическим показателям в субъектах России [45] или оценке влияния на показатели заболеваемости в регионе загрязнения питьевой воды [8].

Отличиями логистической и линейной регрессии являются целевые, то есть прогнозируемые, явления. Модели, создаваемые с использованием линейной регрессии, позволяют прогнозировать количественные явления, такие как в приведенном выше примере – уровень смертности в регионе [45]. Модели, создаваемые на основе логистической регрессии, используются, как правило, в качестве классификационной модели, относя набор предикторов к одному из двух или более классов. Такие классы имеют номинальный или категориальный характер, например, стадия артериальной гипертензии [24]. Достаточная простота создания регрессионных моделей и высокая степень верности прогнозов, которая получается с помощью данных моделей, являются их достоинством. Недостатками являются: относительная сложность в описании функционирования самой модели и сложность определения алгоритма принятия решения регрессионной моделью конечному пользователю [178].

Деревья классификации, выполняющие классификацию по различным алгоритмам, являются более сложными моделями [66]. Прогнозирование показателя двигательного развития у больных детским церебральным параличом может служить примером такой модели [118], а также примером могут быть – модель классификации и диагностики офтальмологических заболеваний с помощью различных предикторов [13] или дерева классификации в прогнозировании исходов гепатита А у детей [46]. Представленный в виде блок-схемы принятия решения понятный для конечного пользователя алгоритм является достоинством таких моделей.

Одним из перспективных направлений математического моделирования является создание моделей, основанных на технологии нейронных сетей. В

настоящее время нейросетевые модели получили распространение, как за рубежом, так и в России. В отечественных исследованиях в широком спектре прикладных медицинских задач нейронные сети нашли свое применение. Такими задачами являются, например, оценка активности атеросклеротических процессов у работников нефтеперерабатывающего предприятия, прогнозирование течения раннего послеоперационного периода у больных раком легкого, прогнозирование заболеваемости населения в регионе и многие другие [16, 39, 43, 127, 129]. Отечественными исследователями разработаны эпидемиологические модели туберкулеза, имеющие сложный математический аппарат [1, 76, 353].

Зарубежные исследования в области применения нейронных сетей в медицине разрабатывают нейросетевые модели для различных медицинских задач [286, 303], в том числе для прогнозирования распространения туберкулеза [134, 152] и его диагностики [150, 216, 219].

Кроме математических моделей в здравоохранении и медицинской практике все большее распространение получают компьютерные технологии, фтизиатрия не является исключением [11, 18, 158, 301].

Еще в 90-е годы XX столетия были разработаны одни из первых компьютерных систем для реализации задач здравоохранения. Одним из примеров таких систем является разработанная в 1992 г. в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова система активного выявления туберкулеза на основе компьютерных технологий, которая внедрена в работу Новомосковского городского противотуберкулезного диспансера Тульской области в 1993 г. Система оценивала индивидуальную степень риска развития туберкулеза с применением математического аппарата дискриминантной функции [66].

Внедрение компьютерных технологий позволяет значительно уменьшить время, необходимое для принятия решений, повысить количественные и качественные показатели активного выявления туберкулеза легких среди населения, а также упростить для практического врача использование индивидуального подхода к пациентам [27, 80].

Использование автоматизированного анализа цифровых изображений, на сегодняшний день не является новой задачей [102, 115], но ее применение находит все большее значение для здравоохранения [261, 350, 368]. Особенно быстро происходит развитие такого направления как автоматизированный анализ микроскопических изображений [47, 264]. При этом современные компьютерные и математические технологии позволяют осуществлять автоматизированный анализ микроскопических изображений, что требует, как правило использование методов и алгоритмов предобработки изображений, их сегментации и выделения на изображении объектов и дальнейшего изучения выделенных объектов или их идентификации [5, 117, 316]. Однако, большинство из используемых для этого алгоритмов требуют наличия ручной предобработки изображений или наличия априорных знаний об анализируемом изображении [4, 256], что не позволяет их использовать в практическом здравоохранении ввиду отсутствия специфических знаний и навыков у медицинского персонала.

Таким образом, использование различных математических моделей и компьютерных технологий получило широкое распространение в медицинских исследованиях. Широкий спектр разрабатываемых математических моделей и компьютерных систем требует изучения их достоинств и недостатков, а также возможностей для выбора оптимальной модели с целью совершенствования бактериоскопической диагностики туберкулеза.

Изображения в медицинской практике имеют огромное значение. В настоящее время практически каждый диагностический метод прибегает к визуализации. Ставшие уже классическими такие методы, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и другие методы активно используются в медицинской практике [93]. Помимо классических методов визуализации получают широкое распространение визиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, сонография и т. д. [59, 180, 269].

Микроскопический метод также довольно часто включает в себя процесс визуализации. В своих исследованиях S. A. Naser и соавт. и K. Wouters

использовали систему конфокальной сканирующей лазерной микроскопии в попытке обнаружить микобактерии различных видов [290, 367]. Многими исследователями описывается широкий спектр полезных инструментов визуализации, предназначенных для более эффективного распознавания различных признаков в многослойных тканях или образцах клеток [181, 205, 272, 343, 357, 360, 365], которые позволяют значительно увеличить мощность световой микроскопии.

Компьютерный скрининг с использованием цифровой обработки изображений является распространённой методикой для автоматизированной проверки промышленных продуктов и деталей машин [235]. Однако промышленные детали относительно просты для анализа, поскольку они могут иметь отклонение от постоянного стандарта (например, очень просто обнаружить отсутствие какого-либо компонента на собранной печатной плате). Приложения в биологии, и особенно, в гистологии или микробиологии, встречаются реже из-за большой изменчивости того, что можно считать за «норму», а также из-за огромной изменчивости и потенциальной сложности в различии того, что должно интерпретироваться как «не норма». Тем не менее, эта чрезвычайно сложная проблема при решении отдельных диагностических задач была решена, в частности, в цервикальной цитологии, с использованием нейронной сети или других классификаторов [190, 210].

David A. Barr и коллеги использовали автоматизированный анализ изображений, чтобы выяснить, способствует ли изучение характеристик роста отдельных колоний микобактерий туберкулеза, выделенных из мокроты на твердых средах результатам ранней терапии туберкулеза [327], а Paul J. Tadrous представил алгоритм автоматического скрининга, использующий цифровой анализ изображений, предназначенный для оказания помощи в поиске микобактерий в тканях человека [342].

Многими авторами помимо решения прямых задач связанных с автоматизированным анализом цифровых изображений, осуществляется изучение и разработка сопутствующих такому анализу методов, алгоритмов и

технологических решений. Так, осуществляется изучение и разработка алгоритмов автофокусировки [275], разработка специализированных объективов, которые способствуют повышению качества микроскопии [278].

Alexander G. White и коллеги предложили ряд новых стратегий в своём исследовании, которые были использованы для оценки изображений позитронно-эмиссионной компьютерной томографии яванских макак [149]. Данные животные были инфицированы внутрибронхиально низкими дозами микобактериями туберкулеза. С помощью оценки размера поражения на изображении и поглощения 18-фтордезоксиглюкозы в очагах поражения и лимфатических узлах в изображениях позитронно-эмиссионной томографии описанные методы показывают, что используемая визуализация может предсказать будущее развитие активного и скрытого заболевания, и склонность к реактивации из скрытого состояния инфекции.

В дополнение ко всему вышеописанному, современные информационные и математические технологии позволяют осуществлять автоматизированный анализ различных изображений [53, 98, 112, 267, 316]. Это требует, как правило, использования методов и алгоритмов предобработки изображений, их сегментации для выделения объектов и дальнейшего изучения данных объектов для идентификации или распознавания [4, 103].

Таким образом, на сегодняшний день медицинские изображения имеют высокое значение при решении различных диагностических задач, в том числе и во фтизиатрии. При этом многими исследователями осуществляется разработка алгоритмов и методов, позволяющих автоматизировать процесс анализа цифровых изображений, повысить качество и скорость диагностики.

1.3. Разработка системы автоматизированного анализа изображений

Как правило, процесс автоматизированного анализа изображений представляет собой несколько этапов: предобработка или преобразование изображения, его сегментация, параметризация, находящихся на изображении объектов, отбор информативных признаков и идентификация или распознавание данных объектов [103, 112]. Таким образом, автоматизированный анализ изображений, как правило, является многоэтапным процессом, первым из которых является предобработка или преобразование цифрового изображения [4, 144].

1.3.1. Предобработка и сегментация цифровых изображений

Предварительная обработка изображений имеет большое значение при автоматическом анализе изображений. Она позволяет повысить характеристики изображения, которые отражаются на качестве дальнейшего автоматизированного анализа, или привести изображения к единому стандартному первоначальному виду [49, 277].

Необходимо отметить, что разработка методов предобработки является актуальной задачей в любой сфере, осуществляющей работу с цифровыми изображениями, что позволяет осуществлять заимствование данных методов из одной области в другую [213, 313, 351]. Так, разрабатываются методы коррекции изображений для повышения точности измерений в фотоэлектрических измерительных системах [249] и изображений проекции проекционного оборудования в различных условиях. При решении второй из указанных задач осуществляется коррекция шума на изображении и геометрии проекции, что позволило получить точность проекции менее пикселя [305]. Рядом авторов для коррекции проекционных изображений применяется Фурье-преобразование [167]. Также коррекция изображений применяется при сканировании микро- и нанообъектов, что позволяет скорректировать отклонения положения данных объектов от «идеального» [348].

При отсутствии необходимости дальнейшего автоматизированного анализа изображений могут применять методы их коррекции, основанные на психологическом восприятии цвета человеком и передачей изображений на устройства вывода. Так, исключения неправильного восприятия цвета человеком предложен алгоритм коррекции изображения путем увеличения его контраста, основанный на эффекте цветового контраста, осуществляемого в мозге человека [287], а P.R. Chang (1999) предложен алгоритм для устранения цветовых ошибок из-за несоответствия гаммы, преобразования разрешения и нелинейности между сканером и принтером [179].

Также зачастую методы коррекции применяются для повышения качества анализа изображений, получаемых при метеорологических исследованиях. Так, основанная на локальном анализе качества изображения, применяемом к большому набору изображений с короткой экспозицией, осуществляется коррекция атмосферных изображений, деградированных атмосферной турбулентностью [176]. Также предложены алгоритмы коррекции изображений, получаемых при астрономических наблюдениях [331].

Помимо алгоритмов предобработки изображений, используемых при реализации специфических исследовательских и практических задач, предпринимаются попытки разработки более универсальных алгоритмов, позволяющих корректировать изображения. Так, представлен метод голосования для выполнения коррекции изображения для выравнивания интенсивности, основанный на учете глобального и локальных значениях данной характеристики [252].

Среди медицинских задач широкое распространение получили методы коррекции изображений, получаемых при проведении различного вида топографических исследований. Так, предложен алгоритм коррекции изображений, получаемых при конусно-лучевой компьютерной томографии и исключения артефактов на изображениях, получаемых при магнитно-резонансной томографии, а также повышения точности диффузной оптической томографии [236, 243, 273, 368]. W.M. Tavares с соавт. (2014) предложен метод выпрямления

для коррекции геометрических искажений, возникающих на магнитно-резонансных изображениях, связанных с неоднородностями статического поля, который позволил получить среднее искажение после коррекции лишь около 1 мм [148]. Помимо этого, предложен алгоритм коррекции 3D моделей томографических изображений для более точного измерения необходимых параметров [369] и различные алгоритмы коррекции для изображений, получаемых при применении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [247].

Точки приложения алгоритмов коррекции изображений были найдены и при коррекции изображений, полученных при проведении электроэнцефалографии, для снижения влияния на итоговое изображение магнитного поля головного мозга, вызванное дыханием или движениями тела, и коррекции артефактов [312].

Также методы коррекции применяются при анализе микроскопических изображений [137]. Это особенно выражено при исследованиях с использованием специфических микроскопических техник. Так, разработаны быстрые, простые в применении и экономически эффективные методы коррекции изображений, получаемых при применении трехмерной флуоресцентной микроскопии [306, 307].

Разработан алгоритм коррекции искажений изображений живых клеток при проведении атомно-силовой микроскопии, возникающих при взаимодействии между зондом микроскопа и мембраной [135].

Помимо алгоритмов применяемых для коррекции результатов специализированных видов микроскопии имеются разработки, способствующие повышению качества изображения, получаемых при проведении стандартной световой микроскопии. Так, предложен алгоритм коррекции артефактов на изображениях, связанных с низким уровнем освещения [212], а в работе Р. Ebenezer (2014) предпринята попытка коррекции освещенности с использованием метода поверхностной подгонки, метода множественной регрессии и метода двунаправленного разложения эмпирического режима в изображениях цифровой микроскопии туберкулеза [214]. Полученные ими результаты показывают, что после коррекции освещенности на 26% увеличивается количество видимых бактерий.

Таким образом, применение различных алгоритмов предобработки цифровых изображений получили широкое распространение, в том числе при решении медицинских диагностических задач. Как показывают результаты исследований различных авторов применение таких алгоритмов позволяет повысить качество изображений и соответственно качество дальнейшей их обработки. Необходимо отметить, имеющийся существенный недостаток применения алгоритмов коррекции при практической реализации систем автоматизированного анализа изображений. Данный недостаток связан зачастую с существенными временными затратами на использование данных алгоритмов. Так как при проведении бактериоскопической диагностики туберкулеза основным фактором, помимо качества диагностики, является скорость анализа изображений, то разработка систем автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза требует минимизации применения таких алгоритмов.

Общим для большинства методов обработки цифровых изображений является процесс «сегментации» – разделение четко определенных областей интереса (например, клетки, кластеры клеток, ядра, и др.) от фона [103, 112, 144], то есть исключение тех участков изображения, которые не имеют ценности для дальнейшего анализа [38, 74, 93, 266]. Цифровые изображения могут быть сегментированы большим разнообразием методов [302], которые часто используются в комбинации, но ни один из них не является универсальным [168].

Алгоритмы сегментации цифровых изображений можно разделить на две принципиально отличающиеся друг от друга алгоритмы. Первая группа – алгоритмы имеющие универсальный характер, то есть разрабатываемые и используемые для сегментации различного вида изображений. Вторая группа – специфические, то есть разрабатываемые и используемые для сегментации конкретного вида изображений.

Простейшим методом сегментации цифровых изображений, относящимся к первой группе, является метод пороговой бинаризации, который заключается в выборе порога яркости изображения, при котором все пиксели, имеющие яркость выше данного порога, удаляются с изображения. Причем при реализации

различных задач с применением данного метода порог может быть фиксированным, либо адаптивным, то есть определяться исходя из каких-либо априорных знаний об изображении [336, 338]. Одним из адаптивных методов, широко применяющимся для сегментации медицинских изображений [166, 198, 211, 282], является метод пороговой бинаризации Оцу [299]. Это алгоритм вычисления порога бинаризации для полутонового изображения, который позволяет разделить все пиксели изображения на два класса: пиксели объектов и пиксели фона. Порог рассчитывается с использованием анализа дисперсий яркости пикселей в формируемых классах таким образом, чтобы внутриклассовая дисперсия яркости пикселей была минимальной [299].

Следующей группой «универсальных» методов, применяющихся для сегментации цифровых изображений, является применение операторов для выделения границ. К наиболее часто используемым относятся операторы Робертса [317], Собеля [361], Превитта [183], Робинсона [315] и Кенни [174], а также детектор углов Харриса [238]. Все из приведенных методов основаны на свёртке изображения небольшими фильтрами [47]. Помимо этого, одной из часто используемых функций, по реализации похожей на представленные методы, является функция поиска контуров библиотеки OpenCV [4, 117, 256].

К имеющим характер универсальности также можно отнести FAST-алгоритм (Features from accelerated segment test), основанный, как и детектор углов Харриса, на поиске углов [318].

Рассматривая специфические методы сегментации цифровых изображений необходимо отметить, что практически для каждой задачи сегментации применяются собственные алгоритмы [370]. Так, В. Khooram и соавт. (2018) предлагается алгоритм сегментации магнитно-резонансных изображений мозга, полученных при магнитно-резонансной томографии, который основан на методе пороговой сегментации изображений мозга с использованием алгоритма «биологически инспирированных муравьиных колоний» и текстурных признаков изображения [258]. В другой работе авторами для сегментации цифровых изображений, получаемых при проведении компьютерной и магнитно-резонансной

томографии, предлагается использование математических моделей нейронных сетей [292]. J. Zheng и соавт. (2018) предложен алгоритм сегментации изображений конусно-лучевой компьютерной томографии, который показал наилучшие результаты по сравнению с классическими методами сегментации [132].

Для обработки сигналов различной природы на сегодняшний день часто находят применение вейвлет-преобразование [177, 363], которое позволяет преобразовать сигнал в более удобный вид для дальнейшей обработки. Цифровое изображение представляет собой двумерный сигнал, обработка которого может производиться также с помощью двумерных вейвлет-преобразований [330, 350]. Так, предложен алгоритм сегментации изображений конусно-лучевой компьютерной томографии полученных при исследовании прямой кишки, мочевого пузыря и предстательной железы с применением вейвлетов Хаара [294], а для сегментации изображений магнитно-резонансной томографии мозга применяется алгоритм, основанный на применении вейвлет-преобразования и нечеткой логики [270].

Помимо этого, одним из часто используемых вейвлет-преобразований для сегментации медицинских изображений является вейвлет Mexican Hat («мексиканская шляпа») [253, 265]. Довольно большое число алгоритмов также разработано и для сегментации микроскопических изображений [283, 323, 324, 328].

Таким образом, на сегодняшний день существует довольно большое число «универсальных» алгоритмов, которые могут применяться для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, что требует анализа качества такой сегментации. При этом решение такой специализированной задачи, как сегментация представленного класса цифровых изображений, требует разработки специфических алгоритмов сегментации с применением различных подходов.

Одной из задач возникающей при разработке и применении методов сегментации цифровых изображений является оценка качества сегментации. Для оценки качества сегментации изображений существует довольно существенное

число методов, одну из классификаций которых представил Н. Zhang с соавт. (2008) [371]. Согласно данной классификации все методы можно разделить на 2 класса: субъективные и объективные. Субъективные методы основываются на визуальной оценке качества сегментации. Несмотря на то, что оценка качества сегментации при помощи субъективного метода может отличаться от эксперта к эксперту, данный метод оценки в различных ситуациях остается единственно применимым и в связи с этим широко применяются [63].

Объективные методики в свою очередь можно разделить на системные и непосредственные (прямые) методы. Системные методы оценки качества сегментации основаны на окончательных результатах классификации, полученных по итогам сегментации объектов [372, 375]. Таким образом, чем выше качество окончательного распознавания объектов, тем выше качество сегментации [239, 276].

Непосредственные методы в свою очередь также подразделяются на аналитические и эмпирические. Аналитические методы не учитывают результаты сегментации изображения, а основываются на оценке самого алгоритма и используются крайне редко [63]. Эмпирические методы, напротив, не оценивают алгоритм, а оценивают непосредственный результат сегментации изображений с помощью контролируемого [357, 373] и неконтролируемого подхода [374]. Контролируемый подход заключается в сравнении полученных по итогам сегментации изображений с некоторым имеющимся эталоном. Проблема данного подхода заключается в том, что сформировать приемлемое количество эталонов для сравнения зачастую является довольно проблематичным [63].

Наиболее распространенным подходом к оценке качества сегментации цифровых изображений является неконтролируемый подход, который основан на измерении желаемых характеристик, которые должны иметь объекты на изображении. То есть данный подход не требует наличия эталонной сегментации. Так, в качестве таких методов предложен критерий однородности объектов на изображении и критерий однородности контрастов [262]. Различными авторами

предложены различные критерии, оценивающие форму объектов [140] и различные комплексные критерии [170, 173, 266, 354].

Таким образом, еще одной важной задачей в разработке автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза является оценка качества сегментации, которое позволяют обеспечить разработанные методы. Необходимо также отметить, что широкое разнообразие критериев оценки качества сегментации и различия в методиках оценки позволяет при разработке автоматизированных систем распознавания изображения использовать различные на различных этапах использовать различные подходы.

1.3.2. Параметризация объектов на изображениях

Для распознавания объектов на изображении, оставшихся после его сегментации, с использованием математических моделей необходимо описание данных объектов в виде конкретных измеримых параметров. Так, для анализа цифровых изображений используются габариты, гистограммы плотности объектов, характеристики цветочных каналов, а также другие параметры [34, 35, 70, 91, 106]. Таким образом, для осуществления перехода от сегментации начального цифрового изображения к распознаванию находящихся на нем объектов необходимо определение параметров, с помощью которых данные объекты будут описываться и, которые станут входными параметрами математических моделей или алгоритмов, осуществляющих распознавание [163, 223, 226].

Некоторыми авторами для описания самих изображений или объектов на изображениях применяются довольно большое число параметров, зачастую достигающее десятков и сотен параметров. Так, например, для описания изображения сердца на изображениях, получаемых с помощью магнитно-резонансной томографии использовалось 20 различных параметров [349], а для

анализа интересующих областей на маммограммах применялось более 500 различных признаков [244].

В работах, описывающих процессы распознавания лиц человека, как правило, в качестве признаков рассматриваются расстояния между различными точками, характеризующими различные области лица, и определяемыми автоматически [310], а также углы и отношения между расстояниями [224]. Помимо автоматической маркировки точками изображений может применяться ручная маркировка [151]. Однако, применение ручной маркировки изображения не позволяет полностью автоматизировать процесс анализа цифрового изображения.

Помимо интуитивно простых признаков объектов или изображений могут применяться признаки имеющие довольно сложный математически аппарат. Так, при анализе изображений, получаемых при применении магнитно-резонансной томографии, предложено разложение всего изображения на синусоидальные базисные функции, что описывать широкий спектр объектов небольшим количеством параметров [333]. Также описано применение для параметризации изображений использование дифференциальных уравнений [215].

Довольно часто для описания объектов используются параметры характеризующие края и текстуру объектов. Так, при автоматизированном анализе изображений сетчатки для скрининга заболеваний глаза применяется описание геометрических форм полученных на изображении объектов [255], а для распознавания злокачественных новообразований молочной железы помимо геометрической формы оценивалась симметричность объектов [329]. Для скрининговой диагностики рака слизистой оболочки толстой кишки применен анализ текстуры изучаемых изображений. Использование текстуры позволило достигнуть довольно высоких значений показателей чувствительности, специфичности и точности при классификации изображений, на которых изображена слизистая оболочка со злокачественным новообразованием и норма, составляющих 93,1%, 86,4% 90,2% соответственно [284]. Также текстурные признаки применяются при описании объектов на ультразвуковых изображениях для классификации миомы и аденомиоза матки [189].

Различными авторами для описания объектов на цифровых изображениях предлагается использование не сложных с точки зрения вычислений, а простоизвлекаемых признаков. Так, для количественной оценки микрососудов в опухоли почки использовано описание пикселей в нескольких цветовых схемах – RGB, HSI, L^*a^*b и др. Использование такого описания сосудов позволило получить высокие значения корреляции ($r=0,958$) между числом сосудов полученным путем автоматического и путем ручного подсчета [191]. Помимо этого, предлагается для описания объектов использовать слияние результатов разложения пикселей в различных цветовых моделях [334].

Некоторыми авторами предлагается использование различного вида характеристик для описания объектов. Для поиска микрокальцинатов в молочной железе при проведении рентгенологического исследования предлагается использование 61 признака, характеризующего текстуру, пространственное расположение и спектральное представление объектов [246], а для поиска различных аномалий желудочно-кишечного тракта – текстурных и стандартных цветовых признаков [344].

В работе Y. Zhou с соавт. (2018) описывается больше число стандартных и специализированных цветовых, а также геометрических и текстурных признаков, которые могут использоваться для описания конкретных пикселей изображения, а соответственно объектов, состоящих из пикселей, и цифровых изображений в целом. Так, к стандартным цветовым признакам относятся стандартные значения цветовых каналов, их средние значения и различные соотношения. К специализированным относятся признаки параметров, которые могут быть получены при проведении цифровой съемки с применением специализированного оборудования, например, спутниковые изображения земли или космические изображения. В качестве геометрических параметров представлены попиксельная площадь объектов, длина, ширина и их соотношение, а также другие различные индексы. К текстурным признакам относятся средняя яркость, ее энтропия, корреляция, гомогенность и т.д. [226].

Таким образом, существуют различные виды признаков, которые могут быть использованы для описания объектов на цифровых изображениях. Помимо наличия различных видов существует довольно значительное число признаков, входящих в каждый из имеющихся видов. Такое разнообразие описательных признаков создает существенные затруднения в их выборе для описания объектов при решении конкретных задач по распознаванию или анализу изображений. Необходимо отметить, что на текущий момент какие-либо устоявшиеся алгоритмы или правила выбора параметров для описания объектов на цифровых изображениях отсутствуют. В связи с этим одной из задач при разработке автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза является параметризация объектов, выделяемых на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Как уже было отмечено, одной из проблем распознавания объектов на изображении является их параметризация, то есть описание объектов с помощью различных параметров, которые будут использоваться для последующей идентификации или распознавания [106]. Очень важным для снижения временных затрат является соблюдение баланса между числом таких параметров и их ценностью для идентификации при построении классификационных моделей [356]. В настоящее время существует довольно большое число различных методов, с помощью которых можно оценить ценность параметров для их использования в процессе распознавания объектов [62].

Задача отбора признаков или снижения признакового пространства часто возникает при построении и исследовании различных медицинских прогностических моделей [71, 147, 157, 257]. Уменьшение числа исследуемых признаков направлено на исключение их мультиколлинеарности [69, 102], снижение необходимых вычислительных мощностей [30, 83, 268], экономию затрат, требуемых на медицинские исследования для получения дополнительных сведений о пациенте или объекте [29]. С задачей отбора признаков приходится сталкиваться при создании любых классификационных моделей, в том числе

логистических регрессионных уравнений [31, 69], линейных классификаторов [23] и других математических моделей различных предметных областей [30, 251, 339].

При решении задачи отбора признаков, как правило применяется два подхода. Первый – использование специализированных методов для оценки так называемой информативности признаков, второй – отбор признаков непосредственно при построении классификационных моделей с помощью встроенных в алгоритмы построения моделей методов отбора признаков. В связи с тем, что построение классификационных моделей может приводить к существенным затратам времени, то и отбор признаков с применением второго подхода является как правило довольно затратным по времени.

Использование первого из предложенных подходов наиболее часто реализуется с применением таких методов оценки информативности признаков, как метод накопленных частот, метод Шеннона, Кульбака и Фишера [14, 41, 64, 73, 75, 104, 128, 237, 314]. Так, для отбора более информативных генов применялись методы оценки информативности Фишера и Шеннона [196].

В качестве примера применения второго подхода для отбора признаков можно привести отбор признаков для выявления микрокальцинатов в молочной железе путем построения регрессионной нейронной сети и метода опорных векторов. Так, признаки отобранные путем построения модели с помощью метода опорных векторов позволили получить лучшее качество классификации объектов на изображении, по сравнению с признаками, отобранными путем построения регрессионной нейронной сети [246].

1.3.3. Распознавание объектов на изображениях

Заключительным этапом анализа цифровых изображений, как правило, является идентификация или распознавание оставшихся после сегментации частей изображения с применением отобранных признаков [54, 101, 115, 208]. В основе

распознавания изображений лежит задача классификации, решаемая с использованием различных математических методов [5, 31, 209, 316]. Классификационные задачи подразумевают прогнозирование качественного признака, то есть отнесение к одному из классов.

Так, довольно широкое применение в медицинских исследованиях получили методы логистического регрессионного анализа [6, 24, 77, 120], построения дискриминантных уравнений [15, 19, 105, 113, 362], деревьев классификации [187, 319] и искусственных нейронных сетей [9, 82, 100, 124], которые при решении различных задач могут давать различные результаты.

В качестве одного из довольно часто используемых методов классификации необходимо отметить метод опорных векторов. Так, с помощью данного метода производится классификация миомы и аденомиоза матки по данным ультразвуковых изображений [189].

Логистические регрессионные уравнения используются различными исследователями для решения разнообразных диагностических задач. Так, применение данной модели на основе гистограммы, формы и матрицы яркости изображений предлагается при классификации классов глиом головного мозга [186]. Другими авторами с помощью логистического регрессионного анализа предлагается распознавание атипичных клеток плоского эпителия шейки матки на гистологических изображениях [217], что позволило получить точность классификации 88,98%. Использование логистического регрессионного уравнения также с высокой точностью позволяет классифицировать злокачественные и доброкачественные образования молочной железы, обнаруженные с помощью цифровой маммографии [201] и различные неврологические нарушения на изображениях головного мозга, полученных при магнитно-резонансной томографии [227].

Построение дискриминантных уравнений для распознавания цифровых изображений также получило широкое распространение. Так, предложено с применением дискриминантной функции осуществлять поиск лейкоцитов на микроскопических изображениях препаратов крови [309], диагностику

ревматоидного артрита на изображениях диффузной оптической томографии [202] и классификацию тканей молочной железы на изображениях цифровой маммографии [263]. Также с помощью дискриминантного анализа предпринята попытка классификации поражений шейки матки [254] и изображений глазного дна для «отбраковки» изображений, полученных с качеством недостаточным для анализа с помощью других классификационных методов [160].

Помимо этого, дискриминантный анализ используется для классификации в режиме реального времени электроэнцефалографических изображений, что позволило получить довольно существенное качество распознавания [171]. В работе F. Shi с соавт. (2007) представлена дискриминантная модель многомерной классификации паттернов, основанная на функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики шизофрении с 80% вероятностью [311]. S. Seidenari с соавт. (1999) представили цифровой видеомикроскоп, оснащенный специальной программой для количественной характеристики различных параметров клинически значимых признаков пигментированного поражения кожи. Данная система позволила со 100% чувствительностью 92% специфичностью дифференцировать невусы и меланомы [326].

В качестве примеров применения различных видов деревьев классификации для распознавания изображений можно привести классификацию изображений сердца, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии, для определения риска возникновения аритмий после перенесенного инфаркта миокарда [175], многоклассовую классификацию рентгенологических изображений [260], распознавание атипичных липом [346] и типов нейронов на изображениях цитологических и гистологических препаратов [274].

Несмотря на широкое распространение логистических регрессионных и дискриминантных моделей, а также деревьев классификации, в настоящее время наибольшее распространение для классификации и распознавания цифровых изображений получили нейронные сети [366]. Спектр применения нейронных сетей охватывает практически все области медицины, в которых используются цифровые изображения, от инфекционных заболеваний до онкологии и

травматологии. Например, нейронные сети применяются при распознавании тяжелого острого респираторного синдрома на инфракрасных изображениях [308] или для распознавания рака молочной железы [139, 182].

В работе A. Lorenz с соавт. еще в 1997 году предложены различные структуры классификационных нейронных сетей для дифференцировки участков злокачественных тканей на ультразвуковых изображениях предстательной железы [195]. При сравнении полученных алгоритмов с другими классификационными методами, такими как k-ближайших соседей и классификатором Байеса, нейронные сети показали лучшие результаты классификации. Так, нейронная сеть позволила осуществлять классификацию с 86% точностью, а k-ближайших соседей и Байесовский классификатор лишь с 78% и 79% точностью соответственно.

В работе S.M. Oden (2010) показано применение нейронных сетей для решения двух последовательных задач [295]. Первая задача заключается в дифференцировке раковых или предраковых образований и псориаза, а вторая – дифференцировка изображений, на которых представлена базалиома от изображений, на которых представлен актинический кератоз. При этом, применение нейронной сети для решения первой задачи позволило получить практически 100% точность классификации, а второй – 92%.

Имеются публикации, в которых с применением нейронных сетей путем анализа изображений осуществляется обнаружение различных заболеваний глаз [199]. К примеру, при применении нейронной сети для диагностики глаукомы получена 80% чувствительность классификации изображений и 90% специфичность.

Для диагностики рака молочной железы в части классификации изображений применяются различные методы, но в большинстве экспериментов нейронные сети позволяют получить наиболее точные результаты [241].

Для выявления эритроцитов, инфицированных малярийным плазмодием предложены нейросетевые модели анализа микроскопических изображений мазков препаратов крови, имеющие 85% чувствительность и 81% прогностичность положительного результата. Помимо непосредственного выявления

инфицированных эритроцитов с помощью нейросетевых моделей удается определить вид плазмодия (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*) [156].

Изображения компьютерной томографии и ультразвуковые изображения с применением нейросетевых моделей также позволяют осуществлять ускоренную диагностику заболеваний печени. В работе E.L. Chen с соавт. (1998) представлена нейросетевая система диагностической классификации томографических изображений печени, которая осуществляет автоматический поиск и извлечение границы печени и далее классифицирует заболевания [146]. Другими авторами также предложена нейросетевая модель дифференцировки цирроза и жировой инфильтрации печени [200].

Нейронные сети позволяют осуществлять классификацию радиографических изображений для диагностики и дифференцирования болей в суставах голени [250] и изображения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для классификации пожилых людей, страдающих болезнью Альцгеймера и условно здоровых [293].

G. Carneiro с соавт. (2015) использовал нейронную сеть для диагностики плоскоклеточного рака [364], а другими авторами нейросетевой классификатор применялся для классификации гистологических изображений головного мозга с целью диагностики его опухолей [208, 248].

Необходимо отметить, что в большинстве работ, в которых осуществляется сравнение результатов распознавания изображений с помощью нейронных сетей и других классификационных математических моделей, нейронные сети, как правило позволяют получить лучшие результаты классификации [169, 197, 242, 337]. Так, при сравнении результатов диагностики эозинофильной гранулемы голени, при проведении компьютерного томографического исследования, с помощью искусственной нейронной сети и логистическим регрессионным анализом более точные результаты были получены с применением первой из указанных моделей [172]. В работе J. S. DaPonte с соавт. (1991) также с применением нейронной сети были получены более точные результаты классификации изображений, чем с применением дискриминантной функции

[207]. Однако, нейронные сети не всегда показывают наилучший результат. Так, при диагностике остеопороза применение метода опорных векторов позволило получить более точные результаты классификации, чем нейронные сети [131, 231].

Таким образом, применение различного рода математических классификационных моделей позволяет осуществлять распознавание изображений или объектов, имеющих на данных изображениях. Однако, однозначно осуществить выбор какой-либо определенной модели для решения конкретной классификационной задачи, ввиду разнообразных результатов, не представляется возможным. Для этого необходима реализации различного рода моделей и сравнение результатов их работы.

1.3.4. Анализ изображений для выявления туберкулеза

Помимо использования математических методов для анализа различных медицинских изображений использование данных методов находит свое отражение и при анализе изображений, применяемых для выявления туберкулеза [376]. Так, были предложены алгоритмы сегментации изображений легких, полученных с применением компьютерной томографии [355], а также сегментации с помощью метода k-средних и классификации с применением различных классификаторов изображений плазмонного иммуноферментного анализа для выявления туберкулеза [159].

Одни из первых попыток автоматизированного поиска кислотоустойчивых микобактерий в микроскопических изображениях были предприняты К. Veropoulos с соавт. (1998-1999). В результате проведенных исследований были разработаны алгоритмы поиска кислотоустойчивых микобактерий в микроскопических изображениях мокроты, окрашенной аурамином, получаемые при люминесцентной микроскопии [155, 345, 359]. Для классификации обнаруженных на изображениях объектов использовались искусственные

нейронные сети. Позднее предложены методы сегментации, основанные на нечетких правилах и цветовой корреляции [164, 325].

В последующем М. Forero с соавт. (2006) также была предпринята попытка решения подобной классификационной задачи, что позволило повысить точность распознавания [228]. Также предложена автоматическая идентификация бацилл, где метод сегментации основан на использовании цветowych признаков, а метод классификации основан на эвристических знаниях о наиболее частых формах кислотоустойчивых микобактерий [229].

Для сегментации цифровых микроскопических изображения мокроты К. Veropoulos с соавт. (1999) и М. Forero с соавт. (2006) [155, 228] применяли оператор Кенни, осуществляющий поиск границ объектов, с разложением изображения на составляющие цветовой схемы RGB. Помимо этого, для выделения объектов после сегментации изображения М. Forero с соавт. (2006) применяли морфологические операции такие как наращивание, эрозия, замыкание и размыкание. М. Russel с соавт. экспериментировал с методами сегментации изображения представленных в цветном виде и в оттенках серого. При проведении данных экспериментов было показано лучшее качество сегментации при использовании цветных изображений без их преобразования в оттенки серого [321, 322].

Дополнительно для уменьшения числа анализируемых на дальнейших этапах объектов и исключения объектов, заранее не являющихся кислотоустойчивыми микобактериями, М. Forero с соавт. (2006) осуществляли фильтрацию объектов на основании площади и эксцентриситета. Объекты, площадь и эксцентриситет которых имели слишком малые или большие значения исключались из дальнейшего анализа [228].

В 2007 году В. Lenseigne с соавт. (2007) для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, полученных с помощью конфокальной микроскопии, предложил применение метода опорных векторов [340], заключающиеся в классификации каждого пикселя на изображениях на два класса: пиксели, принадлежащие кислотоустойчивым микобактериям и пиксели иных

объектов. Классификация пикселей осуществлялась на основании 9-мерного вектора признаков, описывающего окрестность пикселя размером 3x3.

Кислотоустойчивые микобактерии имеют палочковидную форму и варьируют по длине от 1 мкм до 10 мкм [164]. Для описания кислотоустойчивых микобактерий в качестве объектов на изображениях M. Forego с соавт. (2006) дополнительно к цветовым характеристикам объектов использовали их моменты, описывающие площадь, форму и ориентацию [228]. R. Santiago-Mozos с соавт. (2014) предложен Байесовский подход к классификации микобактерий [145].

В 2012 году J. Chang с соавт. [158] предложили метод обнаружения кислотоустойчивых микобактерий на изображениях, полученных с помощью CellScope. CellScope – портативный передвижной люминесцентный микроскоп, который может использоваться как альтернатива к стандартным лабораторным микроскопам. Предложенный метод включает три этапа: выделение объектов с помощью Гауссовского размытия и морфологических операций, извлечение геометрических и фотометрических признаков, классификация методом опорных векторов. В последующем сравнение результатов микроскопии с использованием CellScope и стандартной люминесцентной микроскопией показало, что результаты микроскопии не отличались при применении различной микроскопической техники [285].

В 2012 году J. J. Lewis с соавт. предложили полностью автоматическую систему обнаружения кислотоустойчивых микобактерий, известную как «TBDx». [130] Данная система автоматически загружает предметное стекло в люминесцентный микроскоп, автоматически фокусируется для захвата изображений и классифицирует мазок как положительный или отрицательный. Предложенная система также вычисляет количество кислотоустойчивых микобактерий в положительном мазке.

Автоматическая система поддержки принятия решений для обнаружения микобактерий туберкулеза также была предложена E. Priya с соавт. (2013) [304]. Данная система в качестве признаков, используемых для распознавания, использовались гистограммы цветовых характеристик, а также их средние

значения, асимметрия и эксцесс. На текущий момент разработка подобных автоматизированных систем продолжается и предлагаются системы, основанные на совершенно разнообразных методах анализа изображений [154].

Важной особенностью применяемых вышеописанных методов является то, что они могут применяться для распознавания цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной люминесцентными красителями. Одним из преимуществ данной микроскопии является то, что она использует объектив с меньшим увеличением, чем обычная микроскопия, что позволяет исследователю оценить ту же область слайда за меньшее время. Кроме того, данная микроскопия в среднем на 10% чувствительнее обычной [188]. Однако, в России люминесцентная микроскопия для выявления больных туберкулезом в учреждениях общей лечебной сети практически не применяется в связи с тем, что стоимость необходимых для этого реактивов и микроскопического оборудования существенно превышает стоимость таковых при световой микроскопии с окраской по методу Циля-Нильсена.

Для автоматизированного бактериоскопического выявления туберкулеза на основе микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена в литературе, также имеются некоторые решения [138, 288, 298]. Однако, имеющиеся публикации, как правило описывают отдельные этапы анализа изображения. Так, М. G. Costa с соавт. (2008) предложена модификации параметров для описания кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях [162], а Р. Sadaphal с соавт. (2008) предложено применение для сегментации изображений Байесовского метода [245].

Модификация существующих и разработка новых методов сегментации осуществлялась и в последующие периоды [271]. Так, в 2009 году М. Sotaquira с соавт. [332] рассмотрели проблему сегментации с представлением изображений в различных цветовых пространствах, таких как RGB, HSV, YIQ, YCbCr и LAB, и наилучшие результаты получили в цветовом пространстве YCbCr. М.К. Osman с соавт. (2009) предложили метод линейного растяжения для повышения контрастности анализируемых изображений мокроты в цветовых схемах RGB и

HSV [300]. Также данными авторами [296, 297] для распознавания объектов на микроскопических изображениях мокроты предложено использование многослойной нейросетевой модели. Нейросетевые подходы к выявлению кислотоустойчивых микобактерий также описываются и в других работах [34, 133, 194].

Для сегментации микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, также предложено применение комбинации классификаторов [153, 188]. Так, один из классификаторов использовал информацию о цвете и яркости пикселей, а второй – о форме. Однако одним из недостатков данного подхода является невозможность обнаружения перекрывающихся кислотоустойчивых микобактерий.

В 2010 году Y. Zhai с соавт. предложен комбинированный подход автоматической фокусировки и автоматических методов сегментации изображений. Для автоматической фокусировки использовали подвижную платформу, которая изменяет положение в горизонтальной плоскости и по вертикальной оси с помощью шаговых двигателей, а сегментация изображений заключалась в обработке изображения в цветовых схемах HSV и Lab [161].

R. Nayak с соавт. (2010) предложен алгоритм, состоящий из двух этапов: предварительная обработки, использующая цветовую информацию для сегментирования изображения в цветовой схеме HSI с использованием расстояния Махаланобиса, и классификация объектов на основе их площади. Основным недостатком этого метода также является то, что он не может быть использован при классификации перекрывающихся кислотоустойчивых микобактерий [291]. В работе R. Rulaningtyas с соавт. (2012) использовалась наивная байесовская цветовая сегментация для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий [192].

Сравнительно недавно был предложен метод сегментации изображений и классификации объектов на основе метода Random Forest. Причем применение данного метода позволило получить большую производительность, чем нейросетевая модель и метод опорных векторов [165].

Для распознавания объектов с целью поиска кислотоустойчивых микобактерий, на изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, в литературе описано применение метода опорных векторов, Байесовских классификаторов, k ближайших соседей, нейронных сетей и т. д. [136, 245].

Таким образом, на текущий момент опубликовано большое число работ, описывающих методы, алгоритмы и автоматизированные системы, которые могут быть использованы для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза. При этом большинство готовых к применению в практике систем основаны на применении люминесцентной микроскопии, которая на текущий момент не получила широкого применения для выявления больных туберкулезом в учреждениях общей лечебной сети. К недостаткам существующих подходов, предложенных для анализа изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является неспособность распознавать соприкасающиеся или перекрывающиеся кислотоустойчивые микобактерии, а также отсутствие работ, представляющих полный цикл обработки изображения с момента его получения до распознавания объектов.

Практически единственной из существующих работ, в которых рассмотрен процесс распознавания микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, опубликована R. Khutlang в 2009 году [259]. В данной работе предложены алгоритмы и методы сегментации, извлечения признаков объектов и их классификация. Однако, согласно результатам, полученным R. Khutlang для полного анализа одного изображения с применением предложенных алгоритмов и методов, затрачивается 53,39 секунды, что составляет довольно существенные временные затраты и не позволяет применять данные алгоритмы и методики в практическом здравоохранении.

Резюмируя результаты проведенного литературного обзора можно отметить, что существующая эпидемиологическая обстановка по туберкулезу, кадровое состояние лабораторной службы и качество бактериоскопической диагностики туберкулеза требует совершенствования подходов к проведению бактериоскопической диагностики туберкулеза среди населения путем

автоматизации процесса анализа мазков мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Существующий опыт применения компьютерных, математических технологий и технологий анализа медицинских изображений показывает, что данные технологии позволяют существенно повысить качество и скорость оказания медицинской помощи. На текущий момент существует значительное число алгоритмов и методов автоматического анализа медицинских изображений, но каждая медицинская задача по анализу медицинских изображений требует индивидуального подхода. При этом существует большое число решений, которые могут быть использованы для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, но их применение в силу различных недостатков на сегодняшний день не представляется возможным.

Таким образом, необходима разработка системы автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза на основе анализа цифровых микроскопических изображений мокроты. При этом данная система должна нивелировать недостатки уже существующих решений, таких как возможность использования лишь при применении люминесцентной микроскопии и существенные временные затраты на проведение анализа одного изображения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось путем реализации 4 этапов.

На первом этапе осуществлялся анализ возможности применения существующих алгоритмов для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. После проведения данного анализа производилась модификация одного из алгоритмов, а также разработка собственных алгоритмов сегментации, после чего осуществлялось сравнение результатов применения описанных выше алгоритмов.

На данном этапе исследования в качестве материала исследования использовалась 1000 цифровых изображений, полученных при микроскопии мазков мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Мазки изготавливались из мокроты пациентов больных туберкулезом легких и не имеющих туберкулеза лиц.

Метод простой световой микроскопии с окраской мокроты по методу Циля-Нильсена наряду с посевом мокроты на питательные среды и люминесцентной микроскопией является одним из методов микробиологической диагностики туберкулеза [55, 56] и несмотря на то, что пациенты, выявленные при наличии бактериовыделения, как правило, имеют более тяжелую клинико-рентгенологическую картину специфического процесса [57, 58], данный метод остается наиболее распространенным в учреждениях общей лечебной сети. Обработка мокроты методом Циля-Нильсена подразумевает обработку мокроты карболовым фуксином с дальнейшим обесцвечиванием 5% раствором серной кислоты или 3% солянокислым спиртом и докрасиванием 0,25% раствором метиленового синего [92]. Такой метод окрашивает кислотоустойчивые микобактерии в цвета красного оттенка, а иные элементы, имеющиеся в мокроте, в цвета синего оттенка.

Микроскопия производилась с помощью тринокулярного микроскопа Микромед 1 вар. 3-20 при увеличении 10×60 с установленной цифровой камерой TourCam UCМOS01300KPA с разрешением 0,3 мегапикселя (MP). Каждое изображение имело разрешение 572×422 пикселей.

Несмотря на то, что методом Циля-Нильсена кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в цвета красного оттенка, а иные элементы мокроты в цвета синего оттенка, данная информация не позволяет осуществлять сегментацию изображения только лишь выделяя красные участки изображения. Это обусловлено тем, что красный цвет в системах компьютерного зрения имеет довольно широкие и неоднозначные границы. Каждое изображение просмотрено вручную на наличие кислотоустойчивых микобактерий с подсчетом их количества.

Анализ времени выполнения алгоритмов на данном этапе осуществлялся на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор Intel® Core™ i5-3330S 2,70 GHz, оперативная память 4,00 ГБ, 32-разрядная операционная система Microsoft Windows 7 Корпоративная Service Pack 1.

На втором этапе осуществлялось изучение параметров объектов, выделенных с помощью одного из разработанных на предыдущем этапе алгоритмов сегментации. На данном этапе также осуществлялся отбор признаков для дальнейшей классификации объектов с применением методов оценки информативности и разработанного метода «пересечений».

Материалом на данном этапе исследования явились 343 687 объекта. Среди выделенных объектов 6 708 объектов являлись кислотоустойчивыми микобактериями, а 336 979 объектов – иными объектами (артефакты, скопления мокроты, части клеток и т.д.).

Изучение объектов производилось по 240 цветовым и морфометрическим признакам. Данные признаки разделены на 3 группы, которые подразделяется на подгруппы. Для анализа использована следующая классификация признаков:

1. Основные морфометрические признаки объектов:
 - а) попиксельная площадь объектов (в пикселях);
 - б) размер объектов по оси X (в пикселях);

- в) размер объектов по оси Y (в пикселях).
2. Радиальные размеры объектов и их соотношения:
- а) размеры от центра объекта до его края (всего 72 параметра);
 - б) соотношения противоположных размеров от центра объекта до его края (всего 36 параметров);
 - в) соотношения перпендикулярных размеров от центра объекта до его края (всего 72 параметра);
 - г) соотношения перпендикулярных размеров от одного края объекта до его противоположного края (всего 36 параметров).
3. Цветовые признаки объектов:
- а) характеристики цвета объектов в цветовой схеме RGB (всего 9 параметров);
 - б) характеристики цвета объектов в цветовой схеме HSV (всего 9 параметров);
 - в) характеристики цвета объектов в оттенках серого (всего 3 параметра).

Основные морфометрические признаки объектов, радиальные размеры объектов и их соотношения измерялись в пикселях. Измерение цветовых признаков осуществлялось в безразмерных единицах, однако интервал возможных значений отличался в зависимости от цветовой схемы. Так, цвета объектов в цветовой схеме RGB и в оттенках серого измерялись в интервале от 0 до 255; параметры, отражающие составляющее H в цветовой схеме HSV, измерялись в интервале от 0 до 359, а параметры, характеризующие составляющие S и V, измерялись в интервале от 0 до 100.

Проанализированы диапазоны, в которых изменялись параметры у объектов кислотоустойчивых микобактерий, по всем 240 параметрам.

На третьем этапе исследования осуществлялось построение моделей классификации объектов на два класса: кислотоустойчивые микобактерии и иные объекты.

На данном этапе исследования использовались объекты, параметры которых входили в диапазон значений у объектов кислотоустойчивых микобактерий, а объекты, параметры которых выходили за данный диапазон, то есть те объекты, которые могли быть отнесены к классу иных объектов без применения моделей классификации, исключались из множества используемых далее объектов.

Таким образом, для разработки классификационных моделей использовались данные о 177 393 объектах по 235 признакам, изученным на втором этапе исследования. Таким образом, входными данными для разрабатываемых классификационных моделей сети являлись 235 морфометрических признака, а выходными – класс объекта (кислотоустойчивые микобактерии или иные объекты). Часть измеряемых признаков не использовалась ввиду того, что у всех анализируемых объектов, 5 признаков были константами, то есть имели одно и то же значение.

Для уравнивания априорной вероятности и важности объектов обоих классов при построении моделей классификации производилось случайное размножение объектов, являющихся кислотоустойчивыми микобактериями, что является одним из стандартных подходов ресемплинга для построения классификационных моделей при существенно различающихся объемах классов [239, 280]. Таким образом, построение моделей осуществлялось на данных о 341 370 объектах: 170 685 – случайных образом размноженных из 6 708 кислотоустойчивых микобактерий и 170 685 – иных объектов.

На заключительном четвертом этапе исследования осуществлялась разработка схемы работы и требования к программно-аппаратной системе, автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, а также разработка прототипов аппаратной и программной частей системы. На данном этапе исследования материалом служили нормативные требования к процессу бактериоскопической диагностики туберкулеза, установленные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», в том числе установленные в приложении 10 «Инструкция по

унифицированным методам микроскопических исследований для выявления кислотоустойчивых микобактерий в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [92], регламентирующим на текущий момент деятельность клинико-диагностических лабораторий учреждений общей лечебной сети по выявлению туберкулеза, а также возможности разработанных на предыдущем этапе алгоритмов и математических моделей.

Тестирование прототипа программной части программно-аппаратной системы осуществлялось на 10 459 цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, полученных с использованием 80 микроскопических препаратов мокроты пациентов с подозрением на туберкулез легких. Из 80 микроскопических препаратов при проведении простой световой микроскопии в 40 препаратах было установлено наличие кислотоустойчивых микобактерий, в 40 препаратах – наличие кислотоустойчивых микобактерий не установлено.

2.2. Методы исследования

На каждом из четырех этапов исследования также использовались различные методы.

2.2.1. Этап 1

На первом этапе исследования при анализе возможностей существующих методов для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена применялись следующие алгоритмы сегментации:

1. пороговая бинаризация со средним коэффициентом яркости в качестве порога [103];

2. метод бинаризации Оцу [299];
3. детектор границ Робертса [317];
4. детектор границ Собеля [361];
5. детектор границ Превитта [183];
6. детектор границ Робинсона [315];
7. детектор границ Кенни [174];
8. детектор углов Харриса [236];
9. Features from Accelerated Segment Test (FAST-алгоритм) [318];
10. функция поиска контуров библиотеки OpenCV [4, 117, 256].

Все алгоритмы были реализованы в среде Matlab, ImageJ или в собственных программах для ЭВМ, разработанных на языке программирования Object Pascal. На данном этапе осуществлялась визуальная оценка качества сегментации изображений.

Для разработки собственных алгоритмов сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена использовался математически аппарат искусственной нейронной сети, самоорганизующейся карты Кохонена и вейвлет-преобразования Mexican Hat (Мексиканская шляпа). Для этого использовались цветовые модели RGB и HSV. Исходя из значений цвета каждого пикселя каждого анализируемого изображения рассчитывались следующие параметры пикселей: значение красного цвета пикселя согласно цветовой модели RGB (R), значение зеленого цвета пикселя согласно цветовой модели RGB (G), значение синего цвета пикселя согласно цветовой модели RGB (B), значение коэффициента яркости пикселя (Y), значение оттенка пикселя согласно цветовой модели HSV (H), значение насыщенности цвета пикселя согласно цветовой модели HSV (S), значение яркости пикселя согласно цветовой модели HSV (V).

Определение значений R, G и B осуществлялось стандартными средствами операционной системы. Определение значения предлагаемого коэффициента яркости (Y) осуществлялось на основе формулы яркости системы NTSC (National Television System Committee) [90, 103]:

$$Y = 0,299 * R + 0,587 * G + 0,114 * B, \quad (1)$$

где, Y – значение коэффициента яркости пикселя, R , G , B – значения, соответствующих составляющих цвета пикселя.

Определение значений H , S и V осуществлялось по следующему алгоритму [144]:

1. Из трех значений пикселя R , G и B определялось максимальное значение (Max).
2. Из трех значений пикселя R , G и B определялось минимальное значение (Min).
3. Значение H рассчитывалось согласно следующей формуле:

$$H = \begin{cases} 0, \text{ если } max = min \\ 60 * \frac{G-B}{max-min} + 0, \text{ если } max = R \text{ и } G \geq B \\ 60 * \frac{G-B}{max-min} + 360, \text{ если } max = R \text{ и } G < B \\ 60 * \frac{B-R}{max-min} + 120, \text{ если } max = G \\ 60 * \frac{R-G}{max-min} + 240, \text{ если } max = B \end{cases}. \quad (2)$$

4. Значение S :

$$S = \begin{cases} 0, \text{ если } max = 0 \\ 1 - \frac{min}{max}, \text{ если } max \neq 0 \end{cases}. \quad (3)$$

5. Значение V :

$$V = max. \quad (4)$$

Построение искусственной нейронной сети для сегментации цифровых изображений производилось с использованием статистического пакета StatSoft Statistica v.6 путем нескольких итераций обучения методом обратного распространения ошибки.

Метод сегментации основанный на самоорганизующейся карте Кохонена [60], реализован на графическом процессоре по технологии CUDA [12] и обучен на фрагментах изображений размером 10×10 пикселей, вырезанных из микроскопических снимков, полученных на первом этапе исследования.

Для формирования набора обучающих фрагментов изображений выполнялся проход окном размером 10x10 пикселей с шагом 5 пикселей по 30 микроскопическим снимкам мокроты. Таким образом, было получено 4 596 480 обучающих образцов. Так как кислотоустойчивые микобактерии на снимках имеют малый размер и занимают малую долю площади относительно площади фона, то при описанном выше подходе создания обучающих образцов фрагменты микобактерий встречаются редко. Для увеличения доли обучающих образцов, содержащих фрагменты микобактерий, на всех снимках в ручном режиме были выделены и вырезаны 1 649 изображений, содержащих только 1 кислотоустойчивую микобактерию. Полученные 1 649 изображений вращались на 90°, 180° и 270°, тем самым было увеличено количество изображений, содержащих микобактерии, до 6 596. По каждому из 6 596 изображений, содержащих кислотоустойчивые микобактерии, выполнялся проход окном размером 10x10 пикселей с шагом 1 пиксель. Таким способом было получено дополнительно 3 718 472 обучающих образцов, на большинстве которых содержатся фрагменты микобактерий. Всего набор обучающих фрагментов состоял из 8 314 952 образцов.

Обучение самоорганизующейся карты Кохонена и сегментация микроскопических изображений выполнялись на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор Intel® Core™ i5-7500 3,40 GHz, оперативная память 16 ГБ, видеокарта GeForce GTX 1050Ti, твердотельный накопитель Intel 545s объемом 256Гб, 64-разрядная операционная система Ubuntu Server 17.10.

Для автоматизированной сегментации изображений также использовалось следующее двумерное вейвлет-преобразование (Mexican Hat Wavelet):

$$\varphi(x, y) = \frac{1}{\pi\sigma^2} * \left(1 - \frac{1}{2} * \frac{x^2+y^2}{\sigma^2}\right) * e^{-\frac{1}{2} * \frac{x^2+y^2}{\sigma^2}}, \quad (5)$$

где x – координата пикселя по оси X , y – координата пикселя по оси Y , $\varphi(x, y)$ – значение цвета преобразованного пикселя с координатами x и y , π – число Пи ($\approx 3,142\dots$), e – число Эйлера ($\approx 2,718\dots$), σ – стандартное отклонение.

Как видно из представленной формулы вейвлет-преобразования пикселей, единственным параметром, который может изменяться в зависимости от задачи применения данного преобразования, является параметр σ . На этапе сравнения различных алгоритмов сегментации цифровых изображений использовано эмпирически подобранное значение 3,05.

В последующем осуществлялся подбор оптимального значения параметра σ . Для чего произведено преобразование всех изображений вейвлетом Mexican Hat с использованием различных значений σ в диапазоне от 2,0 до 4,0 с шагом 0,01. Для оценки оптимальности подбора значения параметра σ использовались: среднее число объектов, выделенных на изображениях после преобразования, доля пропущенных кислотоустойчивых микобактерий на изображениях от имеющихся на них кислотоустойчивых микобактерий и следующие критерии оценки качества сегментации изображений [63]:

1. Критерий однородности, который основан на вычислении дисперсии величины соответствующего признака изображения, используемого для сегментации. Данный критерий рассчитывался для признаков R, G, B пикселей в цветовой схеме RGB; H, S, V – в цветовой схеме HSV и коэффициента яркости (Y) пикселя. Значение критерия измеряется в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе к 1, тем выше качество сегментации изображения [262]. Общая формула расчета критерия однородности для изучаемых признаков:

$$U = 1 - \sum_{i=1}^n (w_i * \sigma_i^2) / N, \quad (6)$$

где n – количество объектов на изображении, w_i – вес объекта, определяемый как отношение площади объекта i к площади изображения, σ_i^2 – дисперсия отдельно взятого цветового признака (R, G, B, H, S, V или Y) у объекта i , N – нормировочный множитель, определяемый по формуле:

$$N = \sigma_{max}^2 * \sum_{i=1}^n w_i, \quad (7)$$

где σ_{max}^2 – максимальная дисперсия отдельно взятого цветового признака (R, G, B, H, S, V или Y) среди всех объектов изображения, n – количество объектов на изображении, w_i – вес объекта, определяемый как отношение площади объекта i к площади изображения.

2. Комплексный критерий F , учитывающий, как однородность объектов, так и их количество. Минимальное значение данного критерия 0, а максимальное значение не ограничено. Чем меньше значение критерия, тем выше качество сегментации изображения [266]. Формула расчета критерия F для изучаемых признаков:

$$F = \frac{1}{1000 * N} * \sqrt{n} * \sum_{i=1}^n \frac{e_i^2}{\sqrt{A_i}}, \quad (8)$$

где N – площадь изображения, n – количество объектов на изображении, A_i – площадь объекта i , e_i – величина, характеризующая степень однородности объекта i , рассчитываемая по формуле:

$$e_i = \sum_{j=1}^{A_i} \sqrt{\sum_{k=1}^K (x_j^k - \text{mean}(x)^k)^2}, \quad (9)$$

где K – размерность вектора признаков, которые учитываются при расчете критерия (R, G, B, H, S, V, Y)=7, x_j^k – значение компоненты k вектора K пикселя j объекта i , $\text{mean}(x)^k$ – среднее значение компоненты k вектора K пикселей объекта i .

3. Комплексный критерий F' – модифицированный критерий F с включением «штрафа» за большое количество мелких областей. Диапазон изменений значения критерия и его интерпретация не отличаются от критерия F [170]. Формула расчета критерия F' для изучаемых признаков:

$$F' = \frac{1}{1000 * N} * \sqrt{\sum_{A=1}^{\text{max}} (R(A))^{1+1/A}} * \sum_{i=1}^n \frac{e_i^2}{\sqrt{A_i}}, \quad (10)$$

где max – максимальная площадь объекта на изображении, $R(A)$ – количество объектов, имеющих площадь A .

4. Комплексный критерий Q . Диапазон изменений значения критерия и его интерпретация не отличаются от критерия F и F' [170]. Формула расчета критерия Q для изучаемых признаков:

$$Q = \frac{1}{10000 * N} * \sqrt{R} * \sum_{i=1}^n * \left(\frac{e_i^2}{1 + \log A_i} + \left(\frac{R(A_i)}{A_i} \right)^2 \right), \quad (11)$$

Критерии оценки качества сегментации изображения рассчитывались для каждого изображения после его преобразования, после чего определялось среднее

значение критериев для всего набора изображений преобразованных вейвлетом Mexican Hat с определенным параметром σ . Оптимальными значениями параметра σ считались значения, при которых получаемые изображения имели наименьшее среднее число объектов после преобразования, наименьшую долю пропущенных кислотоустойчивых микобактерий на всех изображениях от имеющихся на них кислотоустойчивых микобактерий, наибольшее среднее значение критерия однородности для анализируемых цветовых признаков и наименьшие средние значения критериев F , F' и Q .

Для реализации данного этапа разметка (определение кислотоустойчивых микобактерий на изображениях) цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, осуществлялась с использованием программы (рисунок 1) «Разметка цифровых микроскопических изображений мокроты» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2018664451 от 16.11.2018 г.). Данная программа позволяет выделять местонахождение кислотоустойчивых микобактерий на цифровых микроскопических изображениях и сохранять фрагменты, содержащие данные объекты в базу данных. В представленном на рисунке 1 блоке «Открытое изображение» отмечено две кислотоустойчивые микобактерии, координаты которых приведены в блоке «Список отмеченных объектов». Для более качественной визуальной оценки выделяемых объектов предусмотрено увеличение выбранного фрагмента изображения с различной кратностью (от двукратного до шестикратного увеличения). После разметки всех изображений предусматривается сохранение информации о всех выделенных объектах в единую базу данных.

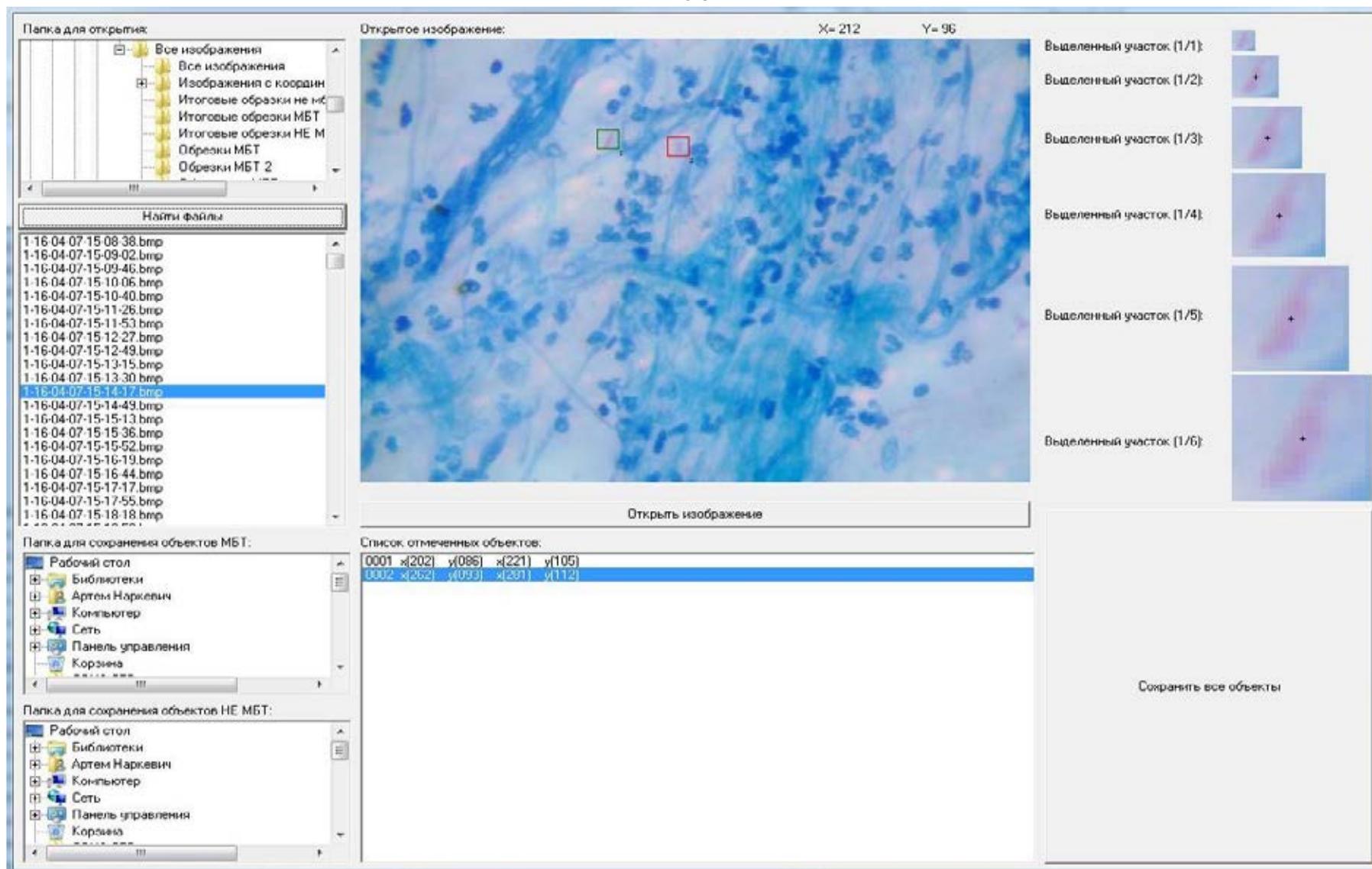


Рисунок 1 – Окно программы «Разметка цифровых микроскопических изображений мокроты»

2.2.2. Этап 2

На втором этапе исследования осуществлялся анализ параметров кислотоустойчивых микобактерий, совершалась оценка информативности данных признаков, а также производилась разработка метода «пересечений» для отбора признаков для моделей классификации.

Проверка на нормальность распределения всех параметров осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все количественные признаки объектов имели распределение, отличающееся от нормального распределения признаков.

Описание объектов производилось по всем 240 цветовым и морфометрическим признакам. К цветовым признакам относились составляющие R, G, B, H, S, V цветовых схем RGB и HSV, а также значения коэффициента яркости (Y) пикселей объектов, что связано с довольно частым использованием для анализа цифровых изображений их представления в оттенках серого, а не в цветном виде.

Для описания цветовых характеристик объектов рассчитывались: среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (σ), коэффициент вариации (V), максимальное (Max) и минимальное (Min) значения, размах вариации (R), коэффициент осцилляции (V_R), медиана (Me), первый (Q_1) и третий (Q_3) квартили, межквартильный размах (R_Q) и коэффициент относительной квартильной вариации (V_Q).

Для морфометрических характеристик объектов рассчитывались: среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение и максимальное значение размера по всем объектам.

Далее производилась оценка информативности признаков объектов с целью их дальнейшего отбора для классификации объектов [116]. Задачу отбора признаков можно сформулировать следующим образом. Пусть задана выборка A , характеризующая некоторый класс объектов через множество признаков $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. Для всякого объекта $a \in A$ известно его признаковое описание $\{x_1(a), x_2(a), \dots, x_n(a)\}$ – n -мерный вектор, i -я координата которого равна значению i -го

признака. Совокупность признаковых описаний всех объектов из A представлено матрицей размера $|A| \times n$, где $|A|$ – число объектов, включенных в класс A . Пусть $I(Z)$ – некоторая мера информативности подмножества признаков $Z \subseteq X$, определенная относительно A . Требуется среди всех 2^n различных подмножеств множества X выбрать подмножество $Z^* \subseteq X$ с максимальной мерой информативности.

Оценка информативности признаков изучаемых объектов осуществлялась с помощью методов накопленных частот, Шеннона, Кульбака, Фишера и ранговый метод [14, 41, 50, 64, 75, 104, 128].

Информативность по методу накопленных частот определялась с помощью следующей формулы:

$$I(x) = \max_{j=0, \dots, n} \{|M_{1,j} - M_{2,j}|\} \quad , \quad (12)$$

где $M_{1,j}$ – накопленная частота для j -того интервала в классе кислотоустойчивых микобактерий, $M_{2,j}$ – накопленная частота для j -того интервала в классе иных объектов, n – число интервалов.

Информативность по методу Шеннона определялась с помощью следующей формулы:

$$I(x_i) = 1 + \sum_{i=1}^n (P_i \sum_{k=1}^K P_{i,k} * \log_k P_{i,k}), \quad (13)$$

где $I(x_i)$ – информативность признака x_i , n – количество интервалов признака, P_i – вероятность i интервала признака, K – количество классов признака (равно 2 – класс кислотоустойчивых микобактерий и класс иных объектов), $P_{i,k}$ – вероятность появления i интервала признака в k классе.

Вероятность i интервала признака (P_i), рассчитывалась по формуле:

$$P_i = \frac{\sum_{k=1}^K m_{i,k}}{N}, \quad (14)$$

где $m_{i,k}$ – частота появления i интервала в k классе, K – количество классов признака, N – общее число объектов.

Вероятность появления i интервала признака в k классе ($P_{i,k}$) рассчитывалась по формуле:

$$P_{i,k} = \frac{m_{i,k}}{\sum_{k=1}^K m_{i,k}}, \quad (15)$$

где $m_{i,k}$ – частота появления i интервала в k классе, K – количество классов признака.

Информативность по методу Кульбака определялась с помощью следующей формулы:

$$I(x_i) = \sum_{i=1}^n [P_{i1} - P_{i2}] * \log_2 \frac{P_{i1}}{P_{i2}}, \quad (16)$$

где $I(x_i)$ – информативность признака x_i , n – количество интервалов признака, P_{i1} – вероятность появления i интервала признака в первом классе (в классе объектов кислотоустойчивых микобактерий), P_{i2} – вероятность появления i интервала признака во втором классе (классе иных объектов).

Вероятность появления i интервала признака в первом классе (P_{i1}) рассчитывалась по формуле:

$$P_{i1} = \frac{m_{i1}}{\sum_{k=1}^G m_{i1}}, \quad (17)$$

где m_{i1} – частота появления i интервала в первом классе (классе объектов кислотоустойчивых микобактерий).

Вероятность появления i интервала признака во втором классе (P_{i2}) рассчитывалась по формуле:

$$P_{i2} = \frac{m_{i2}}{\sum_{k=1}^G m_{i2}}, \quad (18)$$

где m_{i2} – частота появления i интервала во втором классе (классе иных объектов).

Количество интервалов признаков рассчитывалось с использованием формулы Стерджеса [335]:

$$n = 1 + [\log_2 N], \quad (19)$$

где n – количество интервалов признака, N – общее число объектов.

Информативность по методу Фишера по аналогии с классическим критерием Стьюдента определялась с помощью следующей формулы:

$$I(x_i) = \frac{(m_{i,1} - m_{i,2})^2}{\sigma_{i,1}^2 + \sigma_{i,2}^2}, \quad (20)$$

где $m_{1,i}$ – среднее арифметическое i -того признака у объектов класса кислотоустойчивых микобактерий, $m_{2,i}$ – среднее арифметическое i -того признака у объектов класса иных объектов, $\sigma_{1,i}$ – стандартное отклонение i -того признака у объектов класса кислотоустойчивых микобактерий, $\sigma_{2,i}$ – стандартное отклонение i -того признака у объектов класса иных объектов.

Информативность по методу рангов по аналогии с критерием Манна-Уитни определялась с помощью следующей формулы:

$$I(x_i) = n_{i,1} * n_{i,2} + \frac{n_{i,x} * (n_{i,x} + 1)}{2} - T_{i,x}, \quad (21)$$

где $T_{i,x}$ – наибольшая сумма рангов i -того признака из суммы рангов данного признака в классе кислотоустойчивых микобактерий и классе иных объектов, $n_{i,x}$ – число объектов в классе с наибольшей суммой рангов, $n_{i,1}$ – число объектов в классе кислотоустойчивых микобактерий, $n_{i,2}$ – число объектов в классе иных объектов.

После определения информативности всех признаков формировался упорядоченный список, в котором на первом месте находился признак с наибольшей информативностью, а на последнем месте – признак с наименьшей информативностью.

Сравнение результатов отбора признаков с использованием методов оценки информативности осуществлялось следующим образом. На первом шаге использовался один параметр объектов, который имел максимальную информативность по каждому из приведенных выше методов. С использованием данного параметра осуществлялось построение различных классификационных моделей для идентификации объектов, по результатам которой оценивалась точность классификации (%). Точность классификации определялась как доля истинно положительных и истинно отрицательных результатов классификации среди всех результатов. На следующем шаге использовались два параметра, которые имели наибольшую информативность по каждому из методов оценки информативности с последующим повторением процедуры построения классификационных моделей. Таким образом, на завершающем этапе использовались 15 параметров объектов, которые по результатам применения

каждого из методов оценки информативности имели большую ценность для идентификации объектов.

В качестве классификационных моделей использовались методы: логистической регрессии, дерева классификации и дискриминантный анализ. Построение данных моделей осуществлялось в аналитической системе RapidMiner Studio v.8.2.

Наилучшим методом отбора признаков для идентификации объектов считался метод, с использованием которого было получено максимальное значение точности классификации при минимальном числе параметров, входящих в классификационные модели.

2.2.3. Этап 3

На третьем этапе исследования осуществлялась разработка математических моделей классификации выделенных на предыдущих этапах объектов на 2 класса: класс кислотоустойчивых микобактерий и класс иных объектов.

В качестве моделей классификации были рассмотрены логистические регрессионные уравнения, деревья классификации, трехслойная и четырехслойная нейронные сети прямого распространения. Данные модели позволяют определять по набору входных характеристик объекта принадлежность к определенному классу [44, 289] и могут быть реализованы в диагностических компьютерных системах [85, 99]. Построение указанных моделей осуществлялось в статистической системе IBM SPSS Statistics v.19.

Уравнение логистической регрессии представляет собой уравнение, показывающее зависимость прогнозируемого параметра от множества предикторов:

$$y = x_1 * a_1 + x_2 * a_2 + \dots + x_n * a_n + b, \quad (22)$$

где y – зависимая переменная в логистическом регрессионном уравнении, x_n – значение параметра объекта n , a_n – коэффициент параметра объекта n , n – число параметров объектов, b – константа логистического регрессионного уравнения.

Все количественные параметры объектов были представлены в виде отдельного предиктора уравнения.

Результатом решения уравнения является значение y , при использовании которого и решения уравнения (23) вычисляется вероятность того, что объект относится к классу кислотоустойчивых микобактерий:

$$f(x) = \frac{1}{1+e^{-y}}, \quad (23)$$

где $f(x)$ – вероятность того, что объект относится к классу кислотоустойчивых микобактерий, e – число Эйлера ($e \approx 2,71828\dots$), y – значение, полученное по результатам расчета уравнения логистической регрессии (22).

Таким образом, полученное уравнение логистической регрессии позволяет рассчитывать значение (y), которое в свою очередь необходимо использовать для расчета вероятности отнесения объекта к классу кислотоустойчивых микобактерий с помощью формулы (23). Для удобства восприятия и интерпретации, при увеличении в 100 раз вероятность можно представить в процентах.

Отбор признаков для включения в уравнение логистической регрессии осуществлялся с помощью следующих 7 методов:

1. «Enter» – в уравнение включаются все имеющиеся признаки.
2. «Включение (условное)» – шаговый метод отбора переменных, в котором на каждом шаге в уравнение добавляется признак с наибольшей статистической значимостью различий между классами, а проверка на исключение осуществляется на основе оценок условного отношения правдоподобия.
3. «Включение (Вальда)» – шаговый метод отбора переменных, в котором на каждом шаге в уравнение добавляется признак с наибольшей статистической значимостью различий между классами, а проверка на исключение осуществляется на основе статистики Вальда.

4. «Включение (отношение правдоподобия)» – шаговый метод отбора переменных, в котором на каждом шаге в уравнение добавляется признак с наибольшей статистической значимостью различий между классами, а проверка на исключение осуществляется на основе оценок отношения правдоподобия.

5. «Исключение (условное)» – шаговое исключение признаков из уравнения на основе условного отношения правдоподобия.

6. «Исключение (Вальда)» – шаговое исключение признаков из уравнения на основе статистики Вальда.

7. «Исключение (отношение правдоподобия)» – шаговое исключение признаков из уравнения на основе отношения правдоподобия.

В качестве порога включения признака в уравнение логистической регрессии использовалось значение уровня значимости признака менее 0,05, а в качестве порога исключения – более 0,1.

Дерево классификации представляет собой набор логических правил, используя и двигаясь по которым можно классифицировать объекты на класс кислотоустойчивых микобактерий и класс иных объектов. Результатом использования дерева классификации является класс, имеющий два значения: кислотоустойчивая микобактерия или иной объект с указанием вероятности этих состояний.

Полученные деревья классификации представляют собой алгоритм, который может быть представлен в виде блок-схемы, и при использовании, которого путем движения от верхних узлов к нижним, можно определить вероятность отнесения объекта к одному из используемых классов.

Формирование деревьев классификации осуществлялось с применением 4 методов построения: CHAID, Исчерпывающий CHAID, CRT и QUEST. При построении деревьев классификации использовались следующие условия: минимальное число объектов в родительском узле – 500, в дочернем узле – 100.

Структурной единицей искусственной нейронной сети является искусственный нейрон, представляющий собой набор математических операций (рисунок 2).

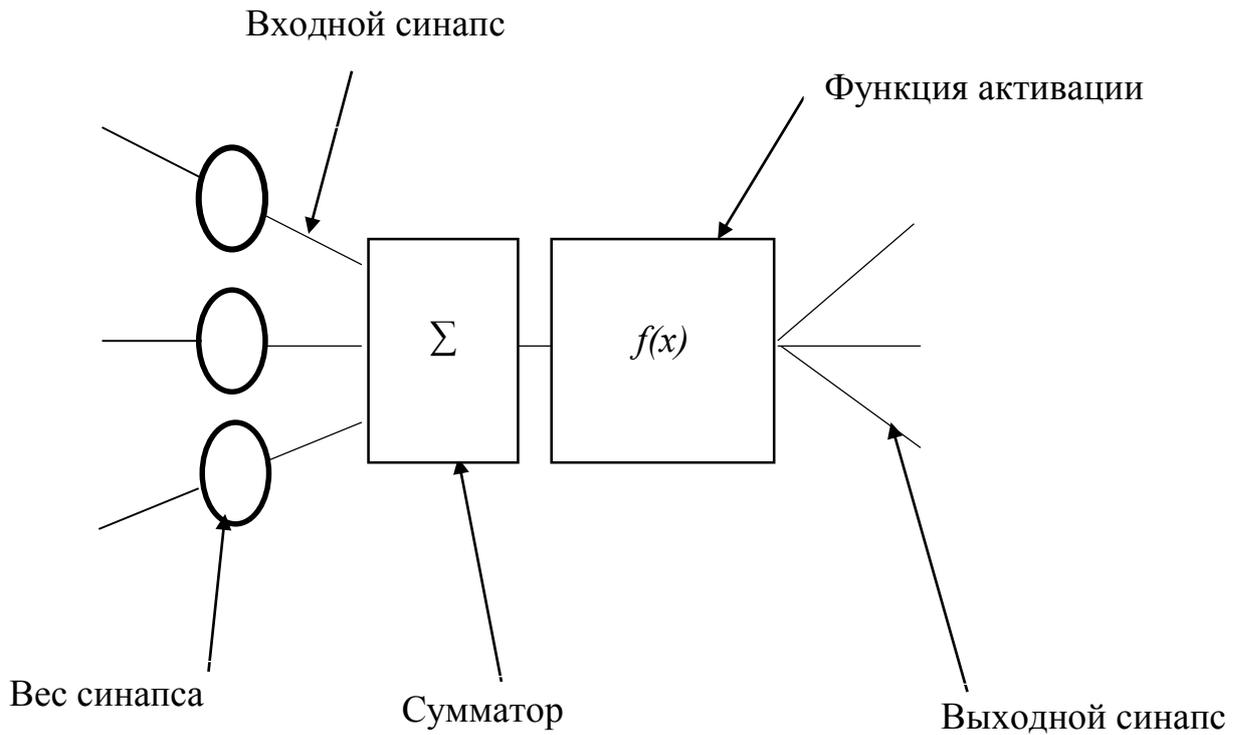


Рисунок 2 – Схема искусственного нейрона

Общая структура трехслойной нейронной сети представлена на рисунке 3.

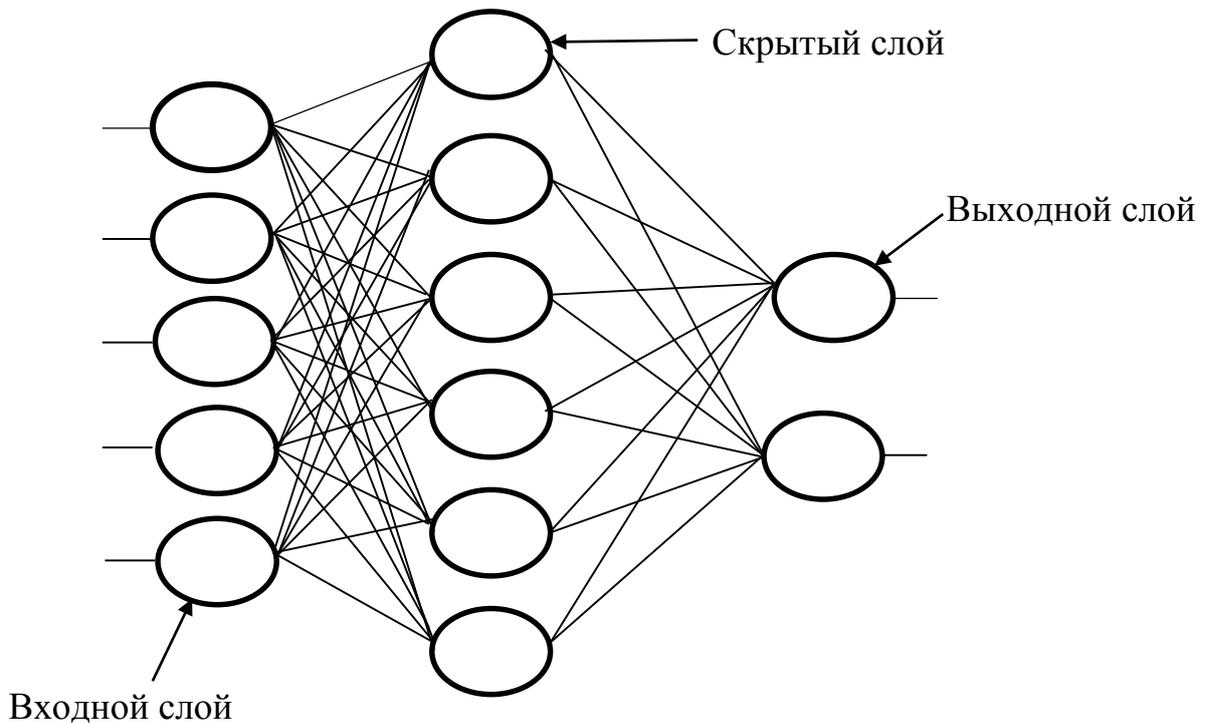


Рисунок 3 – Общая структура трехслойной нейронной сети

Все количественные параметры объектов нормировались с применением следующей формулы:

$$y = 2 * \left(\frac{x - \min}{\max - \min} \right) - 1, \quad (24)$$

где, y – нормированное значение параметра объекта, x – исходное значение параметра объекта, \min – минимальное значение диапазона параметров всех объектов, \max – максимальное значение диапазона параметров всех объектов.

Построение математических моделей трехслойной и четырехслойной искусственной нейронной сети осуществлялось по следующему принципу. На первой итерации в качестве входных параметров искусственной нейронной сети использовались все 235 измеряемых у объектов признаков. После построения нейронной сети и оценки качества классификации проводился анализ важности входных параметров искусственной нейронной сети, результатом которого являлась важность каждого входного параметра для решения поставленной классификационной задачи. На следующей итерации построения искусственной нейронной сети использовались уже 234 признака с исключением из перечня входного параметра, который имел наименьшую важность на предыдущей итерации построения искусственной нейронной сети. Таким образом, последняя итерация построения искусственной нейронной сети осуществлялась с применением одного входного признака, не исключенного на предыдущих итерациях [88].

При построении искусственных нейронных сетей использовался автоматический выбор архитектуры с минимальным числом нейронов в скрытых слоях – 1, максимальным – 50.

Для построения приведенных математических моделей использовалось 70% объектов, а для тестирования – 30%. Оценка качества классификации полученными моделями осуществлялась на основании ошибки классификации, как на обучающей, так и на тестовой выборке, а также с использованием показателей чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (PNV), а также отношения

правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного результата (LR-). Для каждого из используемых показателей рассчитывался 95% доверительный интервал.

Построение моделей осуществлялось на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор Intel® Core™ i5-3330S 2,70 GHz, оперативная память 4,00 ГБ, 32-разрядная операционная система Microsoft Windows 7 Корпоративная Service Pack 1.

2.3.4. Этап 4

На четвертом этапе осуществлялась разработка схемы работы и требований, предъявляемых к программно-аппаратному комплексу автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, а также разработка прототипов аппаратной и программной частей системы. Для реализации данного этапа использовались методы декомпозиции и формализованного представления систем (структурно-логического моделирования, логический и графический), являющиеся методами системного анализа.

Ввиду того, что окончательная разработка и применение автоматизированных систем бактериоскопической диагностики туберкулеза может осуществляться в различных условиях, зависящих от типа осветителя, различных параметров резкости цифровой камеры, дефектов окраски, для повышения воспроизводимости результатов предложенных методов были сформированы допустимые характеристики параметров цифровых изображений, которые могут анализироваться с применением разработанных методов.

В качестве таких параметров использовались: средний коэффициент яркости, яркостная контрастность, тоновая контрастность, тоновая насыщенность [52], размытость изображения [7] и цветовая температура [193, 279]. Яркостная

контрастность рассчитывалась как дисперсия коэффициента яркости Y изображения.

Для определения тоновой контрастности изображения для каждого пикселя производился расчет расстояния между его цветовыми составляющими (R, G, B) и средним тоном:

$$d_p = \sqrt{(\text{mean}(R) - R)^2 + (\text{mean}(G) - G)^2 + (\text{mean}(B) - B)^2}, \quad (25)$$

где $\text{mean}(R)$ – среднее значение R изображения, $\text{mean}(G)$ – среднее значение G изображения, $\text{mean}(B)$ – среднее значение B изображения.

После этого тоновая контрастность определялась как среднее значение d_p всего изображения.

Размытость изображения оценивалась как средняя по изображению величина градиента пикселей полученного на основе приближенных значений производных двумерной свертки оператором Собеля.

Определение производных осуществлялось на основании:

$$G_i^y = \begin{bmatrix} -1 & -2 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 1 \end{bmatrix} * A, \quad (26)$$

$$G_i^x = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} * A, \quad (27)$$

где G_i^y – приближенное значение производной по оси y изображения пикселя i , G_i^x – приближенное значение производной по оси x изображения пикселя i , A – сворачиваемая часть изображения.

Величина градиента пикселя i определялась как:

$$G_i = \sqrt{(G_i^x)^2 + (G_i^y)^2}, \quad (28)$$

где G_i – градиент пикселя i .

Цветовая температура изображения рассчитывалась как средняя цветовая температура пикселей изображения. Для определения цветовой температуры пикселя осуществлялся перевод цвета пикселя из цветового пространства RGB в XYZ, а с использованием составляющих X и Y рассчитывалась цветовая температура:

$$n = \frac{70 - x - 0.3320}{0.1858 - y^2} \quad (29)$$

$$CCT = 437 * n^3 + 3601 * n^2 + 6861 * n + 5517, \quad (30)$$

где n – промежуточный индекс для расчета цветовой температуры, CCT – цветовая температура.

Для каждого параметра рассчитывались: среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (σ), коэффициент вариации (V), медиана (Me), первый (Q_1) и третий (Q_3) квартили.

ГЛАВА 3 СЕГМЕНТАЦИЯ ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ- НИЛЬСЕНА

3.1 Применение существующих методов для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля- Нильсена

В данном разделе проанализирована возможность применения существующих методов для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. В анализе использовались следующие методы: пороговая бинаризация, метод бинаризации Оцу, детекторы границ (операторы Робертса, Собеля, Превитта, Робинсона и Кенни), детекторы углов Харриса и FAST (Features from Accelerated Segment Test) алгоритм, а также функция поиска контуров библиотеки OpenCV.

Для оценки качества сегментации изображений оценивались возможность использования сегментированных на изображении объектов для дальнейшего распознавания. На рисунке 4 приведено оригинальное цифровое микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, на котором будут иллюстрироваться примеры применения методов сегментации.

При использовании методов пороговой бинаризации с выбранным в качестве порога бинаризации средним коэффициентом яркости изображения и метода бинаризации Оцу были получены изображения, приведенные на рисунок 5.

На рисунке 5а видно, что в результате пороговой бинаризации с выбранным в качестве порога средним коэффициентом яркости изображения исключается значительная часть изображения. При этом мелкие объекты на цифровом изображении после использования данной бинаризации неотделимы от

оставшегося фона, что не позволяет использовать результаты такой сегментации для дальнейшего распознавания объектов.

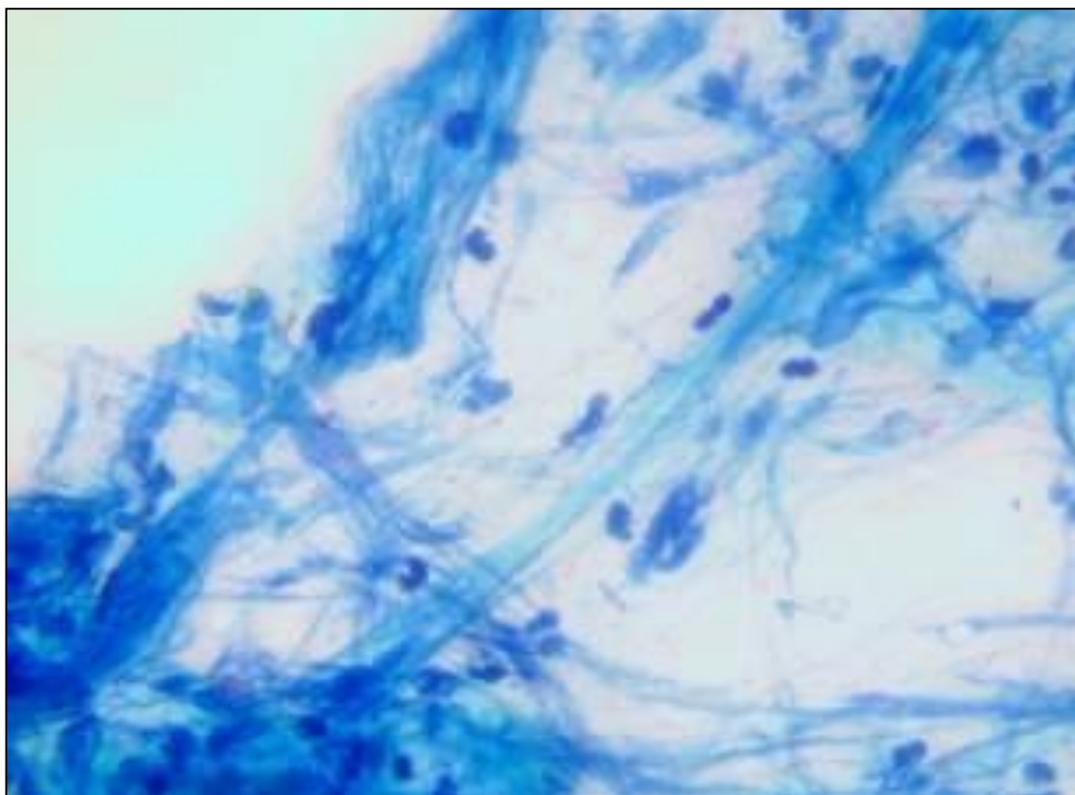


Рисунок 4 – Оригинальное цифровое микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

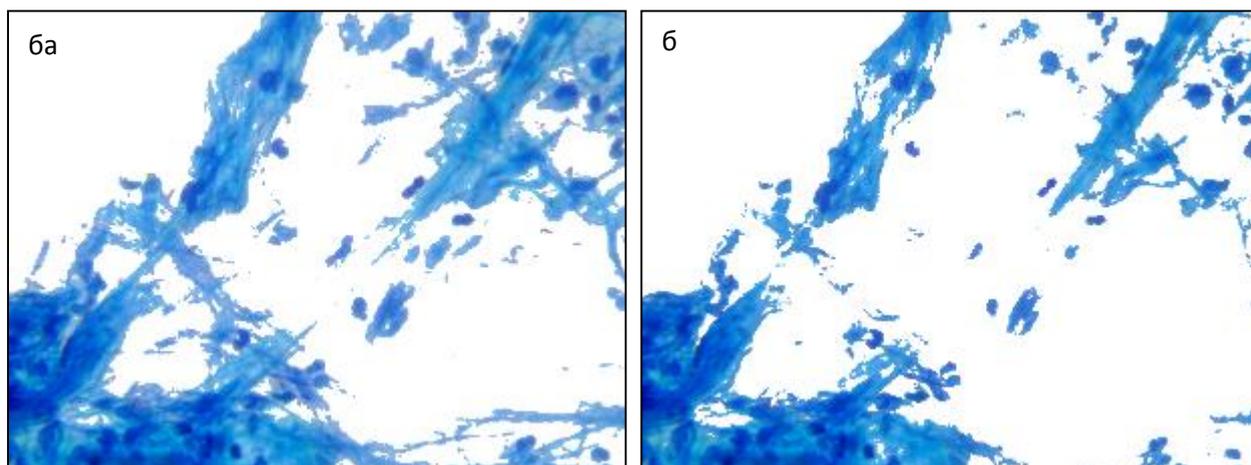


Рисунок 5 – Бинаризованные изображения: а – с применением пороговой бинаризации с выбранным в качестве порога средним коэффициентом яркости изображения, б – с применением метода бинаризации Оцу

Это не позволяет использовать данный алгоритм для сегментации без дополнительного дальнейшего преобразования изображения. Применение алгоритма бинаризации Оцу (рисунок 5б) дает визуально более лучший результат с более четкими границами сегментированных объектов, но его использование для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена также не представляется возможным ввиду представленных недостатков алгоритма простой пороговой бинаризации.

Использование детекторов границ, таких как: операторы Робертса, Собеля, Превитта, Робинсона и Кенни (рисунок 6) дают результаты, использование которых в качестве сегментированного изображения для дальнейшего распознавания объектов также не представляется возможным. Объекты на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенных по методу Циля-Нильсена, имеют довольно маленькие размеры и использование приведенных выше детекторов границ приводит к слиянию выделенных границ объектов, что не позволяет выделить объекты для дальнейшего распознавания. Кроме того, у многих объектов границы выделяются не полностью, что требует дополнительного применения алгоритмов, замыкающих данные границы для выделения целого объекта, а не его части.

Применение операторов Собеля, Превитта и Робинсона (рисунок 6б-г) дает визуально практически один и тот же результат, использование которого, ввиду слияния большого числа границ, не представляется возможным. Довольно четкие и однообразные по яркости границы позволяет получить применение оператора Кенни (рисунок 6д). Однако, как уже было сказано выше, также многие границы имеют незавершенный характер, что затрудняет использование получаемых результатов для дальнейшего распознавания объектов.

Использование детектора углов Харриса, FAST-алгоритма и функции поиска контуров также дает неудовлетворительный результат при визуальной оценке полученных изображений (рисунок 7). Так детектор углов Харриса (рисунок 7а) позволяет выделить только довольно четко очерченные границы, которые как

правило на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена отсутствуют.

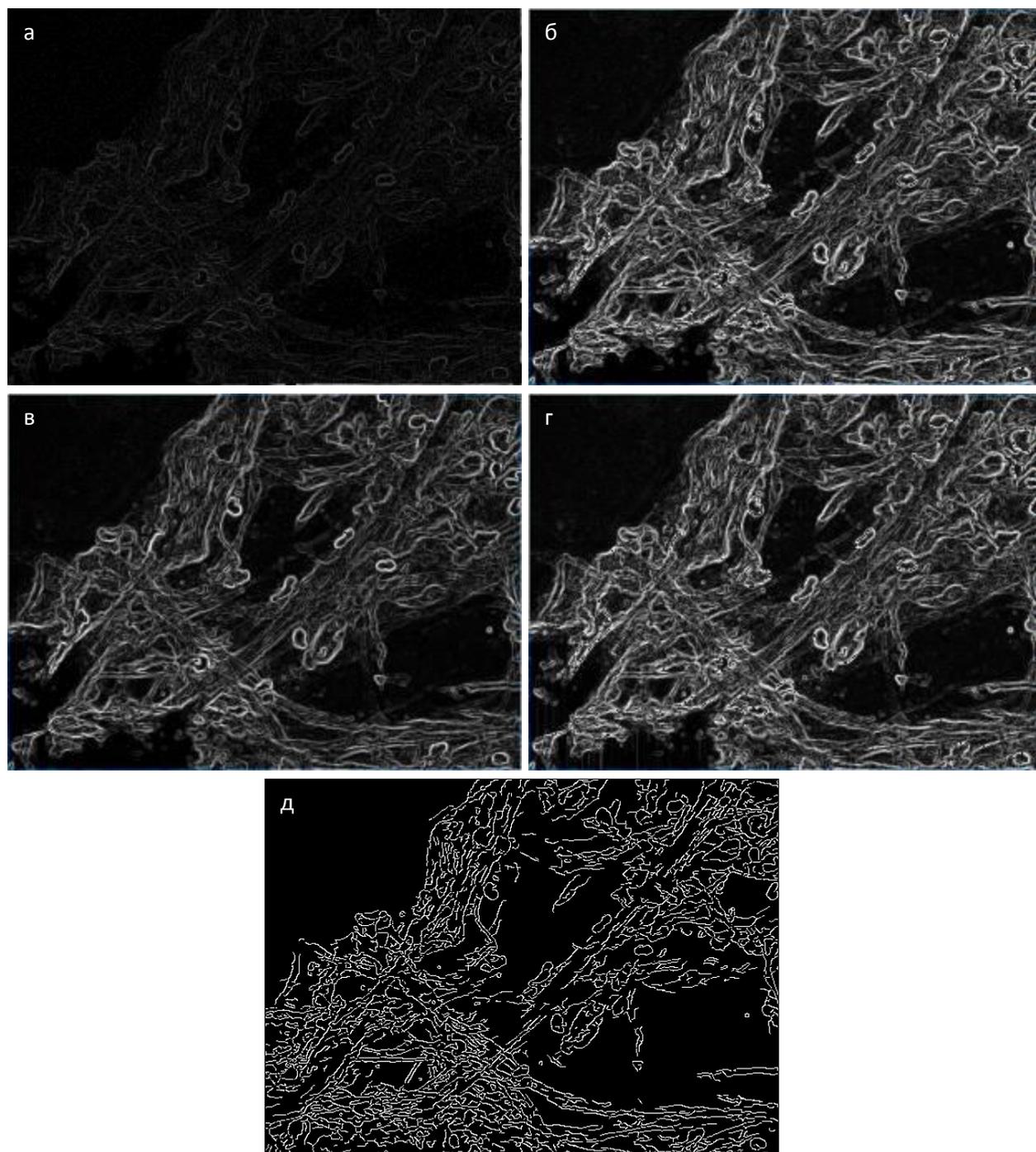


Рисунок 6 – Преобразованные изображения с применением: а – оператора Робертса, б – оператора Собеля, в – оператора Превитта, г – оператора Робинсона, д – оператора Кенни

FAST-алгоритм (рисунок 7б) позволил получить лишь более контрастное изображение представленное в оттенках серого, а функция поиска контуров библиотеки OpenCV (рисунок 7в) позволила оставить на изображении лишь довольно четкие объекты, имеющиеся на цифровом изображении, и зачастую незавершенные контуры, которые требуют дополнительного применения алгоритмов их замыкания.

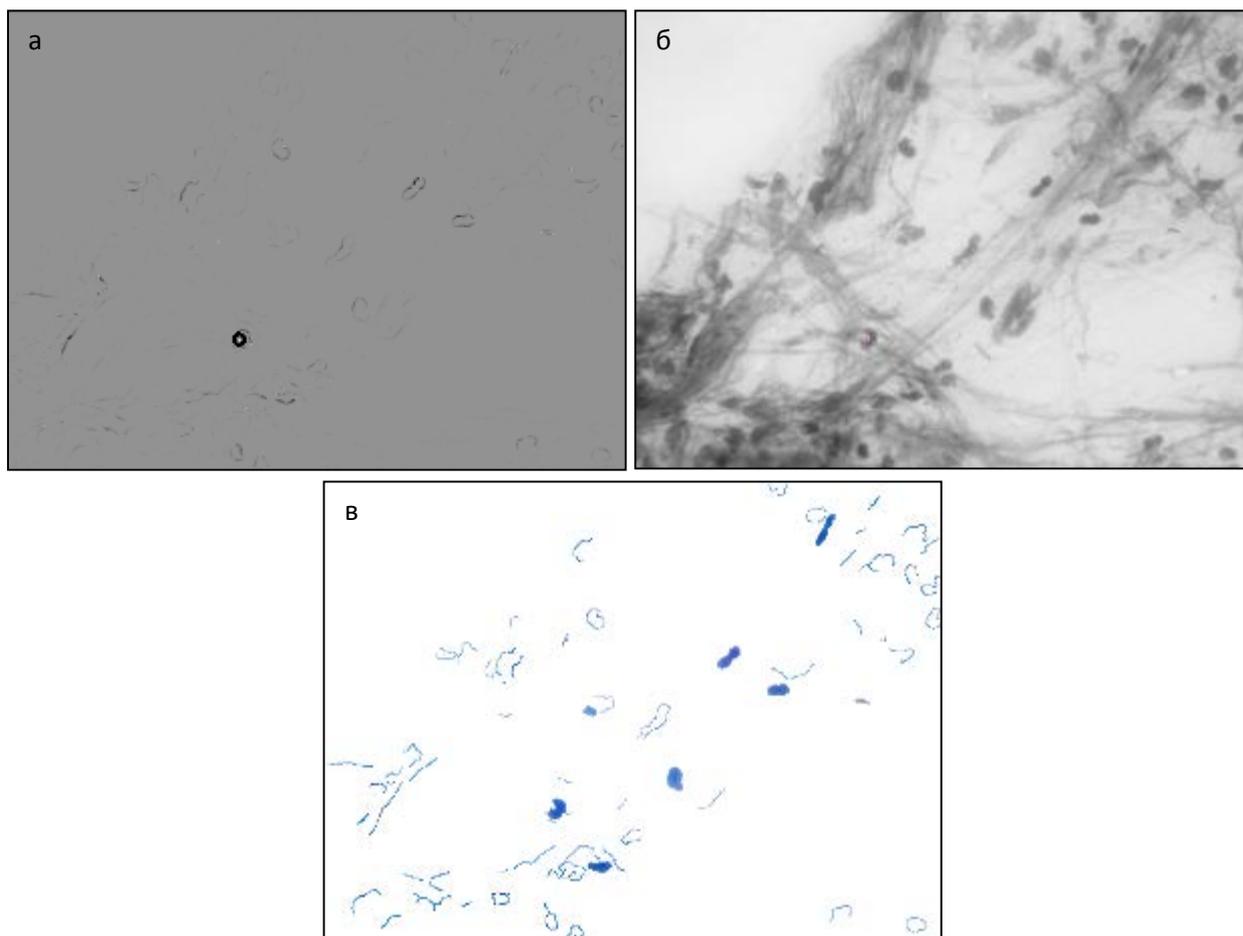


Рисунок 7 – Преобразованное изображение с применением: а – детектора углов Харриса, б – FAST-алгоритма, в – функции поиска контуров библиотеки OpenCV

Необходимо отметить, что использование приведенных в данном разделе алгоритмов сегментации цифровых изображений предполагает совершение одного прохода по изображению, что несомненно является преимуществом ввиду минимального времени их выполнения.

Таким образом, простая визуальная оценка качества сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена позволила оценить несоответствие результатов существующих алгоритмов сегментации для решения поставленных в исследовании задач. Так, сегментация представленного класса изображений с помощью приведенных алгоритмов позволяет получить либо крупные объекты не отделимые без дополнительной обработки от более мелких объектов, либо только четко очерченные на изображении объекты, либо незавершенные границы сегментированных объектов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение представленных алгоритмов невозможно без дополнительной пред- или постобработки цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, что несомненно увеличит число проходов по изображению и, соответственно, время сегментации таких изображений. В связи с этим необходима модификация существующих или разработка новых алгоритмов, позволяющих осуществлять сегментацию используемого класса изображений с минимальным числом проходов по изображению и, соответственно, минимальным временем выполнения.

3.2. Разработка методов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

В данном разделе представлены модифицированный и разработанные алгоритмы, которые могут применяться для сегментации цифровых изображений, в том числе микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена: модифицированный алгоритм пороговой бинаризации, метод сегментации, основанный на математическом аппарате искусственных нейронных сетей, метод сегментации на основе самоорганизующейся карты Кохонена и метод сегментации с применением вейвлет-преобразования Mexican Hat (Мексиканская шляпа).

3.2.1. Модифицированный алгоритм пороговой бинаризации

В данном разделе представлены этапы реализации модифицированного алгоритма пороговой бинаризации цифровых изображений [3].

На первом этапе, после получения цифрового изображения производится перевод данного цветного изображения в черно-белый вид. Для этого производятся следующие операции:

1. Согласно цветовой схеме RGB (red, green, blue) значение цвета каждого пикселя на изображении раскладывается на значения трех цветовых составляющих (R, G, B).

2. Все три цветовых составляющих каждого пикселя приравниваются к наибольшему из значений цветовой схемы. Так, если наибольшее значение у конкретного пикселя имеет составляющее R, то значения составляющих G и B приравниваются к нему. В этом заключается первая модификация алгоритма пороговой бинаризации.

На этапе перевода изображения из цветного в оттенки серого в классическом алгоритме пороговой бинаризации как правило применяется другой подход, когда значения цветовых составляющих не приравниваются к значению наибольшего, а просто усредняются или приравниваются к коэффициенту яркости, рассчитываемому по формуле (1):

$$Y = 0,299 * R + 0,587 * G + 0,114 * B,$$

где, Y – значение коэффициента яркости пикселя, R, G, B – значения, соответствующих составляющих цвета пикселя.

Однако, в таком случае получаемое в оттенках серого изображение обладает меньшей контрастностью, чем при использовании применяемого нами подхода, а контрастность играет существенную роль на дальнейших этапах обработки изображения и выделения на нем объектов.

Итогом данного этапа является цифровое изображение в оттенках серого. Следующим этапом является определение среднего арифметического

коэффициента яркости всех пикселей изображения. Так как на предыдущем этапе все значения составляющих цвета R, G, B нами были приравнены, то на данном этапе рассчитывается среднее арифметическое значений любого из трех составляющих цвета пикселя. Представленные два этапа предобработки изображения могут производиться за один проход по изображению.

Далее определяется стандартное отклонение коэффициента яркости всего цифрового изображения по формуле:

$$\sigma = \frac{\sum(y_i - Y)^2}{n}, \quad (31)$$

где σ – стандартное отклонение коэффициента яркости изображения, y_i – значение коэффициента яркости конкретного пикселя, Y – среднее арифметическое коэффициента яркости изображения, n – число пикселей изображения.

Для осуществления третьего этапа требуется еще один проход по анализируемому изображению.

На следующем этапе производится бинаризация изображения, таким образом, чтобы все изображение состояло только из черных и белых пикселей. Для этого в классических методах пороговой бинаризации как правило используется пороговая функция вида:

$$y_{\text{итог}} = \begin{cases} y_{\text{max}} & \text{при } y_i \geq y_{\text{порог}} \\ y_{\text{min}} & \text{при } y_i < y_{\text{порог}} \end{cases}, \quad (32)$$

где $y_{\text{итог}}$ – итоговое значение коэффициента яркости пикселя, y_{max} – максимальный коэффициент яркости, соответствующий белому цвету (255), y_{min} – минимальный коэффициент яркости, соответствующий черному цвету (0), y_i – значение коэффициента яркости конкретного пикселя, $y_{\text{порог}}$ – некоторое пороговое значение коэффициента яркости.

В соответствии с данной формулой если значение коэффициента яркости пикселя больше порогового значения, то пиксель приобретает значение белого цвета, а если меньше, то он приобретает значение черного цвета. Проблема такого подхода заключается в том, что выбор порогового значения как правило основан

на имеющихся априорных знаниях об изображении, что существенно снижает универсальность алгоритмов выделения объектов.

Другим часто применяемым в классическом алгоритме бинаризации подходом выбора порогового значения коэффициента яркости изображения для его бинаризации является выбор порогового значения на основании гистограммы распределения коэффициента яркости. Так, после построения гистограммы распределения коэффициента яркости изображения на ней определяются пики и определение порогового значения коэффициента яркости основывается на выборе значения находящегося между пиками на гистограмме (рисунок 8).



Рисунок 8 – Определение порогового значения коэффициента яркости на основании гистограммы распределения коэффициента яркости изображения

Однако, такой подход к определению порогового значения коэффициента яркости не всегда может быть использован. Среди медицинских изображения встречаются изображения, у которых гистограмма распределения коэффициента яркости имеет только один пик (рисунок 9, 10).

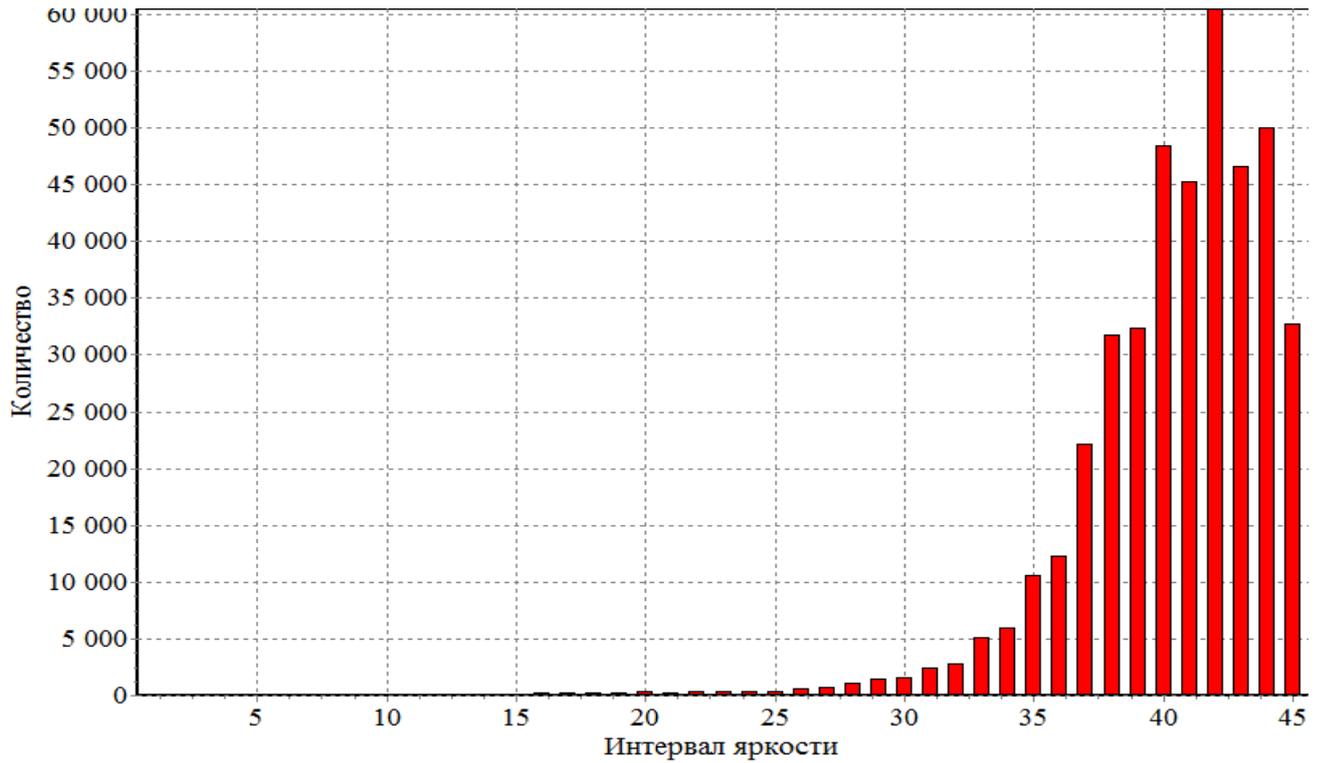


Рисунок 9 – Гистограмма распределения коэффициента яркости изображения с одним пиком

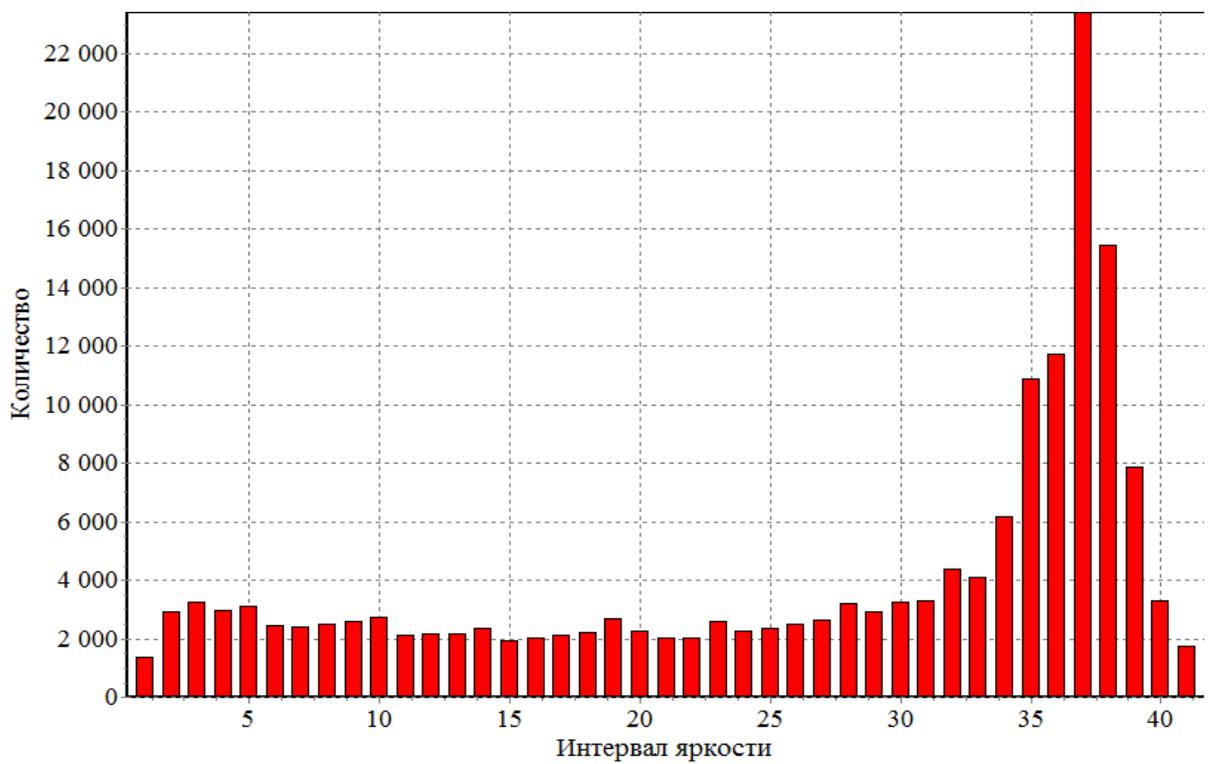


Рисунок 10 – Гистограмма распределения коэффициента яркости изображения с одним пиком

Второй модификацией классического метода пороговой бинаризации является выбор порогового значения. Предлагается определять пороговое значение коэффициента яркости исходя из предположения, что на изображении большую площадь занимает фон и среднее арифметическое коэффициента яркости определяемое на одном из предыдущих этапов смещается в сторону яркости фона. В связи с этим определение порогового коэффициента яркости предлагается осуществлять следующим образом:

$$Y_{\text{порог}} = Y - \sigma, \quad (33)$$

где $Y_{\text{порог}}$ – пороговое значение коэффициента яркости, Y – среднее арифметическое коэффициента яркости изображения, σ – стандартное отклонение коэффициента яркости изображения.

Схема модифицированного алгоритма бинаризации для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена представлена на рисунке 11. Данный алгоритм реализуется за три прохода по изображению: первый – перевод изображения в оттенки серого и определение среднего коэффициента яркости изображения, второй – определение стандартного отклонения коэффициента яркости изображения, третий – собственно бинаризация изображения.

Так как стандартное отклонение является параметром, характеризующим разброс значений в наборе данных, в данном случае наборе значений коэффициентов яркости всего изображения и непосредственно связанным с исходным изображением, то такой способ выбора порогового значения носит более универсальный характер, чем использование априорных знаний об изображении.

Итогом применения модифицированного алгоритма бинаризации является сегментированное изображение, представленное на рисунке 9. Визуальная оценка результатов, приведенных на рисунке 12, при сравнении с результатами применения не модифицированного метода пороговой бинаризации (рисунок 5а) свидетельствует о том, что выбор в качестве порога разности между средним коэффициентом яркости и стандартным отклонением коэффициента яркости изображения позволяет получить более ограниченные и контрастные объекты.

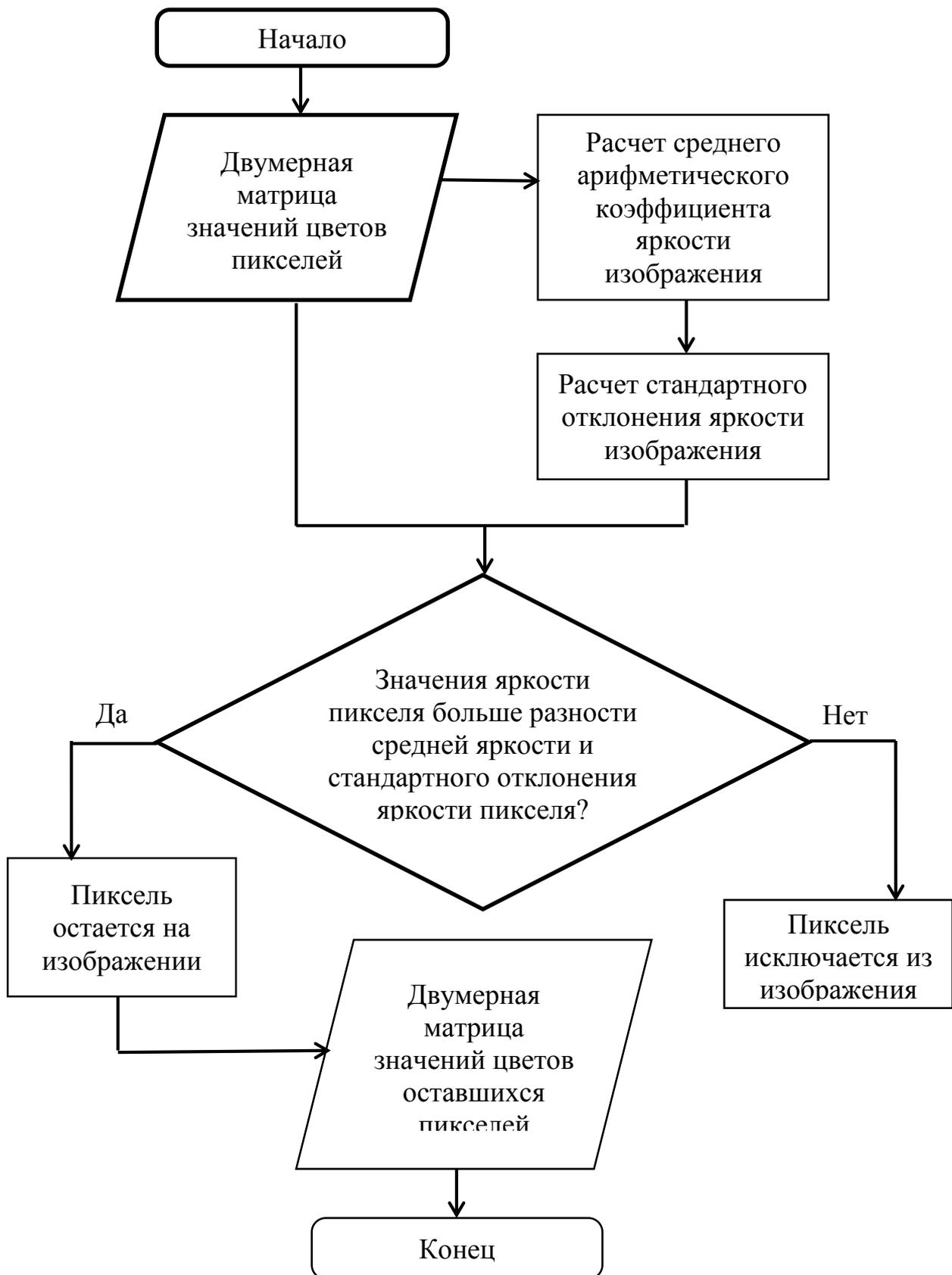


Рисунок 11 – Схема модифицированного алгоритма пороговой бинаризации для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Однако, при использовании данного подхода к сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, также крупные объекты являются неотделимыми от более мелких.



Рисунок 12 – Бинаризованные изображения с применением пороговой бинаризации с выбранной в качестве порога разностью между средним коэффициентом яркости изображения и стандартным отклонением коэффициента яркости изображения

В результате реализации данного этапа исследования разработана программа для ЭВМ (рисунок 13) «Компьютерная система выделения объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2016619934 от 01.09.2016 года). Данная программа позволяет с помощью модифицированного алгоритма пороговой бинаризации осуществлять сегментацию цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, осуществлять рекурсивный поиск и поворот объектов, а также измерение необходимых для их последующего распознавания параметров.

Таким образом, предложенный модернизированный алгоритм пороговой бинаризации не предполагает наличия значительных априорных знаний об изображении, что придает алгоритму большую универсальность по сравнению с алгоритмами с фиксированным порогом. Данный алгоритм может быть

использован в исследованиях направленных на анализ цифровых изображений, а также распознавание объектов на цифровых изображениях, а также для изучения параметров различных объектов, регистрируемых на медицинских изображениях.

При этом, сегментация цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с помощью представленного модифицированного алгоритма пороговой бинаризации позволяет получить лишь крупные объекты не отделимые без дополнительной обработки от более мелких.

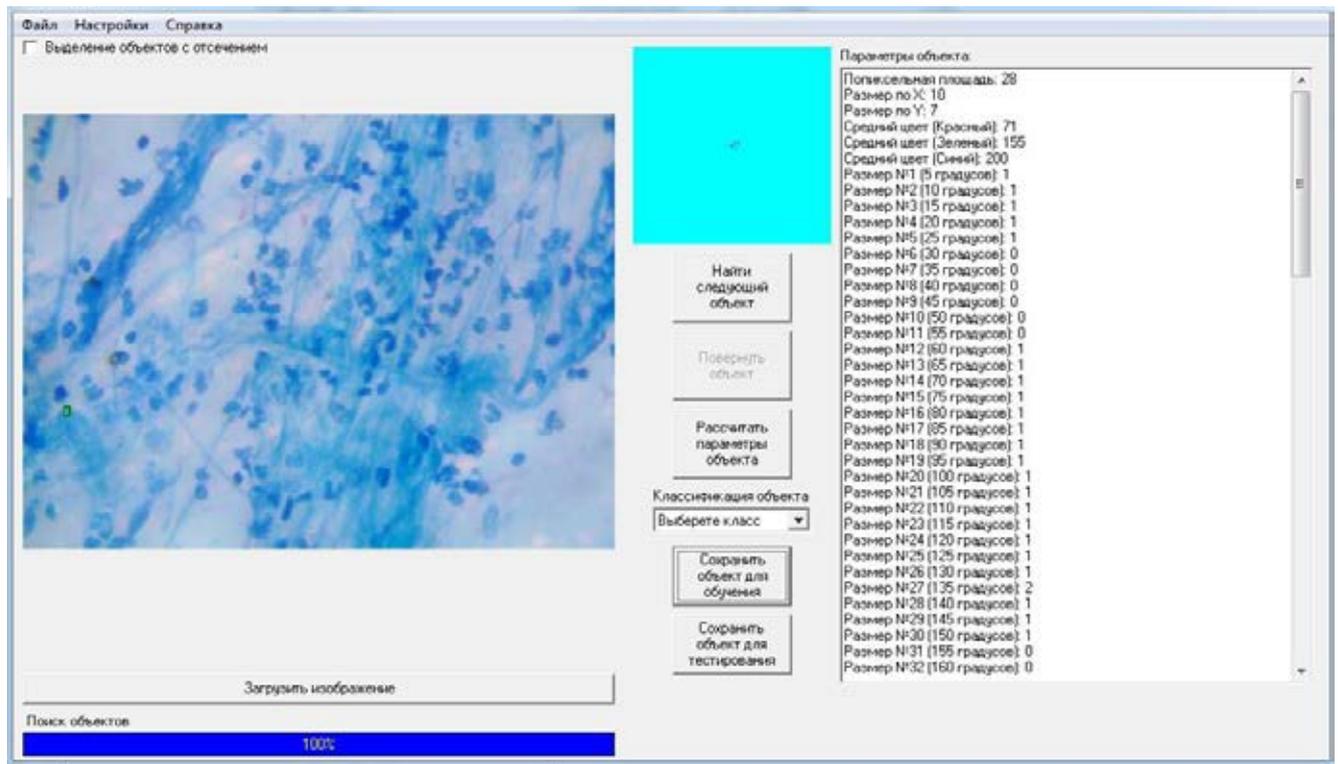


Рисунок 13 – Окно программы «Компьютерная система выделения объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов»

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение данного алгоритма также невозможно для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

3.2.2. Алгоритм сегментации с использованием математической модели искусственной нейронной сети

В данном разделе рассмотрены этапы разработки алгоритма сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с применением математического аппарата искусственной нейронной сети [109]. Работа алгоритма осуществляется исходя из цветовых значений пикселей в цветовой схеме HSV. Задача сегментации изображения с применением данного алгоритма сводится к подбору минимальных и максимальных границ параметров H, S и V, внутри которых пиксели относятся к классу объектов кислотоустойчивых микобактерий, а за пределами, которых – к другим объектам на изображении. Большинство из этих границ в процессе исследования установлены экспериментально путем ручного подбора (таблица 1).

Таблица 1 – Экспериментально установленные границы параметров H, S и V

Параметр	Значение
Нижняя граница H	Не удалось установить экспериментально
Верхняя граница H	360
Нижняя граница S	Не удалось установить экспериментально
Верхняя граница S	70
Нижняя граница V	70
Верхняя граница V	100

Как видно из данных таблицы 1 нижние границы H и S не удалось установить экспериментально. Для каждого цифрового изображения данные параметры являются индивидуальными и могут быть подобраны, но такой подход не позволяет отказаться от включения в процесс сегментации изображения человека.

Для исключения роли человека в качестве математического аппарата разрабатываемого алгоритма сегментации изображения была принята

математическая модель искусственной многослойной нейронной сети прямого распространения. В качестве входов нейронной сети рассматривался 191 параметр, который был получен на каждом изображении.

Для получения входных данных для работы нейронной сети каждый пиксель на изображениях представлялся 7 параметрами: R, G, B и Y (диапазон значений данных параметров от 0 до 255), H (диапазон – от 0 до 360), S и V (диапазон – от 0 до 100). Используя значения R, G, B, Y, H, S и V каждого пикселя на изображениях, на каждом изображении рассчитывались параметры, представленные в таблице 2. Расчет данных параметров осуществлялся путем 2 проходов по изображению.

Таблица 2 – Рассчитываемые на каждом изображении параметры

Параметры	Количество параметров
Средние значения R, G, B, Y, H, S и V	7
Стандартные отклонения значений R, G, B, Y, H, S и V	7
Дисперсия значений R, G, B, Y, H, S и V	7
Минимальные значения R, G, B, Y, H, S и V	7
Максимальные значения R, G, B, Y, H, S и V	7
Гистограмма значений R с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений G с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений B с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений Y с интервалом 10 единиц	25
Гистограмма значений H с интервалом 10 единиц	36
Гистограмма значений S с интервалом 10 единиц	10
Гистограмма значений V с интервалом 10 единиц	10
Всего параметров изображения	191

В качестве выходов нейронной сети использовались вручную подобранные на каждом изображении нижние границы H и S, при использовании которых на изображении оставались только кислотоустойчивые микобактерии или объекты, по

визуальным характеристикам похожие на них. Следовательно, производилось построение двух нейронных сетей. Первая для подбора на основе 191 параметра нижней границы H , вторая – нижней границы S .

На первой итерации в качестве входных параметров использовались все входные параметры. В качестве параметра, характеризующего качество работы нейронной сети, использовались точность ответа нейронной сети, относительная ошибка и средняя абсолютная ошибка ответа нейронной сети. После каждой итерации проводился анализ важности входных параметров, по результатам которого наименее важный параметр исключался из обучения на следующей итерации.

Анализ важности входных параметров производился путем анализа чувствительности. Анализ чувствительности осуществлялся автоматически путем поочередного удаления каждого входного параметра и определения качества работы нейросети без него. Если нейронная сеть при удалении параметра давала лучшие результаты, то удаленному входному параметру присваивалась низкая (< 1) важность (чем лучше нейронная сеть давала результат, тем меньше присваивалась важность). Если нейронная сеть при удалении параметра давала хуже результаты, то удаленному входному параметру присваивалась высокая (> 1) важность (чем хуже нейронная сеть давала результат, тем больше присваивалась важность). Таким образом, каждая итерация обучения включала в себя обучение нейронной сети, проведение анализа чувствительности и удаление из набора входных параметров, тех параметров, которые имели низкую (< 1) важность, а каждая последующая итерация производилась без удаленных на предыдущей итерации параметров. Обучение и удаление входных параметров производилось до момента, когда все входные параметры имели высокую важность (> 1).

Выбор топологии (структуры) нейронной сети осуществлялся следующим образом. На каждом этапе обучения нейронной сети производилось построение моделей с различной комбинацией числа нейронов скрытого слоя, функций активации нейронов скрытого и выходного слоя. Число нейронов входного слоя всегда равнялось числу входных параметров, а число выходных нейронов – 1. Из

всех построенных нейронных сетей выбиралась модель с наилучшим качеством работы нейронной сети.

Для построения нейронной сети все анализируемые изображения были разбиты на 3 выборки: обучающая, тестовая, контрольная. Обучающая выборка использовалась для обучения нейронной сети, тестовая выборка – для контроля процесса обучения и предотвращения возможного переобучения нейронной сети, контрольная (валидационная) – для расчета параметров, характеризующих качество работы нейронной сети на изображениях, не участвовавших в обучении (валидация нейронной сети).

Для подбора нижней границы N после 12 итераций обучения и удаления из перечня входных параметров всех параметров имеющих низкую важность, а также подбора наиболее оптимальной топологии была получена следующая нейронная сеть: число нейронов входного слоя – 14, число нейронов скрытого слоя – 14, число нейронов выходного слоя – 1. В качестве входных параметров данной нейронной сети использованы такие параметры изображений, как среднее значение H , значения интервалов 210-220 и 230-240 гистограммы значений V , значение интервала 170-180 гистограммы значений G , значения интервалов 20-30, 190-200, 200-210 и 210-220 гистограммы значений H , значения интервалов 0-10, 20-30 и 30-40 гистограммы значений S , значения интервалов 180-190 и 210-220 гистограммы значений Y и минимальное значение S . В качестве функции активации нейронов скрытого слоя использована функция гиперболический тангенс:

$$f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (34)$$

где $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона, e – число Эйлера, x – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

В качестве функции активации нейрона выходного слоя использована экспоненциальная функция:

$$f(x) = e^x, \quad (35)$$

где $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона, e – число Эйлера, x – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

Показатели качества работы нейронной сети подбора нижней границы H представлены в таблице 3. Как показывают результаты, представленные в таблице 3, наименьшая точность (97,5%) и наибольшие как относительная ошибка (2,5%), так и средняя абсолютная ошибка (2,27 единиц) были получены на контрольной выборке. На рисунках 14-16 представлены гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ H от подобранных нижних границ H нейронной сетью на обучающей, тестовой и контрольной выборках.

Таблица 3 – Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы H

Выборка	Точность, %	Относительная ошибка, %	Средняя абсолютная ошибка, ед.
Обучающая	97,9	2,1	1,87
Тестовая	98,5	1,5	1,51
Контрольная	97,5	2,5	2,27

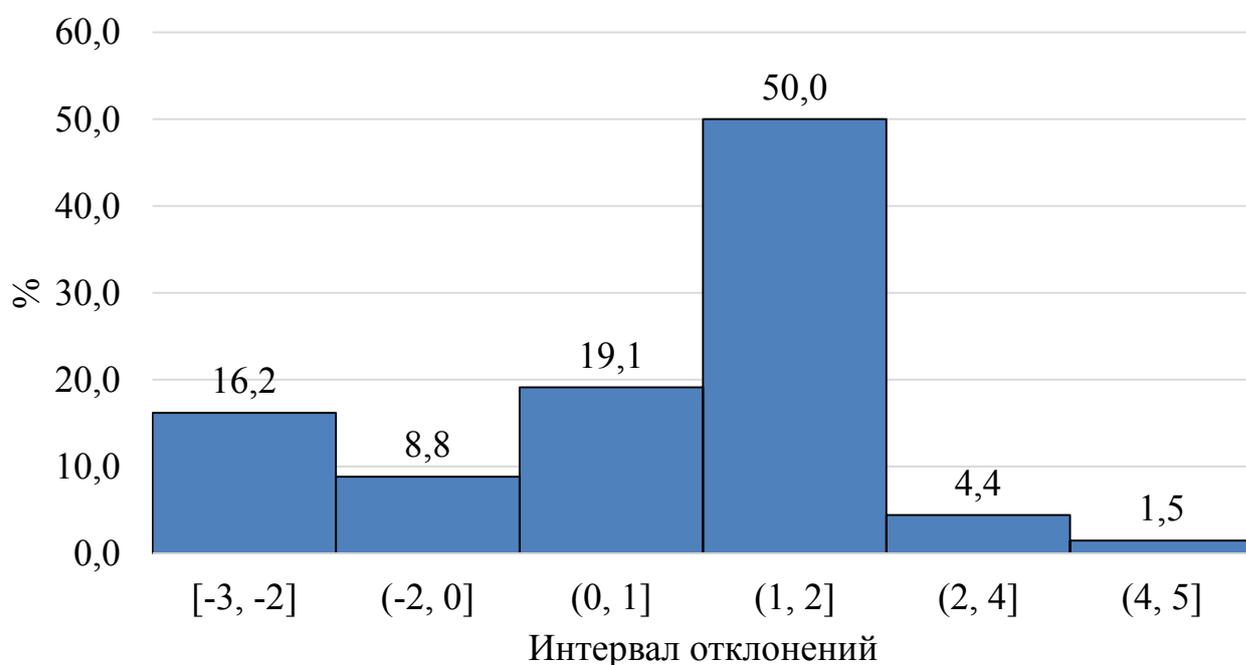


Рисунок 14 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ H от подобранных нижних границ H нейронной сетью на обучающей выборке

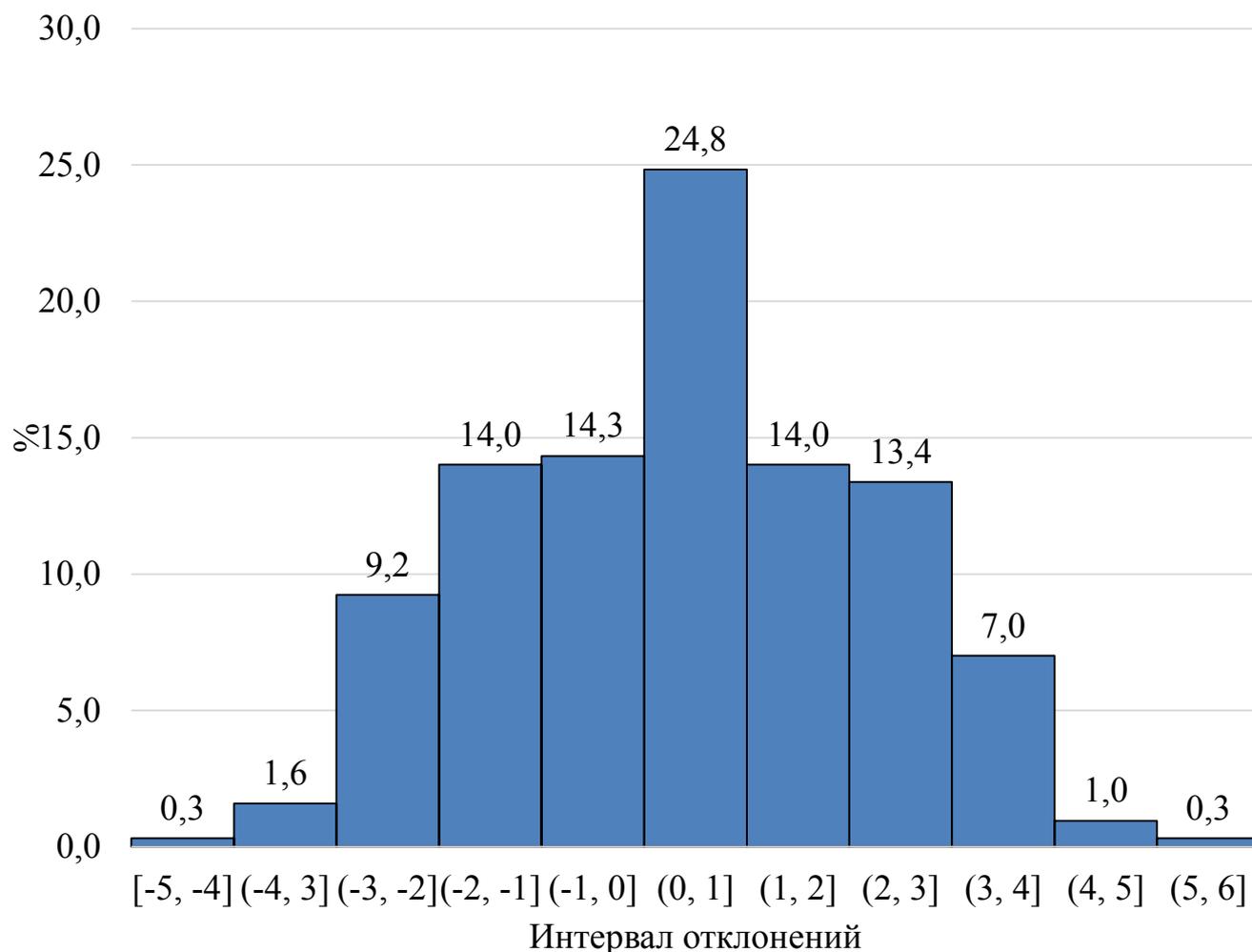


Рисунок 15 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ N от подобранных нижних границ N нейронной сетью на тестовой выборке

Из приведенных на рисунках 14-16 гистограмм следует, что большинство (более 90%) отклонений на обучающей выборке входит в интервал от -3 до 2, на тестовой – от -3 до 4, на контрольной – от -4 до 5. Данные отклонения являются незначительными в сравнении с возможным диапазоном значений параметра N (от 0 до 360). Максимальный диапазон отклонений получен на контрольной выборке, который составляет лишь 2,5% от всего возможного диапазона значений параметра N .

Приведенные результаты показывают достаточное качество работы нейронной сети для автоматизации подбора нижней границы N для последующей

сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

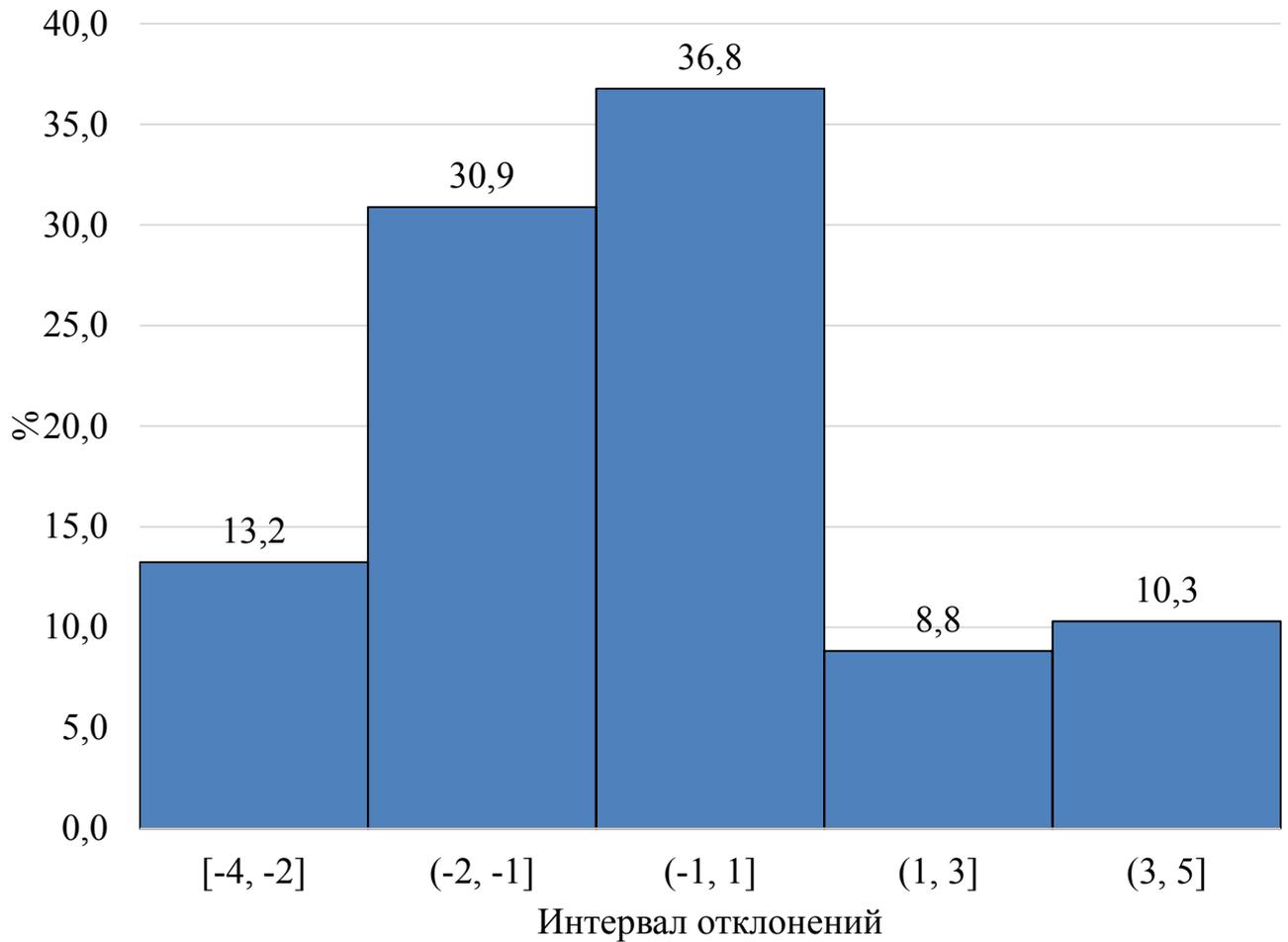


Рисунок 16 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ N от подобранных нижних границ N нейронной сетью на контрольной выборке

На следующем этапе осуществлялось построение нейронной сети для подбора нижней границы S . После 24 итераций обучения и удаления из перечня входных параметров всех параметров имеющих низкую важность, а также подбора наиболее оптимальной топологии была получена следующая нейронная сеть: число нейронов входного слоя – 8, число нейронов скрытого слоя – 7, число нейронов выходного слоя – 1. В качестве входных параметров данной нейронной сети

использованы такие параметры изображений, как подобранная с использованием описанной выше нейронной сети нижняя граница H , среднее значение H , среднее значение G , максимальное значение R , значение интервала 240-250 гистограммы значений R , значения интервалов 110-120 и 170-180 гистограммы значений H и значение интервала 70-80 гистограммы значений V . В качестве функции активации нейронов скрытого слоя также, как и при построении первой нейронной сети использована функция гиперболический тангенс (34). В качестве функции активации нейрона выходного слоя использована синусоидная функция:

$$f(x) = \sin(x), \quad (36)$$

где $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона, x – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

Показатели качества работы нейронной сети подбора нижней границы S представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы S

Выборка	Точность, %	Относительная ошибка, %	Средняя абсолютная ошибка, ед.
Обучающая	89,4	10,6	0,63
Тестовая	90,8	9,2	0,45
Контрольная	90,1	9,9	0,57

Как показывают результаты, представленные в таблице 4, наименьшая точность (89,4%) и наибольшие как относительная ошибка (10,6%), так и средняя абсолютная ошибка (0,63 единиц) были получены на обучающей выборке. В связи с тем, что данные показатели на тестовой и контрольной выборках существенно не отличаются от показателей на обучающей выборке, это связано с существенно большим объемом обучающей, чем тестовой и контрольной выборок. На рисунках 17-19 представлены гистограммы абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью.

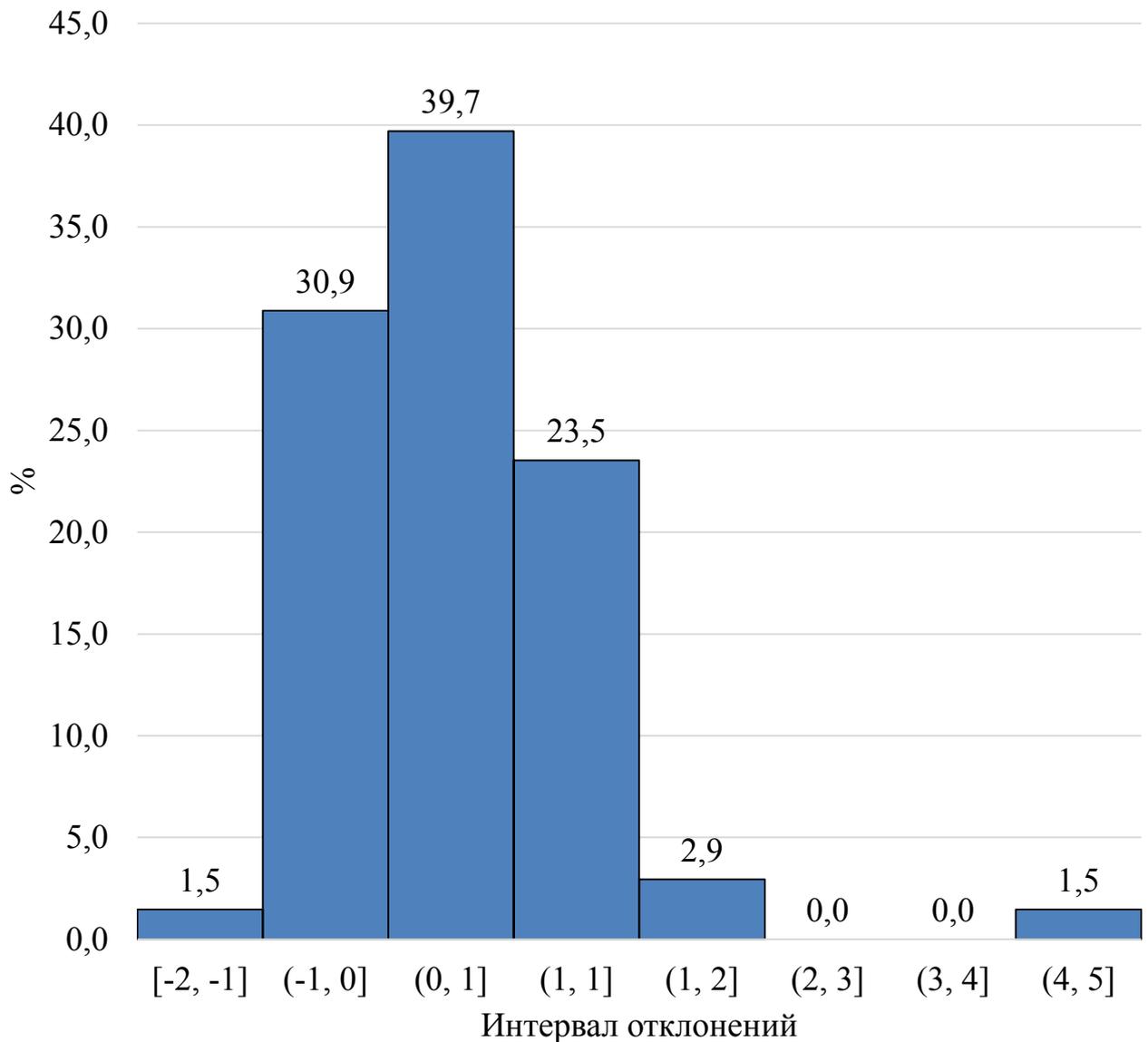


Рисунок 17 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на обучающей выборке

Из приведенных на рисунках 17-19 гистограмм следует, что большинство (более 90%) отклонений на обучающей выборке входит в интервал от -1 до 1, на тестовой – от -2 до 1, на контрольной – от -2 до 1. Данные отклонения также являются незначительными в сравнении с возможным диапазоном значений параметра S (от 0 до 100).

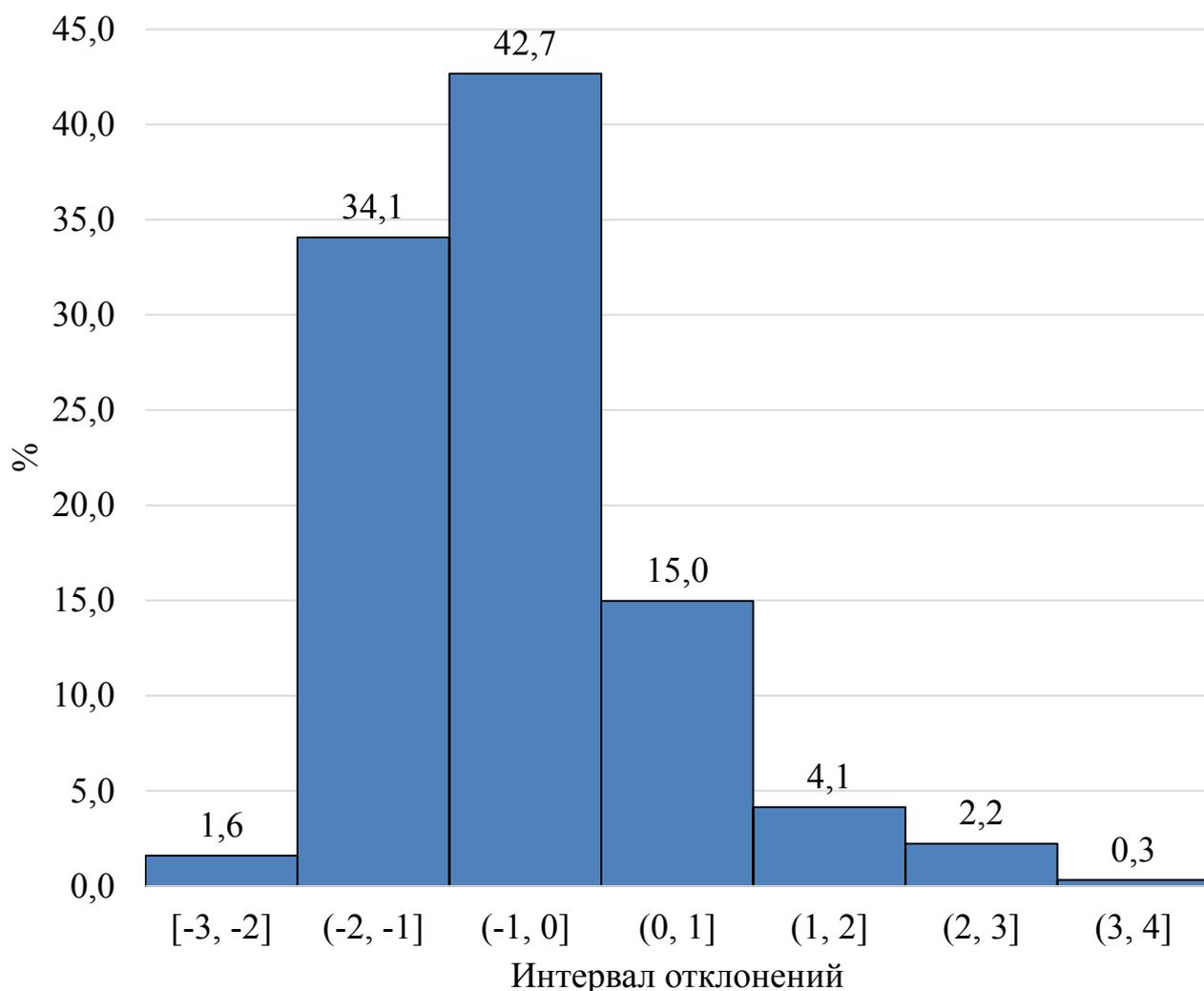


Рисунок 18 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на тестовой выборке

Максимальный диапазон отклонений получен на тестовой и контрольной выборках, который составляет лишь 3,0% от всего возможного диапазона значений параметра S .

Приведенные выше результаты показывают достаточное качество работы нейронной сети для автоматизации подбора нижней границы S для последующей сегментации микроскопических изображений микроскопических препаратов, окрашенных по методу Циля-Нильсена.

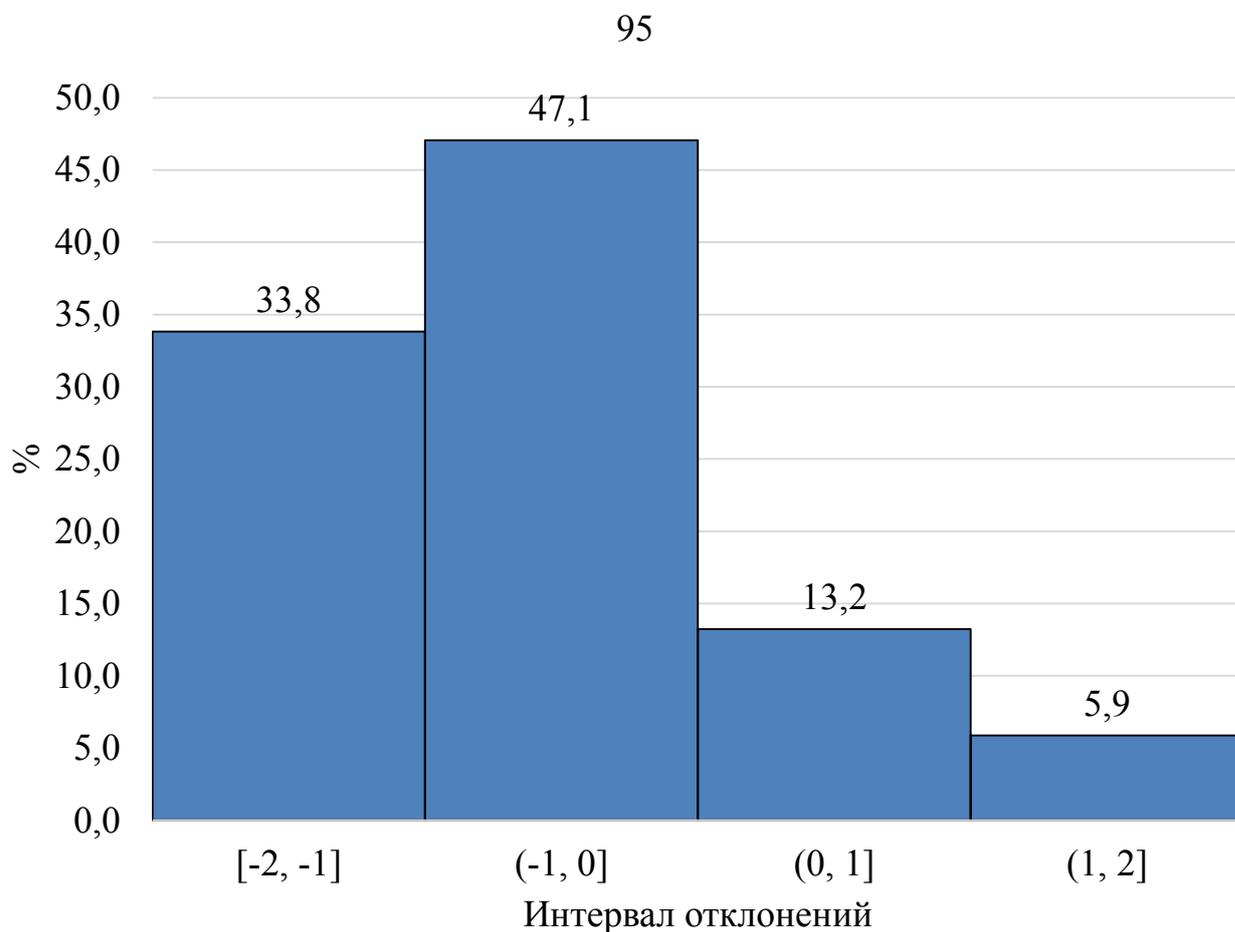


Рисунок 19 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на контрольной выборке

Таким образом, алгоритм предобработки изображения заключается в расчете на каждом изображении параметров необходимых для работы нейронных сетей для подбора нижних границ H и S. Все необходимые параметры представлены в таблице 5. Общую схему алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с подбором нижних границ H и S с помощью искусственной нейронной сети представлен на рисунке 20. Ввиду отсутствия среди параметров необходимых для работы полученных нейронных сетей стандартных отклонений цветовых характеристик пикселей, то работа данного алгоритма осуществляется за два прохода по изображению.

Таблица 5 – Параметры изображений необходимые для работы нейронных сетей для подбора нижних границ H и S

Параметр	Использование в нейронной сети	
	для подбора нижней границы H	Для подбора нижней границы S
Среднее значение H	+	+
Значение интервала 210-220 гистограммы значений V	+	
Значение интервала 230-240 гистограммы значений V	+	
Значение интервала 170-180 гистограммы значений G	+	
Значение интервала 20-30 гистограммы значений H	+	
Значение интервала 190-200 гистограммы значений H	+	
Значение интервала 200-210 гистограммы значений H	+	
Значение интервала 210-220 гистограммы значений H	+	
Значение интервала 0-10 гистограммы значений S	+	
Значение интервала 20-30 гистограммы значений S	+	
Значение интервала 30-40 гистограммы значений S	+	
Значение интервала 180-190 гистограммы значений Y	+	
Значение интервала 210-220 гистограммы значений Y	+	
Минимальное значение S	+	
Подобранная с использованием нейронной сети нижняя граница H		+
Среднее значение G		+
Максимальное значение R		+
Значение интервала 240-250 гистограммы значений R		+
Значение интервала 110-120 гистограммы значений H		+
Значение интервала 170-180 гистограммы значений H		+
Значение интервала 70-80 гистограммы значений V		+

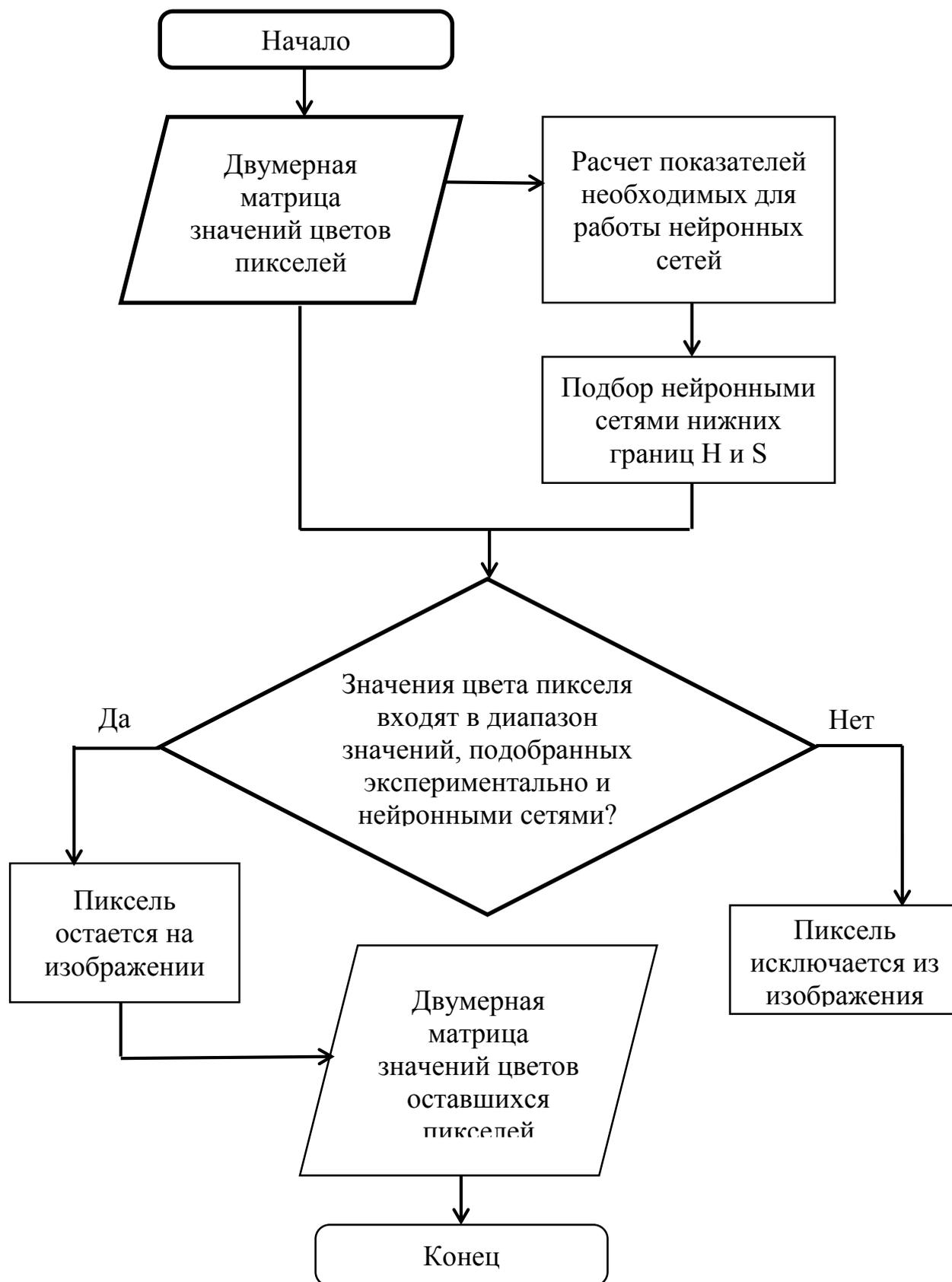


Рисунок 20 – Общая схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственной нейронной сети

Рассмотрим использование разработанного алгоритма на примере одного микроскопического цифрового изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена (рисунок 21).

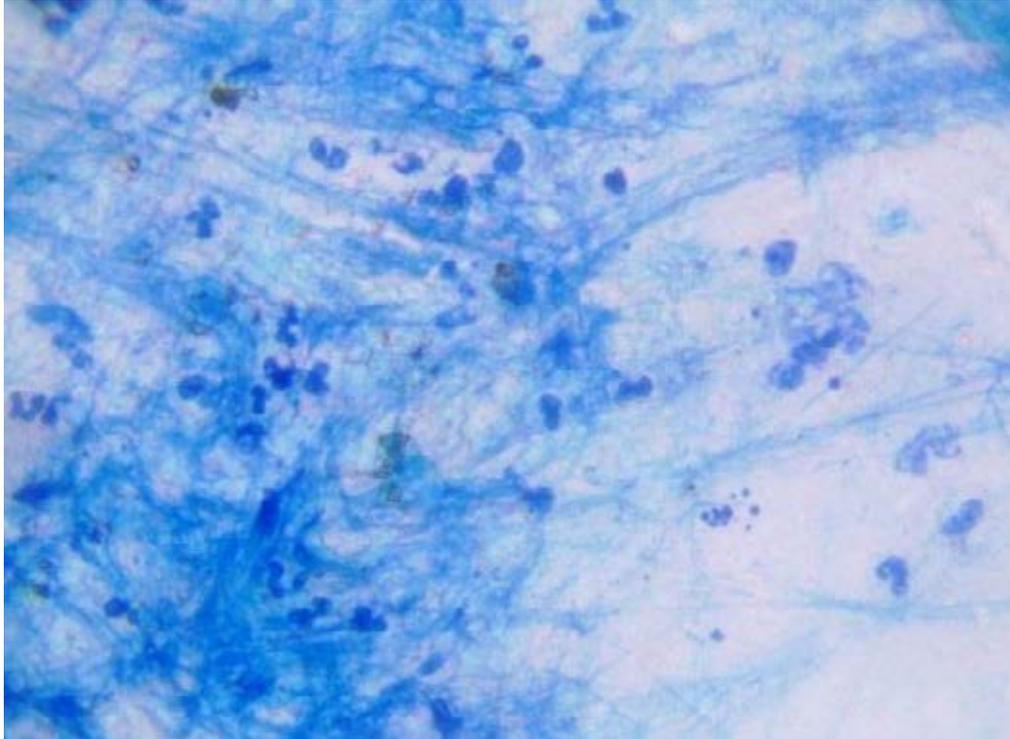


Рисунок 21 – Пример первоначального микроскопического цифрового изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

На этапе предобработки изображения были получены параметры, представленные в таблице 6. На основе полученных значений с использованием построенных нейронных сетей были получены следующие значения: нижняя граница H – 229, нижняя граница S – 23. Таким образом были получены граничные значения параметров H , S и V , используя которые можно провести сегментацию первоначального изображения на объекты, которые могут при последующем анализе оказаться кислотоустойчивыми микобактериями (эти объекты остаются на изображении) и на объекты, которые не являются кислотоустойчивыми микобактериями (данные объекты исключаются из изображения). Сегментированное изображение представлено на рисунке 22.

Таблица 6 – Параметры полученные на этапе предобработки изображения

Параметр	Значение
Среднее значение H	218,4
Значение интервала 210-220 гистограммы значений B	17732
Значение интервала 230-240 гистограммы значений B	156088
Значение интервала 170-180 гистограммы значений G	24078
Значение интервала 20-30 гистограммы значений H	0
Значение интервала 190-200 гистограммы значений H	194
Значение интервала 200-210 гистограммы значений H	34097
Значение интервала 210-220 гистограммы значений H	127291
Значение интервала 0-10 гистограммы значений S	5503
Значение интервала 20-30 гистограммы значений S	38166
Значение интервала 30-40 гистограммы значений S	40917
Значение интервала 180-190 гистограммы значений Y	25460
Значение интервала 210-220 гистограммы значений Y	24542
Минимальное значение S	2,3
Среднее значение G	176,2
Максимальное значение R	229
Значение интервала 240-250 гистограммы значений R	0
Значение интервала 110-120 гистограммы значений H	0
Значение интервала 170-180 гистограммы значений H	14
Значение интервала 70-80 гистограммы значений V	68892



Рисунок 22 – Сегментированное микроскопическое цифровое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

На основе результатов, полученных в ходе реализации данного этапа исследования, была разработана программа (рисунок 23) «NeuroSegment» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2018664587 от 19.11.2018 г.). Данная программа позволяет рассчитывать все необходимые для работы нейронных сетей, осуществляющих подбор нижних границ H и S , параметры цифровых микроскопических изображений, включая средние, минимальные и максимальные значения цветовых составляющих пикселей в цветовых схемах RGB и HSV и коэффициента яркости, а также стандартные отклонения, дисперсии и гистограммы данных цветовых составляющих.

После расчета необходимых параметров осуществляется подбор нижних границ H и S и автоматическая сегментация стартового изображения (верхнее изображение на рисунке 23). Итогом сегментации являются два изображения: изображение, содержащее только объекты, оставшиеся после сегментации для дальнейшего распознавания (нижнее левое изображение на рисунке 23) и изображение обратное первому, содержащее части изображения, в дальнейшем анализе которых необходимость отсутствует (нижнее правое изображение на рисунке 23). Наличие второго из полученных изображений необходимо для визуального контроля качества сегментации разработанными искусственными нейронными сетями путем оценки наличия исключенных после сегментации объектов, относящихся к кислотоустойчивым микобактериям.

Таким образом, с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей разработан алгоритм предобработки и сегментации микроскопических цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Данный алгоритм может быть использован для дальнейшего распознавания объектов в качестве кислотоустойчивых микобактерий или иных объектов для разработки автоматизированных систем бактериоскопической диагностики туберкулеза.

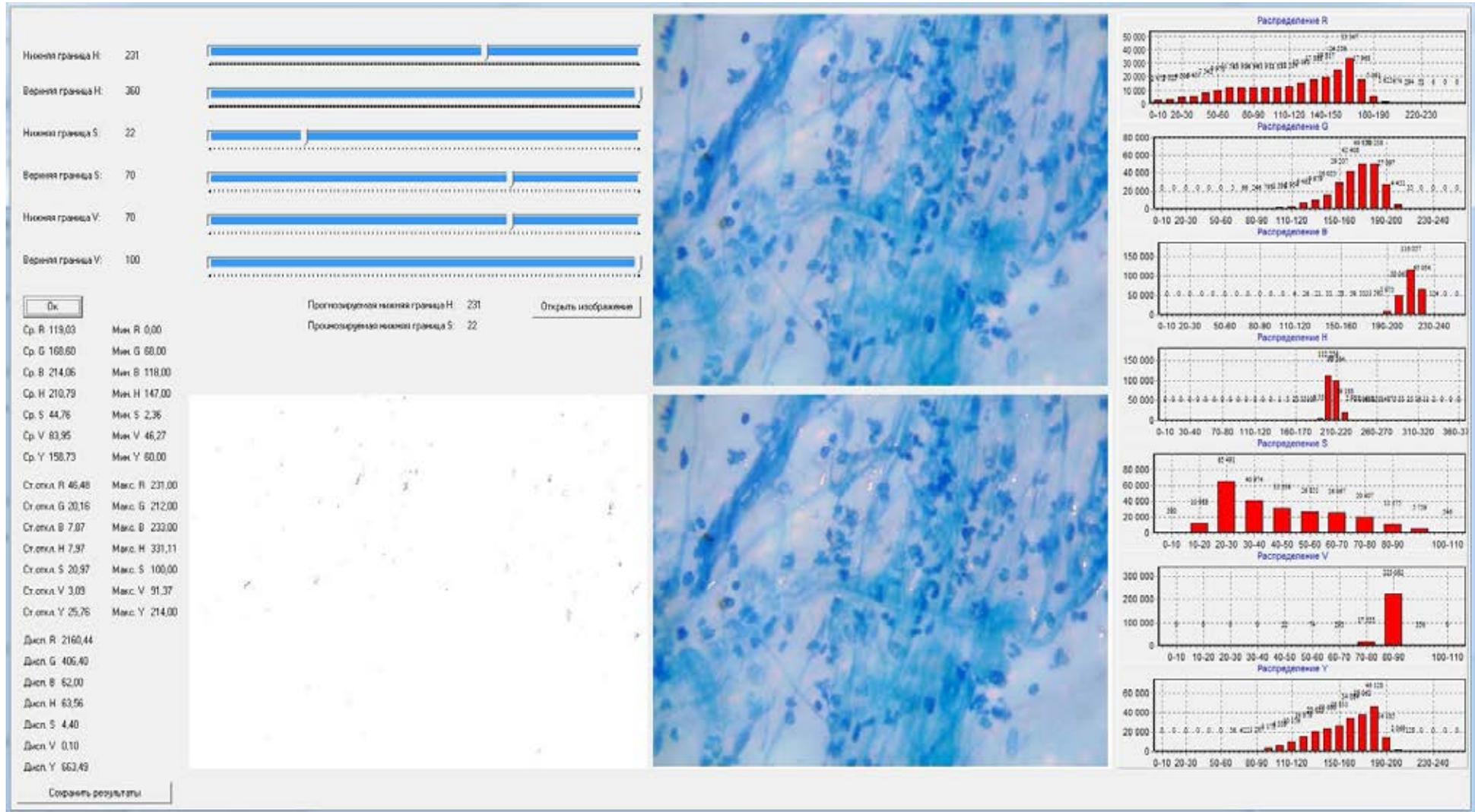


Рисунок 23 – Окно программы «NeuroSegment»

3.2.3. Алгоритм сегментации с использованием самоорганизующейся карты Кохонена

В данном разделе рассмотрена разработка метода сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием самоорганизующейся карты Кохонена [111].

Для сегментации цифровых изображений была обучена самоорганизующаяся карта Кохонена, состоящая из 1024 нейронов, расположенных в виде прямоугольной сетки с ребром в 32 нейрона. Каждый нейрон имел 300 весов, расположенных в памяти видеокарты. На рисунке 24 изображена визуализация весов нейронов карты инициализированных случайными значениями из отрезка от 0 до 255.



Рисунок 24 – Визуализация весов нейронов самоорганизующейся карты Кохонена, инициализированных случайными значениями из отрезка от 0 до 255

Для создания глобального упорядочивания карты было произведено предварительное сглаживание в течение 1 эпохи со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $2/3$ размера карты (рисунок 25).

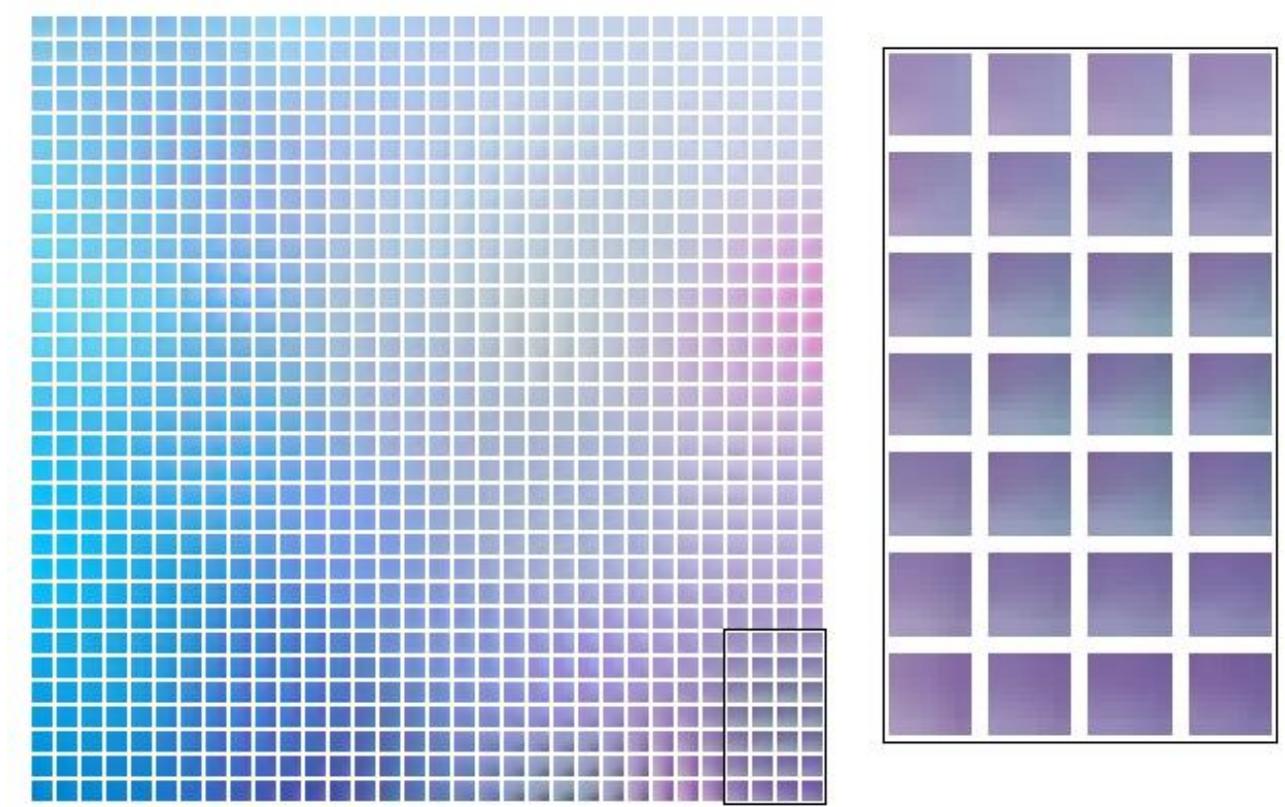


Рисунок 25 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена после предварительного сглаживания в течение 1 эпохи со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $2/3$ размера карты

Каждый обучающий фрагмент преобразовывался в вектор, состоящий из 300 компонент, которые содержат R, G, B составляющие цвета пикселей данного фрагмента (10 x 10 пикселей x 3 составляющих цвета). Индексы R, G, B компонент для пикселя с координатами x и y определялись следующими выражениями:

$$R = x + y * 10 + 0 * 100,$$

$$G = x + y * 10 + 1 * 100,$$

$$B = x + y * 10 + 2 * 100.$$

Полученные векторы обучающих фрагментов записывались в текстовый файл, объем которого составил 13 ГБ. Код самоорганизующейся карты Кохонена

для графического процессора был реализован в соответствии с технологией CUDA на языке C.

Процесс вычисления наименьшего евклидова расстояния между весами нейронов самообучающейся карты Кохонена и обучающим примером, а также процесс обновления весов нейронов выполнялись параллельно. Учитывая это, для обработки действий, связанных с нейроном, создавался блок потоков, в котором каждый поток обрабатывал отдельный компонент вектора весов данного нейрона и компонент вектора обучающего фрагмента. При поиске наименьшего евклидова расстояния между весами нейронов и обучающим примером, а также обновления весов создавалось 1024 блока потоков, по 1 блоку для нейрона. В каждом блоке создавалось 300 потоков, по 1 потоку на 1 вес. После этапа предварительного сглаживания производилось обучение карты в течение 5 эпох со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $1/5$ размера карты с постепенным уменьшением с течением времени в зависимости от эпохи до 0 (рисунок 26).

Для определения нейронов, откликающихся только на фрагменты с кислотоустойчивыми микобактериями, был выполнен проход окном 10×10 пикселей по вертикали и горизонтали с шагом 1 пиксель по первоначальным снимкам мокроты размером 2290×1690 . Для фрагмента изображения, оказавшегося в данном окне, определялся нейрон победитель. Для всех 1024 нейронов было подсчитано, на каком количестве фрагментов он являлся победителем. По такому же принципу был выполнен подсчет для 6596 изображений, содержащих микобактерии.

Из количества откликов нейронов, подсчитанных на 6596 изображений, содержащих кислотоустойчивые микобактерии, было вычтено количество откликов на фрагментах из первоначальных снимков, содержащих 1649 выделенных микобактерий. На рисунке 27 изображена гистограмма положительной разности количества откликов нейронов, то есть тех нейронов, на которых количество откликов на фрагменты, с кислотоустойчивыми микобактериями, было больше, чем на фрагменты, содержащие только фон.

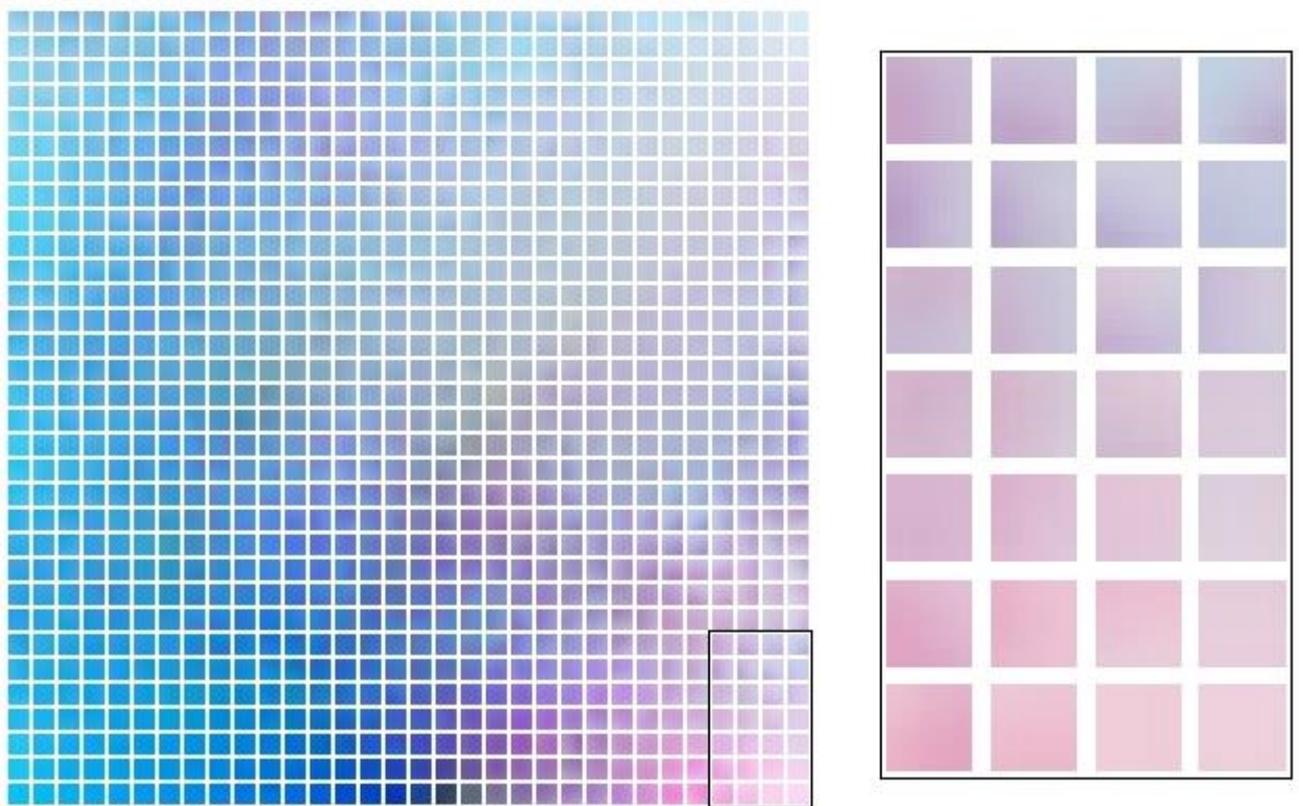


Рисунок 26 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена после обучения в течение 5 эпох со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $1/5$ размера карты с постепенным уменьшением до 0

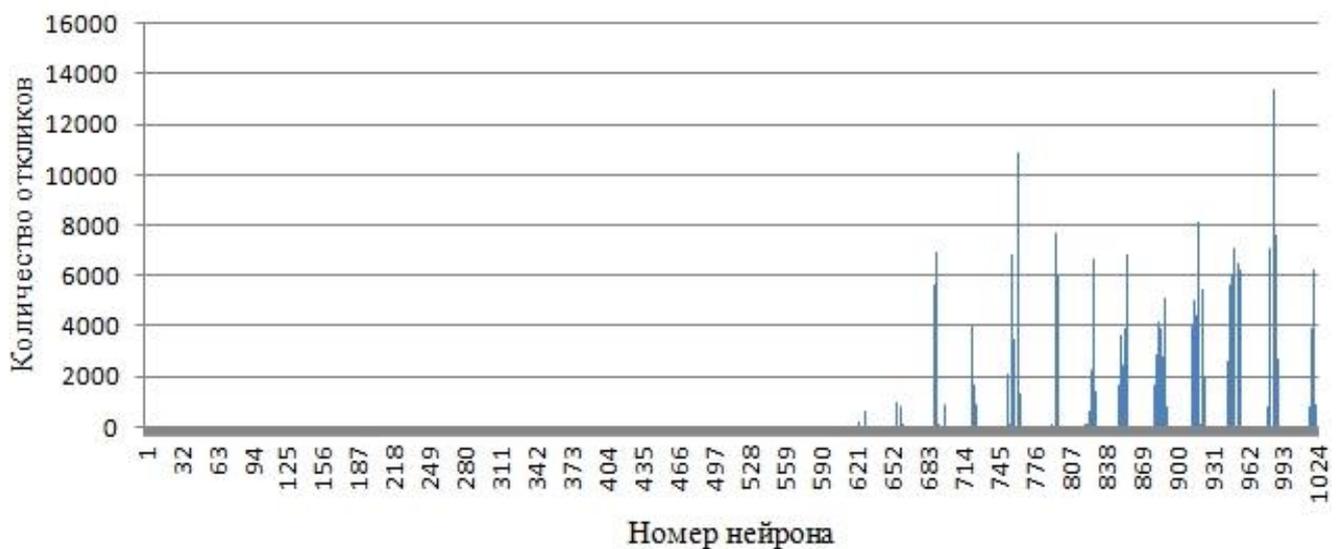


Рисунок 27 – Гистограмма количества положительных откликов после вычитания из количества откликов нейронов на фрагментах, содержащих кислотоустойчивые микобактерии, количества откликов на фрагментах, содержащих только элементы фона

Нейроны, у которых количество откликов осталось положительным являются нейронами, которые откликаются на фрагменты, содержащие кислотоустойчивые микобактерии. На рисунке 28 данные нейроны выделены красной рамкой и образуют кластер. Все остальные нейроны откликаются на элементы фона.

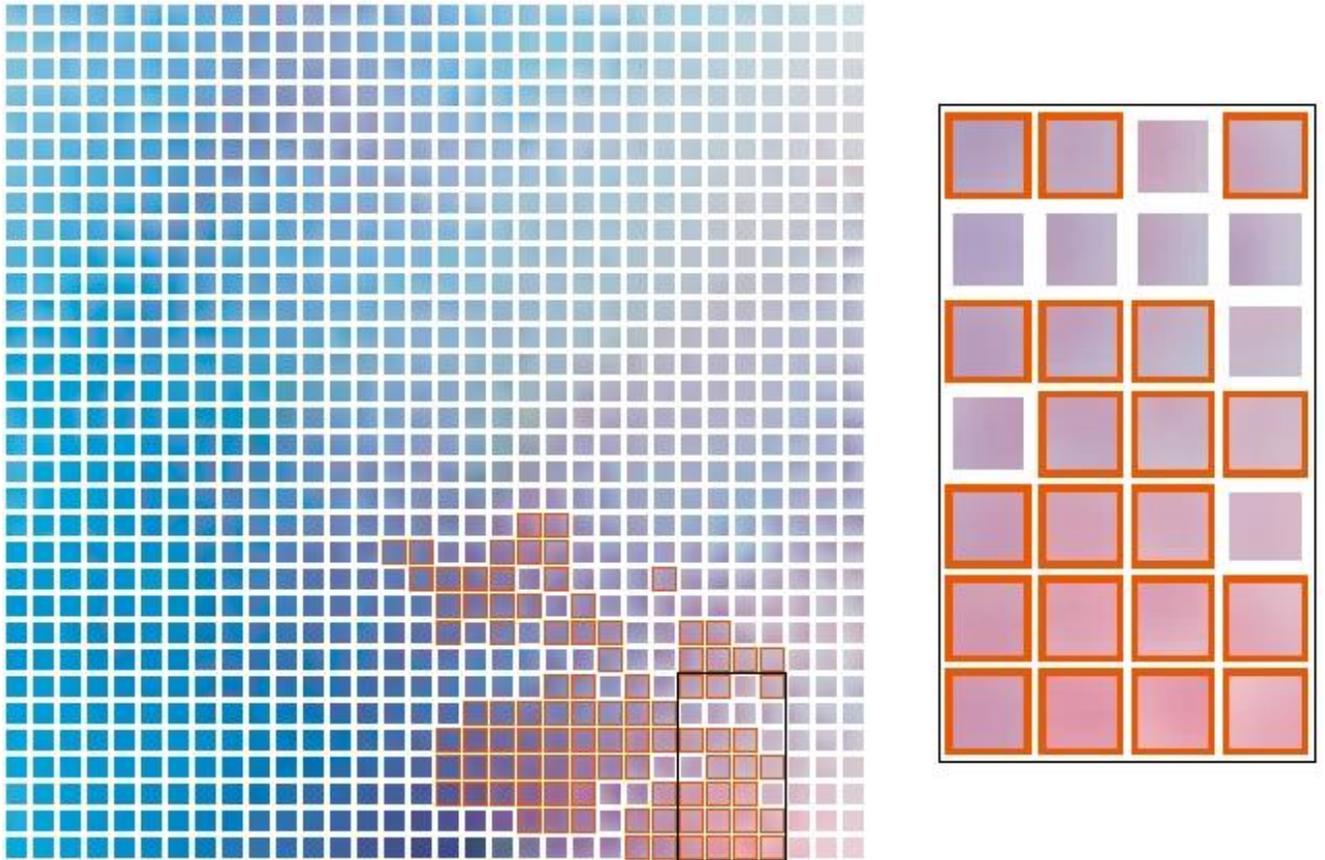


Рисунок 28 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена с выделенными нейронами, откликающимися на фрагменты, содержащие кислотоустойчивые микобактерий

Для выполнения сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, выполняется проход окном 10x10 пикселей и определяется нейрон победитель для каждого фрагмента изображения, если данный нейрон относится к группе нейронов, откликающихся на фрагменты, содержащие кислотоустойчивые микобактерии, то данный фрагмент остается на

изображении, иначе закрашивается белым цветом. Результат применения данного алгоритма показан на рисунке 29.

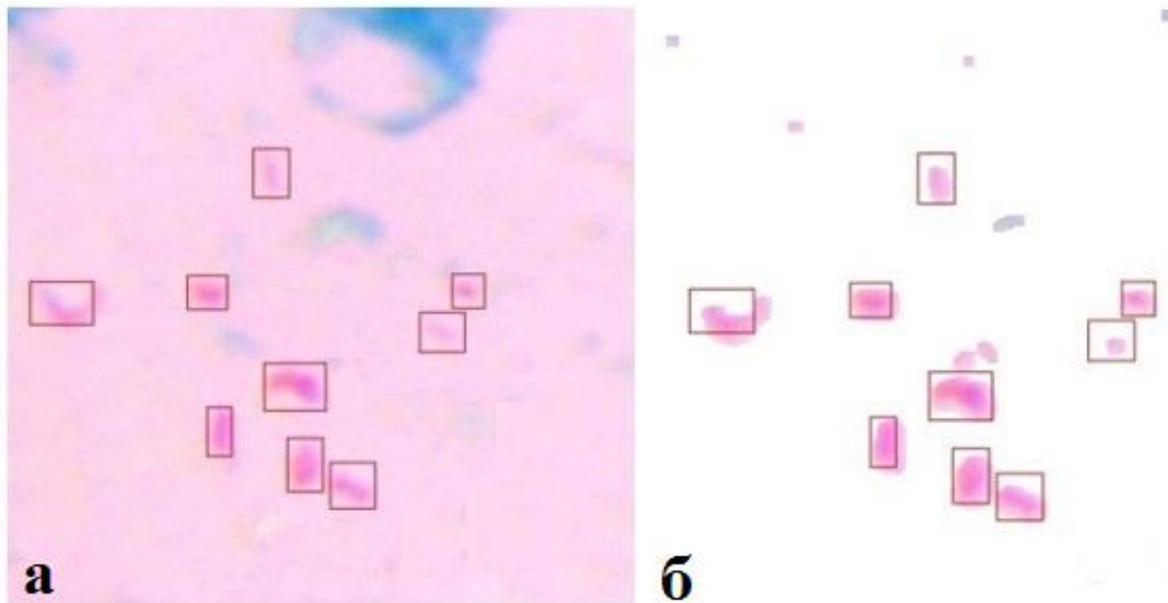


Рисунок 29 – Результат применения алгоритма: а – фрагмент микроскопического изображения мокроты с выделенными кислотоустойчивыми микобактериями вручную, б – сегментация данного фрагмента разработанным алгоритмом

На рисунке 30 представлена схема алгоритма сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием самоорганизующейся карты Кохонена.

Таким образом, с использованием математического аппарата самоорганизующейся карты Кохонена разработан алгоритм сегментации микроскопических цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Данный алгоритм может быть использован в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза для нахождения на изображениях различных объектов схожих с кислотоустойчивыми микобактериями с целью их последующего распознавания в качестве кислотоустойчивых микобактерий или иных объектов.



Рисунок 30 – Схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием самоорганизующейся карты Кохонена

3.2.4. Алгоритм сегментации с использованием вейвлет-преобразования

В данном разделе рассмотрена разработка метода сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, на основе вейвлет-преобразования Mexican Hat (Мексиканская шляпа) [21, 110].

Работа алгоритма осуществляется исходя из цветовых значений пикселей в цветовых схемах RGB и HSV. Двумерное вейвлет-преобразование изображения представляет собой попиксельное преобразование таким образом, что конечное значение цвета пикселя является произведением его первоначального значения и значений его окружающих пикселей на определенные коэффициенты. Вейвлет Mexican Hat является набором данных коэффициентов. Визуальное отображение коэффициентов вейвлета Mexican Hat представлено на рисунке 31.

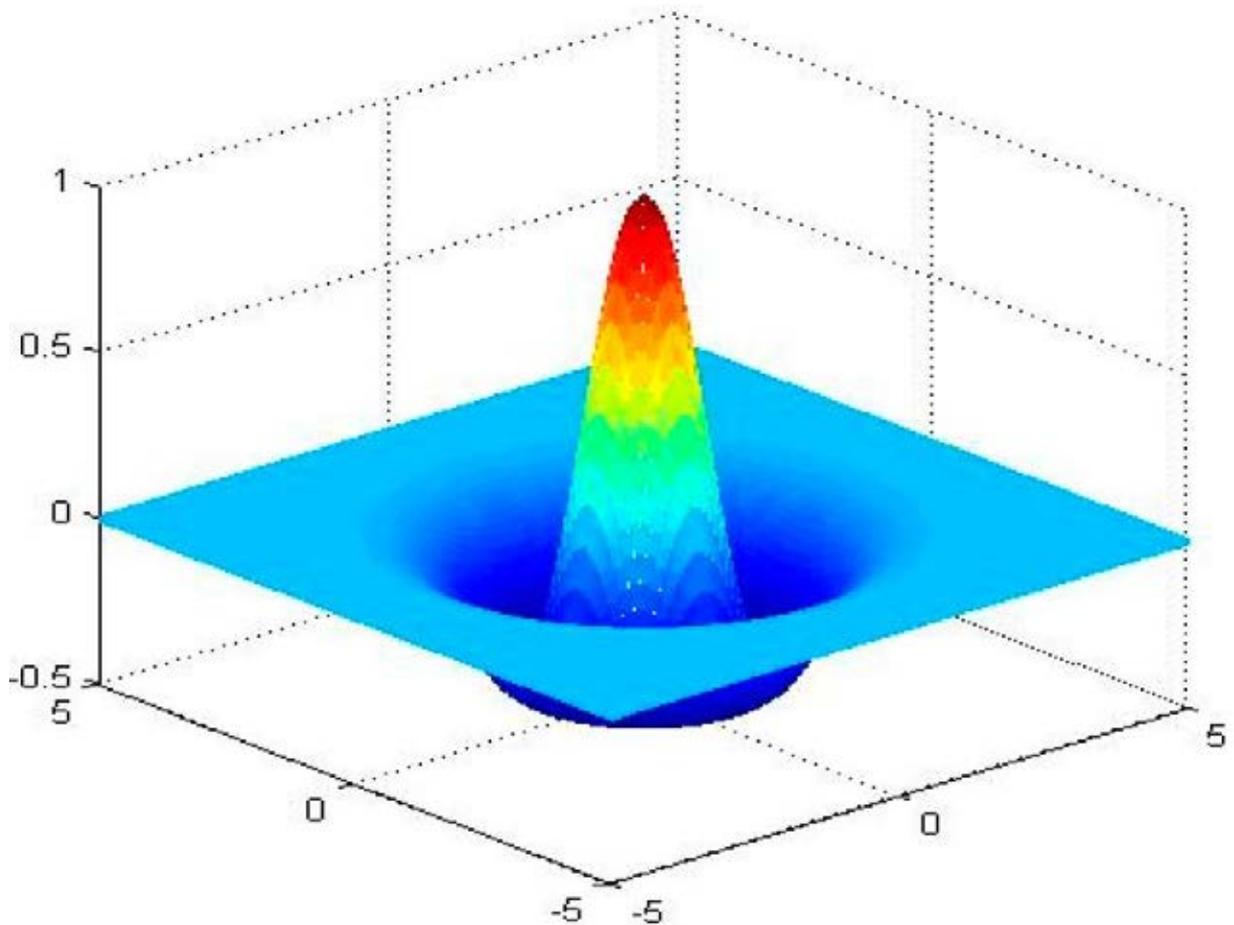


Рисунок 31 – Коэффициенты вейвлета Mexican Hat

Из данных рисунка 31 следует, что преобразование первоначального значения пикселя производится следующим образом: значение цвета пикселя, для которого производится преобразование умножается на максимальный коэффициент (на рисунке 31 обозначено красным цветом). Чем дальше пиксель находится от пикселя, для которого производится преобразование, тем на меньший коэффициент умножаются значение его цвета вплоть до отрицательных значений коэффициента (на рисунке 31 от желтого до темно синего цвета). Дальнейшее удаление пикселя от пикселя, для которого осуществляется преобразование, приводит к увеличению коэффициента от минимального отрицательного значения до нулевого значения (на рисунке 31 от темно синего до голубого цвета). Таким образом осуществляется преобразование всех пикселей, находящихся на изображении.

Вейвлет-преобразование Mexican Hat позволяет значения цветов всех пикселей на изображении перевести в цвета с различными комбинациями максимальных и минимальных значений параметров R, G и B (всего 8 цветов). В таблице 7 представлены значения цветов пикселей, получаемых после такого вейвлет-преобразования.

Таблица 7 – Цвета пикселей, получаемых после Mexican Hat вейвлет-преобразования изображения

Название цвета	Значение R	Значение G	Значение B
Черный	0	0	0
Синий	0	0	255
Зеленый	0	255	0
Голубой	0	255	255
Красный	255	0	0
Малиновый	255	0	255
Желтый	255	255	0
Белый	255	255	255

Таким образом, независимо от количества цветов пикселей в исследуемом изображении, после его преобразования оно состоит только из 8 цветов, представленных в таблице 7. Пример результатов такого преобразования представлен на рисунках 32 и 33.

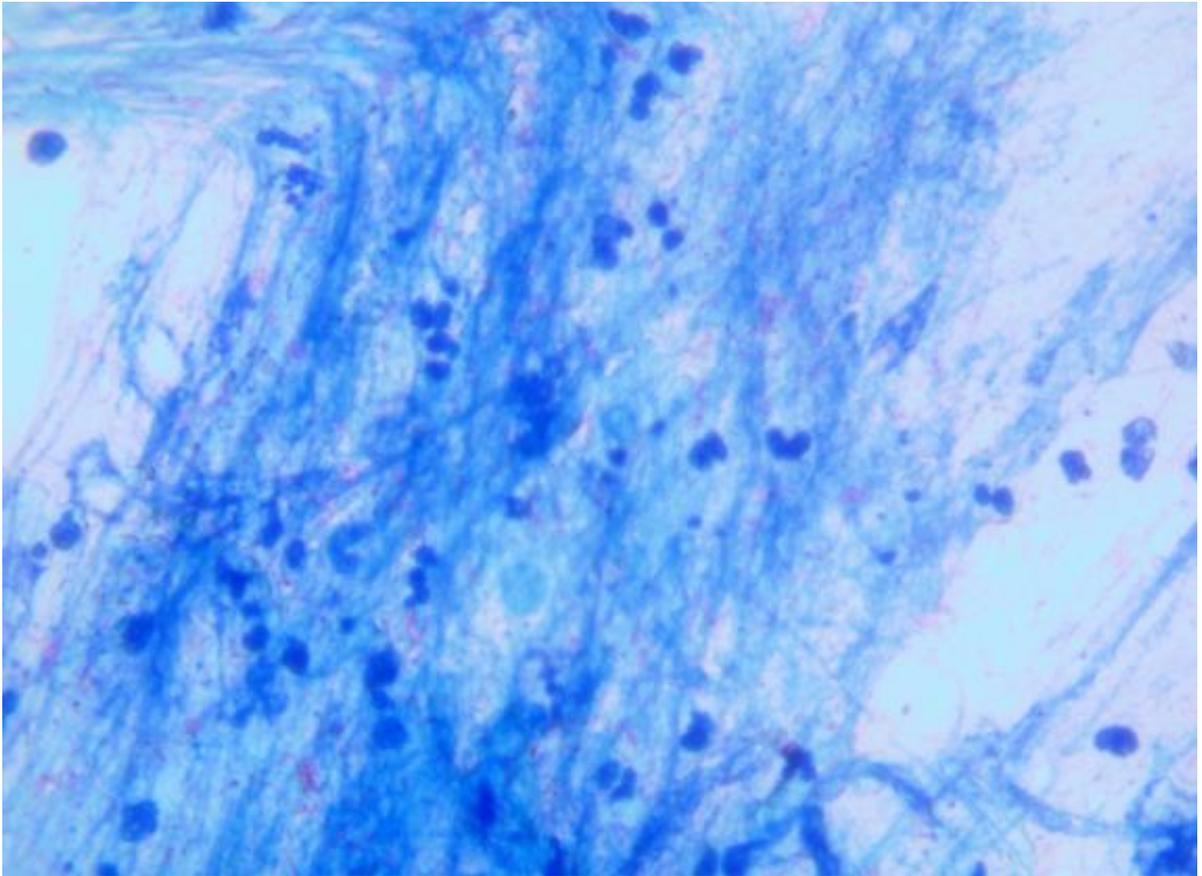


Рисунок 32 – Первоначальное микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

В последующем исключение черных, синих, зеленых и голубых пикселей, имеющих значение R равно 0, позволяет оставить на изображении только объекты, которые с большой вероятностью являются кислотоустойчивыми микобактериями, и исключить те объекты, которые точно кислотоустойчивыми микобактериями не являются. На рисунке 34 представлены результаты такого исключения пикселей с изображения. Таким образом, сегментация изображения с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat осуществляется путем лишь одного прохода по изображению.

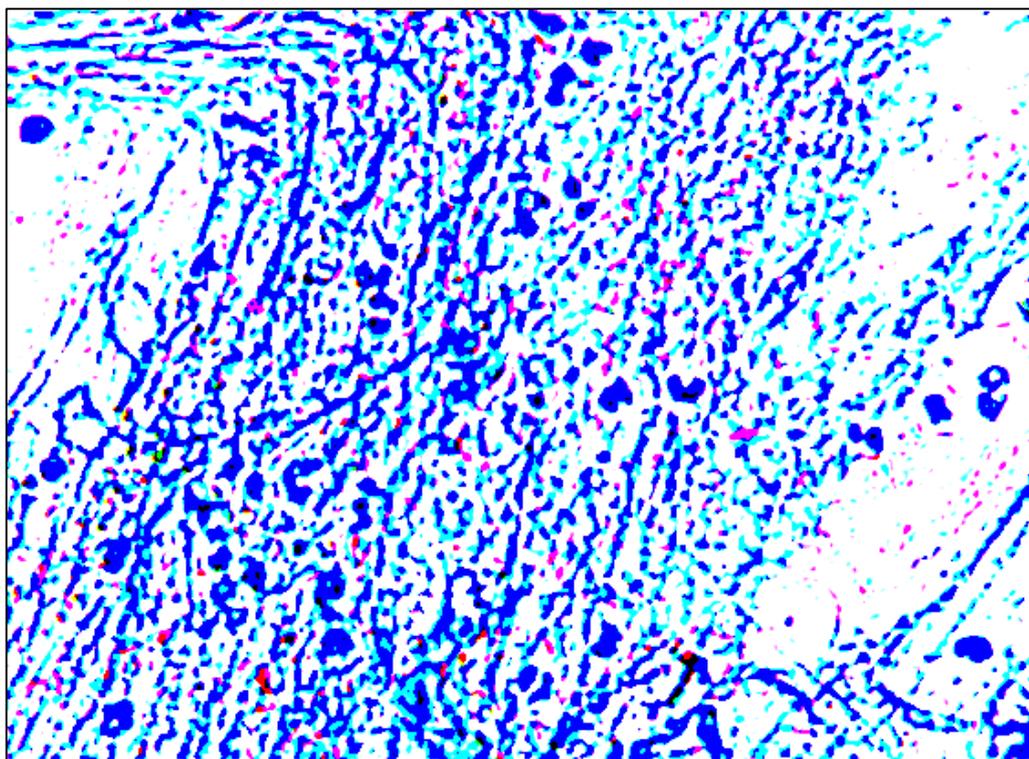


Рисунок 33 – Микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, после Mexican Nat преобразования

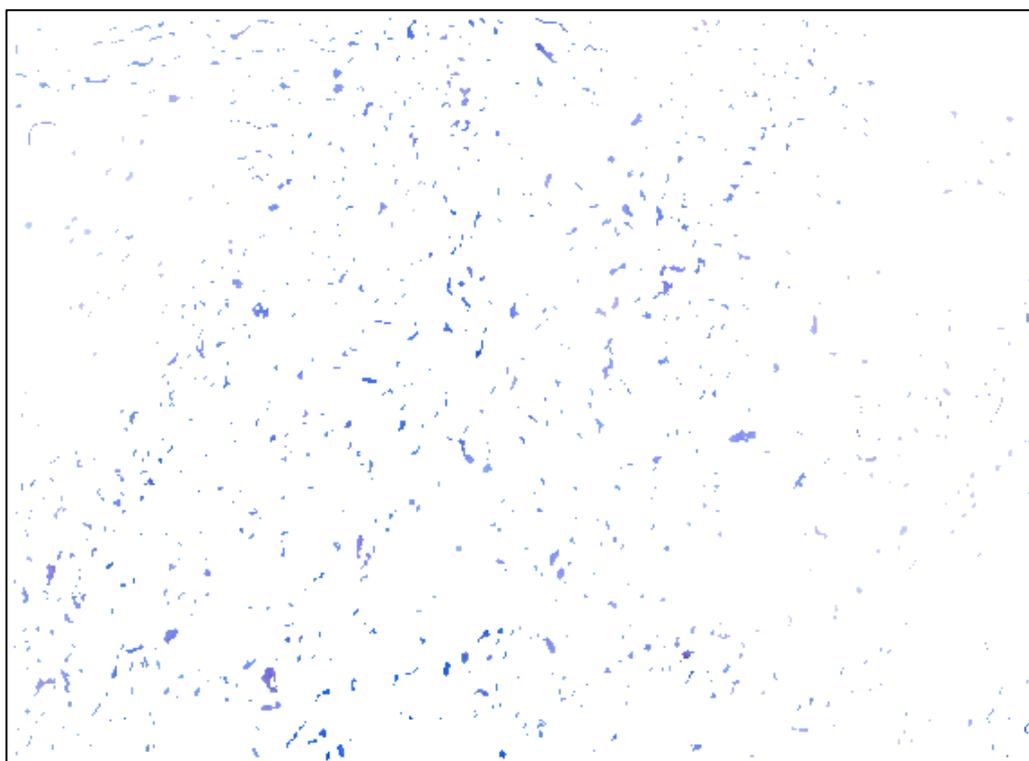


Рисунок 34 – Микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, после Mexican Nat преобразования и исключения объектов, не являющихся кислотоустойчивыми микобактериями

На рисунке 35 представлена схема алгоритма сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat.



Рисунок 35 – Общая схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat

В результате реализации данного этапа исследования разработан программный комплекс «MexicanHatSegmentation» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2018664452 от 16.11.2018 г.), состоящий из нескольких модулей.

Модуль простой сегментации изображения позволяет сегментировать цифровое изображение с помощью вейвлета Mexican Hat с заданным параметром «сигма» (рисунок 36). После загрузки изображения осуществляется его сегментация и наложение объектов, оставшихся на изображении после сегментации на первоначальное изображение, что необходимо для визуального контроля исключения с изображения в результате сегментации кислотоустойчивых микобактерий (рисунок 37).

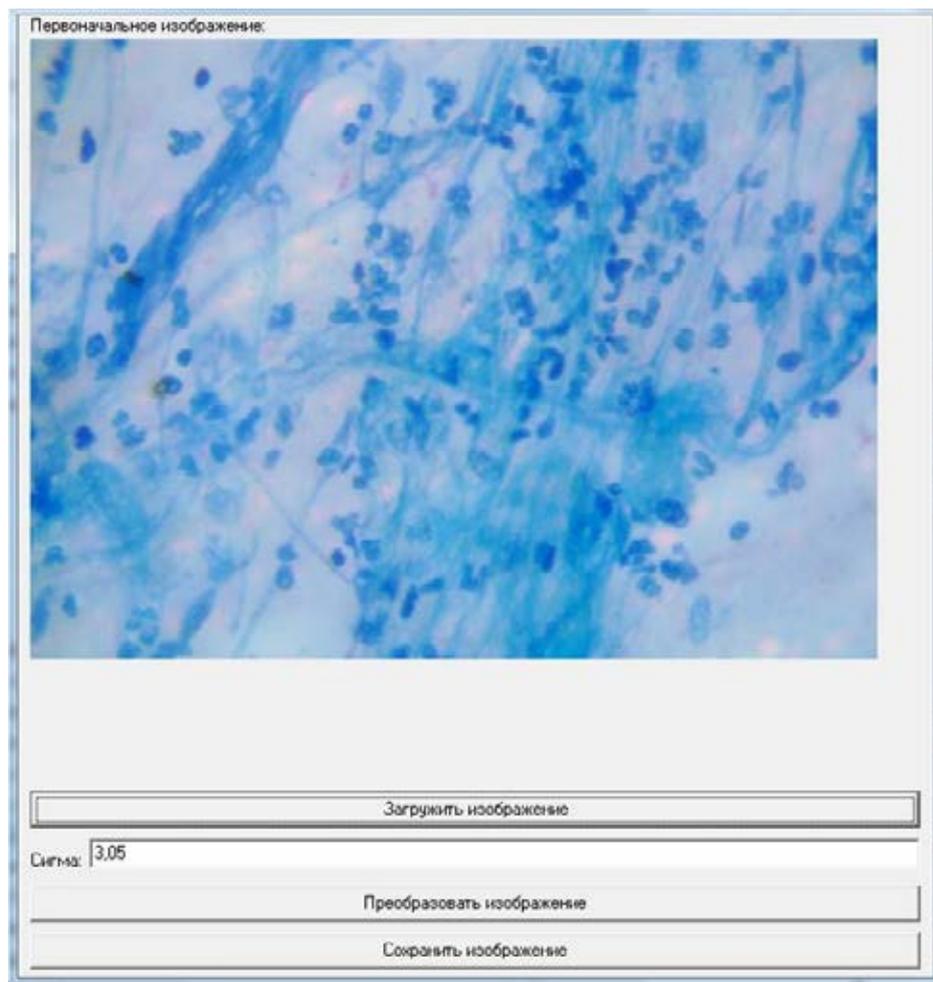


Рисунок 36 – Окно модуля простой сегментации программного комплекса «MexicanHatSegmentation» с загруженным изображением для сегментации

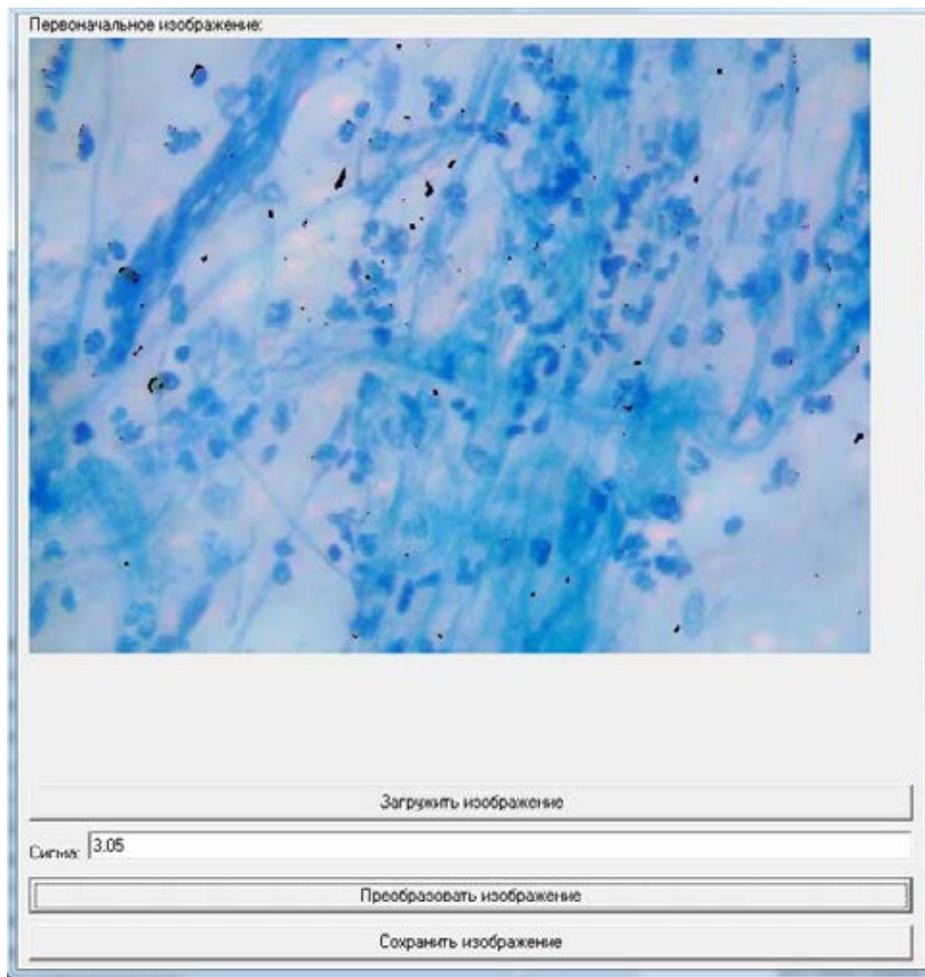


Рисунок 37 – Окно модуля простой сегментации программного комплекса «MexicanHatSegmentation» с загруженным изображением и наложенными на него объектами после сегментации вейвлет-преобразованием Mexican Hat

Модуль сегментации позволяет формировать из списка цифровых изображений базу объектов, полученных после сегментации изображений вейвлетом Mexican Hat с заданным параметром «сигма», а модуль автоматической сегментации позволяет сегментировать указанные цифровые изображения вейвлетом Mexican Hat с различными параметрами «сигма» в заданном диапазоне.

Основным недостатком применения вейвлет-преобразования Mexican Hat для сегментации цифровых изображений является необходимость выбора оптимального параметра σ . Данный параметр является единственным параметром вейвлета Mexican Hat, который может изменяться в зависимости от задачи применения данного преобразования. В вышеописанной части данного раздела описано применение вейвлет-преобразования Mexican Hat с σ равной 3,05. Данное

значение определено эмпирически на основе визуальной оценки качества сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

На дальнейшем этапе произведена оценка соответствия, определенного эмпирическим путем значения параметра σ , наиболее оптимальным значениям данного параметра на основе критериев оценки качества сегментации изображений. На рисунке 38 представлено изменение среднего числа объектов на преобразованных вейвлетом Mexican Hat изображениях в зависимости от параметра σ .

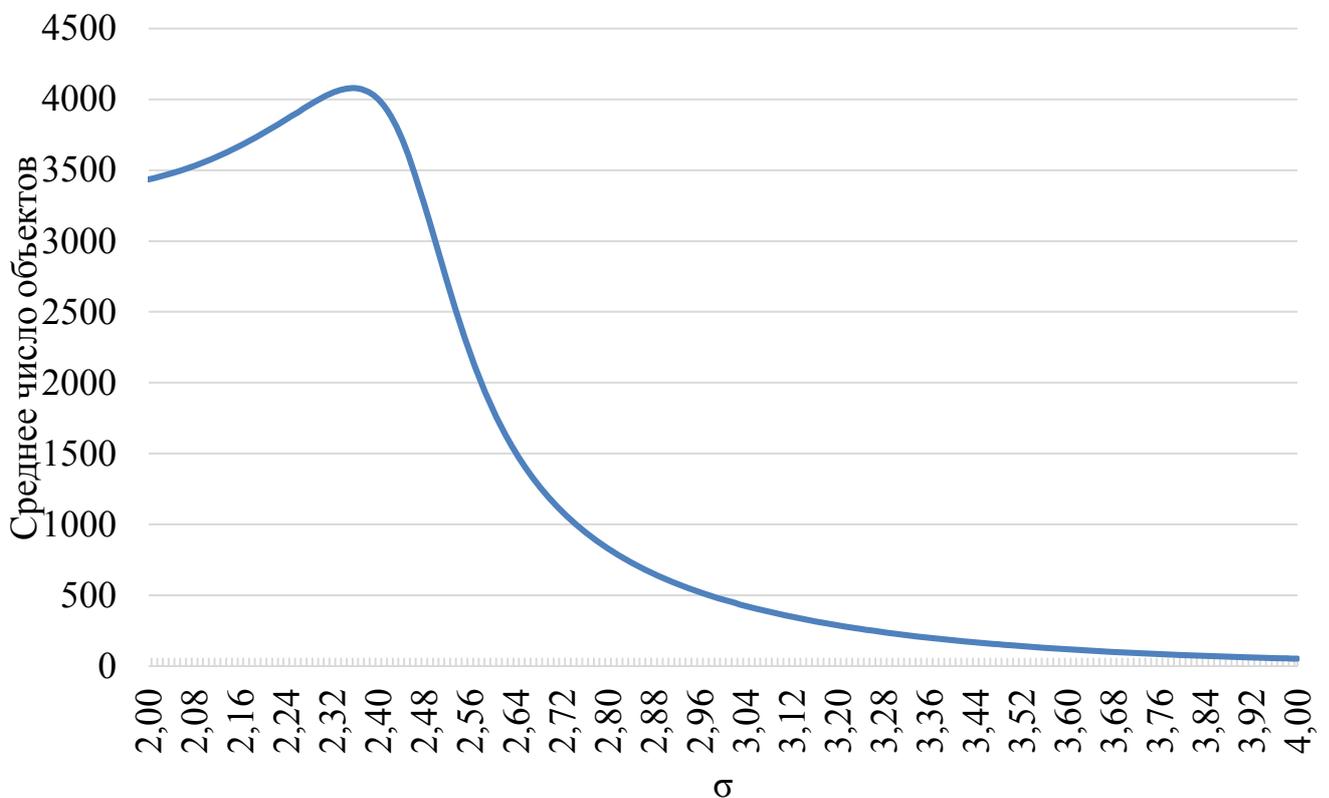


Рисунок 38 – Изменение среднего числа объектов на изображениях в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat

Необходимо отметить, что при увеличении параметра σ до 2,40 происходит увеличение среднего числа объектов на изображениях, что приводит к увеличению времени распознавания объектов на последующих этапах автоматизированного анализа таких изображений. При дальнейшем увеличении параметра σ до 3,0

происходит существенное снижение среднего числа объектов на изображениях, а при его изменении от 3,0 до 4,0 наблюдается наименьшее среднее число объектов на изображениях.

Снижение числа объектов при увеличении параметра σ приводит к увеличению их размеров, что несколько снижает их однородность, о чем свидетельствует изменение средних значений критерия однородности представленного на рисунке 39. Так увеличение параметра σ приводит к снижению среднего значения критерия однородности по всем цветовым составляющим пикселей изображения. В большей степени данная тенденция проявляется при изменении критерия однородности по составляющему G. Несмотря на снижение среднего значения критерия однородности по остальным цветовым составляющим пикселей изображений, данное снижение является незначительным.

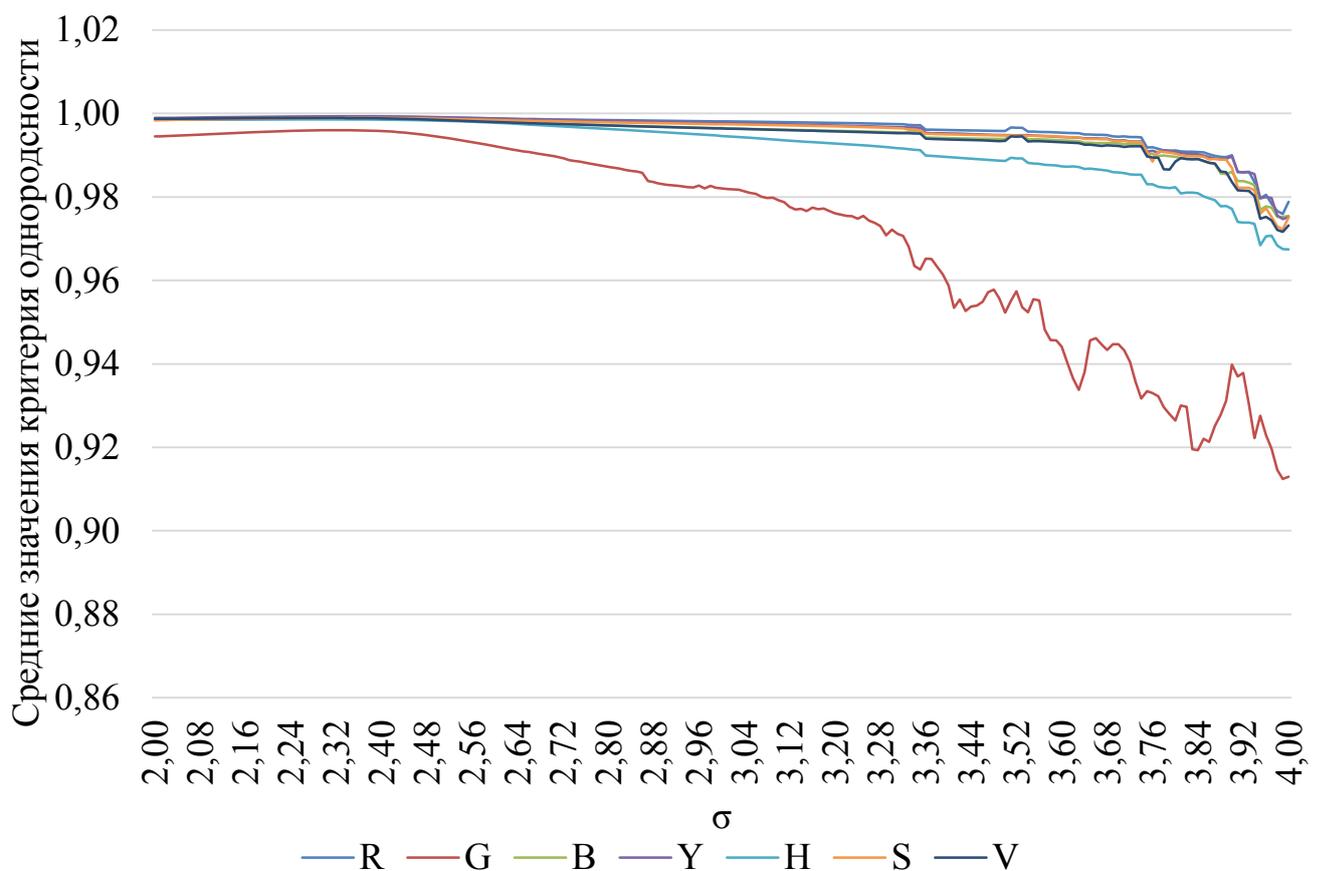


Рисунок 39 – Изменение средних значений критерия однородности качества сегментации изображений в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat

Как представлено на рисунке 40, среднее значение критерия F , не учитывающего количество мелких объектов на сегментированном изображении, в зависимости от параметра σ практически не меняется.

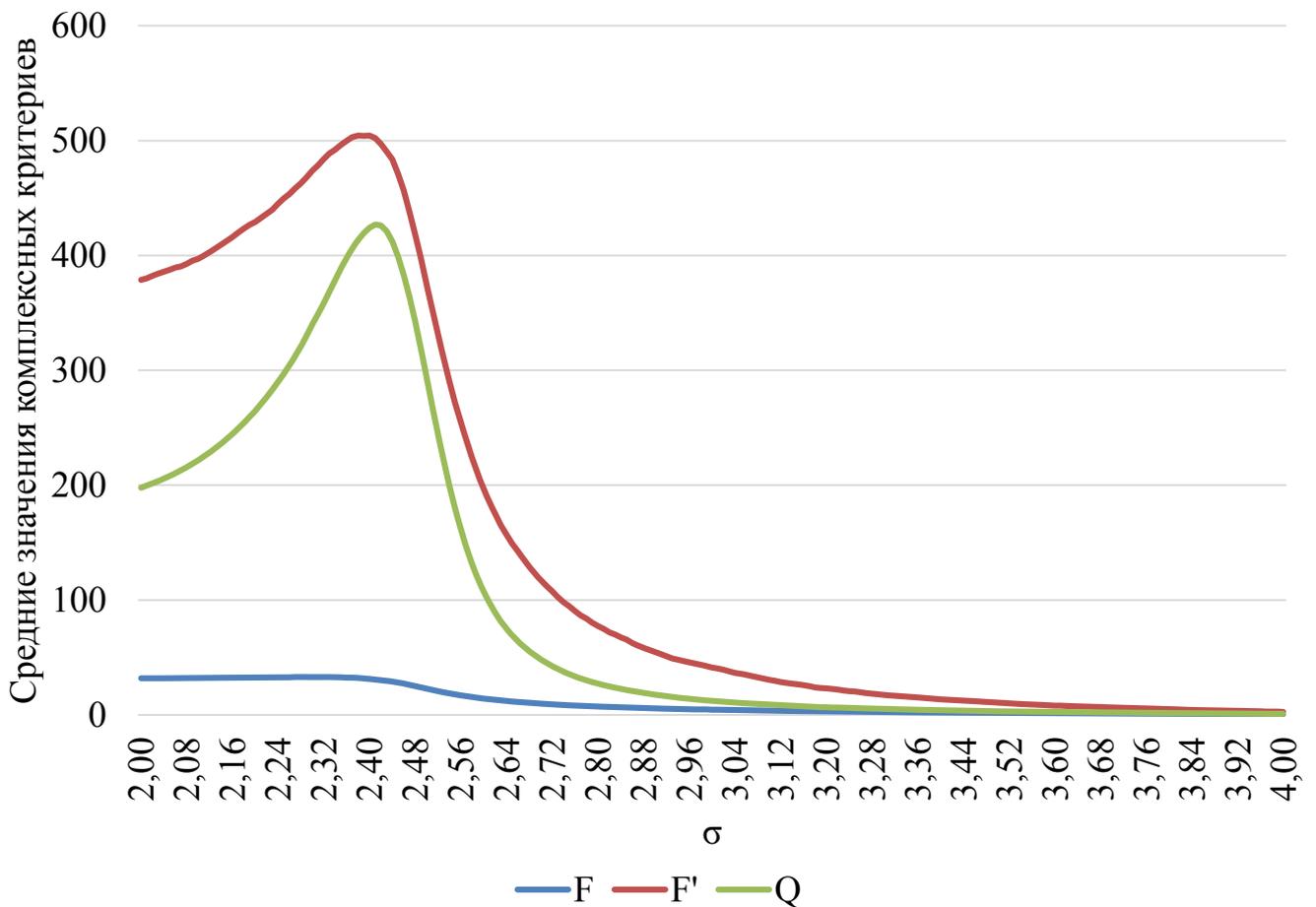


Рисунок 40 – Изменение средних значений комплексных критериев оценки качества сегментации изображений в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat

При этом средние значения критериев F' и Q , учитывающих количество мелких объектов, при увеличении параметра σ от 2,0 до 2,4 возрастают, а при дальнейшем увеличении данного параметра средние значения критериев F' и Q снижаются, что свидетельствует о повышении качества сегментации изображений. При изменении параметра σ от 3,0 до 4,0 наблюдается постепенное снижение средних значений критериев качества сегментации F' и Q . Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение критерия F для оценки качества

сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена нецелесообразно ввиду отсутствия учета данным критерием количества мелких объектов и отсутствия существенного изменения при изменении параметра σ вейвлета Mexican Hat.

Анализ изменения доли пропущенных кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat (рисунок 41) показывает, что при изменении его значения до 3,1 на изображениях не происходит пропуск кислотоустойчивых микобактерий.

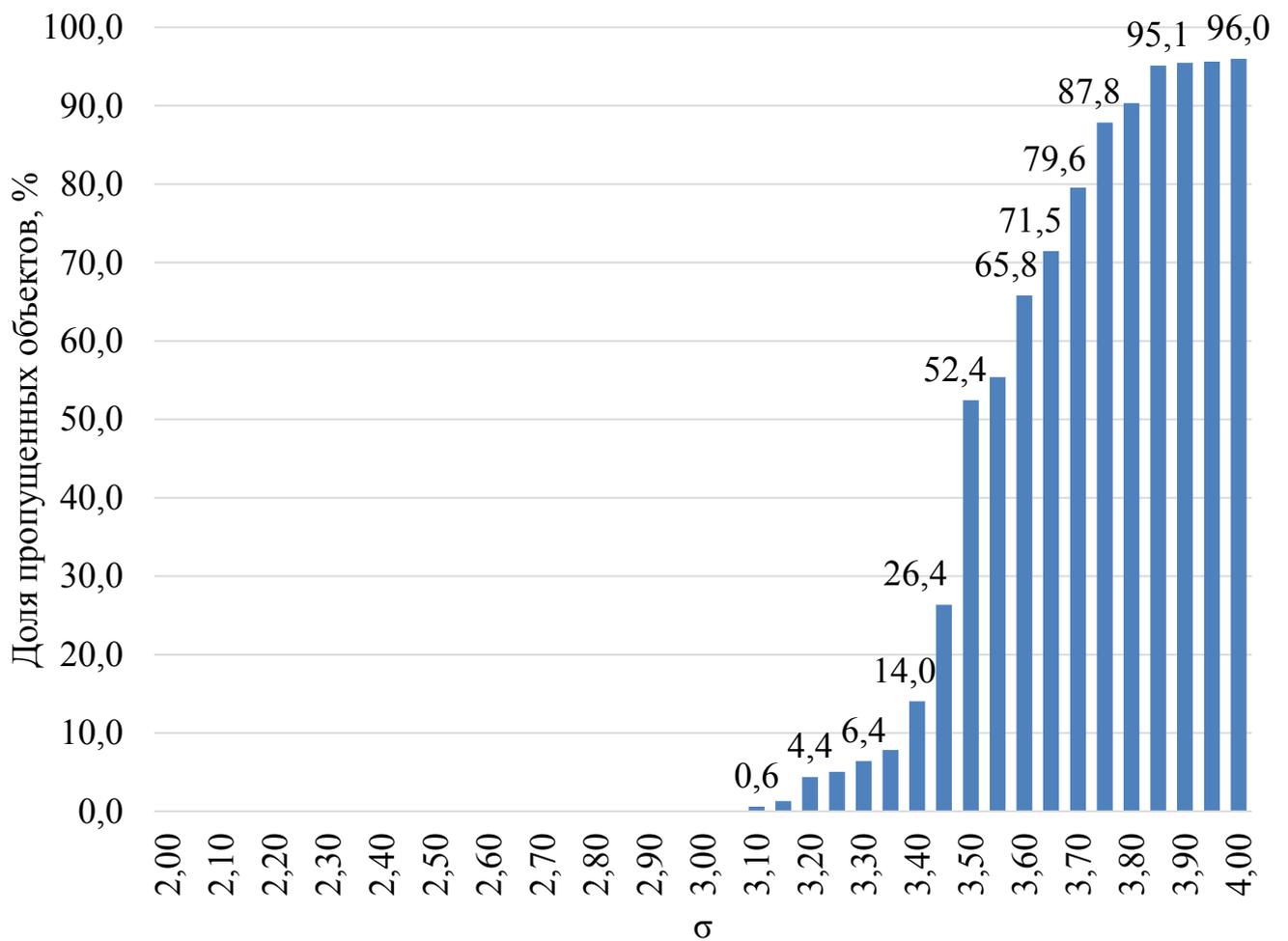


Рисунок 41 – Доля пропущенных кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat

При увеличении параметра σ с 3,1 до 4,0 происходит существенный рост доли пропущенных кислотоустойчивых микобактерий, что, несмотря на улучшение

значений критериев качества классификации на данном интервале не позволяет использовать такие значения параметра σ , так как при анализе в целом качества автоматизированного анализа изображения будет наблюдаться существенное увеличение ложноотрицательных результатов.

Таким образом, с использованием критериев оценки качества сегментации цифровых изображений был проведен анализ качества сегментации изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием вейвлет преобразования Mexican Hat с различными значениями параметра σ . Данный анализ показал, что при увеличении параметра σ происходит незначительное снижение значение критерия однородности. При этом увеличение параметра σ с 2,4 и более на основании критериев F' и Q происходит повышение качества сегментации изображений, но увеличение параметра σ от 3,1 и более приводит к пропуску кислотоустойчивых микобактерий с изображения.

Наиболее оптимальными значениями параметра σ вейвлета Mexican Hat для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, являются значения в интервале от 2,90 до 3,09. При таких значениях параметра σ наблюдаются: наименьшее среднее число объектов после преобразования, наименьшая доля пропущенных кислотоустойчивых микобактерий на всех изображениях от имеющихся на них кислотоустойчивых микобактерий и наименьшие средние значения критериев F' и Q . В связи с этим можно констатировать, что используемое эмпирически подобранное значение параметра σ вейвлета Mexican Hat соответствует диапазону оптимальных значений данного параметра, определенного на основе критериев качества сегментации цифровых изображений.

Использование двумерного вейвлет-преобразования Mexican Hat цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, позволяет сегментировать данные изображения. Данное преобразование может быть использовано для последующего распознавания находящихся на изображениях объектов кислотоустойчивых микобактерий и разработки систем автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза. Причем

использование алгоритма сегментации с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat позволяет осуществить сегментацию в один проход по цифровому изображению.

В результате реализации данного этапа исследования разработана компьютерная программа «QualitySegmentation» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2018664450 от 16.11.2018 г.). Данная программа для ЭВМ не имеет визуального интерфейса и позволяет в автоматизированном режиме рассчитывать вышеописанные критерии качества сегментации цифровых изображений.

3.3. Сравнение работы алгоритмов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Помимо оценки качества сегментации цифровых изображений, которое может оцениваться как визуально, так и с применением критериев качества сегментации, важнейшим условием применимости метода сегментации в реальной задаче распознавания цифровых изображений является время работы алгоритма. В данном разделе произведено сравнение времени работы рассматриваемых алгоритмов [119].

Время сегментации цифровых изображений, имеющих различное разрешение, с помощью модифицированного алгоритма пороговой бинаризации, состоящего из нескольких этапов, представлено в таблице 8. Как видно из представленной таблицы при уменьшении размера сегментируемого изображения происходит существенное снижение времени сегментации. При сегментации используемых нами в работе изображений с разрешением 572x422 модифицированным алгоритмом пороговой бинаризации затрачивалось в среднем 0,025 сек, из них 0,010 сек затрачивалось на перевод изображения в оттенки серого

и определение среднего коэффициента яркости изображения, 0,006 – на определение стандартного отклонения коэффициента яркости изображения и 0,009 – непосредственно на саму сегментацию изображения.

Таблица 8 – Время работы модифицированного алгоритма пороговой бинаризации в зависимости от размера изображения (в сек.)

Разрешение изображения	Перевод изображения в оттенки серого и определение среднего коэффициента яркости изображения	Определение стандартного отклонения коэффициента яркости изображения	Бинаризация изображения	Общее время
800x600	0,020	0,013	0,018	0,050
700x525	0,015	0,010	0,013	0,038
640x480	0,013	0,008	0,011	0,032
500x375	0,008	0,005	0,007	0,020
400x300	0,005	0,003	0,004	0,013
300x225	0,003	0,002	0,003	0,007
200x150	0,001	0,001	0,001	0,003
100x75	0,000	0,000	0,000	0,001

Результаты учета времени выполнения вейвлет-преобразования Mexican Hat с использованием изображений с разрешением 572x422 пикселя представлены в таблице 9. Как видно из представленной таблицы полученные результаты учета времени выполнения вейвлет-преобразования свидетельствуют о необходимости существенного большего (более чем в 20 раз) времени, затрачиваемого на сегментацию изображений в процессе автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Так, среднее значение времени сегментации цифрового изображения с применением вейвлет-преобразования Mexican Hat составляет 0,591 секунды.

Таблица 9 – Результаты учета времени выполнения вейвлет-преобразования

Оцениваемый параметр	Время, сек.
Максимальное время преобразования одного изображения	1,311
Третий квартиль времени преобразования одного изображения	0,593
Среднее время преобразования одного изображения	0,591
Медиана времени преобразования одного изображения	0,562
Первый квартиль времени преобразования одного изображения	0,546
Минимальное время преобразования одного изображения	0,530
Общее время преобразования 830 изображений	491,138

Результаты оценки времени работы всех рассматриваемых в работе методов сегментации изображений представлены в таблице 10. Наибольшее время необходимо для сегментации изображения с применением искусственной нейронной сети, что существенно ограничивает использование данного метода сегментации изображений в процессе автоматизированной бактериоскопической диагностики. Наименьшее время для сегментации изображения получено при использовании FAST-алгоритма и детектора границ Кенни. Однако визуальное качество сегментации изображений с помощью данных методов не соответствует необходимому для последующего распознавания объектов на сегментированных изображениях.

Из разработанных нами алгоритмов, имеющих приемлемое качество сегментации (искусственная нейронная сеть, вейвлет-преобразование Mexican Hat и самоорганизующаяся карта Кохонена) наиболее оптимальное соотношение качества и скорости сегментации изображений имеет вейвлет-преобразование Mexican Hat. В связи с тем, что большинство других сравниваемых методов сегментации имеют значительно меньшее время работы, то их использование возможно в качестве одного из этапов сегментации изображения. Они могут

применяться либо на заранее предобработанном изображении, либо с использованием дополнительной постобработки после их применения.

Таблица 10 – Время работы методов сегментации

№	Метод	Время, сек
1	Пороговая бинаризация, порог – средний коэффициент яркости	0,016
2	Пороговая бинаризация, порог – разность между средним и стандартным отклонением коэффициента яркости	0,025
3	Метод бинаризации Оцу	0,139
4	Детектор границ Робертса	0,016
5	Детектор границ Собеля	0,022
6	Детектор границ Превитта	0,015
7	Детектор границ Робинсона	0,016
8	Детектор границ Кенни	0,010
9	Детектор углов Харриса	0,051
10	FAST-алгоритм	0,009
11	Искусственная нейронная сеть	3,158
12	Вейвлет-преобразование Mexican Hat	0,591
13	Самоорганизующаяся карта Кохонена	0,687
14	Функция поиска контуров библиотеки OpenCV	0,030

Таким образом, полученные результаты сравнения методов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена свидетельствуют о возможности использования искусственной нейронной сети, вейвлет-преобразования Mexican Hat и самоорганизующейся карты Кохонена для сегментации данных изображений и их включения в автоматизированные системы бактериоскопической диагностики туберкулеза. Но использование вейвлет-преобразования Mexican Hat является более предпочтительным ввиду наименьшего времени сегментации изображения среди данных алгоритмов.

ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА

В данной главе рассмотрен анализ параметров, описывающих кислотоустойчивые микобактерий в качестве объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена [86, 87]. В качестве параметров, описывающих объекты на изображении, рассматривались 240 параметров, включающих в себя цветовые и морфометрические параметры объектов: средние, минимальные и максимальные значения цветов цветовых схем RGB и HSV, размеры от центра объекта до его краев с различным углом наклона и различные соотношения перпендикулярных и противоположащих размеров объектов. Также проведена оценка данных параметров на предмет возможности классификации объектов на 2 класса (кислотоустойчивые микобактерии и другие объекты) с использованием классических статистических методов и методов оценки информативности признаков.

4.1. Морфометрическая и цветовая характеристика кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

На этапе изучения морфометрических и цветовых характеристик объектов, выделяемых на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, осуществлялся поворот объектов относительно их наибольшей оси. Для этого исходя из первоначальных размеров объекта по оси X и Y определялся центр объекта и измерялись длины отрезков, соединяющих центр и края объекта, отложенные под различным углом относительно оси X (с шагом 5°).

После этого определялся угол, при котором размер является наибольшим и производился поворот объекта на данный угол.

Необходимость поворота объекта возникает в связи с тем, что объекты на изображениях мокроты могут находиться под различным углом, что существенно затрудняет их дальнейшую машинную обработку, так как у одного и того же объекта, расположенного под разными углами, будут определяться разные размеры по осям X и Y.

После поворота объекта таким образом, чтобы его наибольший размер был расположен по оси X, производилось определение параметров объекта. Так как объекты на медицинских изображениях характеризуются как правило такими параметрами как размер, цвет и форма, то анализ объектов производился по 240 цветовым и морфометрическим параметрам. Данные параметры разделены на 3 группы, которые подразделяется на подгруппы. Для более удобного анализа сформирована следующая классификация данных параметров:

1. Основные морфометрические параметры объектов:
 - а) попиксельная площадь объектов (в пикселях);
 - б) размер объектов по оси X (в пикселях);
 - в) размер объектов по оси Y (в пикселях).
2. Радиальные размеры объектов и их соотношения:
 - а) размеры от центра объекта до его края (всего 72 параметра);
 - б) соотношения противоположащих размеров от центра объекта до его края (всего 36 параметров);
 - в) соотношения перпендикулярных размеров от центра объекта до его края (всего 72 параметра);
 - г) соотношения перпендикулярных размеров от одного края объекта до его противоположного края (всего 36 параметров).
3. Цветовые параметры объектов:
 - а) характеристики цвета объектов в цветовой схеме RGB (всего 9 параметров);

- б) характеристики цвета объектов в цветовой схеме HSV (всего 9 параметров);
- в) характеристики цвета объектов в оттенках серого (всего 3 параметра).

Основные морфометрические параметры объектов, радиальные размеры объектов и их соотношения измерялись в пикселях. Измерение цветовых параметров осуществлялось в безразмерных единицах, однако интервал возможных значений отличался в зависимости от цветовой схемы. Так, характеристики цвета объектов в цветовой схеме RGB и в оттенках серого измерялись в интервале от 0 до 255, параметры характеризующие составляющее H в цветовой схеме HSV – в интервале от 0 до 359, а параметры характеризующие составляющие S и V – в интервале от 0 до 100. Таким образом, каждый объект описывался 240 параметрами.

Примеры выделяемых на цифровом микроскопическом изображении мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, объектов представлены на рисунке 42.



Рисунок 42 – Примеры выделенных объектов

После поворота третьего из представленных на рисунке 42 объектов (рисунок 43), который в наибольшей степени визуально похож на кислотоустойчивую микобактерию (тонкая длинная палочка со слегка изогнутыми краями), определяются параметры характеризующие данный объект.

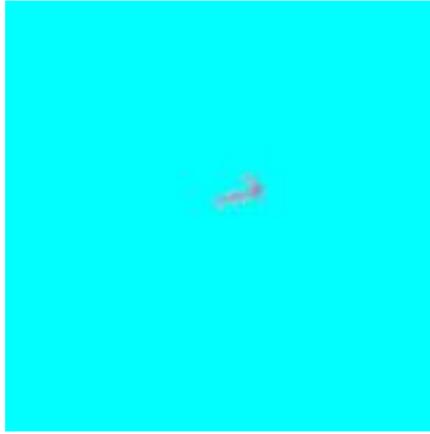


Рисунок 43 – Повернутый относительно оси X объект

Примерный список части измеряемых параметров и их значений представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Примерный список части измеряемых параметров и их значений

Параметр объекта	Значение
Попиксельная площадь	155
Размер по оси X	33
Размер по оси Y	16
Среднее значение красного спектра	152
Среднее значение зеленого спектра	179
Среднее значение синего спектра	203
Размер №1 (5 градусов)	3
Размер №7 (35 градусов)	11
Размер №8 (40 градусов)	17
Размер №72 (360 градусов)	3
Отношение 1 и 37 размеров	1,5
Отношение 6 и 42 размеров	5,0
Отношение 29 и 65 размеров	0,5
Отношение 34 и 70 размеров	1,25

Описательная характеристика попиксельной площади и цветовых характеристик изучаемых объектов кислотоустойчивых микобактерий представлены в таблице 12. Минимальные и максимальные значения всех 240 параметров объектов представлены в приложении А.

Необходимо отметить, что наименее важными параметрами объектов кислотоустойчивых микобактерий для параметризации являются: минимальное значение R , максимальное значение G , минимальное значение B , максимальное значение S и максимальное значение V ввиду того, что между объектами кислотоустойчивыми микобактериями по данным параметрам отсутствует какая-либо вариация.

Наиболее информативными параметрами с точки зрения параметризации объектов на основе нормального распределения являются: максимальное значение B , среднее значение V , минимальное значение H , минимальное значение V и максимальное значение Y ввиду их минимальной вариации у объектов кислотоустойчивых микобактерий. Данные параметры имеют наименьшие значения коэффициентов вариации и осцилляции.

С позиции распределения, отличающегося от нормального с точки зрения параметризации объектов кислотоустойчивых микобактерий, наиболее информативными являются: минимальное значение Y , максимальное значение B , среднее значение V , минимальное значение V и среднее значение H , так как данные параметры имеют наименьшие значения коэффициента относительной квартильной вариации. В связи с тем, что все анализируемые параметры не подчиняются закону нормального распределения, то более предпочтительным набором параметров для описания объектов кислотоустойчивых микобактерий являются отобранные на основании коэффициента относительной квартильной вариации.

Таблица 12 – Описательные параметры попиксельной площади и цветовых характеристик объектов кислотоустойчивых микобактерий

Параметр	M	σ	V	Max	Min	R	V_R	Me	Q_1	Q_3	R_Q	V_Q
Попиксельная площадь	20,88	12,32	58,99	162,00	4,00	158,00	756,70	18,00	12,00	26,00	14,00	77,78
Минимальное значение R	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	–
Среднее значение R	122,72	36,27	29,55	240,00	1,00	239,00	194,75	124,00	100,00	146,00	46,00	37,10
Максимальное значение R	166,98	38,54	23,08	255,00	5,00	250,00	149,72	168,00	145,00	193,00	48,00	28,57
Минимальное значение G	145,22	25,46	17,53	206,00	25,00	181,00	124,64	150,00	133,00	162,00	29,00	19,33
Среднее значение G	176,33	21,78	12,35	225,00	73,00	152,00	86,20	179,00	165,00	191,00	26,00	14,53
Максимальное значение G	255,00	0,00	–	255,00	255,00	0,00	–	255,00	255,00	255,00	0,00	–
Минимальное значение B	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	–
Среднее значение B	176,94	22,67	12,81	233,00	74,00	159,00	89,86	180,00	165,00	193,00	28,00	15,56
Максимальное значение B	228,24	12,85	5,63	255,00	178,00	77,00	33,74	230,00	221,00	238,00	17,00	7,39
Минимальное значение H	119,18	9,28	7,79	120,00	0,00	120,00	100,69	120,00	120,00	120,00	0,00	–
Среднее значение H	235,93	26,27	11,13	353,00	30,00	323,00	136,91	230,00	218,00	249,00	31,00	13,48
Максимальное значение H	255,48	29,35	11,49	359,00	203,00	156,00	61,06	249,00	233,00	272,00	39,00	15,66
Минимальное значение S	27,51	14,31	52,02	98,00	1,00	97,00	352,60	25,00	17,00	35,00	18,00	72,00
Среднее значение S	47,25	13,59	28,76	99,00	17,00	82,00	173,54	46,00	37,00	56,00	19,00	41,30

Максимальное значение S	100,00	0,00	–	100,00	100,00	0,00	–	100,00	100,00	100,00	0,00	–
Минимальное значение V	81,81	7,01	8,57	100,00	54,00	46,00	56,23	82,00	77,00	87,00	10,00	12,20
Среднее значение V	88,33	5,23	5,92	100,00	67,00	33,00	37,36	89,00	85,00	92,00	7,00	7,87
Максимальное значение V	100,00	0,00	–	100,00	100,00	0,00	–	100,00	100,00	100,00	0,00	–
Минимальное значение Y	140,92	16,86	11,96	150,00	46,00	104,00	73,80	150,00	139,00	150,00	11,00	7,33
Среднее значение Y	160,23	19,65	12,26	214,00	68,00	146,00	91,12	162,00	151,00	173,00	22,00	13,58
Максимальное значение Y	175,86	17,96	10,21	230,00	150,00	80,00	45,49	175,00	162,00	188,00	26,00	14,86

Средние значения и среднеквадратическое отклонение радиальных размеров объектов кислотоустойчивых микобактерий представлены на рисунке 44. Как видно из данных приведенных на рисунке 44, средние значения радиальных размеров объектов кислотоустойчивых микобактерий напоминают форму «палочки», в виде которой кислотоустойчивые микобактерии описываются с позиции микробиологии.

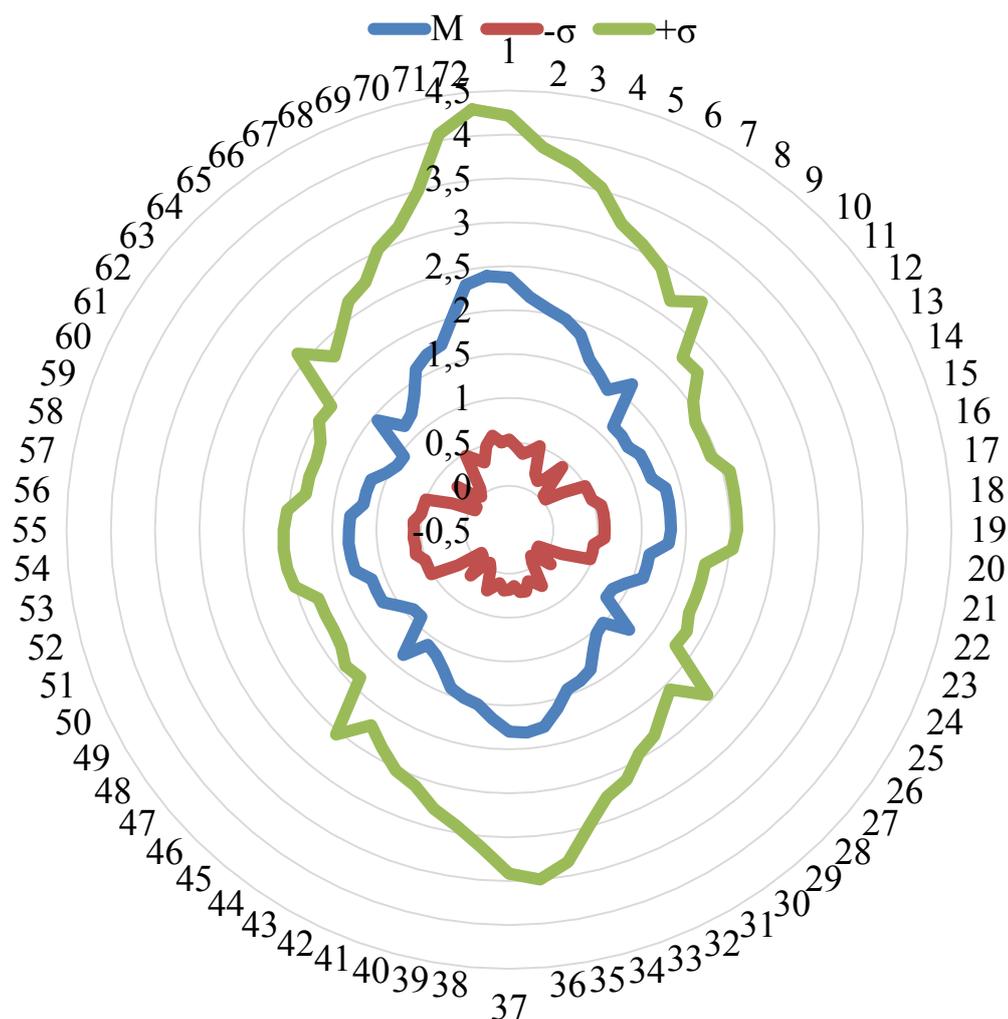


Рисунок 44 – Среднее арифметическое и стандартное отклонение радиальных размеров кислотоустойчивых микобактерий

Необходимо отметить, что наибольшую ценность для описания имеют размеры описывающие боковые размеры объектов кислотоустойчивых микобактерий. Наименьшие значения коэффициентов вариации, осцилляции и

относительной квартильной вариации имеют радиальные размеры от 13 до 23 и от 49 до 59, что соответствует углам от 65° до 115° и от 245° до 295° .

Максимальные радиальные размеры изучаемых объектов кислотоустойчивых микобактерий представлены на рисунке 45.

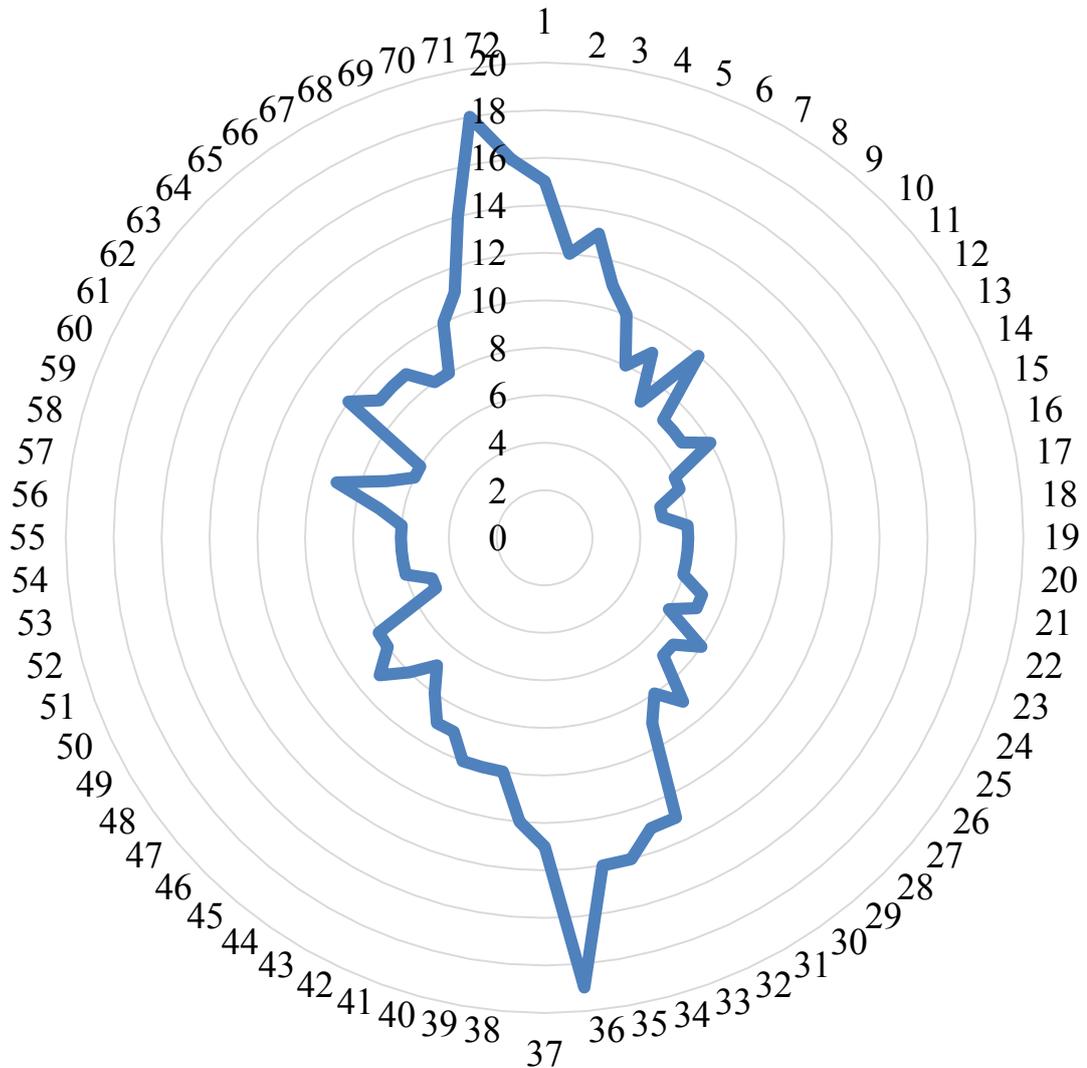


Рисунок 45 – Максимальные значения радиальных размеров кислотоустойчивых микобактерий

Так как изучение морфометрических характеристик объектов кислотоустойчивых микобактерий осуществлялось на цифровых изображениях, имеющих определенное разрешение (572x422 пикселей), и полученных при определенном увеличении (10×60), то представленные морфометрические параметры являются непостоянными при изменении разрешения и увеличения.

Однако, при изменении разрешения цифрового изображения или увеличения, при котором делается цифровая фотосъемка, отсутствует необходимость повторного изучения морфометрических характеристик объектов кислотоустойчивых микобактерий. Данные параметры могут быть получены расчетным путем на основании полученных нами результатов.

Для определения радиальных размеров при изменении разрешения цифровой фотосъемки без изменения соотношения размеров сторон изображения можно воспользоваться следующей формулой:

$$r_i = \sqrt{\frac{x*y}{241384}} * r_{0,i}, \quad (37)$$

где r_i – итоговая длина радиального размера объекта под углом i , x – число пикселей изображения по горизонтали, y – число пикселей изображения по вертикали, 241384 – число пикселей на изучаемых нами изображениях ($572*422=241\ 384$ пикселя), $r_{0,i}$ – длина радиального размера объекта под углом i на изучаемых нами изображениях.

Также может быть определена и попиксельная площадь объектов при изменении разрешения цифровой фотосъемки:

$$S = \frac{x*y}{241384} * S_0, \quad (38)$$

где S – итоговая попиксельная площадь объекта, x – число пикселей изображения по горизонтали, y – число пикселей изображения по вертикали, 241384 – число пикселей на изучаемых нами изображениях, S_0 – попиксельная площадь объекта на изучаемых нами изображениях.

Необходимо отметить, что формула определения площади объектов при изменении разрешения изображения может применяться независимо от того меняется ли соотношение сторон изображения или нет.

Для определения радиального размера при изменении разрешения цифровой фотосъемки с изменением соотношения размеров сторон изображения для начала необходимо определить относительные координаты края объекта (x_0 ; y_0), к которому построен отрезок данного размера:

$$x_0 = \begin{cases} r_{0,i} * \cos(i - 90), & \text{при } i \geq 90 \\ r_{0,i} * \cos(i + 360 - 90), & \text{при } i < 90 \end{cases} \quad (39)$$

где x_0 – координата по оси x , $r_{0,i}$ – длина радиального размера объекта под углом i на изучаемых нами изображениях.

$$y_0 = \begin{cases} r_{0,i} * \sin(i - 90), & \text{при } i \geq 90 \\ r_{0,i} * \sin(i + 360 - 90), & \text{при } i < 90 \end{cases} \quad (40)$$

где y_0 – координата по оси y , $r_{0,i}$ – длина радиального размера объекта под углом i на изучаемых нами изображениях.

Далее необходимо пересчитать значения новых относительных координат края объекта, к которому будет построен отрезок искомого радиального размера после изменения разрешения изображения:

$$x_{new} = x_0 * \frac{width}{572}, \quad (41)$$

где x_{new} – новая координата по оси x , x_0 – координата по оси x , $width$ – ширина изображения в пикселях, 572 – ширина изучаемых нами изображений в пикселях.

$$y_{new} = y_0 * \frac{height}{422}, \quad (42)$$

где y_{new} – новая координата по оси y , y_0 – координата по оси y , $height$ – высота изображения в пикселях, 422 – высота изучаемых нами изображений в пикселях.

И далее, используя новые координаты края объекта, можно рассчитать длину отрезка искомого радиального размера после изменения разрешения изображения:

$$r_i = \sqrt{x_{new}^2 + y_{new}^2}, \quad (43)$$

где r_i – итоговая длина радиального размера объекта под углом i , x_{new} – новая координата по оси x , y_{new} – новая координата по оси y .

При изменении увеличения, при котором осуществляется цифровая фотосъемка, соотношение сторон изображения не изменяется, в связи с чем определение радиальных размеров объектов может осуществляться с использованием данной формулы:

$$r_i = \sqrt{\frac{z}{600}} * r_{0,i}, \quad (44)$$

где r_i – итоговая длина радиального размера объекта под углом i , Z – увеличение, 600 – увеличение при получении изучаемых нами изображений ($10 \cdot 60 = 600$), $r_{0,i}$ – длина радиального размера объекта под углом i на изучаемых нами изображениях.

Попиксельная площадь объектов определяется:

$$S = \frac{Z}{600} * S_0, \quad (45)$$

где S – итоговая попиксельная площадь объекта, Z – увеличение, 600 – увеличение при получении изучаемых нами изображений, S_0 – попиксельная площадь объекта на изучаемых нами изображениях.

Необходимо отметить, что цветовые характеристики объектов не подвержены изменению при изменении разрешения изображения или увеличение при микроскопии.

Таким образом, нами рассмотрены морфометрические и цветовые характеристики кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а также рассмотрены методики определения данных характеристик при изменении разрешения цифровых изображений, на которых осуществляется поиск таких объектов, и изменении увеличения, при котором осуществляется микроскопия окрашенных образцов мокроты.

Учет полученных в результате исследования морфометрических и цветовых характеристик позволит осуществлять разработку алгоритмов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а также математических моделей распознавания объектов на данных изображениях.

4.2. Отбор признаков объектов для последующего использования при их распознавании

В данном разделе проанализированы различные методы отбора признаков для их использования для дальнейшего распознавания объектов [96]. На первом этапе произведено сравнение кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов по всем изучаемым параметрам. Для сравнения объектов кислотоустойчивых микобактерий с иными объектами применялось два следующих подхода.

Первый – классический статистический подход с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Непараметрический критерий Манна-Уитни применялся в связи с тем, что все изучаемые параметры имеют количественную шкалу и по результатам проверки на подчинение закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка имеют распределение, отличающееся от нормального.

Для осуществления второго подхода использовался метод «пересечений», заключающийся в следующем. По каждому изучаемому параметру у группы объектов кислотоустойчивых микобактерий определялись минимальное и максимальное значение (приложение А). Дальнейшим этапом являлось определение числа объектов, не являющихся кислотоустойчивыми микобактериями, которые по значению своих параметров входят в интервал между минимальным и максимальным значениями параметров объектов группы кислотоустойчивых микобактерий. Чем меньше таких объектов определялось, тем больше по данному параметру объекты группы кислотоустойчивых микобактерий отличались от иных объектов. Так, основным показателем, оцениваемым при использовании метода пересечений по каждому из изучаемых параметров, являлась доля объектов среди не кислотоустойчивых микобактерий, которые не входили в интервал между минимальным и максимальным значениями у объектов кислотоустойчивых микобактерий.

На первом этапе изучаемые группы объектов сравнивались по каждому из анализируемых параметров с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Как и ожидалось использование данного критерия не позволяет оценить различия между группами объектов кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов, а тем более определить параметры по которым данные группы

отличаются в наибольшей степени, так как по всем параметрам были получены отличия с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$). Данные результаты связаны с большими объемами данных в сравниваемых группах, что дает даже при минимальных отличиях групп объектов по какому-либо параметру довольно высокую статистическую значимость отличий.

Для оценки различий групп объектов кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов производили оценку с применением второго подхода с использованием минимальных и максимальных значений параметров объектов. Результаты данной оценки приведены на рисунке 46, на котором представлена доля объектов среди не кислотоустойчивых микобактерий, которые не входили в интервал между минимальным и максимальным значениями у кислотоустойчивых микобактерий по первым 15 параметрам, имеющим данный показатель более 1 %.

В таблице 13 представлены минимальные и максимальные значения объектов по данным параметрам.

Данные, представленные на рисунке 46 и в таблице 13, свидетельствуют о том, что наибольшие различия между объектами кислотоустойчивыми микобактериями и иными объектами имеются по попиксельной площади данных объектов. Далее по мере снижения степени различия объектов находятся такие цветовые характеристики объектов, как среднее значение параметров В и G цветовой схемы RGB, максимальное значение параметра В и максимальное значение параметра Н цветовой схемы HSV.

Как видно из данных, приведенных в таблице 13, интервалы значений у объектов не кислотоустойчивых микобактерий шире, чем у кислотоустойчивых микобактерий, причем интервалы значений изучаемых параметров кислотоустойчивых микобактерий всегда входят в интервал значений данных параметров у иных объектов.

Данное обстоятельство существенно затрудняет разделение объектов на классы по изучаемым параметрам. Однако, полученные результаты оценки доли не кислотоустойчивых микобактерий объектов не входящих в интервал значений у объектов кислотоустойчивых микобактерий свидетельствует о возможности

использования предложенных параметров для идентификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

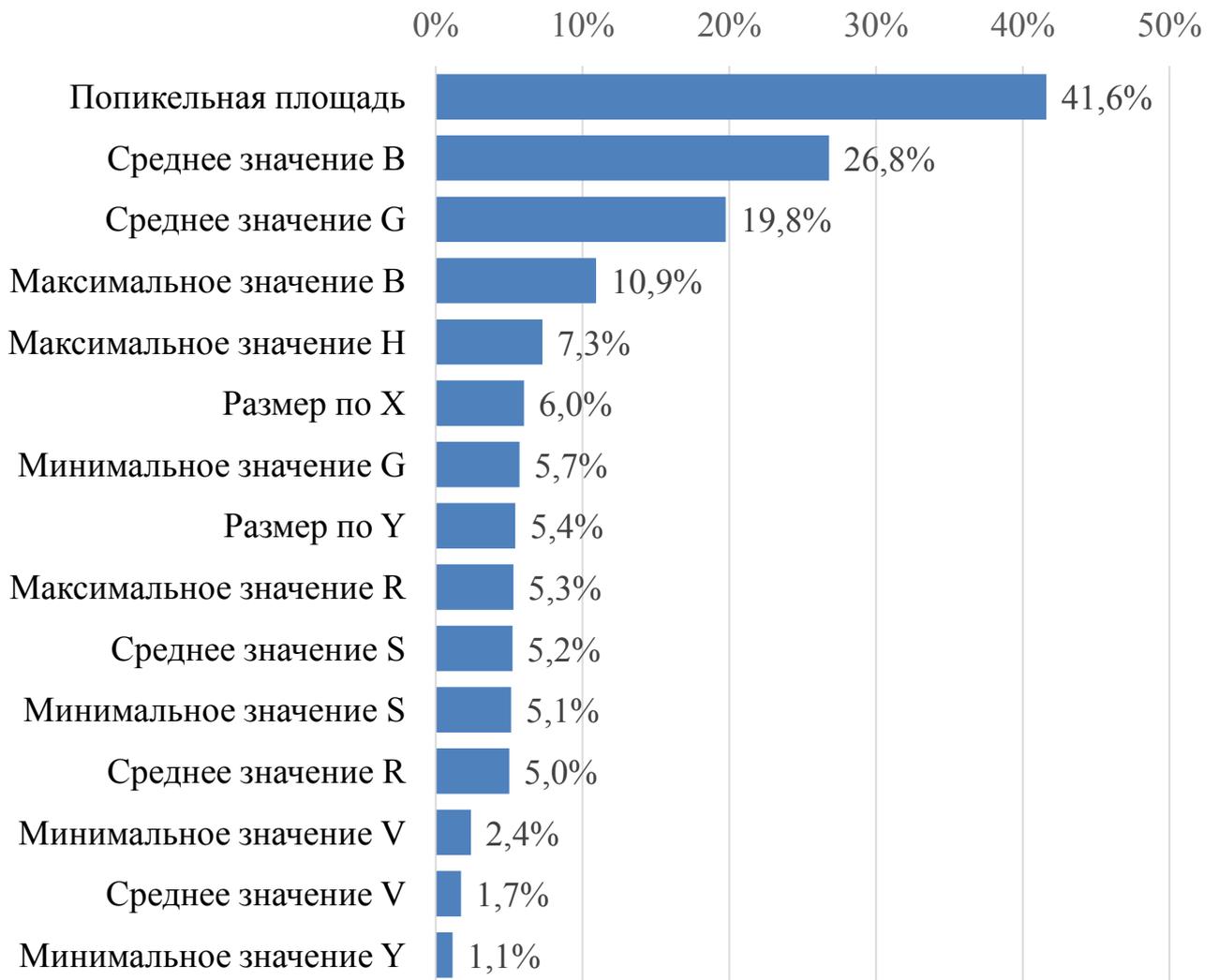


Рисунок 46 – Результаты оценки различий групп объектов с использованием минимальных и максимальных значений параметров объектов кислотоустойчивых микобактерий

Таким образом, результаты данного этапа исследования свидетельствуют о том, что использование классических статистических подходов для оценки параметров на предмет возможного разделения объектов, выделяемых на цифровых изображениях, на классы практически невозможно. Это связано с большими объемами изучаемых выборок, причем которые потенциально могут

быть неограниченными, так как, как правило, набор и изучение цифровых объектов менее затруднительно, чем реальных.

Таблица 13 – Минимальные и максимальные значения изучаемых параметров

Показатель	Интервал значений у объектов КУМ	Интервал значений у иных объектов	Доля не КУМ объектов входящих в интервал значений у объектов КУМ	Доля не КУМ объектов не входящих в интервал значений у объектов КУМ
Попиксельная площадь	4-162	0-1230	58,4 %	41,6 %
Среднее значение В	74-233	0-240	73,2 %	26,8 %
Среднее значение G	73-225	0-255	80,2 %	19,8 %
Максимальное значение В	178-255	0-255	89,1 %	10,9 %
Максимальное значение Н	203-359	0-359	92,7 %	7,3 %
Размер по X	3-86	0-148	94,0 %	6,0 %
Минимальное значение G	25-206	0-255	94,3 %	5,7 %
Размер по Y	1-83	0-114	94,6 %	5,4 %
Максимальное значение R	5-255	0-255	94,7 %	5,3 %
Среднее значение S	17-99	0-100	94,8 %	5,2 %
Минимальное значение S	1-98	0-100	94,9 %	5,1 %
Среднее значение R	1-240	0-248	95,0 %	5,0 %
Минимальное значение V	54-100	0-100	97,6 %	2,4 %
Среднее значение V	67-100	0-100	98,3 %	1,7 %
Минимальное значение Y	46-150	6-255	98,9 %	1,1 %

Используемый подход к оценке различий между цифровыми объектами разных классов с оценкой доли объектов одного класса, которые не входят в

интервал между минимальным и максимальным значениями другого класса показал, что он может быть использован как альтернатива классическим статистическим методам для оценки степени различий больших выборок между собой.

Результаты изучения различий кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов свидетельствуют о довольно существенных отличиях по основным морфометрическим параметрам объектов, таким как попиксельная площадь и размеры объектов по оси X и Y, а также по различным цветовым параметрам объектов. Существенных отличий изучаемых классов объектов по радиальным размерам объектов и их соотношениям не установлено, однако, различия по данным параметрам требуют дальнейшего изучения с использованием методов оценки информативности признаков.

4.3. Отбор признаков на основе их информативности

В данном разделе представлены результаты отбора признаков с применением методов оценки информативности. Применялись следующие методы оценки информативности: накопленных частот, Кульбака, Шеннона, Фишера и ранговый метод. В данном разделе приведены первые 15 признаков, имеющих наибольшую информативность, определяемую с применением указанных методов. Список значений информативности полного перечня параметров приведен в приложении Б.

На рисунке 47 представлен список из 15 признаков, имеющих наибольшую информативность по методу накопленных частот. Приведенные на рисунке 47 данные свидетельствуют о том, что наибольшую информативность по данному методу имеют «Среднее значение В» и «Попиксельная площадь». Остальные признаки, описывающие радиальные размеры объектов и их отношения имеют практически одинаковую информативность.

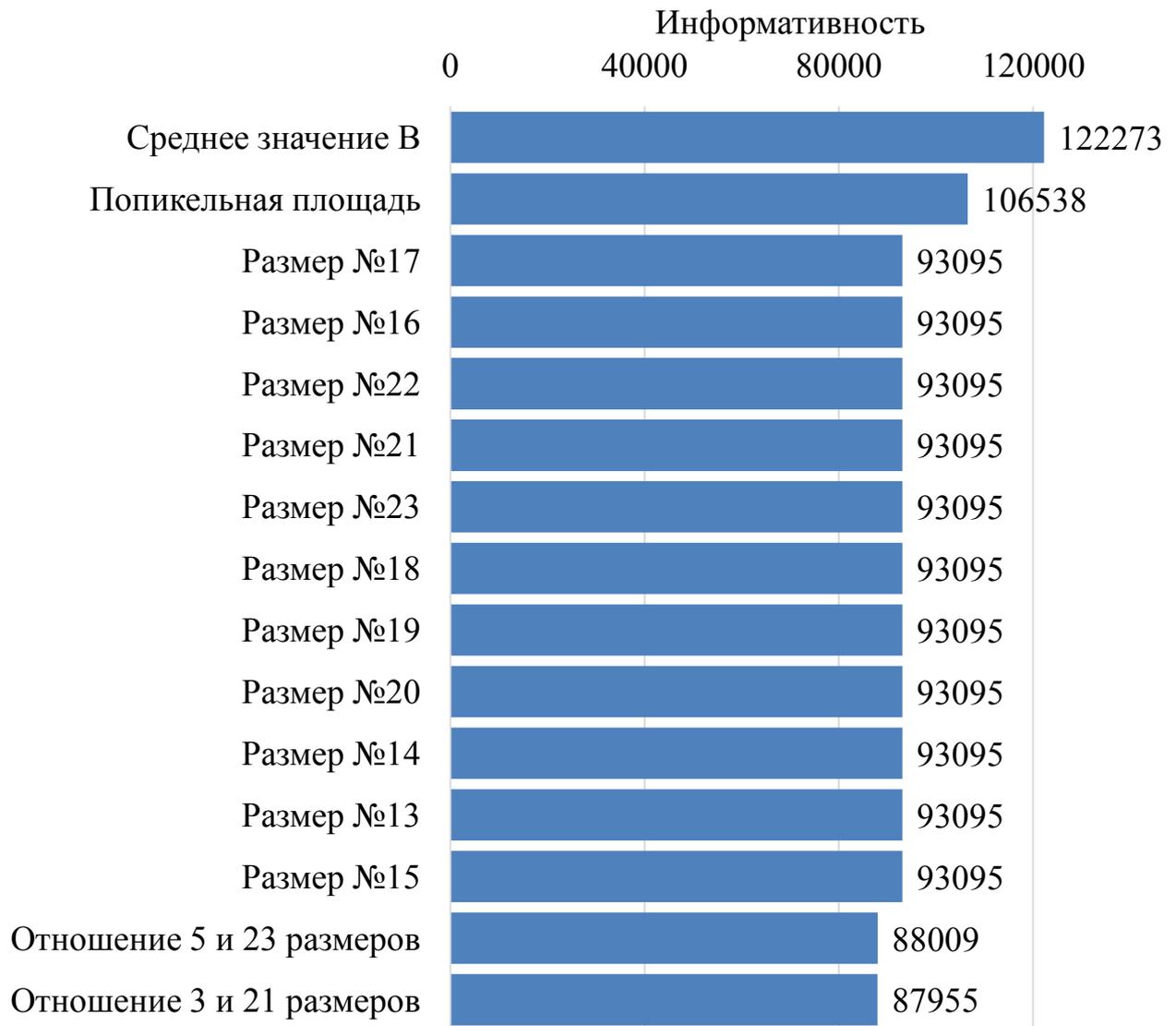


Рисунок 47 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу накопленных частот

На рисунке 48 представлен список из 15 признаков, имеющих наибольшую информативность по методу Шеннона. Приведенные на рисунке 48 данные свидетельствуют о том, что наибольшую информативность по данному методу имеют цветовые признаки классифицируемых объектов и отношения размеров данных объектов. Необходимо отметить, что такой признак объектов, как минимальное значение составляющего H цветовой схемы HSV имеет значительно большую информативность по методу Шеннона по сравнению с остальными параметрами.

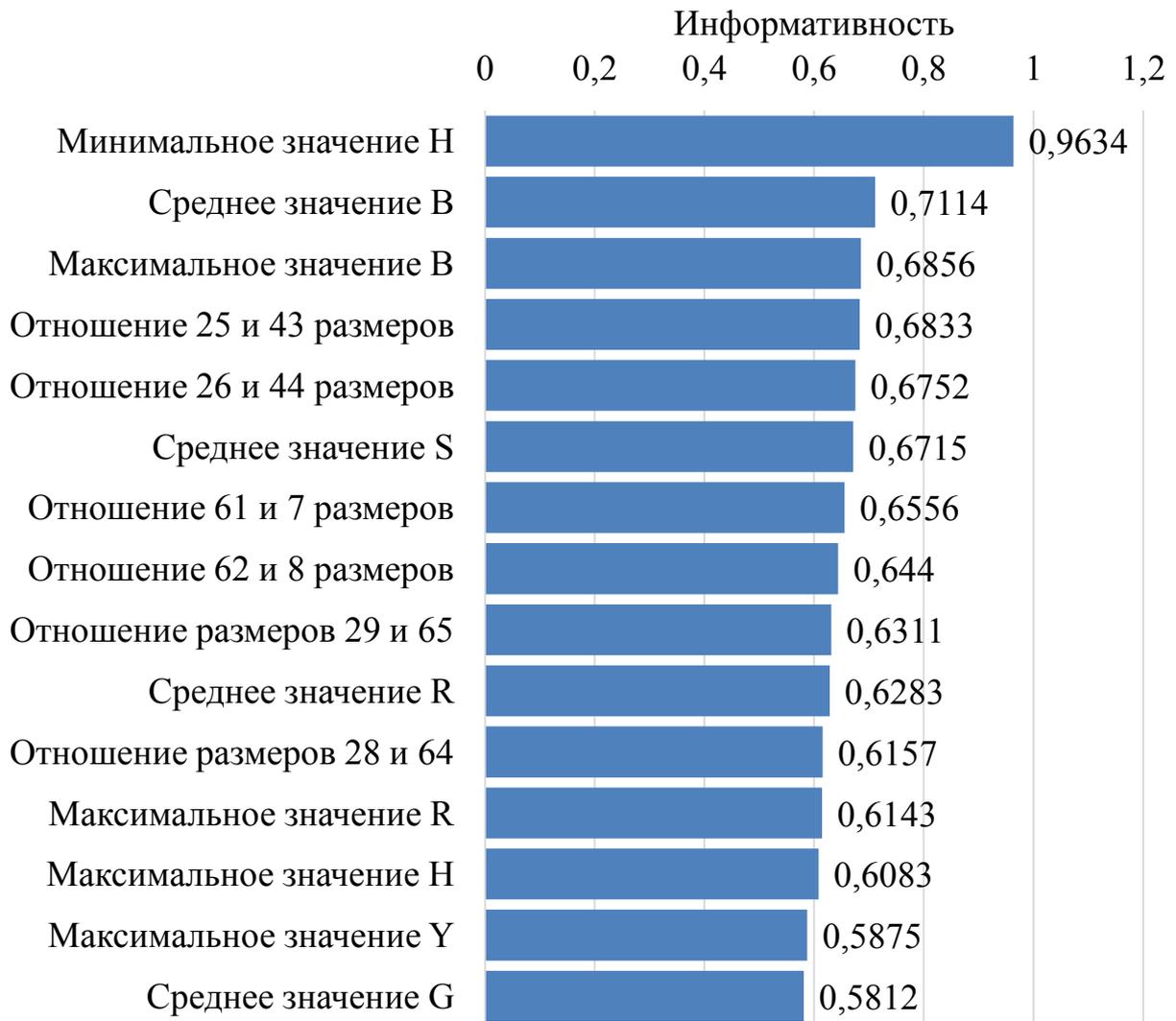


Рисунок 48 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Шеннона

На рисунке 49 представлен список из 15 признаков, имеющих наибольшую информативность по методу Кульбака. Данные, приведенные на рисунке 49, указывают на то, что наибольшую информативность по данному методу имеют радиальные размеры объектов и их отношения. Это существенно отличается от списка признаков, имеющих наибольшую информативность по методам накопленных частот и Шеннона. Данный факт объясняется тем, что методы накопленных частот, Шеннона и Кульбака по-разному определяют информативность. Так, метод Шеннона оперирует средневзвешенным количеством

информации, приходящимся на различные интервалы признаков, а метод Кульбака оценивает расхождение между двумя классами.

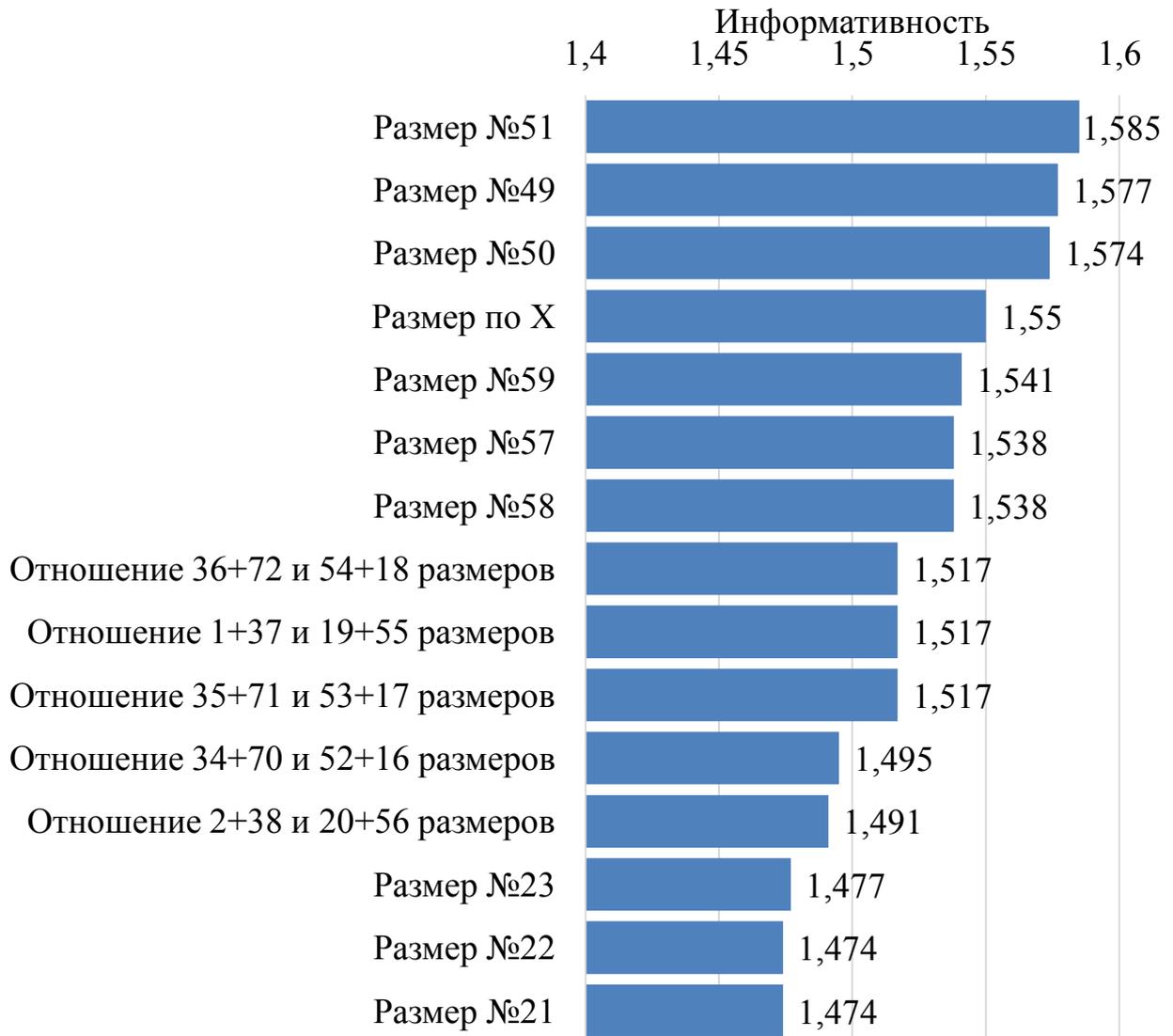


Рисунок 49 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Кульбака

Анализ признаков, имеющих наибольшую информативность по методу Кульбака, показывает, что среди них отсутствуют признаки с существенно большей информативностью по сравнению с остальными.

На рисунке 50 представлен список из 15 признаков, имеющих наибольшую информативность по методу Фишера. Наибольшую информативность по данному методу имеет среднее значение составляющего В цветовой схемы RGB. Причем

информативность данного признака, рассчитанная с применением метода Фишера, существенно превышает значения информативности других признаков.

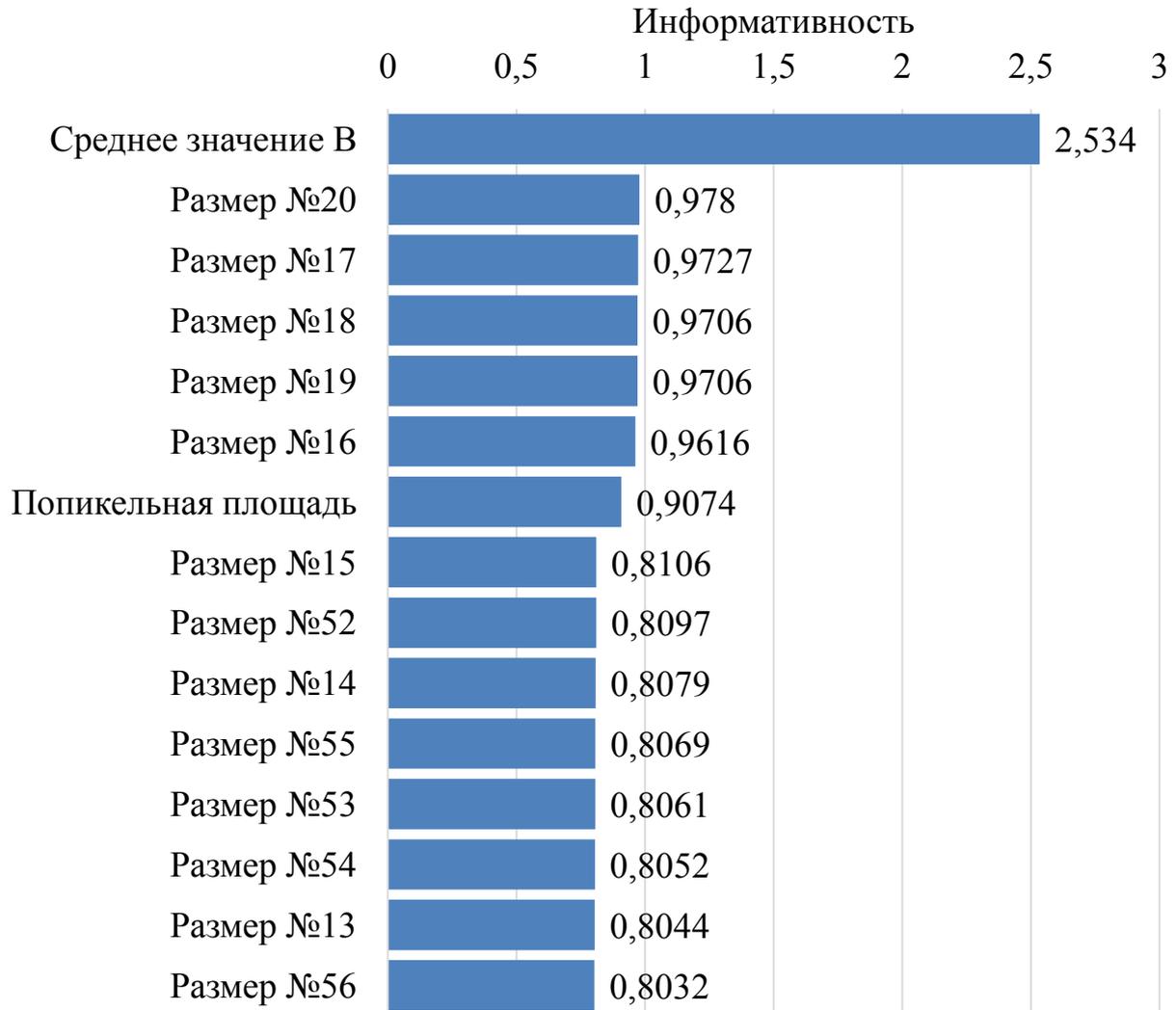


Рисунок 50 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Фишера

На рисунке 51 представлен список из 15 признаков, имеющих наибольшую информативность, рассчитанную с применением рангового метода. Наибольшую информативность по данному методу имеют цветовые характеристики объектов. Необходимо также отметить, что среди признаков, имеющих максимальную информативность по ранговому методу отсутствуют признаки со значительно большей информативностью по сравнению с остальными.



Рисунок 51 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по ранговому методу

Таким образом, вычислительные эксперименты показали, что методы оценки информативности накопленных частот, Шеннона, Кульбака, Фишера и ранговый метод могут применяться для снижения признакового пространства при построении и исследовании медицинских прогностических моделей и в частности при классификации объектов, выделенных на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. При этом, признаки, имеющие наибольшую информативность при применении различных методов оценки информативности существенно отличаются. Это требует дальнейшего анализа качества распознавания объектов с использованием отобранных данными методами признаков.

4.4. Сравнение методов отбора признаков для идентификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов

В данном разделе произведено сравнение результатов классификации объектов с использованием признаков отобранных с помощью различных методов оценки информативности [118]. Использовались признаки, отобранные с помощью метода «пересечений», метода оценки информативности накопленных частот, Шеннона, Кульбака, Фишера и рангового метода.

Результаты классификации объектов с использованием логистического регрессионного анализа представлены на рисунке 52.

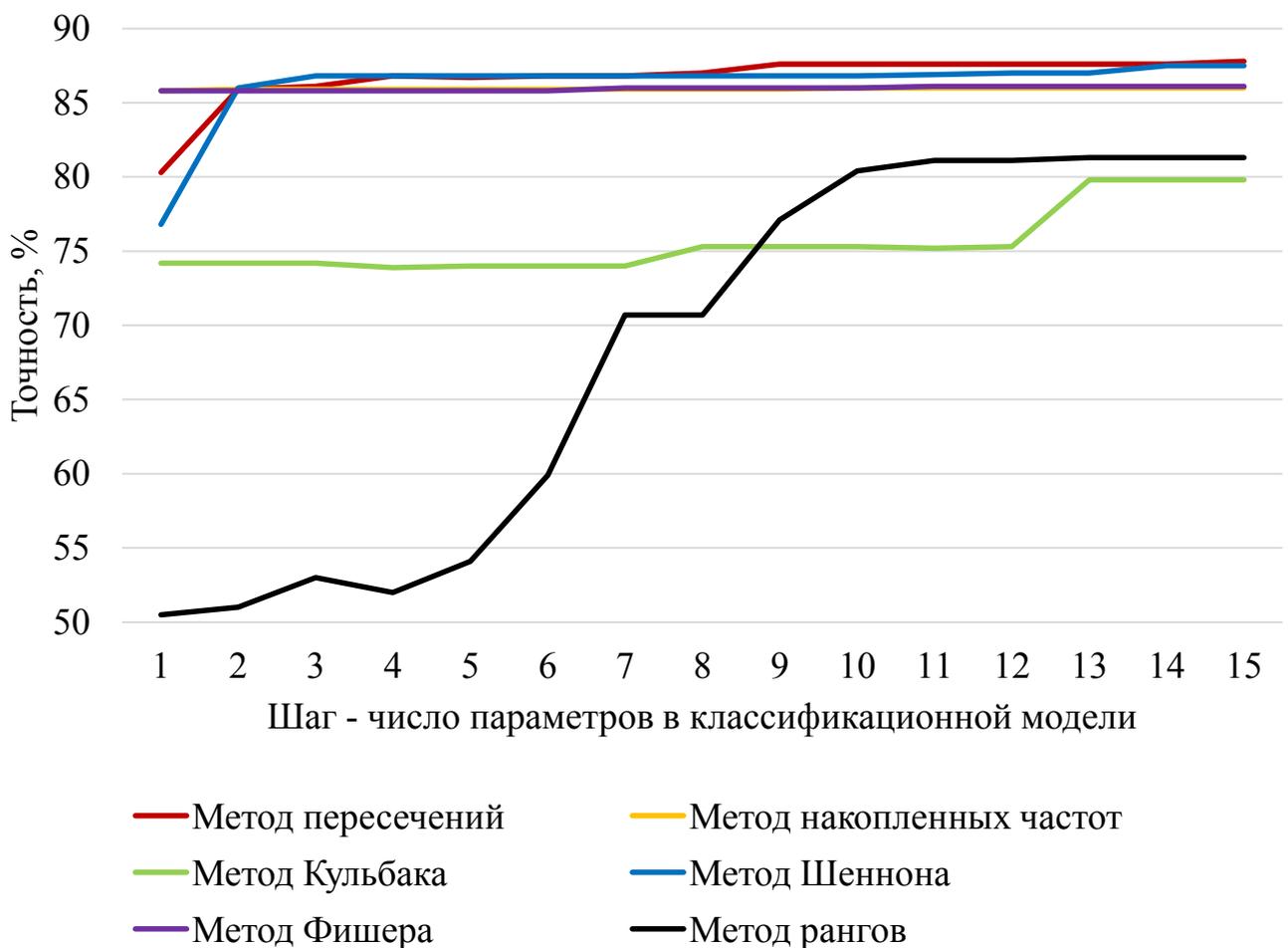


Рисунок 52 – Результаты классификации с использованием логистической регрессии

Как следует из данного рисунка худшие показатели точности классификации были получены с включением в модель параметров объектов, информативность которых определялась с применением рангового метода. Так при включении в логистическое регрессионное уравнение только одного параметра, имеющего максимальную информативность по данному методу, точность классификации составила 50,5%, а при включении 15 признаков – 81,3%.

Значительно отличающееся на первом этапе классификации качество позволило получить включение в уравнение логистической регрессии признаков, имеющих наибольшую информативность, определенную с применением метода Кульбака. Так, при включении в логистическое регрессионное уравнение только одного параметра, имеющего максимальную информативность по данному методу, точность классификации составила 74,2%, что существенно превышало качество классификации с использованием одного параметра объекта, имеющего наибольшую информативность по ранговому методу. Но при включении всех 15 признаков, отобранных методом Кульбака, качество классификации оказалось хуже (79,8%), чем с применением рангового метода.

Использование метода накопленных частот с целью отбора признаков для построения логистической регрессии, как и метода Фишера, также не позволило получить максимально возможный результат классификации. Результаты классификации, полученные с использованием данных методов получить практически идентичные результаты классификации с помощью логистического регрессионного уравнения. На начальном этапе при применении обоих методов была получена точность классификации – 85,8%, при включении в уравнение 15 признаков, отобранных с помощью метода накопленных частот – 86,0%, а метода Фишера – 86,1%.

Наилучшие показатели точности классификации с использованием логистического регрессионного уравнения были получены при отборе признаков методами «пересечений» и Шеннона. Так, с использованием метода Шеннона на 3 шаге была получена точность 86,8%, что превышало точность при применении метода «пересечений» (86,1%). Однако, на 9 шаге с использованием метода

«пересечений» была получена точность равная 87,6%, а на 15 шаге – 87,9%. Максимальная точность, полученная с использованием метода Шеннона, на всех 15 шагах построения логистического регрессионного уравнения составила 87,5%. Таким образом, лучшим методом отбора признаков для построения логистического регрессионного уравнения в нашем исследовании является метод «пересечений», позволяющий при включении минимального числа параметров объектов получить максимальный результат классификации.

Практически такие же результаты были получены и при использовании дерева классификации для классификации объектов (рисунок 53).

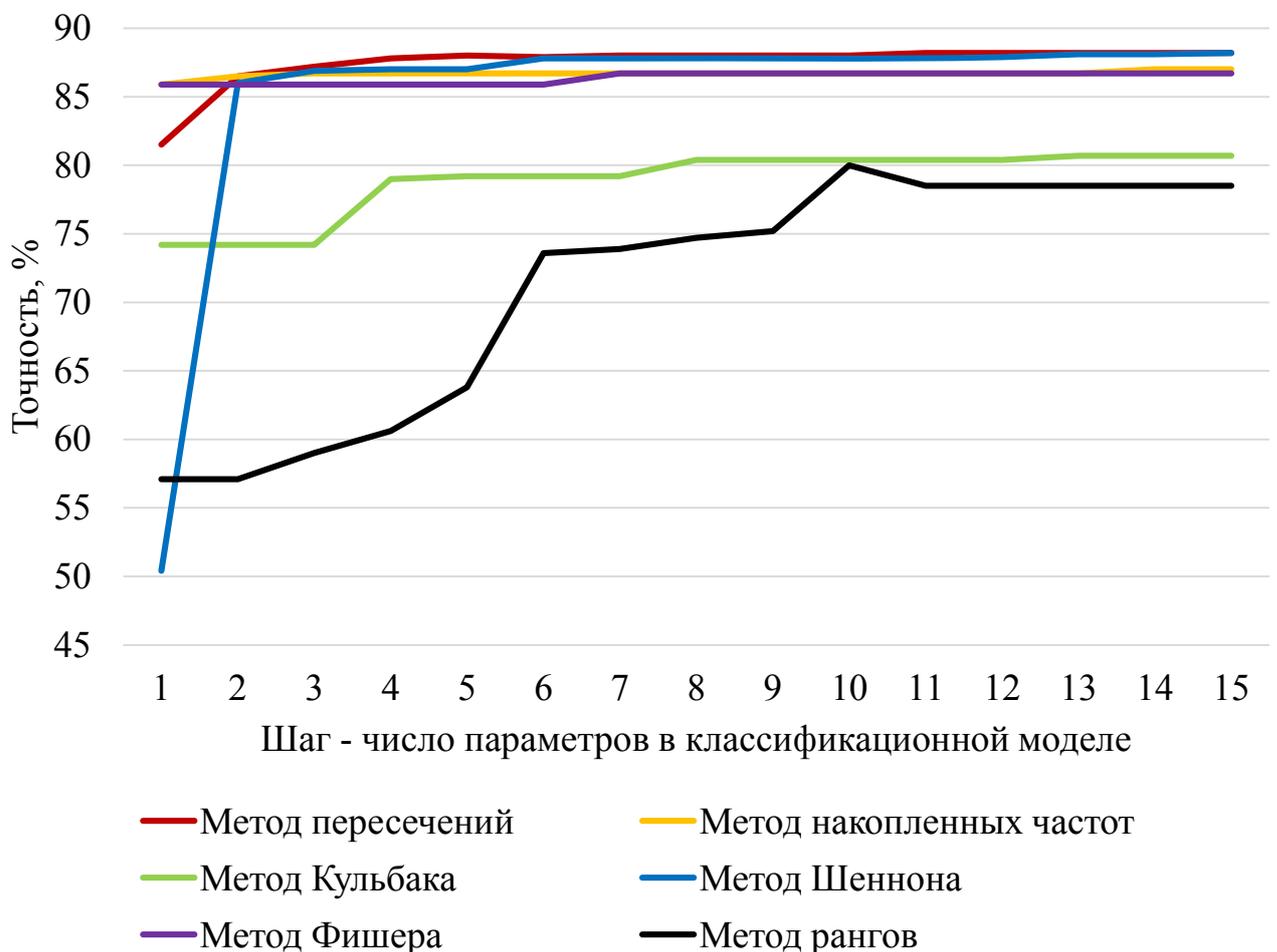


Рисунок 53 – Результаты классификации с использованием дерева классификации

Максимальная точность при отборе признаков по методу Кульбака была получена на 15 шаге и составила 80,7%, что было больше, чем при применении

рангового метода (78,5%), а при использовании метода накопленных частот и метода Фишера точность практически не менялась и составила от соответственно 85,9% до 87,0% и 85,9% до 86,7%. Максимальная точность (88,2%) при использовании метода «пересечений» была получена на 11 шаге, то есть при включении 11 параметров объектов, имеющих наибольшую информативность при использовании данного метода отбора признаков. Аналогичная точность при использовании метода Шеннона получена только на 15 шаге.

При использовании дискриминантного уравнения для классификации объектов (рисунок 54) максимальная точность также была получена при отборе параметров методом «пересечений» (87,4%). Данная точность была получена уже на 9 шаге. При этом точность классификации с использованием других методов отбора признаков на протяжении всех 15 шагов была меньше 87,4%.

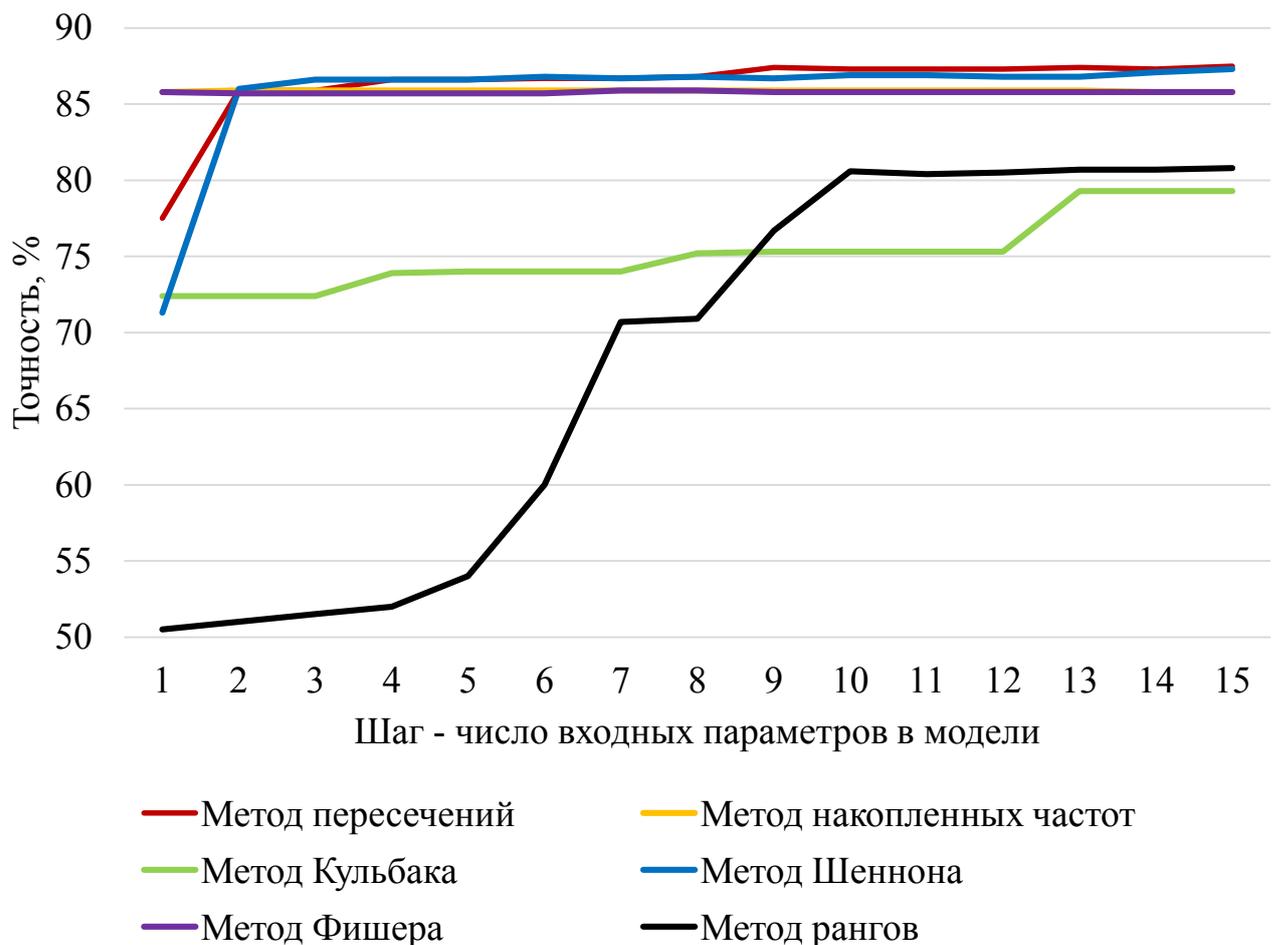


Рисунок 54 – Результаты классификации с использованием дискриминантного анализа

В ходе реализации данного этапа исследования была разработана программа для ЭВМ (рисунок 55) «Компьютерная система для определения характеристик объектов в больших объемах данных» (свидетельство о регистрации программ для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2017663554 от 07.12.2017 года). Данная программа для ЭВМ позволяет в базах данных, содержащих информацию об объектах, и имеющих существенный размер определять по каждому признаку объектов информативность с применением методов «пересечений», накопленных частот, Шеннона, Кульбака, Фишера и рангового метода.

Таким образом, результаты сравнения качества классификации объектов с использованием параметров, отобранных с использованием различных методов, наилучшим методом отбора признаков для распознавания объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является метод «пересечений». Данный метод позволяет осуществлять отбор признаков из всего признакового пространства так, что классификационные модели дают максимальную точность классификации при наименьшем числе входных параметров.

Необходимо отметить, что применение метода «пересечений» для отбора признаков, включаемых в классификационные модели обоснованно при решении оперативных задач, требующих минимального времени для построения классификационных моделей. В решении задачи классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, рассмотренной в следующей главе, данный метод отбора признаков не применялся ввиду отсутствия временных ограничений и использования для отбора признаков встроенных в классификационные алгоритмы методов.

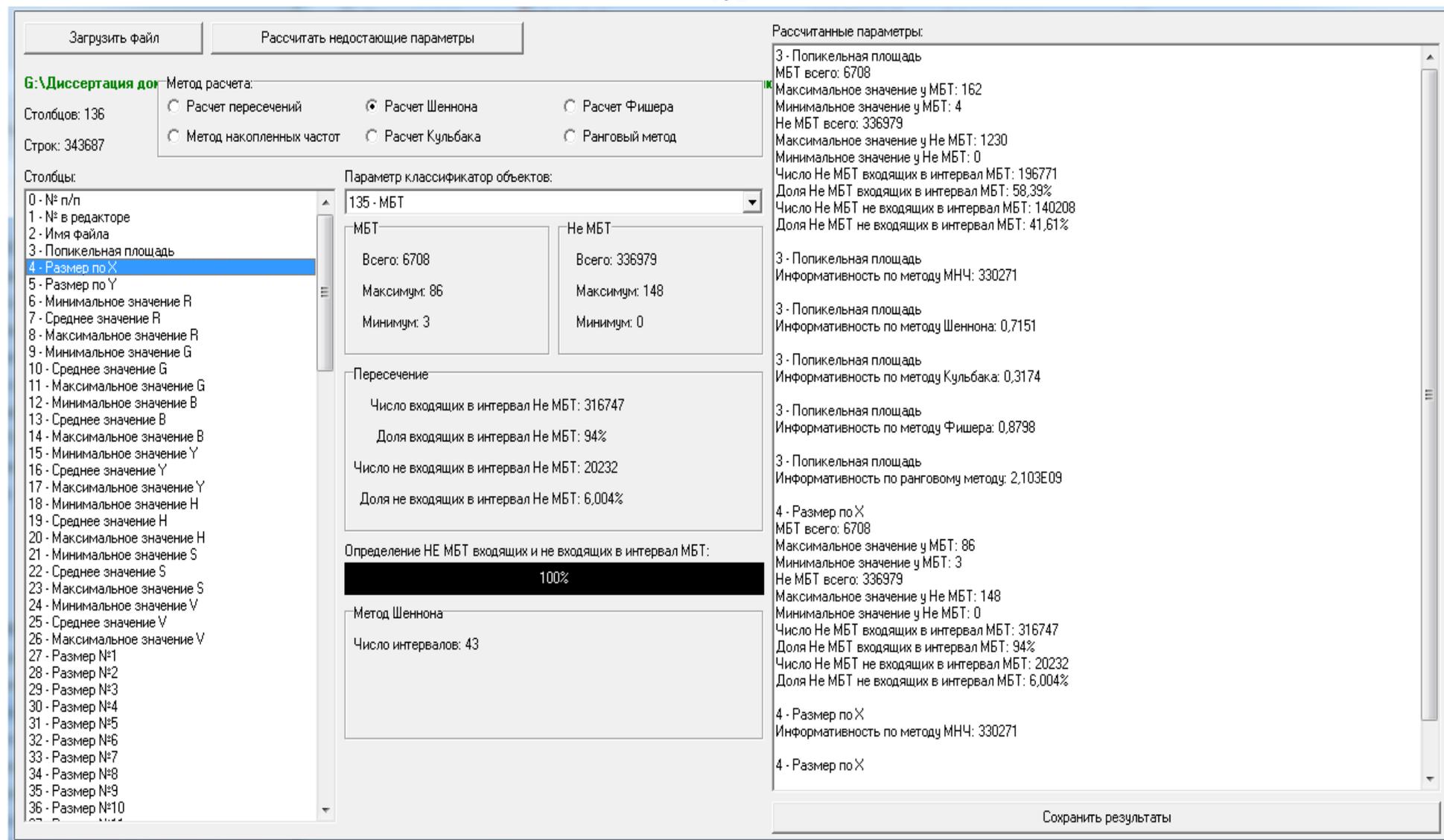


Рисунок 55 – Окно «Компьютерной системы для определения характеристик объектов в больших объемах данных»

ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА

В данной главе будут рассмотрены результаты разработки математических моделей классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена [2].

Необходимо отметить, что исключение части объектов на цифровом изображении после его сегментации не требует применения каких-либо моделей классификации. Это связано с тем, что часть объектов, относящихся к классу иных объектов, имеет один или несколько цветовых и/или морфометрических параметров, свидетельствующих о явной принадлежности данных объектов к классу иных объектов, а не к классу кислотоустойчивых микобактерий. В связи с этим дальнейшее построение классификационных моделей осуществлялось на основе данных об объектах кислотоустойчивых микобактериях и иных объектах, параметры которых входили в диапазон значений у объектов кислотоустойчивых микобактерий.

5.1. Использование логистической регрессии для классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Результаты построения уравнений логистической регрессии с использованием различных методов отбора признаков с определенными показателями чувствительности, специфичности и точности классификации представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты построения уравнений логистической регрессии

Метод отбора признаков	Число шагов	Число входящих в уравнение параметров	Se, %	Sp, %	Acc,%
Enter	1	235	88,7	88,4	88,6
Включение (условное)	91	91	88,9	88,2	88,6
Включение (Вальда)	58	58	88,9	88,2	88,6
Включение (отношение правдоподобия)	34	34	88,9	88,2	88,6
Исключение (условное)	60	175	88,9	88,2	88,6
Исключение (Вальда)	58	177	88,9	88,2	88,6
Исключение (отношение правдоподобия)	85	150	88,9	88,2	88,6

Использование построенного уравнения логистической регрессии по методу «Enter», когда в уравнение принудительно включены все 235 изучаемых параметра, позволило получить следующие результаты классификации объектов кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов: чувствительность – 88,7%, специфичность – 88,4%, точность – 88,6%, доля ложноположительных результатов – 11,6% и доля ложноотрицательных результатов – 11,3%.

Точность полученного уравнения логистической регрессии, а также другие показатели, характеризующие диагностическую ценность с использованием метода «Enter», свидетельствуют о возможности использования данного уравнения для классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты пациентов, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Однако, включение в уравнение всех 235 признаков существенно затрудняет его практическое применение в связи с тем, что их определение у каждого анализируемого объекта требует временных затрат, которые становятся значительным ограничением при наличии на изображении большого числа объектов.

Построение уравнения методом «Включение (условное)» производилось путем 156 шагов. На заключительном шаге было получено уравнение с включенными 156 параметрами из 235. Были получены следующие результаты

классификации объектов: чувствительность – 88,9%, специфичность – 88,2%, точность – 88,6%, доля ложноположительных результатов – 11,8% и доля ложноотрицательных результатов – 11,1%. Те же самые результаты классификации были получены на 91 шаге, что свидетельствует о возможности использования регрессионного уравнения не только с включенными 156 признаками, но и о возможности уменьшения количества используемых признаков до 91 без ухудшения качества классификации объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Для построения логистического регрессионного уравнения с применением метода «Включение (Вальда)» произведено 170 шагов, то есть в уравнение включено 170 параметров. Диагностическая ценность полученного уравнения не отличалась от уравнения, построенного методом «Включение (условное)». Результаты классификации, полученные при включении 170 параметров, были достигнуты уже на 58 шаге построения уравнения логистической регрессии.

Построение логистического регрессионного уравнения с применением метода «Включение (отношение правдоподобия)» произведено за 34 шага, то есть в уравнение включено 34 параметра. Диагностическая ценность полученного уравнения не отличалась от уравнений, построенных методами «Включение (условное)» и «Включение (Вальда)».

С применением методов построения уравнений логистической регрессии, которые основаны на включении всех признаков с последующим их пошаговым исключением на основе различных статистик, получены уравнения, включающие значительно большее число признаков. Так, с применением метода «Исключение (условное)» путем осуществления 60 шагов было получено уравнение, включающее 175 признаков. Использование метода «Исключение (Вальда)» позволило снизить число входящих в уравнение признаков с 235 до 177 после 58 шагов удаления признаков из уравнения, а применение метода «Исключение (отношение правдоподобия)» – до 150 признаков после 85 шагов.

Необходимо отметить, что результаты классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена,

по показателям чувствительности, специфичности, точности, а также долям ложноположительных и ложноотрицательных результатов, у уравнений, полученных с применением методов с исключением признаков полностью совпадали с результатами, полученными с применением методов шагового включения признаков. Однако, как показывают результаты, число признаков, которые включены в уравнения логистической регрессии существенно меньше при применении методов пошагового включения.

Также стоит отметить, что во всех полученных уравнениях, с применением различных методов включения признаков, включены признаки, входящие во все три группы параметров. Однако во все уравнения всегда входили все признаки, входящие в группу цветовых признаков объектов, а признаки других групп лишь частично были представлены в полученных уравнениях. Данный факт свидетельствует о том, что цветовые признаки можно отнести к группе признаков, позволяющих в наибольшей степени классифицировать объекты на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

При построении уравнений с использованием методов связанных с оценкой отношения правдоподобия существенно отличалось время, затрачиваемое на построение уравнения. На построение логистических уравнений с использованием методов связанных с оценкой отношения правдоподобия затрачивалось около 3 недель, тогда как на построение уравнений с применением других методов отбора признаков было затрачено менее одного часа.

Таким образом, для классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, были построены 6 уравнений логистической регрессии с применением различных методов отбора признаков. Показатели чувствительности, специфичности, точности, а также доли ложноотрицательных и ложноположительных результатов были практически одинаковые у всех полученных уравнений. Однако, наименьшее число признаков, включенных в уравнение, было получено при применении метода с их прямым пошаговым включением на основе отношения правдоподобия. В данное уравнение включено 34 признака классифицируемых объектов при

следующих классификационных характеристиках: чувствительность – 88,9%, специфичность – 88,2%, точность – 88,6%, доля ложноположительных результатов – 11,8% и доля ложноотрицательных результатов – 11,1%. Это свидетельствует о возможности использования данного уравнения для предварительного анализа изображений в системах поддержки принятия решений при проведении бактериоскопического исследования на предмет обнаружения кислотоустойчивых микобактерий.

Для классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, группа цветовых признаков объектов имела наибольшее прогностическое значение, по сравнению с другими изучаемыми признаками.

5.2. Использование деревьев классификации для распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Как показывают результаты построения деревьев классификации, приведенные в таблице 15, наибольшая доля истинно отрицательных результатов была получена при использовании дерева классификации построенного методом Исчерпывающий CHAID. При этом в данном дереве классификации использовано 167 параметров объектов из 240, что значительно меньше, чем у деревьев классификации построенных методами CRT и QUEST.

Наибольшая доля истинно положительных результатов была получена при использовании дерева классификации построенного методом CRT. Однако, у данного дерева классификации отмечена более низкая доля истинно отрицательных результатов, по сравнению с деревьями классификации построенными методами CHAID и Исчерпывающий CHAID.

Таблица 15 – Результаты построения деревьев классификации

Метод построения	Число параметров	ИПР, абс., %	ИОР, абс., %	ЛПР, абс., %	ЛОР, абс., %
CHAID	159	6306 3,55%	157252 88,65%	13433 7,57%	402 0,23%
Исчерпывающий CHAID	167	6286 3,54%	157806 88,96%	12879 7,26%	422 0,24%
CRT	235	6316 3,56%	148595 83,77%	22090 12,45%	392 0,22%
QUEST	231	6191 3,49%	148151 83,52%	22534 12,70%	517 0,29%

Примечание: ИПР – истинно положительные результаты, ИОР – истинно отрицательные результаты, ЛПР – ложно положительные результаты, ЛОР – ложно отрицательные результаты

Для оценки диагностической ценности построенных деревьев классификации необходимо оценить показатели чувствительности, специфичности и точности (таблица 16). При оценке данных показателей необходимо учитывать, что при решении задачи классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена наиболее значимыми являются показатели точности и чувствительности. Это связано с тем, что чувствительность отражает способность модели не давать ложноотрицательные результаты классификации, что особенно важно при скрининговых обследованиях, для которых используется бактериоскопический метод выявления туберкулеза с окраской мокроты по методу Циля-Нильсена. Так наибольшим показателем точности обладает дерево классификации, построенное методом Исчерпывающий CHAID, но данное дерево имеет более низкий показатель чувствительности по сравнению с деревом классификации, построенным методом CHAID. При этом последнее упомянутое дерево

классификации включает в себя меньшее количество параметров объектов, необходимых для классификации.

Таблица 16 – Показатели характеризующие диагностическую ценность полученных деревьев классификации

Метод построения	Чувствительность, % [ДИ 95%]	Специфичность, % [ДИ 95%]	Точность, % [ДИ 95%]
CHAID	94,0 [93,4; 94,6]	92,1 [92,0; 92,1]	92,2 [92,1; 92,3]
Исчерпывающий CHAID	93,7 [93,1; 94,3]	92,5 [92,3; 92,6]	92,5 [92,4; 92,6]
CRT	94,2 [93,6; 94,7]	87,1 [86,9; 87,2]	87,3 [87,2; 87,4]
QUEST	92,3 [91,6; 92,9]	86,8 [86,6; 87,0]	87,0 [86,9; 87,1]

Таким образом, построенные с использованием различных методов деревья классификации позволяют осуществлять автоматическое распознавание объектов, выделяемых на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. При этом наилучшими показателями, характеризующими диагностическую способность данных моделей, для решения текущей задачи обладает дерево классификации построенное методом CHAID: чувствительность – 94,0 [93,4; 94,6]%, специфичность – 92,1 [92,0; 92,1]%, точность – 92,2 [92,1; 92,3]%. Помимо этого, данное дерево классификации позволяет осуществлять классификацию объектов с использованием наименьшего количества параметров объектов, что ускоряет скорость его работы. Построенные деревья классификации могут быть использованы в системах автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, что позволит увеличить скорость данного процесса.

5.3. Использование искусственных нейронных сетей для распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Итерационное обучение 235 трехслойных искусственных нейронных сетей с различным числом входных параметров модели заняло 6,5 месяца, а 235 четырехслойных – 8,7 месяца. Так, одна итерация обучения трехслойной нейронной сети занимала от 8 до 30 часов, четырехслойной – от 20 до 32 часов. Это связано с тем, что для обучения искусственной нейронной сети использовалось большое число входных параметров у большого числа объектов. Это требует использования для подобных, ставших уже стандартными в медицинских исследованиях, исследовательских задач мощных вычислительных станций, использующих возможности графических процессоров, либо использования методов предварительного отбора наиболее важных для классификации признаков для исключения последовательного итерационного поиска таких признаков, которые были представлены в предыдущей главе.

Ошибка классификации трехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках на протяжении всех 235 итераций обучения представлена на рисунке 56. Как видно из результатов, представленных на данном рисунке ошибка классификации как на обучающей, так и на тестовой выборке на первой итерации имеет довольно высокое значение по сравнению с ошибками классификации на большинстве последующих итераций. При последовательном уменьшении числа входных параметров путем исключения наименее важных ошибка классификации до определенного момента снижается, а затем повышается, достигнув максимального значения при одном входном параметре, имеющим на всех итерациях обучения искусственных нейронных сетей наибольшую важность. На основании проведенных вычислительных экспериментов установлено, что наименьшая ошибка выборках была получена на 92 итерации построения искусственной нейронной сети при использовании 144 входных параметров.

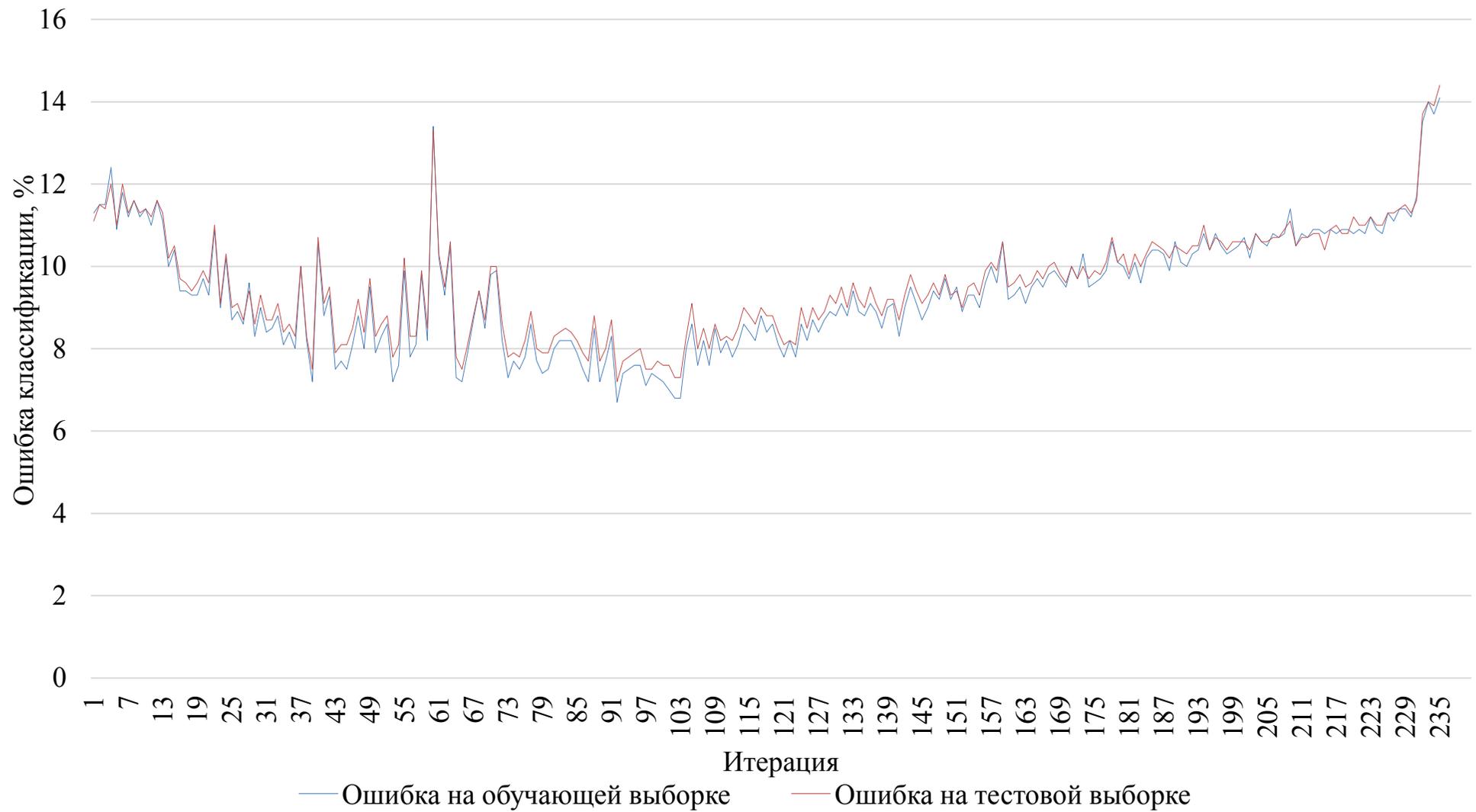


Рисунок 56 – Ошибка классификации трехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках

В таблице 17 приведена более детальная оценка качества классификации трехслойными искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения.

Приведенные в таблице 17 результаты подтверждают снижение ошибок на обучающей и тестовой выборках с 1 по 92 итерацию. При этом с 1 по 94 итерацию происходит постепенное повышение показателей, характеризующих качество классификации, таких как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата классификации, а также отношения правдоподобия положительного результата.

Отношение правдоподобия отрицательного результата практически не менялось на протяжении обучения искусственных нейронных сетей на данных итерациях. Необходимо отметить, что исключение 38 наименее важных для классификации параметров приводит к значительному повышению качества классификации объектов. Так, на 39 итерации обучения искусственных нейронных сетей чувствительность, характеризующая долю истинно положительных результатов, составляла уже 94,3%, по сравнению с данным показателем на 1 итерации равным 89,8%. Также увеличился показатель специфичности, характеризующий долю истинно отрицательных результатов классификации, до 90,6%.

Показатели, характеризующие вероятность того, что объект является кислотоустойчивой микобактерией, если модель предсказывается данный класс (PPV), и вероятность того, что объект не является кислотоустойчивой микобактерией, если модель предсказывает класс иных объектов (PNV) также превысили 90% на 39 итерации. Отношение правдоподобия положительного результата равное на 39 итерации 10,0 показывает, что при предсказании объекту искусственной нейронной сетью класса кислотоустойчивых микобактерий вероятность того, что данный объект действительно является кислотоустойчивой микобактерией в 10 раз выше, чем вероятность того, что данный объект является иным объектом на изображении, не относящемся к кислотоустойчивым микобактериям.

Таблица 17 – Качество классификации трехслойными искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения

Итерация обучения, абс.	Число входных параметров, абс.	Ошибка на обучающей выборке, %	Ошибка на тестовой выборке, %	Se, %	Se, %	PPV, %	PNV, %	LR+	LR-
1	235	11,1	11,3	89,8 [89,5; 90,0]	88,0 [87,7; 88,2]	88,2 [87,9; 88,5]	89,6 [89,3; 89,8]	7,5 [7,3; 7,6]	0,1 [0,1; 0,1]
39	197	7,2	7,5	94,3 [94,1; 94,5]	90,6 [90,3; 90,9]	90,9 [90,7; 91,2]	94,1 [93,9; 94,3]	10,0 [9,8; 10,3]	0,1 [0,1; 0,1]
65	171	7,2	7,5	94,9 [94,7; 95,1]	90,0 [89,7; 90,3]	90,5 [90,3; 90,8]	94,6 [94,4; 94,8]	9,5 [9,3; 9,8]	0,1 [0,1; 0,1]
92	144	6,7	7,2	94,7 [94,5; 94,9]	90,8 [90,5; 91,0]	91,1 [90,9; 91,4]	94,5 [94,3; 94,7]	10,3 [10,0; 10,5]	0,1 [0,1; 0,1]
103	133	6,8	7,3	94,9 [94,7; 95,0]	90,5 [90,3; 90,8]	91,0 [90,7; 91,2]	94,6 [94,4; 94,8]	10,0 [9,8; 10,3]	0,1 [0,1; 0,1]
123	113	7,8	8,1	93,3 [93,1; 93,5]	90,4 [90,2; 90,7]	90,7 [90,5; 91,0]	93,1 [92,9; 93,3]	9,8 [9,5; 10,0]	0,1 [0,1; 0,1]
141	95	8,3	8,7	93,6	89,0	89,4	93,3	8,5	0,1

				[93,3; 93,8]	[88,7; 89,3]	[89,2; 89,7]	[93,1; 93,5]	[8,3; 8,7]	[0,1; 0,1]
181	55	9,7	9,8	92,0 [91,7; 92,2]	88,5 [88,2; 88,7]	88,8 [88,5; 89,1]	91,7 [91,5; 92,0]	8,0 [7,8; 8,2]	0,1 [0,1; 0,1]
202	34	10,2	10,4	91,0 [90,8; 91,3]	88,2 [88,0; 88,5]	88,6 [88,4; 88,9]	90,7 [90,5; 91,0]	7,7 [7,6; 7,9]	0,1 [0,1; 0,1]
225	11	10,8	11,0	90,5 [90,2; 90,7]	87,5 [87,2; 87,8]	87,9 [87,7; 88,2]	90,1 [89,9; 90,4]	7,3 [7,1; 7,4]	0,1 [0,1; 0,1]
235	1	14,1	14,4	85,1 [84,8; 85,4]	86,2 [85,9; 86,5]	86,1 [85,8; 86,4]	85,1 [84,8; 85,4]	6,2 [6,0; 6,3]	0,2 [0,2; 0,2]

Дальнейшее исключение входных параметров на последующих итерациях обучения искусственных нейронных сетей, в частности до 123 итерации, привело к незначительному снижению показателей, характеризующих качество классификации, но позволило существенно снизить число входных параметров с 144 на 92 итерации до 113, то есть исключить 31 параметр из числа входных параметров искусственной нейронной сети для классификации объектов. На 123 итерации обучения получены показатели, характеризующие качество классификации, со значением более 90%. Такие значения также позволяют использовать полученную нейронную сеть для автоматизированной классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а несколько худшие показатели качества классификации могут быть компенсированы более высокой скоростью автоматизированного анализа ввиду меньшего числа необходимых входных параметров для работы, полученной искусственной нейронной сети.

Дальнейшее исключение входных параметров привело к уменьшению показателей, характеризующих качество классификации. Так, на последней итерации, когда в качестве входных значений искусственной нейронной сети остался лишь один параметр, имеющий наибольшую важность, чувствительность составила 85,1%, специфичность – 86,2%, прогностическая ценность положительного результата – 86,1%, отрицательного результата – 85,1%, а отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата – соответственно 6,2 и 0,2. Ошибка классификации четырехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках на протяжении всех 235 итераций обучения представлена на рисунке 57. Ошибка классификации на первой итерации имеет также довольно высокое значение по сравнению с ошибками классификации на большинстве последующих итераций. Установлено, что наименьшая ошибка была получена на 51 и 75 итерациях построения искусственной нейронной сети при использовании соответственно 185 и 161 входного параметра. В таблице 18 приведена более детальная оценка качества классификации четырехслойными искусственными нейронными сетями на различных итерациях обучения.

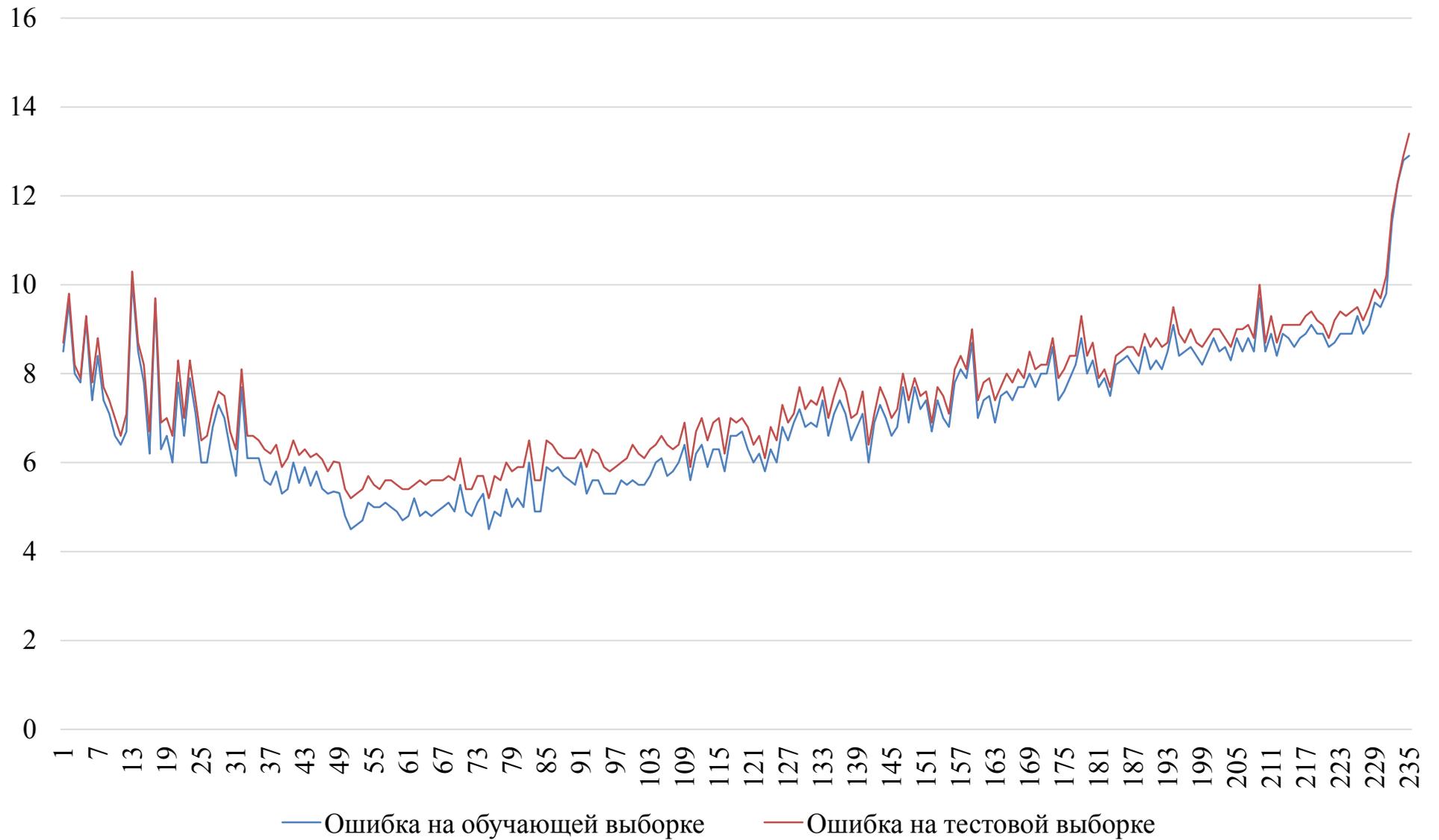


Рисунок 57 – Ошибка классификации четырехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках

Таблица 18 – Качество классификации четырехслойными искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения

Итерация обучения, абс.	Число входных параметров, абс.	Ошибка на обучающей выборке, %	Ошибка на тестовой выборке, %	Se, %	Se, %	PPV, %	PNV, %	LR+	LR-
1	235	8,5	8,7	92,2 [92,0; 92,3]	92,4 [92,3; 92,5]	92,4 [92,2; 92,5]	92,2 [92,0; 92,3]	12,1 [11,9; 12,3]	0,1 [0,1; 0,1]
39	197	5,3	5,9	93,9 [93,8; 94,0]	94,4 [94,3; 94,5]	94,3 [94,2; 94,5]	93,9 [93,8; 94,1]	16,7 [16,4; 17,0]	0,1 [0,1; 0,1]
51	185	4,5	5,2	94,6 [94,5; 94,7]	95,0 [94,9; 95,1]	95,0 [94,9; 95,1]	94,6 [94,5; 94,7]	19,0 [18,6; 19,4]	0,1 [0,1; 0,1]
75	161	4,5	5,2	96,7 [96,6; 96,8]	93,0 [92,8; 93,1]	93,2 [93,1; 93,3]	96,5 [96,5; 96,6]	13,8 [13,5; 14,0]	0,1 [0,1; 0,1]
103	133	5,7	6,3	93,5 [93,4; 93,6]	93,9 [93,8; 94,0]	93,9 [93,8; 94,0]	93,5 [93,4; 93,6]	15,4 [15,1; 15,6]	0,1 [0,1; 0,1]
123	113	5,8	6,1	93,7 [93,6; 93,9]	94,1 [94,0; 94,3]	94,1 [94,0; 94,2]	93,8 [93,7; 93,9]	16,0 [15,7; 16,3]	0,1 [0,1; 0,1]
141	95	6,0	6,4	93,4	93,3	93,3	93,4	13,9	0,1

				[93,3; 93,6]	[93,1; 93,4]	[93,2; 93,4]	[93,3; 93,6]	[13,6; 14,1]	[0,1; 0,1]
181	55	7,7	7,9	91,9 [91,7; 92,0]	92,4 [92,3; 92,5]	92,3 [92,2; 92,5]	91,9 [91,8; 92,0]	12,1 [11,9; 12,3]	0,1 [0,1; 0,1]
202	34	8,5	9,0	90,8 [90,7; 90,9]	91,2 [91,1; 91,3]	91,2 [91,0; 91,3]	90,8 [90,7; 91,0]	10,3 [10,2; 10,5]	0,1 [0,1; 0,1]
225	11	8,9	9,4	90,3 [90,1; 90,4]	91,0 [90,8; 91,1]	90,9 [90,8; 91,1]	90,4 [90,2; 90,5]	10,0 [9,9; 10,2]	0,1 [0,1; 0,1]
235	1	12,9	13,4	86,4 [86,3; 86,6]	86,8 [86,7; 87,0]	86,8 [86,6; 86,9]	86,5 [86,3; 86,6]	6,6 [6,5; 6,6]	0,2 [0,2; 0,2]

Таким образом, с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей построены модели с различным числом входных параметров. Наилучшие показатели трехслойной нейронной сети, характеризующие качество классификации объектов, были получены на 92 итерации обучения: чувствительность – 94,7%, специфичность – 90,8, ошибка классификации на тестовой выборке – 7,2%, а наилучшие показатели четырехслойной нейронной сети – на 75 итерации: чувствительность – 96,7%, специфичность – 93,0%, ошибка классификации на тестовой выборке – 5,2%. Данные математические модели искусственной нейронной сети могут быть использованы для распознавания объектов (кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов) в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза. Причем предпочтительным является использование построенной четырехслойной нейронной сети, так как данная модель позволяет осуществлять классификацию объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с наилучшими показателями качества классификации по сравнению с трехслойной нейронной сетью, логистическими регрессионными уравнениями и деревьями классификации, построенными с применением различных алгоритмов.

ГЛАВА 6 АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В данной главе представлена схема работы и требования к программно-аппаратному комплексу для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза [84]. Рассматриваемая автоматизированная система бактериоскопической диагностики туберкулеза должна включать в себя две составляющие: аппаратную и программную.

6.1. Схема работы и требования к аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза

Задачей аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза является автоматизация получения цифровых изображений.

Прежде всего необходимо определить функционал и требования к аппаратной части данной системы. Аппаратная часть представляет собой модернизированный микроскоп, позволяющий в автоматическом режиме производить цифровую микроскопическую фотосъемку препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, и осуществлять передачу полученных изображений на компьютер для дальнейшего анализа с помощью программной части рассматриваемой системы. Для реализации представленного описания необходима реализация функционала, представленного в таблице 19.

Аппаратная часть должна обеспечивать три основополагающих функции. Во-первых, снизить роль человека в процессе получения цифрового материала для анализа путем автоматизации данного процесса. В таком случае роль человека

заключается только в подготовке мазков мокроты, их окраске по методу Циля-Нильсена и загрузке полученных предметных стекол в аппаратную часть автоматизированной системы.

Таблица 19 – Необходимые функции аппаратной части программно-аппаратного комплекса бактериоскопической диагностики туберкулеза

№ п/п	Функция	Назначение
1.	Автоматическая смена предметных стекол (опционально)	Максимальное исключение роли человека в процессе просмотра мазков мокроты и уменьшение времени на их просмотр
2.	Автоматическая фокусировка (передвижение предметного стекла микроскопа по вертикальной оси)	Максимальное исключение роли человека в процессе просмотра одного мазка мокроты и уменьшение времени на его просмотр
3.	Перемещение предметного стекла в горизонтальной плоскости	Получение цифровых изображений различных полей зрения
4.	Цифровая съемка	Получение цифрового материала для дальнейшего анализа в программной части автоматизированной системы
5.	Передача изображения на компьютер	Передача цифрового изображения в программную часть автоматизированной системы
6.	Анализ сигналов от программной части	Остановка или продолжение цифровой съемки различных полей зрения

Во-вторых, съемка необходимого числа полей зрения. Необходимое число полей зрения определяется на основании инструкции по унифицированным

методам микроскопических исследований для выявления кислотоустойчивых микобактерий в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений, утвержденной приказом Минздрава России от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (таблица 20) [92]. Согласно данной инструкции решение о необходимом для просмотра числе полей зрения должно приниматься оперативно в процессе непосредственного просмотра мазка мокроты.

Таблица 20 – Правила определения необходимого числа полей зрения для бактериоскопической диагностики туберкулеза

Получаемый в оперативном режиме результат	Минимальное число полей зрения	Результат бактериоскопического исследования
Кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены в 300 полях зрения	300	Отрицательный
1 – 2 кислотоустойчивых микобактерии в 300 полях зрения	300	Не оценивается
1 – 9 кислотоустойчивых микобактерий в 100 полях зрения	100	Положительный
10 – 99 кислотоустойчивых микобактерий в 100 полях зрения	100	Положительный
1 – 10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения	50	Положительный
Более 10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения	20	Положительный

Руководствуясь представленными в таблице 20 правилами, минимально необходимое для анализа число полей зрения равно 20. Такого числа полей зрения достаточно только в том случае, когда в каждом из 20 полей зрения определяется более 10 кислотоустойчивых микобактерий. В таком случае в дополнительной

съемке других полей зрения нет необходимости, а полученной информации достаточно для констатации положительного результата бактериоскопического исследования. В том случае, когда это условие не выполняется необходима дополнительная съемка 30 полей зрения и так далее. Таким образом, для констатации отрицательного результата бактериоскопического исследования необходима цифровая съемка 300 полей зрения, осуществляемая на одном мазке мокроты. Такая технология, как уже было отмечено, требует оперативного анализа, получаемых программной частью цифровых изображений, и оперативного сигнала в аппаратную часть о продолжении или приостановлении съемки дополнительного числа полей зрения.

В-третьих, одной из основных функций аппаратной части является передача цифровых изображений в программную часть. В связи с тем, что в процессе бактериоскопической диагностики туберкулеза существенное значение уделяется скорости просмотра предметных стекол, в том числе для принятия оперативного решения об остановке или продолжении съемки полей зрения препарата, то передачу цифровых изображений предпочтительно осуществлять с помощью USB или беспроводного канала Wi-Fi.

Таким образом, основными обязательными требованиями к аппаратной части автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза являются: реализация описанного выше функционала, минимальная кратность увеличения – 600, минимальное разрешение цифровой камеры – 0,3 МР. При этом весь процесс автофокусировки, съемки необходимого числа полей зрения и передача цифровых изображений на компьютер не должна превышать 25 минут.

6.2. Прототип аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза

Примером аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза могут служить сканирующие микроскопы 4-09 и 8-09 с загрузкой до 4/8 стекол, робот 200-09 с загрузкой до 200 стекол фирмы «Мекос».

В наших исследованиях, направленных на разработку технологий автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, применялись тринокулярный микроскоп Микромед 1 вар. 3-20 с увеличением 10x60 и установленной цифровой камерой TopCam UCMOS09000KPB в режиме съемки с разрешением 0,3 МР (для ручного получения цифровых изображений) и модернизированный нами микроскоп Микромед Р-1 LED. Технические характеристики модернизированного микроскопа представлены в таблицу 21, а схема на рисунке 58.

Таблица 21 – Технические характеристики модернизированного микроскопа Микромед Р-1 LED

Элемент микроскопа	Технические характеристики
Цифровая камера	TopCam UCMOS01300KPA с разрешением 0,3 МР, связь с компьютером через USB-интерфейс
Двигатель №1 и №2	Шаговый двигатель PL20H28-D4 с шагом поворота 1,8 градуса, управление через микросхемы драйверов А3982 в режиме полушага, минимальный шаг перемещения – 2,5 мкм, диапазон перемещения по X – 60 мм, по Y – 25 мм, максимальная скорость по X – 3000 мм/мин, по Y – 1500 мм/мин
Двигатель №3	Шаговый двигатель PL20H28-D4 с шагом поворота 1,8 градуса и редуктор 7:1 для увеличения усилия, управление через микросхемы драйверов А3984 в режиме микрошага 1:16, минимальный шаг перемещения– 0,3 мкм, диапазон перемещения – не ограничен, максимальная скорость – 200 мм/мин.
Контроллер	Микроконтроллер AT90USB162, связь с компьютером обеспечивается через USB интерфейс
Питание	220 В

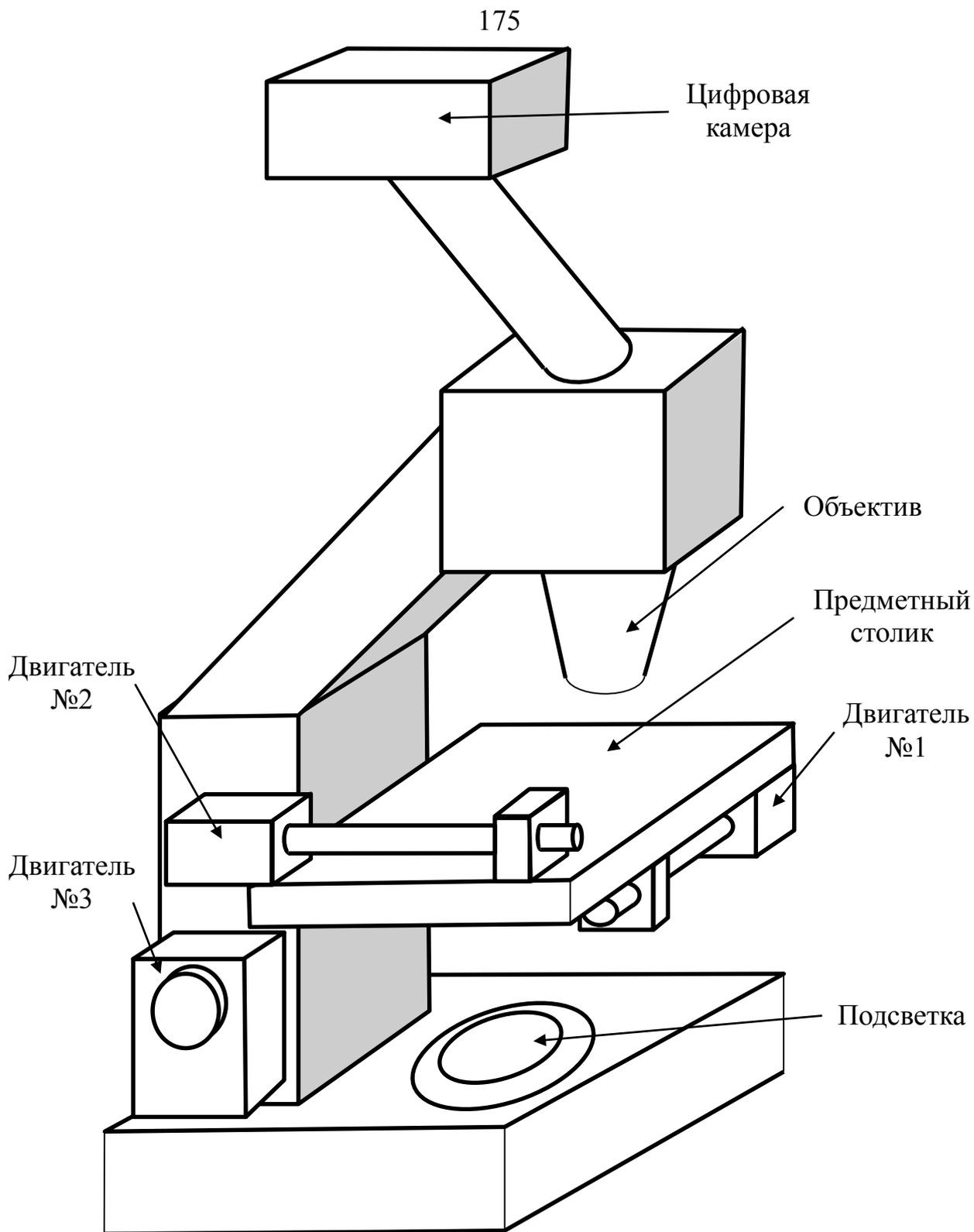


Рисунок 58 – Схема модернизированного микроскопа Микромед Р-1 LED

Модернизированный микроскоп Микромед Р-1 LED обеспечивает реализацию большинства представленных в предыдущем разделе функций, предъявляемых к аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, таких как,

перемещение предметного стекла в горизонтальной плоскости и по вертикальной оси, цифровая съемка, передача изображения на компьютер и анализ сигналов от программной части. Дополнительная модернизация данного микроскопа необходима только в части автоматической смены предметных стекол, что на сегодняшний день реализовано сторонними разработчиками, и автоматической фокусировка, что требует дополнительного изучения и не входило в задачи данного исследования. В качестве еще одной технической модернизации необходима объединение USB-интерфейсов цифровой камеры и микроконтроллера управления двигателями в единый USB-интерфейс. В модернизированном нами микроскопе Микромед Р-1 LED данные USB-интерфейсы не объединены по причине отсутствия возможности внесения конструктивных изменений в интерфейс цифровой камеры.

Таким образом, модернизированный нами микроскоп Микромед Р-1 LED может использоваться в качестве прототипа при разработке программной части программно-аппаратного комплекса бактериоскопической диагностики туберкулеза.

6.3. Схема работы и требования к программной части программно-аппаратного комплекса бактериоскопической диагностики туберкулеза

Основными задачами программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза являются непосредственный анализ изображений и передача оперативных сигналов в аппаратную часть для остановки или продолжения цифровой съемки дополнительных полей зрения.

Программная часть автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза должна содержать 7 основных блоков, которые представлены на рисунке 59.



Рисунок 59 – Схема программной части автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза

После передачи 20 цифровых изображений одного микроскопического препарата в программную часть, необходимо осуществление сегментации данных изображений. Пример первоначального изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, полученного из аппаратной части представлено на рисунке 60.

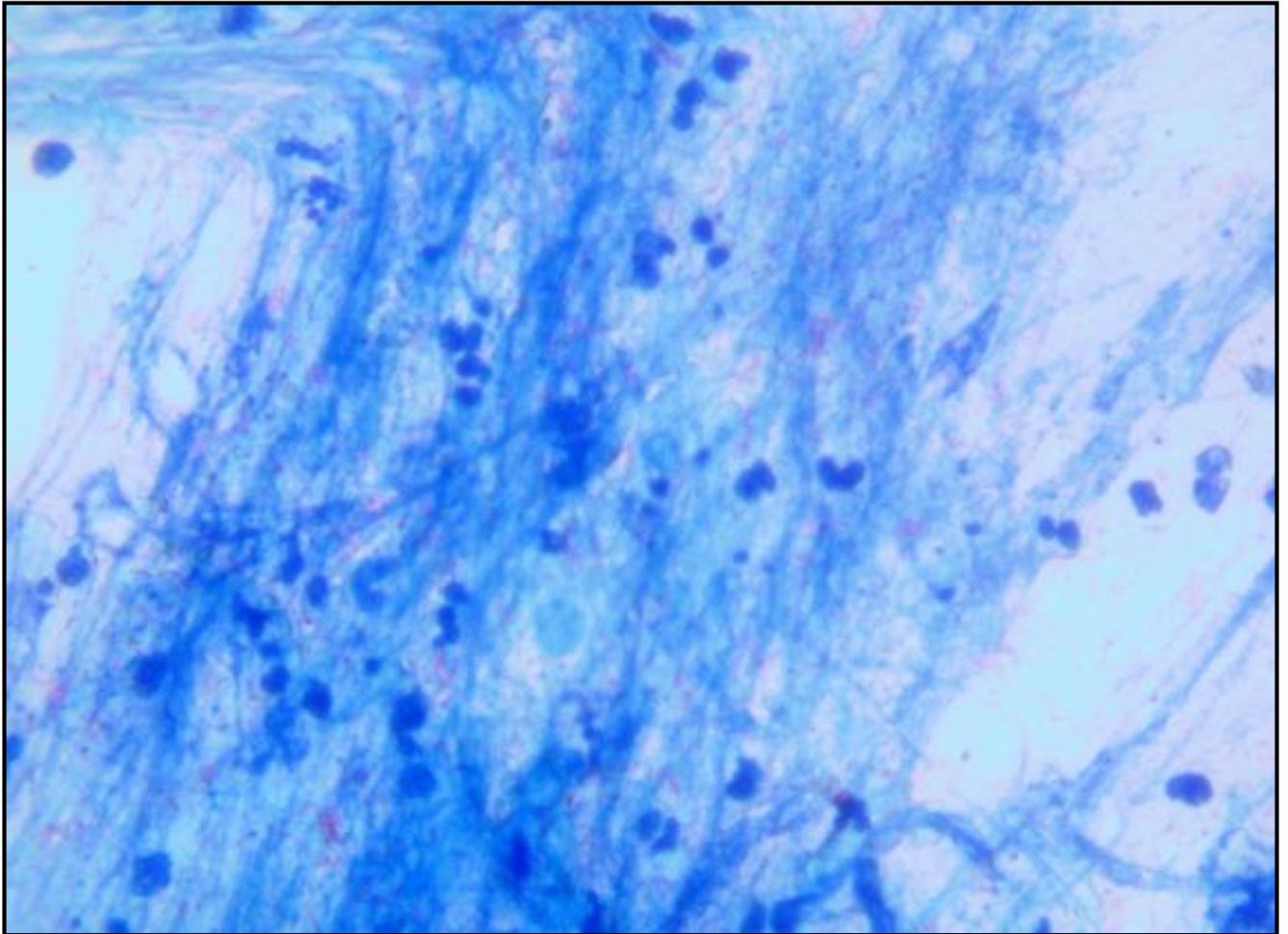


Рисунок 60 – Пример первоначального микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

Этап сегментации изображений необходим для удаления с изображений областей, которые не будут использоваться для дальнейшего анализа, то есть которые не содержат искомые объекты – кислотоустойчивые микобактерии. По результатам наших исследований наиболее подходящим по качеству и скорости, которая играет немаловажную роль в анализе изображений, является вейвлет-преобразование изображения вейвлетом Mexican Hat (Мексиканская шляпа).

Пример сегментированного вейвлетом Mexican Hat изображения приведенного на рисунке 60, представлен на рисунке 61.

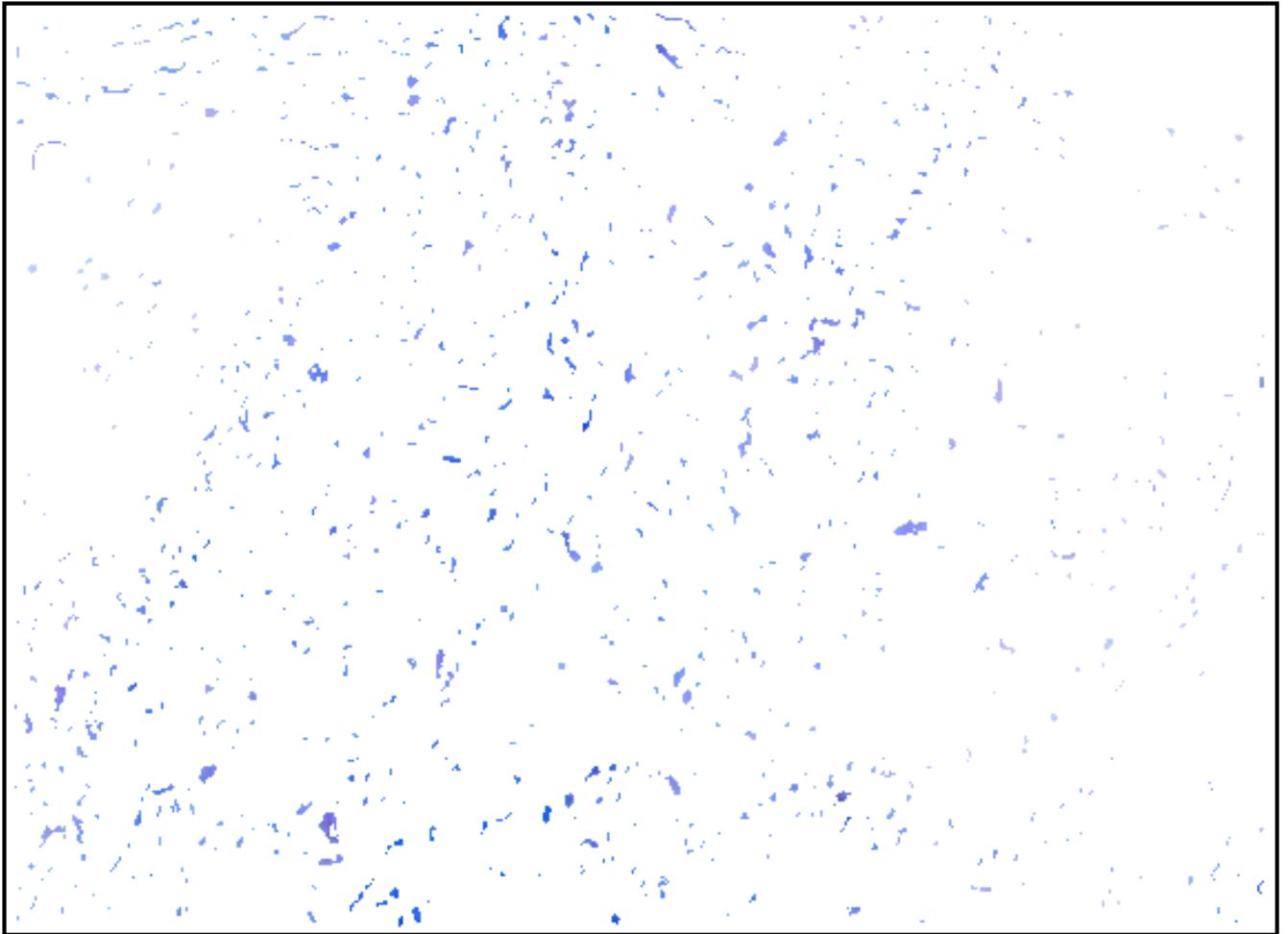


Рисунок 61 – Пример сегментированного вейвлетом Mexican Hat изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена

После сегментации изображений необходимо осуществление поиска и выделения объектов. Поиск и выделение объектов может осуществляться с помощью рекурсивного алгоритма. Данный алгоритм предусматривает нахождение первого попавшегося не белого пикселя на изображении и обследование вокруг него на наличие другого не белого пикселя. Если в округе находится еще один такой пиксель, то осуществляется поиск вокруг него. Этапы работы рекурсивного алгоритма для непосредственного выделения объектов на сегментированном изображении проиллюстрированы на примере выделения объекта, состоящего из 3 черных пикселей на рисунке 62.

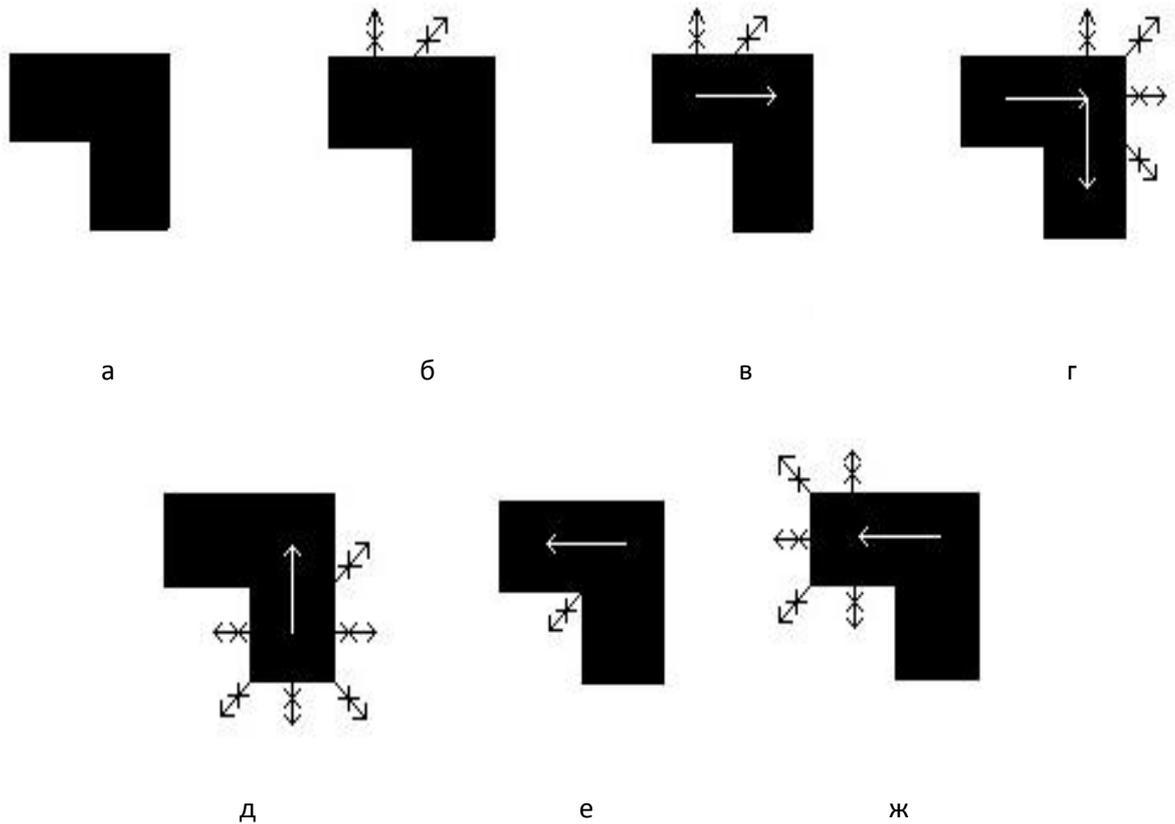


Рисунок 62 – Этапы работы рекурсивного алгоритма непосредственного выделения объектов на сегментированном изображении

Для выделения объекта на изображении производится пошаговый поиск первого попавшегося черного пикселя (рисунок 62а) и осматриваются лежащие вокруг пиксели (рисунок 62б) до тех пор, пока рядом не будет находиться другой черный пиксель. Если рядом находящийся пиксель является черным, то исследование окружности текущего пикселя заканчивается и осуществляется переход к рядом лежащему пикселю (рисунок 62в). Далее обследуется его окружение до того пока рядом опять не окажется черный пиксель (рисунок 62г). Тогда осуществляется переход к вновь найденному пикселю (рисунок 62г). После того как окружение следующего пикселя обследовано и не найден ни один рядом лежащий черный пиксель происходит переход к предыдущему пикселю (рисунок 62д) и производится продолжение обследования его окружности (рисунок 62е). Если вокруг него не найдены черные пиксели, то происходит переход к

первоначальному пикселю (рисунок 62е). В том случае, когда все черные пиксели, находящиеся вокруг первоначального, просмотрены (рисунок 62ж), выделение объекта заканчивается.

После нахождения всех объектов на изображении необходимо осуществление измерения их параметров, на основе которых будет осуществляться распознавание или идентификация данных объектов в качестве кислотоустойчивых микобактерий или иных объектов. В результате собственных исследований нами предлагается измерение 240 цветовых и морфометрических параметров объектов. Данные параметры разделены на 3 группы, которые подразделяется на подгруппы. Для более удобного анализа сформирована следующая классификация параметров объектов:

1. Основные морфометрические параметры объектов:
 - а) попиксельная площадь объектов (в пикселях);
 - б) размер объектов по оси X (в пикселях);
 - в) размер объектов по оси Y (в пикселях).
2. Радиальные размеры объектов и их соотношения:
 - а) размеры от центра объекта до его края с шагом 5° (всего 72 параметра);
 - б) соотношения противоположных размеров от центра объекта до его края (всего 36 параметров);
 - в) соотношения перпендикулярных размеров от центра объекта до его края (всего 72 параметра);
 - г) соотношения перпендикулярных размеров от одного края объекта до его противоположного края (всего 36 параметров).
3. Цветовые параметры объектов:
 - а) средние, минимальные и максимальные характеристики цвета объектов в цветовой схеме RGB (всего 9 параметров);
 - б) средние, минимальные и максимальные характеристики цвета объектов в цветовой схеме HSV (всего 9 параметров);

в) средние, минимальные и максимальные характеристики цвета объектов в оттенках серого (всего 3 параметра).

Основные морфометрические параметры объектов, радиальные размеры объектов и их соотношения измеряются в пикселях. Измерение цветовых параметров осуществляется в безразмерных единицах, однако интервал возможных значений отличается в зависимости от цветовой схемы. Так, характеристики цвета объектов в цветовой схеме RGB и в оттенках серого измеряются в интервале от 0 до 255, параметры, характеризующие составляющее H в цветовой схеме HSV измеряются в интервале от 0 до 359, а параметры характеризующие составляющие S и V в интервале от 0 до 100.

После определения параметров объектов необходимо осуществление идентификации полученных объектов. На первом этапе идентификации объектов необходимо исключение тех объектов, которые имеют один или несколько цветовых и/или морфометрических параметров, отличающихся от диапазона данных параметров у кислотоустойчивых микобактерий. Полученные в ходе нашего исследования диапазоны значений цветовых и морфометрических параметров у кислотоустойчивых микобактерий представлены в приложении А. Блок идентификации объектов должен иметь возможность изменения данных диапазонов при проведении дальнейших исследований параметров кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях, а также при изменении разрешения цифровой съемки и увеличения, при котором осуществляется микроскопия. Алгоритмы расчета морфометрических параметров при изменении разрешения и увеличения представлены в главе 4.

На втором этапе необходима классификация объектов, которые не удалось исключить на основании цветовых и морфометрических параметров, на два класса – кислотоустойчивые микобактерии и иные объекты. Для классификации могут быть использованы различные математические интеллектуальные модели и алгоритмы. Нами для данных целей построена четырехслойная нейронная сеть прямого распространения, которая учитывает 161 из представленных выше параметров. При этом чувствительность распознавания объектов составляет 96,7%,

специфичность – 93,0%, ошибка классификации на тестовой выборке – 5,2%. Блок идентификации объектов должен подразумевать возможность замены интеллектуальной составляющей данной системы. Это необходимо в связи с тем, что накопление данных позволит дообучать или строить новые математические модели распознавания объектов, обладающие меньшей ошибкой распознавания объектов.

После распознавания объектов должен осуществляться подсчет числа кислотоустойчивых микобактерий и определение критерия остановки цифровой съемки полей зрения (таблица 20). Если изображений, на которых представлены различные поля зрения достаточно, то процесс съемки бактериоскопического препарата заканчивается и в случае наличия функции автоматической смены предметных стекол, осуществляется переход к съемке другого препарата, а информация об анализе сохраняется в базу данных и может быть распечатана для вкладывания в медицинскую документацию пациента. Если изображений недостаточно, то осуществляется дополнительная съемка препарата до выполнения критерия остановки.

Основными требованиями к программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики являются скорость и качество распознавания объектов на изображениях. В связи с тем, что для принятия решения об остановке или продолжении съемки дополнительных полей зрения необходим оперативный анализ количества кислотоустойчивых микобактерий, то процесс с момента получения цифрового изображения программной частью до определения числа кислотоустойчивых микобактерий на изображении должен быть соизмерим с временем получения цифровых изображений аппаратной частью. То есть полный цикл анализа 300 цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, программной частью не должен превышать 25 минут. Под качеством распознавания объектов на изображениях понимается число ошибочных классификаций объектов. Данная ошибка должна составлять не более 5,2%.

Применение разработанного на основе приведенных схем и требований программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза возможно в практике клинико-диагностических лабораторий общей лечебной сети, а также в отдаленных территориях, где отсутствуют специалисты с необходимой квалификацией для проведения ручного бактериоскопического анализа, а также в учреждениях противотуберкулезной службы для ускорения и повышения качества бактериоскопической диагностики туберкулеза.

6.4. Прототип программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза

Прототипом программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза может являться разработанная нами программа (рисунок 63) «МикроТуб-Авто» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности №2018664586 от 19.11.2018 г.).

Данная программа позволяет вести картотеку пациентов, от которых получены цифровые изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, и которые составляют перечень анализов данных пациентов. В программе реализованы стандартные функции добавления, изменения и удаления пациентов из базы данных.

Основной структурной единицей хранения данных в базе данных является пациент. На рисунке 64 представлена упрощенная структура хранящихся данных о пациентах и их анализах. Каждое изображение привязано с помощью идентификационного номера к конкретному анализу пациента, что позволяет добавлять неограниченное число пациентов и анализов. Ограничение хранения в базе данных изображений связано только с объемом имеющейся памяти.

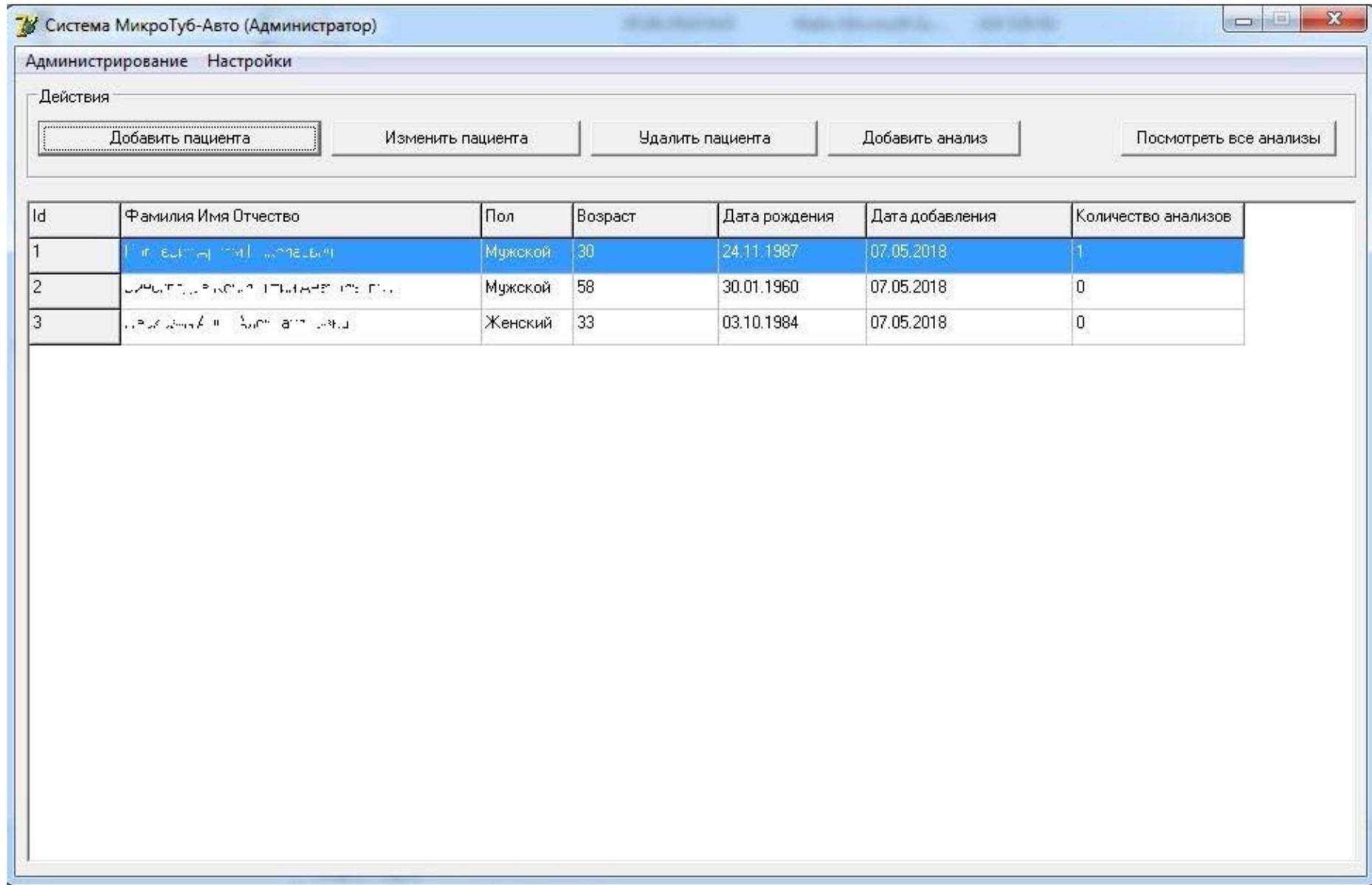


Рисунок 63 – Рабочее окно программы «МикроТуб-Авто»

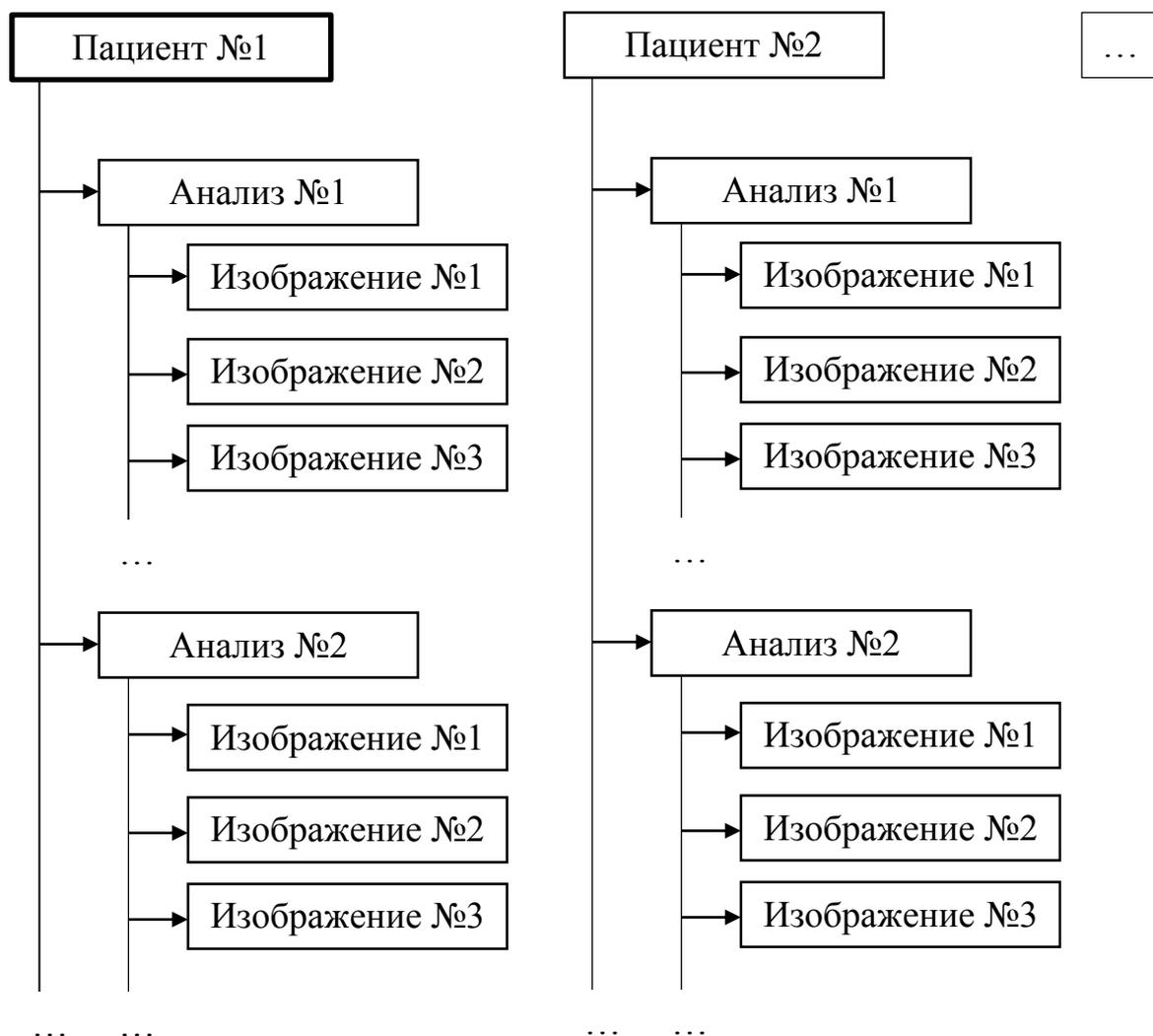


Рисунок 64 – Упрощенная структура данных о пациентах и их анализах

При выборе пациента и нажатии на кнопку «Добавить анализ» осуществляется переход к окну добавления анализа данному пациенту (рисунок 65). В разработанном нами прототипе добавление изображений в анализ пациента осуществляется одним из трех способов: импорт единичного изображения, импорт папки с изображениями и мониторинг папки. В связи с тем, что выстраивание прямой связи между поступающими из аппаратной части изображениями и программной частью сопряжено со значительными техническими сложностями (в нашем случае это отсутствие открытого исходного кода программного обеспечения цифровой камеры), мониторинг папки позволяет косвенным образом выстроить данную связь. Так, в настройках системы «МикроТуб-Авто» указывается мониторируемая папка, в которую независимо от программной части

поступают цифровые изображения. При появлении в мониторируемой папке нового цифрового изображения осуществляется его импорт в программную часть.

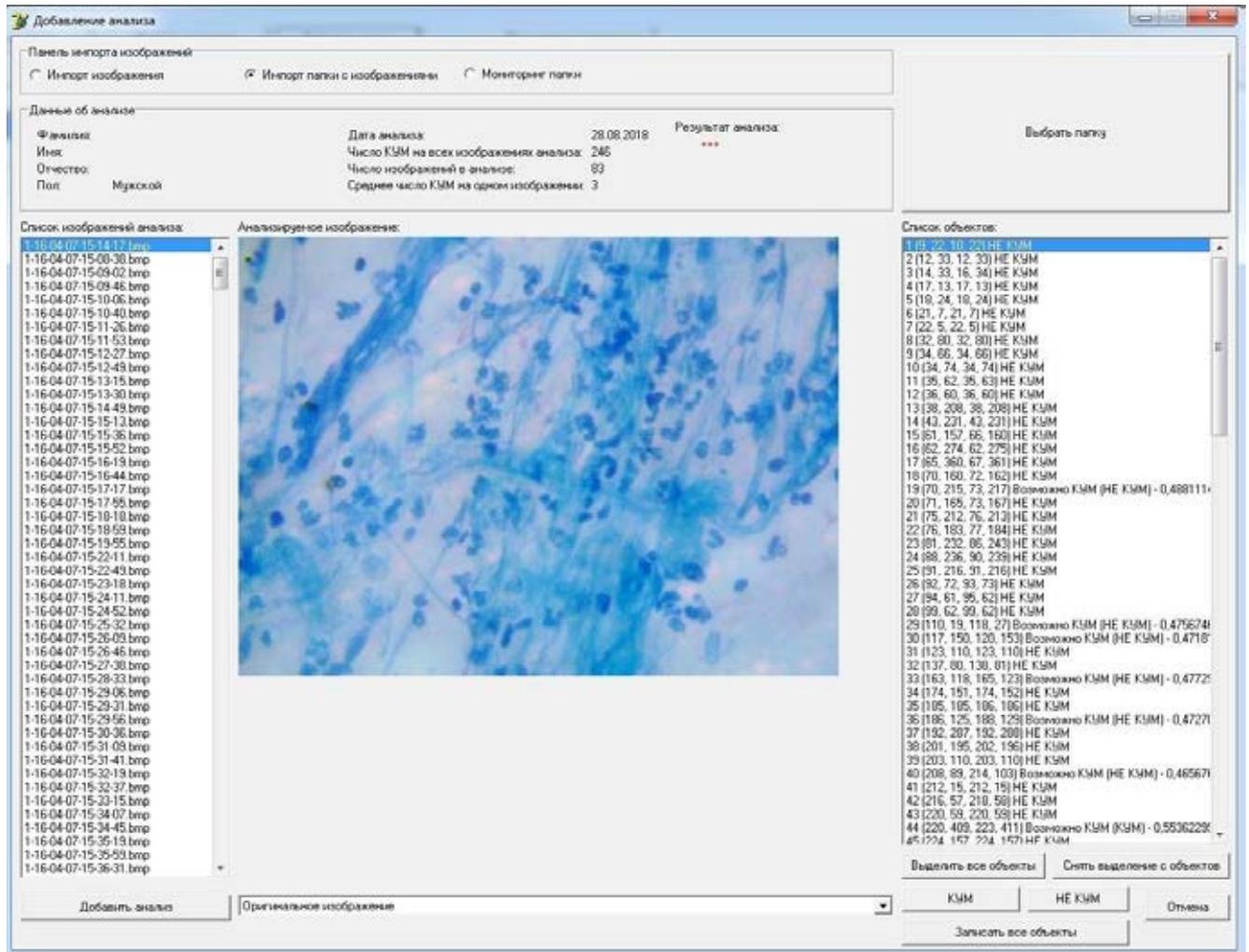


Рисунок 65 – Окно добавления анализа

Независимо от режима импорта после получения нового изображения осуществляется его сегментация путем вейвлет-сегментации Mexican Hat с параметром σ равным 3,05 (при необходимости может изменяться в настройках программы), рекурсивное выделение всех оставшихся на изображении после сегментации объектов, определение их цветовых и морфометрических параметров и добавление объектов с их координатами в список объектов.

Для осуществления контроля за процессом сегментации получаемых программной частью цифровых изображений предусмотрено несколько режимов просмотра изображений. Доступны следующие режимы:

1. оригинальное изображение (рисунок 65);
2. изображение после преобразования вейвлетом Mexican Hat;
3. изображение после преобразования вейвлетом Mexican Hat и исключение пикселей, составляющее R которых равно 0 (рисунок 66);
4. оригинальное изображение с объектами, оставшимися после вейвлет-преобразования Mexican Hat и исключения пикселей, составляющее R которых равно 0 (рисунок 67).

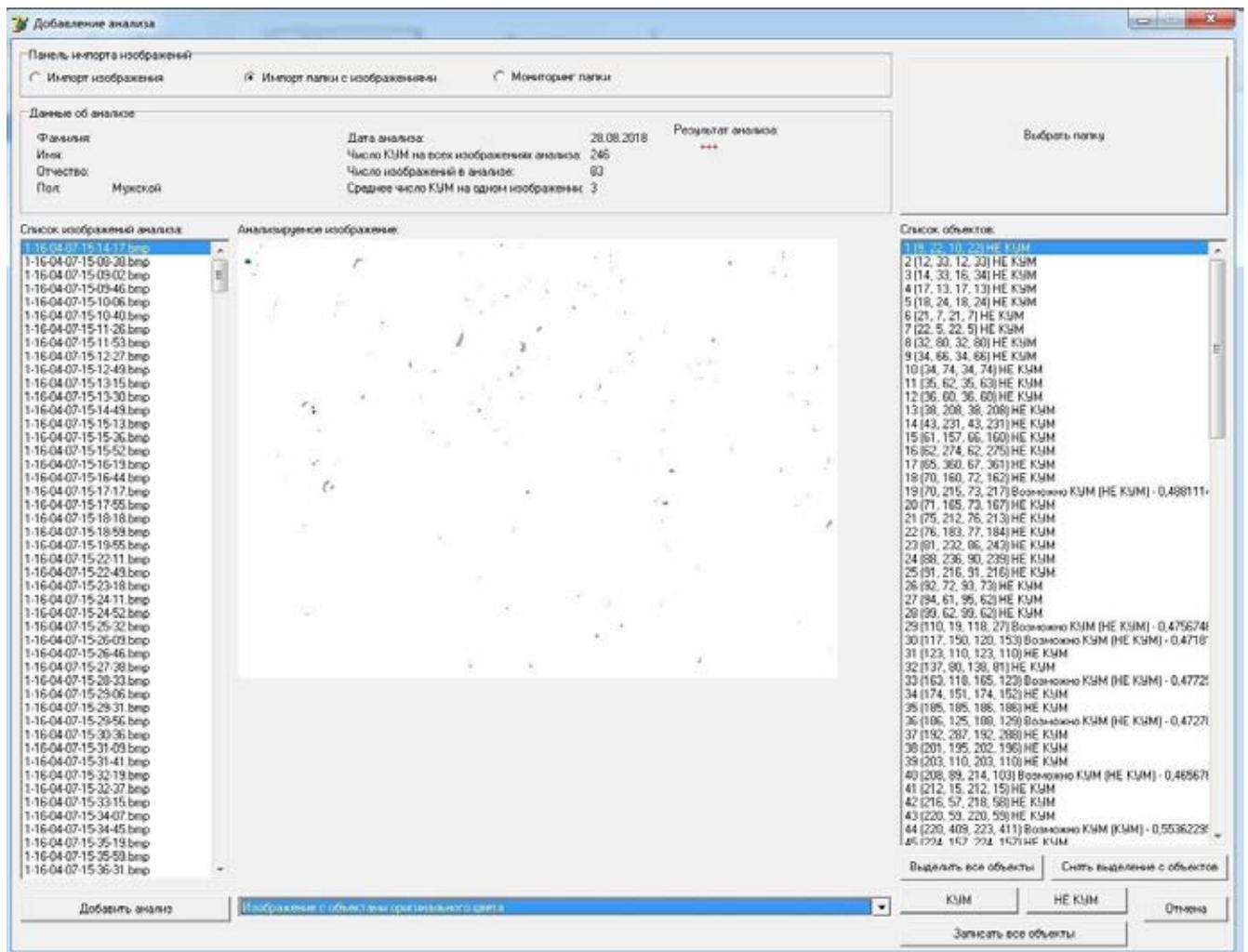


Рисунок 66 – Окно добавления анализа с выводом изображения после преобразования вейвлетом Mexican Hat и исключение пикселей, составляющее R которых равно 0

Применение данных режимов просмотра позволяет осуществлять поиск возможных ошибок, возникающих на этапе сегментации изображений.

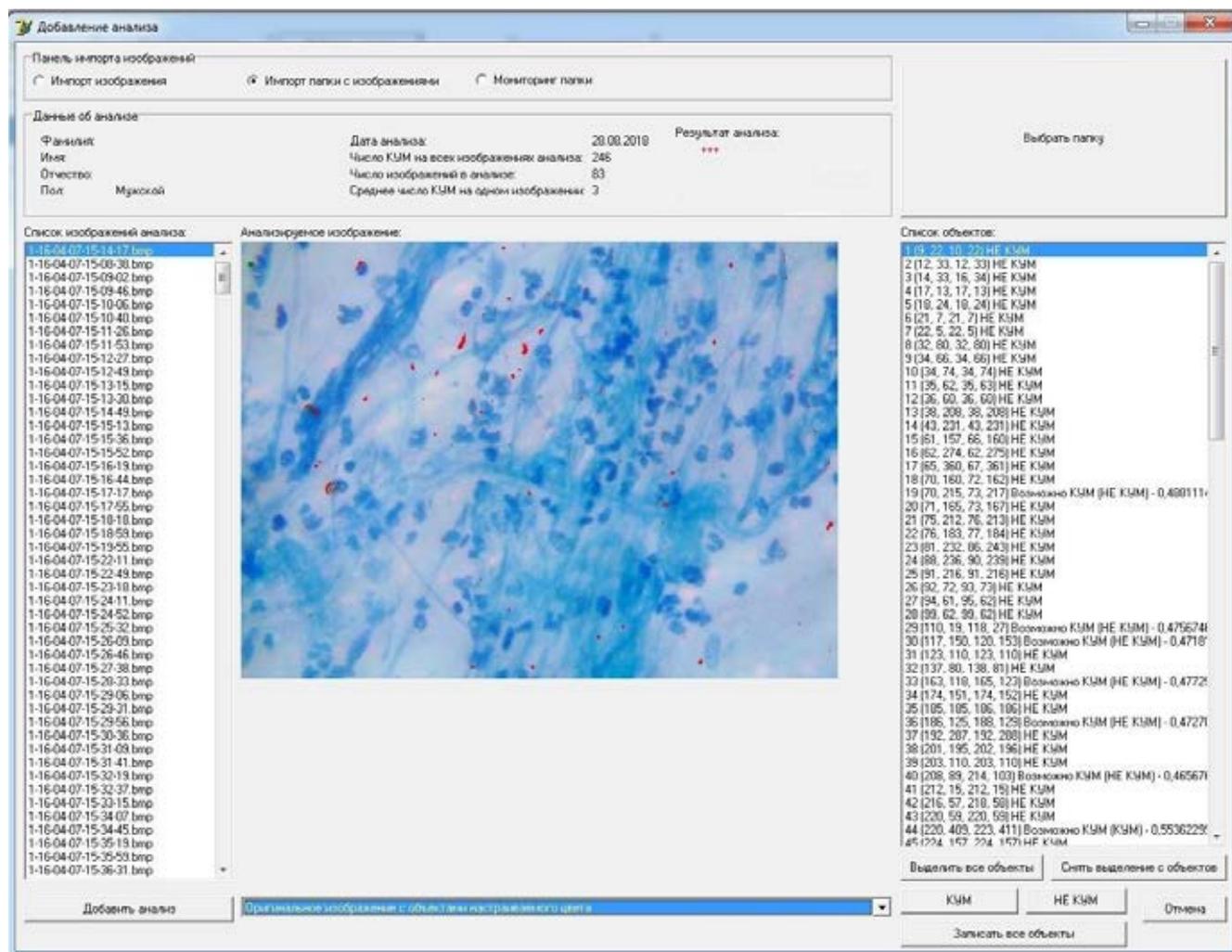


Рисунок 67 – Окно добавления анализа с выводом оригинального изображения с объектами, оставшимися после вейвлет-преобразования Mexican Hat и исключения пикселей, составляющее R которых равно 0

Для осуществления контроля за рекурсивным выделением объектов в любом из вышперечисленных режимов просмотра изображений предусмотрена возможность выделения всех найденных объектов, для чего необходимо нажатие кнопки «Выделить все объекты» (рисунок 68).

Как уже было сказано выше, в список объектов добавляются все объекты, оставшиеся на цифровом изображении после сегментации. На следующем этапе для уменьшения времени анализа изображения у каждого объекта осуществляется определение не всех 240 цветовых и морфометрических параметров, а только тех, которые необходимы для дальнейшей их классификации с использованием

встроенной в программу математической модели (в данном случае четырехслойной нейронной сети).

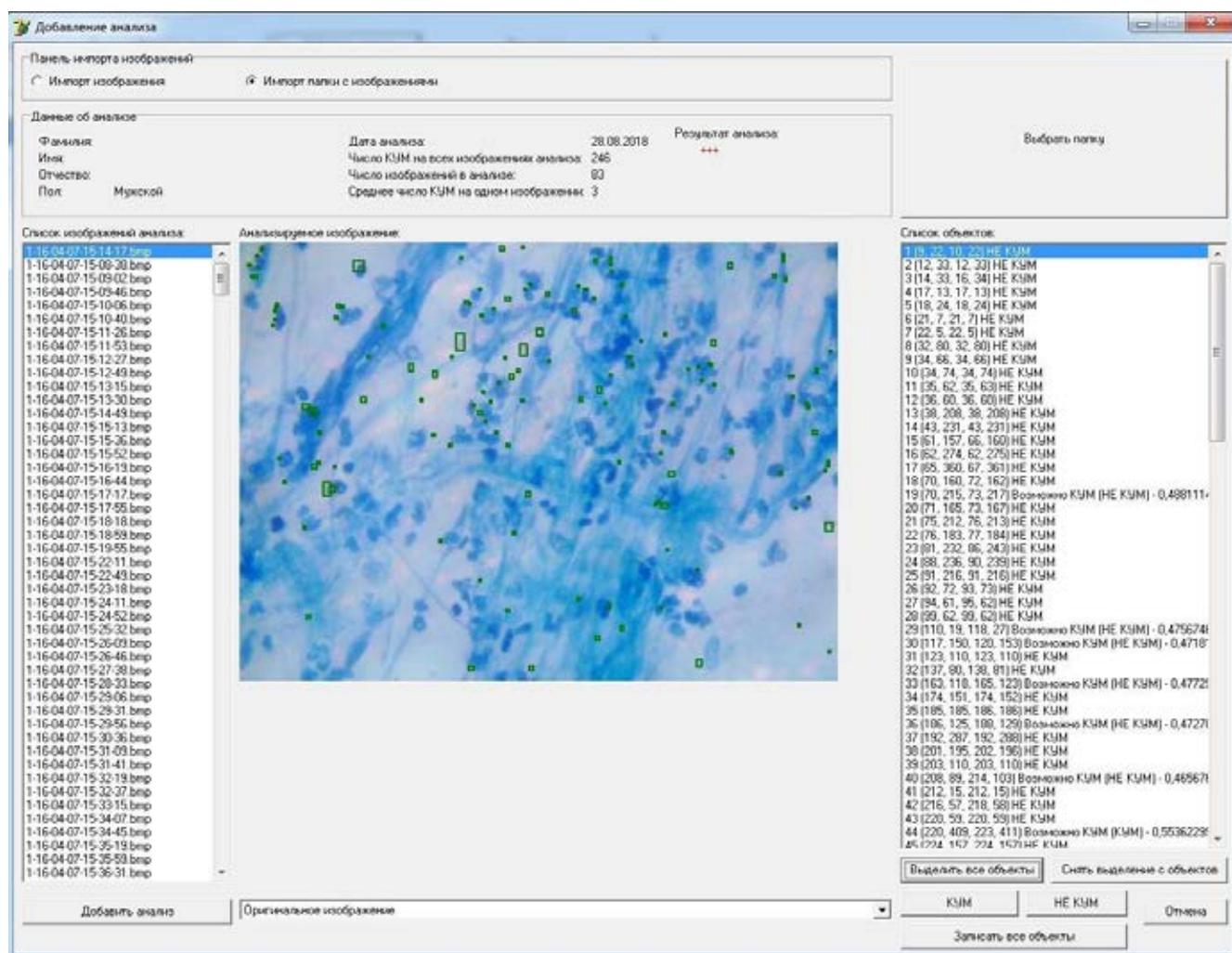


Рисунок 68 – Окно добавления анализа в режиме оригинального изображения с выделенными объектами

Все объекты, один или несколько цветовых и/или морфометрических параметров которых выходят за рамки диапазонов значений данных параметров у кислотоустойчивых микобактерий помечаются как «НЕ КУМ» (рисунок 68). Классификация данных объектов с помощью четырехслойной нейронной сети на дальнейшем этапе не осуществляется. Объекты, цветовые и морфометрические параметры которых не выходят за рамки диапазонов значений данных параметров у кислотоустойчивых микобактерий помечаются как «Возможно КУМ».

Необходимо отметить, что в соответствии с требованиями, предъявляемыми к программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, и представленными в предыдущем разделе, в программе «МикроТуб-Авто» предусмотрена возможность редактирования, сохранения и загрузки диапазонов значений цветовых и морфометрических параметров у кислотоустойчивых микобактерий (рисунок 69).

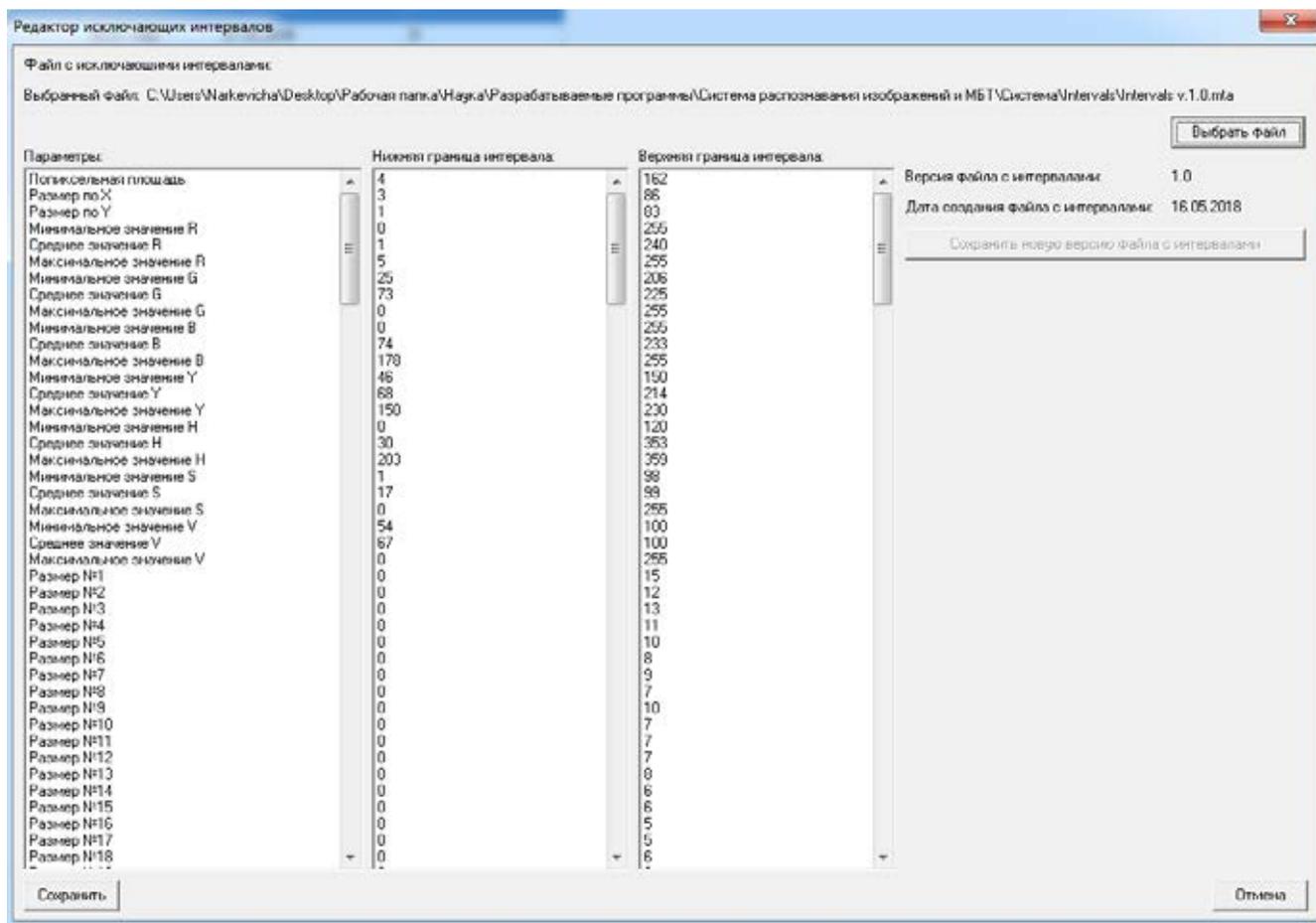


Рисунок 69 – Окно редактирования, сохранения и загрузки диапазонов значений цветовых и морфометрических параметров у кислотоустойчивых микобактерий

В последующем осуществляется классификации объектов, помеченных как «Возможно КУМ» с помощью, встроенной и заранее обученной четырехслойной нейронной сети. Если на выходе данной нейронной сети определяется значение большее либо равное 0,5, то объект помечается как «КУМ», а если меньше 0,5 – как «НЕ КУМ».

Также в соответствии с требованиями, предъявляемыми к программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, в программе «МикроТуб-Авто» предусмотрена возможность просмотра и загрузки нейронных сетей имеющих различную структуру и осуществляющих классификацию объектов на основе различного набора цветовых и морфометрических параметров (рисунок 70).

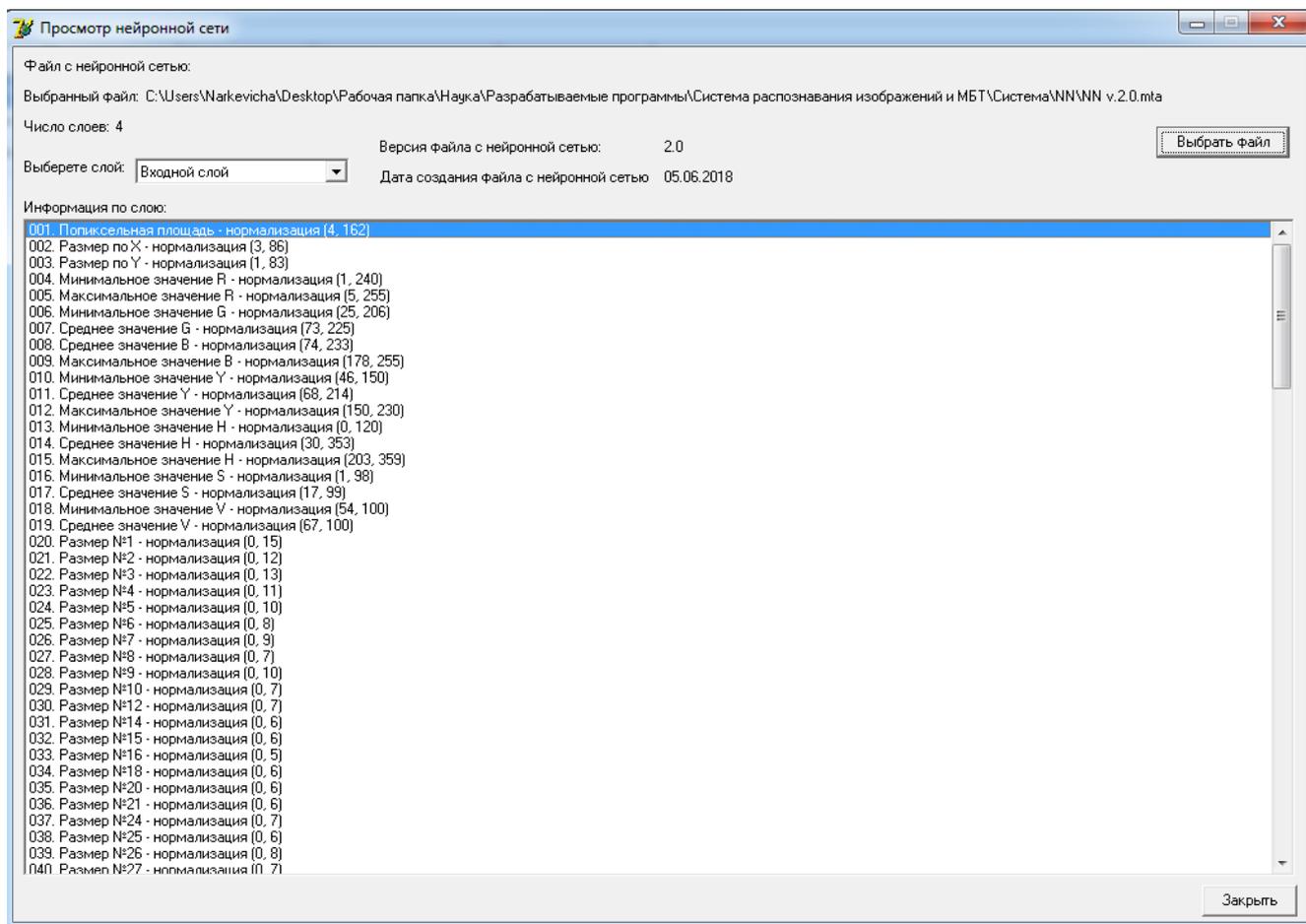


Рисунок 70 – Окно просмотра и загрузки нейронных сетей имеющих различную структуру

После классификации всех объектов на всех импортированных изображениях в соответствии с правилами, представленными в таблице 20, осуществляется оценка результата бактериоскопического исследования. При достаточном для оценки результата числе импортированных изображения

активируется возможность распечатки результатов бактериоскопического анализа, которые включают в себя:

1. наименование лечебно-профилактического учреждения;
2. номер лицензии;
3. наименование подразделения;
4. заголовок бланка;
5. фамилия имя отчество;
6. год рождения пациента;
7. пол пациента;
8. дата анализа;
9. результат микроскопического исследования (в соответствии с правилами, представленными в таблице 20);
10. фамилия имя отчество медицинского работника, проводившего исследование;
11. место под подпись сотрудника.

Данные 1-4, 9 и 10 могут изменяться в настройках программы «МикроТуб-Авто».

На рисунке 71 представлено соотношение числа объектов на изображениях и непосредственного времени анализа данных изображений. Во время анализа изображений включено время его сегментации, поиска и рекурсивного выделения объектов, поворота объектов, расчета необходимых параметров объектов и работы классификационной нейронной сети. Как видно из представленных на рисунке 71 данных, время анализа напрямую зависит от числа объектов, которые остаются на изображении после его сегментирования. Среднее время анализа всех включенных в работу изображений составило 4,89 секунды, стандартное отклонение – 2,92 секунды, медиана и квантили – 4,14 [3,03; 5,94] секунды. В среднем на распознавание 1 объекта затрачивается 0,014 секунды.

В таблице 22 представлено среднее время проведения одного автоматизированного бактериоскопического анализа мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с помощью разработанных алгоритмов и методов. Для того

чтобы констатировать отрицательный результат обследования одного мазка мокроты необходимо в среднем затратить 24,45 минуты.

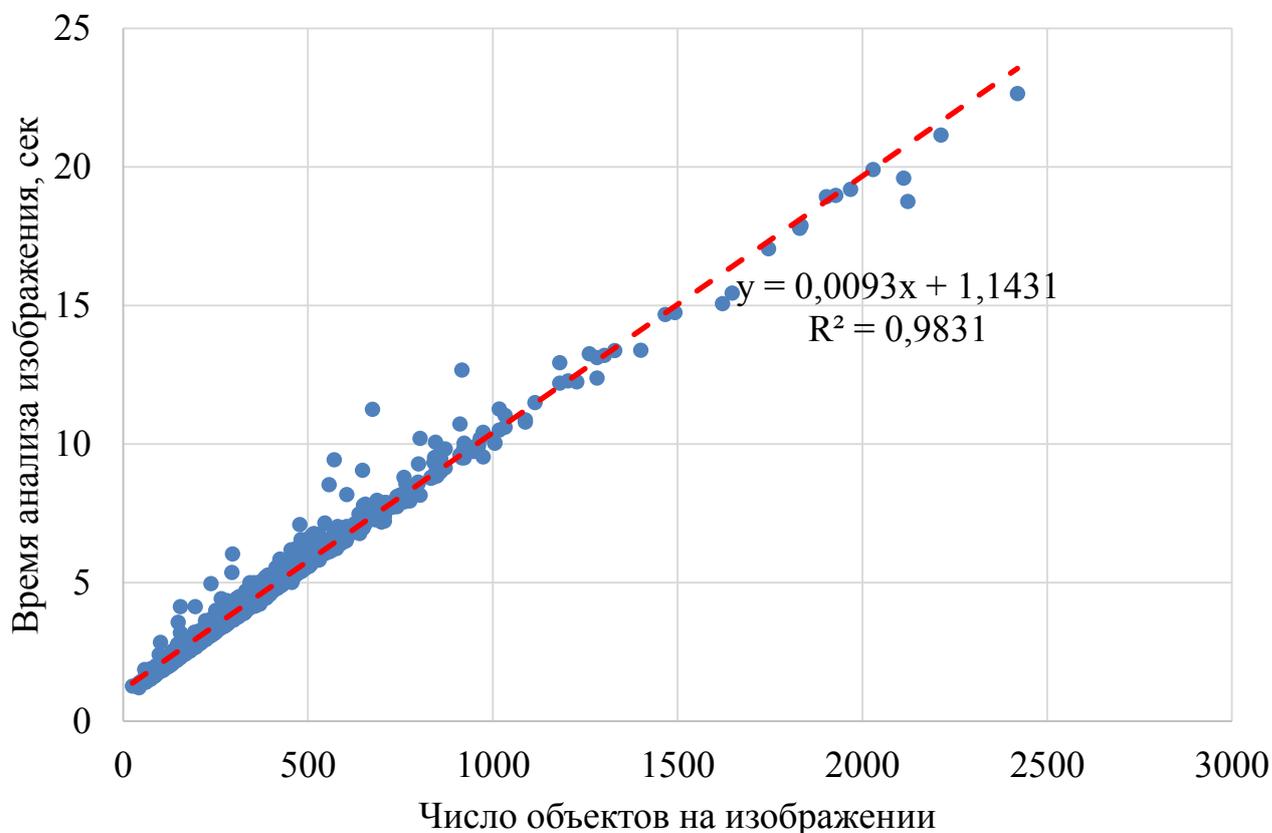


Рисунок 71 – Соотношение числа объектов на изображении и времени анализа изображения

Для констатации положительного результата бактериоскопического анализа при содержании 1–9 кислотоустойчивых микобактерий в 100 полях зрения, то есть в 100 изображениях, полученных с одного препарата мокроты необходимо затратить 8,15 минуты. При увеличении числа кислотоустойчивых микобактерий в микроскопическом препарате мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, время необходимое на получение результата существенно снижается до 1,63 минуты при наличии более 10 кислотоустойчивых микобактерий в 20 микроскопических изображениях.

Полученные данные о времени реализации разработанных алгоритмов и методов, позволяющих осуществлять распознавание объектов на цифровых

микроскопических изображениях мокроты, свидетельствуют о том, что данные алгоритмы и методы могут применяться для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.

Таблица 22 – Среднее время необходимое для получения результатов автоматизированной бактериоскопической диагностики

Получаемый в оперативном режиме результат	Минимальное число полей зрения	Результат бактериоскопического исследования	Среднее время, мин.
Кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены в 300 полях зрения	300	Отрицательный	24,45
1 – 2 кислотоустойчивых микобактерии в 300 полях зрения	300	Не оценивается	24,45
1 – 9 кислотоустойчивых микобактерий в 100 полях зрения	100	Положительный	8,15
10 – 99 кислотоустойчивых микобактерий в 100 полях зрения	100	Положительный	8,15
1 – 10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения	50	Положительный	4,08
Более 10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения	20	Положительный	1,63

Тестирование прототипа программной части на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с заведомо установленным наличием или отсутствием кислотоустойчивых микобактерий показало следующие результаты. Среди препаратов, на которых было установлено наличие кислотоустойчивых микобактерий с использованием простой световой микроскопии (40 препаратов), с применением разработанного прототипа положительный результат исследования констатирован в 100% случаев. Среди препаратов, на которых было установлено отсутствие кислотоустойчивых микобактерий с использованием простой световой микроскопии (40 препаратов), с применением разработанного прототипа отрицательный результат исследования получен в 92,5% случаев (в 37 препаратах), в 2,5% (1 препарат) –

ложноположительный результат, а в 5% (2 препарата) – нецениваемый результат, на основании которого необходимо рекомендовать повторить бактериоскопическое исследование. Таким образом, чувствительность прототипа программной части составила 100,0 [92,7; 100,0]%, специфичность – 97,4 [89,7; 97,4]%, точность – 98,7 [91,2; 98,7]%

На основе результатов анализа всех используемых в работе цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена (всего 11 459 изображений), были сформированы допустимые характеристики параметров цифровых изображений, которые могут анализироваться с применением разработанных методов, представленные в таблице 23.

Таблица 23 – Допустимые характеристики параметров цифровых изображений

Характеристики изображений	M	σ	V	Me	Q ₁	Q ₃
Средний коэффициент яркости	182,92	6,02	3,29	184,82	178,65	187,93
Яркостная контрастность	811,12	397,97	49,06	728,18	462,37	1120,10
Тоновая контрастность	37,51	10,37	27,64	35,88	28,37	46,08
Размытость	41,79	9,91	23,72	40,77	33,01	49,90
Цветовая температура	1882,32	8,75	0,46	1882,96	1876,30	1888,20

Таким образом, разработанная программа «МикроТуб-Авто» соответствует схеме и отвечает требованиям, сформированным в предыдущем разделе и может использоваться в качестве прототипа программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза путем анализа цифровых изображений, имеющих параметры, соответствующие приведенным характеристикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали результаты наших исследований применение классических и широко описанных в литературе [4, 103, 174, 183, 238, 299, 315, 317, 318, 361] методов сегментации изображений таких как, пороговая бинаризация, метод бинаризации Оцу, детекторы границ (операторы Робертса, Собеля, Превитта, Робинсона и Кенни), детекторы углов Харриса и FAST-алгоритм, а также функция поиска контуров библиотеки OpenCV, позволяет сегментировать цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Однако, при визуальной оценке качества сегментации изображений использование пороговой бинаризации со средним коэффициентом яркости в качестве порога и метода бинаризации Оцу приводит к отсутствию возможности разделения фона и объектов, которые являются микобактериями, а применение детекторов границ приводит к слиянию выделенных границ объектов, а также не полному выделению данных границ. Данные результаты свидетельствуют о том, что применение представленных алгоритмов невозможно без дополнительной пред- или постобработки цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, что несомненно увеличит число проходов по изображению и, соответственно, время сегментации таких изображений.

В связи с этим в процессе исследования необходима осуществление разработки новых алгоритмов, позволяющих осуществлять сегментацию используемого класса изображений с минимальным числом проходов по изображению и, соответственно, минимальным временем выполнения.

В ходе реализации дальнейших этапов исследования разработаны три алгоритма сегментации, использование которых возможно для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Один из алгоритмов предполагает использование минимальных и максимальных границ параметров H, S и V цветовой схемы HSV, внутри которых

пиксели относятся к классу объектов кислотоустойчивых микобактерий, а за пределами которых – к другим объектам на изображении. Большинство данных границ в процессе исследования были установлены экспериментально. А определение нижних границ H и S предполагается подбирать с применением математического аппарата искусственной нейронной сети для каждого изображения индивидуально на основе априорной информации о сегментируемом изображении. Средняя абсолютная ошибка подбора нижней границы H на контрольной выборке составила 2,27, а для подбора нижней границы S – 0,57, что позволяет применять данный алгоритм для сегментации изучаемого класса изображений. Основным существенным недостатком применения данного алгоритма является необходимость двукратного прохода по изображению для его сегментации.

Следующим разработанным алгоритмом сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является алгоритм, основанный на использовании самоорганизующейся карты Кохонена. Для выполнения сегментации изображения с применением данного алгоритма осуществляется проход по изображению окном 10×10 пикселей и определяется нейрон победитель для каждого фрагмента изображения. Если нейрон победитель относится к группе определенных в ходе исследования нейронов, откликающихся на фрагменты, содержащие кислотоустойчивые микобактерии, то данный фрагмент остается на изображении, иначе закрашивается белым цветом. В отличие от алгоритма, основанного на математическом аппарате искусственных нейронных сетей, данный алгоритм осуществляет сегментацию цифрового изображения за один проход по изображению. Однако, его применение сопряжено с выполнением большого количества элементарных арифметических операций.

Третьим из разработанных алгоритмов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является алгоритм, основанный на преобразовании изображения вейвлетом Mexican Hat (Мексиканская шляпа). Вейвлет-преобразование Mexican Hat

позволяет значения цветов всех пикселей на изображении перевести в цвета с различными комбинациями максимальных и минимальных значений составляющих цвета пикселей R, G и B, а последующее исключение пикселей, имеющих составляющее R равное 0, позволяет оставить на изображении только объекты, которые с большой вероятностью являются кислотоустойчивыми микобактериями, и исключить те объекты, которые точно кислотоустойчивыми микобактериями не являются. Основными преимуществами алгоритма вейвлет-преобразования от предыдущих алгоритмов сегментации являются необходимость лишь одного прохода по изображению и относительно небольшое, по сравнению с алгоритмом, основанным на самоорганизующейся карте Кохонена, количество арифметических операций.

Основным недостатком применения вейвлет-преобразования Mexican Hat для сегментации цифровых изображений является необходимость выбора оптимального параметра σ . Эмпирический подбор и вычислительные эксперименты основанные на оценке качества сегментации изображений с применением критериев однородности и комплексных критериев качества сегментации показали, что наиболее оптимальными значениями параметра σ вейвлета Mexican Hat для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, являются значения в интервале от 2,90 до 3,09. При таких значениях параметра σ наблюдаются: наименьшее среднее число объектов после преобразования, наименьшая доля пропущенных кислотоустойчивых микобактерий на всех изображениях от имеющихся на них кислотоустойчивых микобактерий.

Приведенные выше недостатки разработанных нами алгоритмов сегментации цифровых изображений таких как, алгоритм основанный на искусственной нейронной сети и самоорганизующейся карте Кохонена, отразились на времени их выполнения. Так, на сегментацию одного изображения с применением искусственных нейронных сетей затрачивается в среднем 3,158 секунды, а с применением самоорганизующейся карты Кохонена – 0,687 секунды. Наиболее оптимальное соотношение качества и скорости сегментации

изображений имеет вейвлет-преобразование Mexican Hat (0,591 секунды). Таким образом, использование вейвлет-преобразования Mexican Hat для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является более предпочтительным ввиду наименьшего времени сегментации изображения среди разработанных алгоритмов.

На дальнейшем этапе исследования проведен анализ параметров, описывающих кислотоустойчивые микобактерии в качестве объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. В качестве параметров, описывающих объекты на изображении, рассматривались 240 параметров, включающих в себя цветовые и морфометрические параметры объектов: средние, минимальные и максимальные значения цветов цветовой схем RGB и HSV, размеры от центра объекта до его краев с различным углом наклона и различные соотношения перпендикулярных и противоположащих размеров объектов. Также проведена оценка данных параметров на предмет возможности классификации объектов на 2 класса (кислотоустойчивые микобактерии и другие объекты) с использованием классических статистических методов и методов оценки информативности признаков. Установлено, что наиболее важными, то есть имеющими наименьшие значения коэффициентов вариации и осцилляции, для классификации объектов признаками являются: минимальное значение U , максимальное значение B , среднее значение V , минимальное значение V и среднее значение H , так как данные параметры имеют наименьшие значения коэффициента относительной квартильной вариации.

В ходе данного этапа исследования также представлены методики определения морфометрических характеристик объектов при изменении разрешения цифровых изображений, на которых осуществляется поиск таких объектов, и изменении увеличения, при котором осуществляется микроскопия окрашенных образцов мокроты. Учет полученных цветовых и морфометрических характеристик, а также представленных методик позволит осуществлять разработку алгоритмов сегментации цифровых микроскопических изображений

мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а также математических моделей распознавания объектов на данных изображениях.

В ходе исследования также необходимо было решить задачу отбора параметров объектов для их дальнейшей классификации, что потребовало использования различных методов оценки информативности параметров, а также разработки метода «пересечений» для их отбора. Вычислительные эксперименты показали, что методы оценки информативности накопленных частот, Шеннона, Кульбака, Фишера и ранговый метод могут применяться для снижения признакового пространства при построении и исследовании медицинских прогностических моделей и в частности при классификации объектов, выделенных на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. При этом, признаки, имеющие наибольшую информативность при применении различных методов оценки информативности существенно отличаются, что потребовало дальнейшего сравнения качества распознавания объектов с использованием отобранных данными методами признаков.

Результаты сравнения качества классификации объектов с использованием параметров, отобранных с использованием различных методов, показали, что наилучшим методом отбора признаков для распознавания объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, является метод «пересечений». Данный метод позволяет осуществлять отбор признаков из всего признакового пространства так, что классификационные модели дают максимальную точность классификации при наименьшем числе входных параметров.

В последующем осуществлялась разработка математических моделей классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. В качестве таких моделей использованы логистические регрессионные уравнения, деревья классификации и искусственные нейронные сети.

В ходе данного этапа исследования были построены 6 уравнений логистической регрессии с применением различных методов отбора признаков. Показатели чувствительности, специфичности, точности, а также доли ложноотрицательных и ложноположительных результатов были практически одинаковые у всех полученных уравнений. Однако, наименьшее число признаков, включенных в уравнение, было получено при применении метода с их прямым пошаговым включением на основе отношения правдоподобия. В данное уравнение включено 34 признака классифицируемых объектов при следующих классификационных характеристиках: чувствительность – 88,9%, специфичность – 88,2%, точность – 88,6%, доля ложноположительных результатов – 11,8% и доля ложноотрицательных результатов – 11,1%. Это свидетельствует о возможности использования данного уравнения для анализа изображений в системах поддержки принятия решений при проведении бактериоскопического исследования на предмет обнаружения кислотоустойчивых микобактерий.

Построенные с использованием различных методов дерева классификации также показали приемлемое качество классификации, что позволяет осуществлять автоматическое распознавание объектов, выделяемых на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. При этом наилучшими показателями, характеризующими диагностическую способность данных моделей, обладало дерево классификации построенное методом CHAID: чувствительность – 94,0 [93,4; 94,6]%, специфичность – 92,1 [92,0; 92,1]%, точность – 92,2 [92,1; 92,3]%. Помимо этого, данное дерево классификации позволяет осуществлять классификацию объектов с использованием наименьшего количества параметров объектов, что ускоряет скорость его работы.

Наилучшие показатели трехслойной нейронной сети, характеризующие качество классификации объектов, были получены на 92 итерации обучения: чувствительность – 94,7%, специфичность – 90,8, ошибка классификации на тестовой выборке – 7,2%, а наилучшие показатели четырехслойной нейронной сети – на 75 итерации: чувствительность – 96,7%, специфичность – 93,0%, ошибка

классификации на тестовой выборке – 5,2%. Данные математические модели искусственной нейронной сети могут быть использованы для распознавания объектов (кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов) в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза. Причем предпочтительным является использование построенной четырехслойной нейронной сети, так как данная модель позволяет осуществлять классификацию объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с наилучшими показателями качества классификации по сравнению с трехслойной нейронной сетью, логистическими регрессионными уравнениями и деревьями классификации, построенными с применением различных алгоритмов.

На заключительном этапе исследования рассмотрены схемы работы и требования к программно-аппаратному комплексу для автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, а также представлены разработанные прототипы аппаратной и программной частей данного программно-аппаратного комплекса. В представленной схеме задачей аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза является автоматизация получения цифровых изображений, а аппаратная часть представляет собой модернизированный микроскоп, позволяющий в автоматическом режиме производить цифровую микроскопическую фотосъемку препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, и осуществлять передачу полученных изображений на компьютер для дальнейшего анализа с помощью программной части рассматриваемой системы.

Аппаратная часть должна обеспечивать три основополагающих функции. Во-первых, снизить роль человека в процессе получения цифрового материала для анализа путем автоматизации данного процесса. Во-вторых, съемка необходимого числа полей зрения, определяемого на основании инструкции по унифицированным методам микроскопических исследований для выявления кислотоустойчивых микобактерий в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений, утвержденной приказом Минздрава

России от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». И, в-третьих, одной из основных функций аппаратной части является передача цифровых изображений в программную часть. Так, основными обязательными требованиями к аппаратной части автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза являются: реализация описанного выше функционала, минимальная кратность увеличения – 600, минимальное разрешение цифровой камеры – 0,3 МР. При этом весь процесс автофокусировки, съемки необходимого числа полей зрения и передача цифровых изображений на компьютер не должна превышать 25 минут.

В качестве прототипа аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза представлен модернизированный микроскоп Микромед Р-1 LED, который обеспечивает реализацию большинства функций, предъявляемых к аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, таких как, перемещение предметного стекла в горизонтальной плоскости и по вертикальной оси, цифровая съемка, передача изображения на компьютер и анализ сигналов от программной части.

Основными задачами программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза являются непосредственный анализ изображений и передача оперативных сигналов в аппаратную часть для остановки или продолжения цифровой съемки дополнительных полей зрения. Анализ изображений включает в себя несколько этапов: сегментация изображений для удаления с изображений областей, которые не будут использоваться для дальнейшего анализа, поиска и рекурсивное выделение объектов, измерение параметров объектов, на основе которых будет осуществляться распознавание данных объектов в качестве кислотоустойчивых микобактерий или иных объектов, непосредственное распознавание полученных объектов, подсчет числа кислотоустойчивых микобактерий и определение критерия остановки цифровой съемки полей зрения.

Основными требованиями к программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики определены скорость и качество распознавания объектов на изображениях. В связи с тем, что для принятия решения об остановке или продолжении съемки дополнительных полей зрения необходим оперативный анализ количества кислотоустойчивых микобактерий, то процесс с момента получения цифрового изображения программной частью до определения числа кислотоустойчивых микобактерий на изображении должен быть соизмерим с временем получения цифровых изображений аппаратной частью. То есть полный цикл анализа 300 цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, программной частью не должен превышать 25 минут. Под качеством распознавания объектов на изображениях понимается число ошибочных классификаций объектов. Данная ошибка должна составлять не более 5,2%.

В качестве прототипа аппаратной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза представлена программа для ЭВМ «МикроТуб-Авто», который соответствует разработанной схеме, отвечает сформированным требованиям и может использоваться в качестве прототипа программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза. Среднее время, затрачиваемое на анализ одного изображения с помощью разработанных алгоритмов и методов, составляет 4,89 секунды, что более чем в 10,9 раз меньше, чем существующие решения для распознавания микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Чувствительность прототипа программной части программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза составила 100,0 [92,7; 100,0]%, специфичность – 97,4 [89,7; 97,4]%, точность – 98,7 [91,2; 98,7]%, что позволяет использовать автоматизированную систему бактериоскопической диагностики туберкулеза в клиничко-диагностических лабораториях общей лечебной сети для выявления бактериовыделителей.

Таким образом, в ходе реализации данного исследования изучены все вопросы, связанные с разработкой программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза. Изучены существующие и разработаны собственные алгоритмы сегментации цифровых изображений, которые могут применяться на начальных этапах автоматизированного анализа микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Произведена параметризация кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях. Определены цветовые и морфометрические параметры, которые могут быть использованы при дальнейшем изучении данных объектов, а также разработаны методики определения морфометрических параметров кислотоустойчивых микобактерий при изменении разрешения, с которым осуществляется цифровая съемка изображений, и увеличения, при котором осуществляется микроскопия мокроты. Проанализирована возможность методов оценки информативности признаков с целью отбора параметров объектов для их дальнейшего распознавания с применением классификационных моделей, а также разработан метод «пересечений», который позволяет получить наибольшие показатели качества классификации при включении в классификационные модели наименьшего числа входных параметров.

На основе изученных цветовых и морфометрических параметров объектов построены математические модели, позволяющие осуществлять распознавание объектов, выделяемых на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Разработаны схемы и требования к аппаратной и программной частям программно-аппаратного комплекса автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, а также прототипы данных элементов. Учет и использование полученных в ходе исследования моделей, алгоритмов, схем, требований и прототипов позволит осуществлять разработку и производство программно-аппаратных комплексов автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза, которая позволила бы повысить скорость, качество и доступность данного вида

медицинской помощи для населения, что является особенно актуальным для территорий отдаленных от межрайонных центров и учреждений специализированной противотуберкулезной службы, а также учреждений пенитенциарной системы.

ВЫВОДЫ

1. Используемые в эксперименте алгоритмы сегментации цифровых изображений, такие как пороговая бинаризация, бинаризация Оцу, а также детекторы границ Робертса, Собеля, Превитта, Робинсона и Кенни могут быть применены для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена. Однако, при визуальной оценке качества сегментации изображений использование пороговой бинаризации со средним коэффициентом яркости в качестве порога и метода бинаризации Оцу приводит к отсутствию возможности разделения фона и объектов, которые являются кислотоустойчивыми микобактериями, а применение детекторов границ приводит к слиянию выделенных границ объектов, а также не полному их выделению, что требует разработки и применения дополнительных алгоритмов для окончательной сегментации изображений.

2. Разработанные на основе математического аппарата искусственной нейронной сети, самоорганизующейся карты Кохонена и вейвлет-преобразования Mexican Hat (Мексиканская шляпа) алгоритмы позволяют сегментировать цифровые микроскопические изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, исключая с изображения фон и полностью выделяя границы объектов. Наименьшим средним временем сегментации одного изображения обладает алгоритм сегментации с помощью вейвлет-преобразования Mexican Hat (0,591 сек), что свидетельствует о его предпочтительном использовании в задаче автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

3. Определен перечень 240 параметров, описывающих кислотоустойчивые микобактерии в качестве объектов на цифровых изображениях. Перечень параметров включает: морфометрических – 219, цветовых – 21. Среди морфометрических параметров наибольшую ценность имеют 20 радиальных размеры от центра объекта до его края, а среди цветовых – 5.

4. Среди моделей классификации объектов на два класса (класс кислотоустойчивых микобактерий и класс иных объектов) наилучшие показатели были получены с применением четырехслойной нейронной сети, включающей 161 признак классифицируемых объектов в качестве входных параметров: чувствительность – 96,7%, специфичность – 93,0%, ошибка классификации на тестовой выборке – 5,2%.

5. Разработаны требования к программно-аппаратной системе автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза: перемещение предметного стекла в горизонтальной плоскости и по вертикальной оси, цифровая съемка, взаимная передача и анализ сигналов между программной и аппаратной частями системы, минимальная кратность увеличения – 600, минимальное разрешение цифровой камеры – 0,3 МР, максимальное время анализа одного микроскопического препарата – 25 минут и ошибка распознавания объектов – не более 5,2%. На основе данных требований изготовлен прототип данной программно-аппаратной системы.

6. Использование предложенного прототипа автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза позволило установить – среднее время, затрачиваемое на анализ одного цифрового микроскопического изображения мокроты, окрашенного по методу Циля-Нильсена, составляет 4,89 секунды, что в сравнении с зарубежными аналогами в 10,9 раза быстрее. Чувствительность прототипа программной части составила 100,0 [92,7; 100,0]%, специфичность – 97,4 [89,7; 97,4]%, точность – 98,7 [91,2; 98,7]%, что позволяет использовать автоматизированную систему бактериоскопической диагностики туберкулеза в клиничко-диагностических лабораториях общей лечебной сети для выявления бактериовыделителей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке систем автоматизированного анализа микроскопических изображений с целью поиска микроскопических объектов, имеющих отличающуюся от фона окраску, целесообразно осуществлять сегментацию изображений, основанную на вейвлет-преобразовании Mexican Hat с выбором параметра σ , учитывающим потенциальные размеры искомым объектов.

2. При разработке алгоритмов и средств автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена рекомендовано учитывать цветное и морфометрическое описание кислотоустойчивых микобактерий, как объектов на цифровых изображениях, по 240 параметрам.

3. Для отбора признаков при решении задач классификации рекомендовано применение метода «пересечений» как метода, позволяющего получить наилучшее качество классификации при меньшем числе включаемых в модель входных признаков.

4. Среди моделей классификации для распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях целесообразно применение многослойных нейронных сетей как моделей, позволяющих получить наибольшие показатели качества классификации.

5. При разработке программно-аппаратных систем для автоматизированного анализа цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, рекомендуется основываться на сформированных схеме и требованиях к программно-аппаратной системе автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.

6. При проведении скрининговых обследований на туберкулез в условиях недостатка специалистов, в отдаленных территориях и в учреждениях пенитенциарной системы рекомендуется использование программно-аппаратных систем разработанных на основе сформированных схемы и требованиях к

программно-аппаратной системе автоматизированной бактериоскопической диагностики туберкулеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

B – синее составляющее цвета пикселя в цветовой схеме RGB

FAST – Features from Accelerated Segment Test

G – зеленое составляющее цвета пикселя в цветовой схеме RGB

H – оттенок пикселя в цветовой схеме HSV

LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата

LR+ – отношение правдоподобия положительного результата

M – среднее арифметическое (M)

Max – максимальное значение

Me – медиана

Min – минимальное значение

MP – мегапиксели

PNV – прогностическая ценность отрицательного результата

PPV – прогностическая ценность положительного результата

Q₁ – первый квартиль

Q₃ – третий квартиль

R – красное составляющее цвета пикселя в цветовой схеме RGB

R – размах вариации,

R_Q – межквартильный размах

S – насыщенность цвета пикселя в цветовой схеме HSV

Se – чувствительность

Sp – специфичность

V – коэффициент вариации

V – яркость пикселя в цветовой схеме HSV

V_Q – коэффициент относительной квартильной вариации

V_R – коэффициент осцилляции

Y – коэффициент яркости пикселя

σ – среднеквадратическое отклонения

ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авилов, К. К. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных / К. К. Авилов, А. Л. Романюха // Автоматика и телемеханика. – 2007. – № 9. – С. 145–160.
2. Автоматизированный поиск и идентификация микобактерий туберкулеза в цифровых снимках микропрепаратов для повышения качества бактериоскопической диагностики туберкулеза / А. Н. Наркевич, Н. М. Корецкая, К. А. Виноградов [и др.] // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 55–57.
3. Алгоритм выделения объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов [Электронный ресурс] / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24156>. – (Дата обращения: 27.04.2018).
4. Алгоритм реконструкции изображений на основе анализа локальных бинарных окрестностей [Электронный ресурс] / В. В. Воронин, Р. А. Сизякин, Н. В. Гапон [и др.] // Инженерный вестник Дона. – 2013. – № 3. – Режим доступа: www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n3y2013/1857. – (Дата обращения: 10.09.2018).
5. Андронова, Н. Е. Алгоритм и программная реализация управления оттеночным контрастом цифровых изображений [Электронный ресурс] / Н. Е. Андронова, П. Е. Гребенюк, А. М. Чмутин // Инженерный вестник Дона. – 2016. – № 4. – Режим доступа: www.ivdon.ru/uploads/article/pdf/IVD_30_andronova_New.pdf_48d5e0a615.pdf. – (Дата обращения: 10.09.2018).
6. Андронова, Л. Д. Многофакторный регрессионный анализ в прогнозе развития цервикальных поражений инфекционного генеза / Л. Д. Андронова, К. Н. Конторщикова, К. А. Шахова // Медицинский альманах. – 2017. – № 2. – С. 111–113.

7. Асатрян, Д. Г. Оценивание степени размытости изображения путём анализа градиентного поля / Д. Г. Асатрян // Компьютерная оптика. – 2017. – Т. 41, № 6. – С. 957–962.
8. Бакуменко, Л. П. Статистический анализ влияния качества питьевой воды на здоровье населения региона / Л. П. Бакуменко, П. А. Коротков // Прикладная эконометрика. – 2011. – № 2. – С. 32–47.
9. Барбова, А. И. Сравнительный анализ современных бактериологических и некоторых генетических методов диагностики туберкулеза / А. И. Барбова // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2010. – № 2. – С. 24–28.
10. Барский, А. Б. Медицинские информационно-справочные системы на логических нейронных сетях / А. Б. Барский, А. А. Дмитриев, О. А. Барская // Информационные технологии. – 2010. – № S1. – С. 1–32.
11. Белиловский, Е. М. Пути развития компьютеризированной системы эпидемиологического надзора за туберкулезом в России / Е. М. Беллиловский, С. Е. Борисов // Врач и информационные технологии. – 2008. – № 4. – С. 84–88.
12. Боресков, А. В., Харламов А. А. Основы работы с технологией CUDA / А. В. Боресков, А. А. Харламов. – М.: ДМК Пресс, 2010. – 232 с.
13. Буре, В. М. Применение дискриминантного анализа и метода деревьев решений для диагностики офтальмологических заболеваний / В. М. Буре, А. А. Щербакова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 10: Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. – 2013. – № 1. – С. 70–76.
14. Быкова, В. В., Катаева А.В. Методы и средства анализа информативности признаков при обработке медицинских данных / В. В. Быкова, А. В. Катаева // Программные продукты и системы. – 2016. – № 2. – С. 172–178.
15. Быстрицкая, Т. С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде / Т. С. Быстрицкая, Н. Н. Штель, Д. С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 55–59.

16. Веденяпин, Д. А. Применение искусственных нейронных сетей в диагностике венозных заболеваний / Д. А. Веденяпин, А. Г. Лосев // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 2. – С. 241–242.
17. Влияние занятости населения на показатели, формирующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на Урале / В. А. Подгаева, Д. Н. Голубев, И. А. Черняев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 117–119.
18. Внедрение автоматизированной системы мониторинга туберкулеза в областном клиническом противотуберкулезном диспансере Архангельской области / Г. А. Баланцев, Е. И. Никишова, Д. В. Перхин [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 1. – С. 31–38.
19. Возможности электрокардиографии в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка / С. Н. Богомолов, В. Н. Солнцев, А. Н. Куликов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 3. – С. 51–56.
20. Впервые выявленный туберкулез легких и способ его выявления / Л. В. Поваляева, Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 113–114.
21. Выбор оптимальных параметров метода сегментации цифровых изображений мокроты [Электронный ресурс] / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, С. А. Сысоев [и др.] // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 3. – Режим доступа: www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n31y2018/5140. – (Дата обращения: 20.08.2018).
22. Выявление туберкулеза среди больных общесоматического стационара / А. А. Пунин, И. И. Гусева, Е. А. Короткова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 4. – С. 58–63.
23. Гайдель, А. В. Отбор признаков для задачи диагностики остеопороза по рентгеновским изображениям шейки бедра / А. В. Гайдель, В. Р. Крашенинников // Компьютерная оптика. – 2016. – № 6. – С. 939–946.
24. Гарганеева, Н. П. Логистическая регрессия в анализе связи артериальной гипертензии и психических расстройств / Н. П. Гарганеева, В. П. Леонов // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – № 3-4. – С. 42–48.

25. Глумная, Т. В. Оценка эффективности использования различных организационных форм выявления больных туберкулезом / Т. В. Глумная // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 213–215.
26. Голубев, Д. Н. Тенденции эпидемиологического процесса по туберкулезу и результаты деятельности противотуберкулезной службы на Урале в 2010 году / Д. Н. Голубев, В. А. Подгаева, И. Д. Медвинский // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 59–69.
27. Горбунов, А. В. Использование телекоммуникационных технологий при организации выявления больных туберкулезом / А. В. Горбунов // Туберкулез в России. Год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 151.
28. Гржибовский, А. М. Однофакторный линейный регрессионный анализ / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 10. – С. 55–64.
29. Грицинская, В. Л. Использование компьютерных технологий при проведении диспансеризации детского населения Республики Тыва / В. Л. Грицинская, О. Л. Москаленко // В мире научных открытий. – 2017. – № 2. – С. 158–167.
30. Гулин, В. В. Методы снижения размерности признаков описания документов в задаче классификации текстов / В. В. Гулин // Вестник МЭИ. – 2013. – № 2. – С. 115–121.
31. Гульятеева, Т. А. Методы статистического обучения в задачах регрессии и классификации / Т. А. Гульятеева, А. А. Попов, А. С. Саутин. – Новосибирск: Новосибирский государственный технический университет, 2016. – 323 с.
32. Гусев, А. В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации / А. В. Гусев, Т. В. Зарубина // Врач и информационные технологии. – 2017. – № 2. – С. 60–72.

33. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Республике Башкортостан / Р. К. Ягафарова, М. М. Азаматова, Х. К. Аминев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 249.

34. Дмитриев, Г. А. Автоматизация распознавания границ инсультов головного мозга на основе пороговой обработки магнитно-резонансных изображений / Г. А. Дмитриев, А. В. Кирсанова, В. А. Альбахели // Медицинская техника. – 2015. – № 3. – С. 31–33.

35. Дороничева, А. В. Кросс-браузерные веб-технологии для задач распознавания малококонтрастных объектов на медицинских изображениях / А. В. Дороничева, С. М. Бурков, С. З. Савин // Информационные технологии XXI века : сб. науч. тр. – Хабаровск: Тихоокеанский государственный университет, 2017. – С. 378–389.

36. Еремеева, Н. И. Эффективность выявления больных туберкулезом с бактериовыделением в клиничко-диагностических лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи Урала в 2010-2012 гг. / Н. И. Еремеева, Д. В. Вахрушева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 40–42.

37. Ермолаева, Е. И. Организация своевременного выявления туберкулеза методом бактериоскопии по Циль-Нильсену в лабораториях первичного уровня в Республике Саха (Якутия) / Е. И. Ермолаева // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики : материалы симпозиума с междунар. участием. – Якутск: СММК, 2015. – С. 28–32.

38. Ерусланов, Р. В. Сегментация изображений органов брюшинного пространства по компьютерным томографическим изображениям на основе функции уровня / Р. В. Ерусланов, М. Н. Орехова, В. Н. Дубровин // Компьютерная оптика. – 2015. – № 4. – С. 592–599.

39. Ефимова, Н. В. Опыт использования искусственных нейронных сетей при прогнозировании заболеваемости населения (на примере г. Братска) / Н. В. Ефимова, А. Ю. Горнов, Т. С. Зароднюк // Экология человека. – 2010. – № 3. – С. 3–7.

40. Заболеваемость туберкулезом женщин в Ярославской области / Е. О. Соловьев, Б. С. Кибрик, В. М. Лобановский [и др.] // Туберкулез в России. Год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 35.
41. Загоруйко, Н. Г. Прикладные методы анализа данных и знаний / Н. Г. Загоруйко. – Новосибирск: Издательство ИМ СО РАН, 1999. – 270 с.
42. Зарипов, Р. А. Массовая флюорография органов грудной полости: запретить нельзя проводить / Р. А. Зарипов, Р. Ф. Кулеев // Торакальная радиология : симпозиум Междунар. конф. и Школы для врачей. – СПб., 2010. – С. 198–199.
43. Использование нейронных сетей, для выявления скрытой гормональной активности у больных с инциденталомиями надпочечников / Л. К. Куликов, Н. М. Быкова, Ю. А. Привалов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 64–67.
44. Использование прогностических математических моделей для выявления больных туберкулезом легких / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 44–45.
45. Использование регрессионных моделей в системе поддержки принятия решений по управлению риском / В. Б. Гурвич, Б. И. Никонов, О. Л. Малых [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 26–33.
46. Калагина, Л. С. Деревья классификации в прогнозировании исходов гепатита А у детей / Л. С. Калагина, В. М. Сморгалова, Т. И. Зобкова // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 207–210.
47. Калиниченко, Ю. В. Анализ алгоритмов выделения контуров цифровых изображений / Ю. В. Калиниченко // Научные труды sworld. – 2015. – № 1. – С. 14–17.
48. Карпов, А. В. Экономическая целесообразность и медицинская эффективность методов активного выявления туберкулеза / А. В. Карпов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 2. – С. 3–5.
49. Кобринский, Б. А. Оценка цветопередачи изображений кожи в теледерматологии и возможность их автоматической цветокоррекции /

Б. А. Кобринский, Н. В. Матвеев, А. А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – № 2. – С. 100–101.

50. Колесникова, С. И. Методы анализа информативности разнотипных признаков / С. И. Колесникова // Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика. – 2009. – № 6. – С. 69–80.

51. Коломиец, В. М. Эффективность массовых проверочных осмотров населения на туберкулез в сельской местности / В. М. Коломиец, Л. Н. Петрухина, Н. В. Рублева // Торакальная радиология : симпозиум Междунар. конф. и школы для врачей. – СПб., 2010. – С. 208–209.

52. Комплексная оценка качества изображения с использованием информационного критерия однородности / Н. Г. Захарченко, Е. М. Маматов, Д. А. Яцынюк [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Экономика. Информатика. – 2018. – Т. 45, № 1. – С. 184–191.

53. Компьютерная обработка медицинских изображений в системе MatLab / В. Н. Ананченко, А. И. Ананченко, А. В. Литвин [и др.] // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2002. – № 5. – С. 68–71.

54. Кораблев, Д. С., Никитаев В. Г., Проничев А. Н. Система по автоматическому распознаванию и классификации лейкоцитов по изображению / Д. С. Кораблев, В. Г. Никитаев, А. Н. Проничев // Научная сессия НИЯУ МИФИ–2013 : аннотации докладов. – М.: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2013. – С. 271.

55. Корецкая, Н. М. Биологические свойства возбудителя у больных туберкулезом легких при различных путях выявления заболевания / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 78–81.

56. Корецкая, Н. М. Впервые выявленный туберкулез легких у лиц, соблюдающих и нарушающих регламентированные сроки флюорообследования в эпидемически неблагополучном регионе / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 24–24.

57. Корецкая, Н. М. О преимуществах активного выявления туберкулеза легких / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Врач. – 2013. – № 7. – С. 87–88.
58. Корецкая, Н. М. Своевременность выявления туберкулеза легких и факторы, на нее влияющие / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, Л. Г. Носова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН. – 2012. – Т. 87, № 5. – С. 368–371.
59. Королюк, И. П. Медицинское изображение как основа медицинской визуализации (лекция) / И. П. Королюк // Медицинская визуализация. – 2012. – № 5. – С. 113–125.
60. Кохонен, Т. Самоорганизующиеся карты / Т. Кохонен. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 655 с.
61. Краснов, В. А. Некоторые особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, А. В. Свистельник // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 45–46.
62. Кривенко, М. П. Критерии значимости отбора признаков классификации / М. П. Кривенко // Информатика и её применение. – 2016. – № 3. – С. 32–40.
63. Критерии оценки качества сегментации изображений / А. В. Захаров, П. П. Кольцов, Н. В. Котович [и др.] // Труды научно-исследовательского института системных исследований Российской академии наук. – 2012. – Т. 2., № 2. – С. 87–99.
64. Кульбак, С. Теория информации и статистика / С. Кульбак. – М.: Наука, 1967. – 408 с.
65. Кучеров, А. Л. Новые подходы к активному выявлению больных туберкулезом / А. Л. Кучеров, Е. Ю. Ильичева // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 12. – С. 492–494.

66. Кучеров, А. Л. Организация выявления туберкулеза на основе компьютерных технологий / А. Л. Кучеров, Е. Ю. Ильичева // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 16–19.

67. Лапко, А. В. «Быстрый» непараметрический алгоритм классификации множеств случайных величин / А. В. Лапко, В. А. Лапко // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2006. – № 10. – С. 50–53.

68. Левашев, Ю. Н. Туберкулез в Северо-Западном федеральном округе (2000-2004 гг.) / Ю. Н. Левашев, А. В. Шеремет, А. Н. Гришко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 11. – С. 3–6.

69. Леонтьева, Л. Н. Последовательный выбор признаков при восстановлении регрессии / Л. Н. Леонтьева // Машинное обучение и анализ данных. – 2012. – № 3. – С. 335–346.

70. Лиманова, Н. И. Программная параметризация объектов компьютерной томографии / Н. И. Лиманова, С. Г. Атаев // Информационные технологии в науке, управлении, социальной сфере и медицине : сборник научных трудов II Международной конференции. – Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2015. – С. 870–871.

71. Лосева, Е. Д. О методах отбора информативных признаков с привлечением самоорганизующихся нейросетевых классификаторов и их ансамблей / Е. Д. Лосева, Р. Б. Сергиенко // Вестник Сибирского государственного аэрокосмического университета им. академика М.Ф. Решетнева. – 2016. – № 4. – С. 878–882.

72. Лысов, А. В. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в г. Омске за период с 1993 по 2005 год / А. В. Лысов, А. В. Мордык, С. В. Ситникова // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. тр. – СПб., 2006. – С. 187.

73. Львович, И. Я. Алгоритмическое обеспечение вероятностной оценки рецидива инсульта с использованием методики формирования словаря информативных признаков на основе критерия Кульбака / И. Я. Львович,

Н. А. Гладских, И. В. Казьмина // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2009. – № 9. – С. 56–57.

74. Марьянова, А. В. Исследование качества алгоритмов сегментации в зависимости от размера объектов на изображении / А. В. Марьянова // Современные проблемы математики и её приложений : труды 46-й Международной молодежной школы-конференции. – Екатеринбург: Институт математики и механики УрО РАН, 2015. – С. 129–134.

75. Математическое и алгоритмическое обеспечение расчета медико-социальных признаков заболеваний тканей пародонта у взрослого населения / Е. А. Шлыкова, И. Э. Есауленко, В. П. Косолапов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – № 4. – С. 947–951.

76. Мельниченко, О. А. Модель эпидемиологии туберкулеза. Анализ данных и оценка параметров / О. А. Мельниченко, А. А. Романюха // Математическое моделирование. – 2008. – № 8. – С. 107–128.

77. Микшина, В. С. Использование логистической регрессии при выборе способа кардиоплегии / В. С. Микшина, С. И. Павлов // Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика. – 2017. – № 39. – С. 49–56.

78. Мингазов, И. Ф. Заболеваемость туберкулезом в Сибирском федеральном округе / И. Ф. Мингазов, Э. В. Круглова // Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении : материалы IX Российско-Немецкого науч.-практ. конф. Форума им. Р. Коха и И. И. Мечникова. – Новосибирск, 2010. – С. 232–234.

79. Мишин, В. Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания взрослых в учреждениях общей лечебной сети / В. Ю. Мишин // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 4. – С. 4–8.

80. Моисеева, О. В. Программный модуль определения индивидуальной степени риска на туберкулез у детей и подростков / О. В. Моисеева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 53.

81. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22. – С. 92–97.
82. Муха, Ю. П. Метрологическое описание нейронных сетей / Ю. П. Муха, М. Г. Скворцов, Д. Г. Дружинин // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. – № 4. – С. 20–23.
83. Мясников, Е. В. Анализ методов снижения размерности в задаче представления коллекций цифровых изображений / Е. В. Мясников // Компьютерная оптика. – 2008. – № 3. – С. 296–301.
84. Наркевич, А. Н. Автоматизированная система бактериоскопической диагностики туберкулеза / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Врач и информационные технологии. – 2019. – № 1. – С. 46–53.
85. Наркевич, А. Н. Автоматизированная система определения и планирования кратности проведения проверочного флюорографического обследования населения / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 2. – С. 31–36.
86. Наркевич, А. Н. Морфометрическая и цветовая характеристика кислотоустойчивых микобактерий как объектов на цифровых изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // В мире научных открытий. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 136–150.
87. Наркевич, А. Н. Параметризация объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 5. – С. 53–59.
88. Наркевич, А. Н. Распознавание объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов с использованием искусственных нейронных сетей / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 235–241.
89. Нечаева, О. Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 4, № 24. – С. 7–12.

90. Новаковский, С. В. Цвет в цветном телевидении / С. В. Новаковский. – М.: Радио и связь, 1988. – 288 с.
91. Новиков, И. А. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений / И. А. Новиков, С. С. Махонин, З. В. Сурнина // Медицинская техника. – 2015. – № 3. – С. 23–25.
92. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс]: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 №109. – Режим доступа: www.consultant.ru. – (Дата обращения: 20.05.2018).
93. Обнаружение атеросклеротических бляшек по изображениям оптической когерентной томографии с использованием метода структурной сегментации. / А. Prakash, М. D. Hewko, М. Sowa [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 1. – С. 21–28.
94. Осипов, Л. В. Заглянуть в человека: визуализация в медицине / Л. В. Осипов // Вестник РГМУ. – 2016. – № 4. – С. 4–14.
95. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева, Г. С. Мурашкина [и др.]. – Новосибирск, 2012. – 87 с.
96. Оценка информативности и отбор признаков при идентификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов, окрашенных по методу Циля-Нильсена / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая [и др.] // В мире научных открытий. – 2017. – № 4. – С. 106–121.
97. Оценка качества диагностики туберкулеза методами микроскопии в РФ за 2011-2014 гг. по результатам ФСВОК / Н. И. Мезенцева, Г. В. Евгущенко, В. А. Пузанов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 96–97.
98. Оценка эффективности цитологической диагностики злокачественных новообразований легких / Е. С. Филимонова, С. Л. Тарасенко, Ю. А. Дыхно [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 3. – С. 65–69.

99. Персонализированный подход к выявлению больных туберкулезом легких / А. Н. Наркевич, Н. М. Корецкая, К. А. Виноградов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 96–97.

100. Петров, С. Б. Оценка эффективности применения искусственных нейронных сетей в медико-экологических исследованиях / С. Б. Петров, И. В. Шешунов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-6. – С. 1098–1101.

101. Пивторацкая, С. В. Об особенностях структурного подхода к распознаванию образов на цифровых изображениях / С. В. Пивторацкая, Ю. П. Кулябичев // Вестник Национального исследовательского ядерного университета МИФИ. – 2012. – № 1. – С. 125.

102. Попков, А. В. Многокритериальный алгоритм пошагового отбора признаков при восстановлении регрессии / А. В. Попков, Е. А. Настенко // Инновационные технологии в науке и образовании. – 2015. – № 1. – С. 267–268.

103. Порев, В. Н. Компьютерная графика / В. Н. Порев. – СПб.: БХВ-Петербург, 2002. – 432 с.

104. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности: справочник / С. А. Айвазян, В. М. Бухштабер, И. С. Енюков И.С. [и др.]. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 250 с.

105. Прозорова, А. В. Построение прогнозной модели прогрессирующего течения хронической обструктивной болезни легких / А. В. Прозорова, А. Г. Приходько // Информатика и системы управления. – 2008. – № 2. – С. 168–169.

106. Самородов, А. В. Автоматизированный морфологический анализ цитологических препаратов / А. В. Самородов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – № 10. – С. 35–40.

107. Саушев, С. В. Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Мордовия / С. В. Саушев, Н. А. Зубова, Н. А. Рогожина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 149.

108. Сафарян, М. Д. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Армении за 10 лет (1997-2006 гг.) / М. Д. Сафарян,

Е. П. Стамболянц, Д. А. Арутюнян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 32–37.

109. Сегментация микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственных нейронных сетей / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 3. – С. 12–19.

110. Сегментация микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, Н. М. Корецкая [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 5. – С. 141–146.

111. Сегментация самоорганизующейся картой Кохонена цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена / С. А. Сысоев, А. Н. Наркевич, И. Г. Шеломенцева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. – № 3. – С. 8–14.

112. Система автоматизированного компьютерного анализа медицинских изображений / Н. Э. Косых, С. И. Смагин, В. В. Гостюшкин [и др.] // Информационные технологии и вычислительные системы. – 2011. – № 3. – С. 51–56.

113. Системы оценки контролируемости бронхиальной астмы / Н. С. Безруков, Е. Л. Еремин, В. П. Колосов [и др.] // Информатика и системы управления. – 2009. – № 4. – С. 159–163.

114. Современное состояние и перспективы совершенствования дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких / В. В. Данцев, А. С. Голота, В. Г. Карпущенко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 29–36.

115. Сойфер, В. А. Компьютерная обработка изображений. Часть 2. Методы и алгоритмы / В. А. Сойфер // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 3. – С. 110–121.

116. Сокращение признакового пространства в анализе множественной лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом легких /

К. А. Виноградов, В. В. Быкова, А. Н. Наркевич [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 2. – С. 48–57.

117. Сорокин, М. И. Методы распознавания образов на изображениях / М. И. Сорокин // Аллея науки. – 2017. – № 9. – С. 895–906.

118. Сравнение методов отбора признаков для идентификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов [Электронный ресурс] / А. Н. Наркевич, Д. В. Плотников, К. А. Виноградов [и др.] // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 2. – Режим доступа: www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n2y2018/4860. – (Дата обращения: 25.08.2018).

119. Сравнение методов сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена / А. Н. Наркевич, И. Г. Шеломенцева, К. А. Виноградов [и др.] // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 4. – Режим доступа: www.ivdon.ru/ru/magazine/archive/n4y2017/4430. – (Дата обращения: 25.08.2018).

120. Стрижов, В. В. Многоклассовая логистическая регрессия для прогноза вероятности наступления инфаркта / В. В. Стрижов, А. П. Мотренко // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 153–162.

121. Ташкинов, А. А. Применение метода деревьев классификации к прогнозированию уровня развития моторики у больных с нарушениями двигательных функций / А. А. Ташкинов, А. В. Вильдеман, В. А. Бронников // Российский журнал биомеханики. – 2008. – № 4. – С. 84–95.

122. Токмачев, М. С. Статистический прогноз здоровья населения региона на основе математического и компьютерного моделирования / М. С. Токмачев // Вестник Новгородского государственного университета. – 2010. – № 60. – С. 56–61.

123. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор стат. показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 224 с.

124. Филист, С. А. Гибридная нейронная сеть с макрослоями для медицинских приложений / С. А. Филист, О. В. Шаталова, М. А. Ефремов // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2014. – № 6. – С. 35–69.

125. Хрулева, Т. С. Влияние системы активного выявления больных туберкулезом на эффективность их лечения и эпидемиологические показатели / Т. С. Хрулева, Е. Ю. Ильичева, А. Л. Кучеров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 12. – С. 19–22.

126. Чередниченко, А. Г. Состояние лабораторной службы по диагностике туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / А. Г. Чередниченко, О. В. Ревякина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 16–20.

127. Шевченко, Ю. В. Прогнозирование течения раннего послеоперационного периода у больных раком легкого с помощью регрессионного анализа и метода нейронных сетей / Ю. В. Шевченко, С. Л. Швырев, Т. В. Зарубина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 2. – С. 145–148.

128. Шеннон, К. Работы по теории информации и кибернетике / К. Шеннон. – М.: Иностранная литература, 1963. – 832 с.

129. Юсупов, А. Н. Оценка активности атеросклеротических процессов с применением математического аппарата искусственных нейронных сетей у работников нефтеперерабатывающего предприятия / А. Н. Юсупов, П. В. Бовтюшко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – № 3. – С. 141–145.

130. “Proof-Of-Concept” Evaluation of an Automated Sputum Smear Microscopy System for Tuberculosis Diagnosis / J. J. Lewis, V. N. Chihota, M. Meulen [et al.] // PLoS One. – 2012. – № 7. – P. 11.

131. 3D image analysis and artificial intelligence for bone disease classification / A. Akgundogdu, R. Jennane, G. Aufort [et al.] // J. Med. Syst. – 2010. – № 34. – P. 815–828.

132. A CBCT series slice image segmentation method [Электронный ресурс] / J. Zheng, D. Zhang, K. Huang [et al.] // Xray Sci. Technol. – 2018. – P. 1–18. – Режим

доступа: [www. https://content.iospress.com/articles/journal-of-x-ray-science-and-technology/xst180393](http://www.https://content.iospress.com/articles/journal-of-x-ray-science-and-technology/xst180393). – (Дата обращения: 19.08.2018).

133. A genetic algorithm-neural network approach for Mycobacterium tuberculosis detection in Ziehl-Neelsen stained tissue slide images / M. K. Osman, F. Ahmad, Z. Saad [et al.] // In Proc. of 10th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA). – 2010. – P. 1229–1234.

134. A hybrid seasonal prediction model for tuberculosis incidence in China / S. Cao, F. Wang, W. Tam [et al.] // BMC Med. Inform. Decis. Mak. – 2013. – № 13. – P. 56.

135. A new image correction method for live cell atomic force microscopy / Y. Shen, J. L. Sun, A. Zhang [et al.] // Phys. Med. Biol. – 2007. – Vol. 52, № 8. – P. 2185–2196..

136. A Review of Automatic Methods Based on Image Processing Techniques for Tuberculosis Detection from Microscopic Sputum Smear Images / R. O. Panicker, B. Soman, G. Saini [et al.] // J. Med. Syst. – 2016. – Vol. 40, № 1. – P.17.

137. A simple image correction method for high-throughput microscopy / A. D. Coster, C. Wichaidit, S. Rajaram [et al.] // Nat. Methods. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 602.

138. A sputum smear microscopy image database for automatic bacilli detection in conventional microscopy / M. G. Costa, C. F. F. Costa Filho, K. A. Junior [et al.] // In Proc. of 36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – 2014. – P. 2841–2844.

139. A Support Vector Based Fuzzy Neural Network Approach for Mass Classification in Mammography, in Digital Signal Processing / F. Moayedi, R. Boostani, Z. Azimifar // 15th International Conference on Digital Signal Processing: Cardiff. – 2007. – P. 240–243.

140. A survey of thresholding techniques / P. K. Sahoo, S. Soltani, A. K. C. Wong // Computer Vision, Graphics, and Image Processing. – 1988. – Vol .41, № 2. – P .233–260.

141. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey / G. H. Bothamley, L. Ditiu, G. B. Migliori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 1023–1030.

142. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects / J. E. Golub, C. I. Mohan, G. W. Comstock [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 11. – P. 1183-1203.

143. Active case finding: understanding the burden of tuberculosis in rural South Africa / P. M. Pronyk, B. Joshi, J. R. Hargreaves [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 7. – P. 611–618.

144. Agoston, M. K. Computer graphics and geometric modeling: implementation and algorithms / M. K. Agoston. – London: Springer, 2005. – 907 p.

145. An Automated Screening System for Tuberculosis / R. Santiago-Mozos, F. Pérez-Cruz, M. G. Madden [et al.] // *IEEE journal of Biomedical and Health informatics.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 855–862.

146. An automatic diagnostic system for CT liver image classification / E. L. Chen, P. C. Chung, C. L. Chen [et al.] // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1998. – Vol. 45, № 6. – P. 783-794.

147. An estimating equation approach to dimension reduction for longitudinal data / K. Xu, W. Guo, M. Xiong [et al.] // *Biometrika.* – 2016. – № 1. – P. 189–203.

148. An image correction protocol to reduce distortion for 3-T stereotactic MRI / W. M. Tavares, F. Tustumi, C. da Costa Leite [et al.] // *Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 74, № 1. – P. 121–126.

149. Analysis of 18FDG PET/CT Imaging as a Tool for Studying Mycobacterium tuberculosis Infection and Treatment in Non-human Primates / A. G. White, P. Maiello, M. Coleman // *J. Vis. Exp.* – 2017. – Vol. 127. – e56375.

150. Analysis of adventitious lung sounds originating from pulmonary tuberculosis / K. W. Becker, C. Scheffer, M. M. Blanckenberg [et al.] // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2013. – P. 4334–4337.

151. Anatomy-based registration of CT-scan and intraoperative X-ray images for guiding a surgical robot / A. Guéziec, P. Kazanzides, B. Williamson [et al.] // *IEEE Trans. Med. Imaging.* – 1998. – Vol. 17, № 5. – P. 715-728.
152. Application of a hybrid model for predicting the incidence of tuberculosis in Hubei, China / G. Zhang, S. Huang, Q. Duan [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – e80969.
153. Automated detection of tuberculosis in Ziehl-Neelsen stained sputum smears using two one-class classifiers / R. Khutlang, S. Krishnan, A. Whitelaw [et al.] // *J. Microsc.* – 2010. – Vol. 237, № 1. – P. 96–102.
154. Automated fluorescence microscope for tuberculosis detection / K. de Jager, S. Fickling, S. Krishnan [et al.] // *Journal of Medical Devices.* – 2014. – Vol. 8, № 3. P. 0309431–0309432.
155. Automated Identification of Tubercle Bacilli in Sputum: A Preliminary Study / K. Veropoulos, G. Learmonth, C. Campbell [et al.] // *Analytical and Quantitative Cytology and Histology.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 277–281.
156. Automated image processing method for the diagnosis and classification of malaria on thin blood smears / N. E. Ross, C. J. Pritchard, D. M. Rubin [et al.] // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 427–436.
157. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction / J. Birjandtalab, M. Baran Pouyan, D. Cogan [et al.] // *Computers in biology and medicine.* – 2017. – № 82. – P. 49–58.
158. Automated tuberculosis diagnosis using fluorescence images from a mobile microscope / J. Chang, P. Arbeláez, N. Switz [et al.] // *Medical image computing and computer-assisted intervention.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 345–352.
159. Automatic diagnosis of tuberculosis disease based on Plasmonic ELISA and color-based image classification / K. J. AbuHassan, N. M. Bakhori, N. Kusnin [et al.] // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2017. – P. 4512–4515.
160. Automatic fundus image classification for computer-aided diagnosis / S. Lu, J. Liu, J. H. Lim [et al.] // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2009. – P. 1453–1456.

161. Automatic Identification of Mycobacterium tuberculosis from ZN-stained sputum smear: Algorithm and system design / Y. Zhai, Y. Liu, D. Zhou [et al.] // In Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO). – 2010. – P. 41–46.
162. Automatic identification of Mycobacterium tuberculosis with conventional light microscopy / M. G. Costa, C. F. F. Costa Filho, J. F. Sena [et al.] // In Proc. of 30th Annual International IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2008. – P. 382–385.
163. Automatic multiorgan segmentation in CT images of the male pelvis using region-specific hierarchical appearance cluster models / B. Zhou, D. Li, P. Zang [et al.] // Med. Phys. – 2016. – Vol. 43, № 10. – P. 5426.
164. Automatic sputum color image segmentation for tuberculosis diagnosis / M. G. Forero-Vargas, E. L. Sierra-Ballen, J. Alvarez-Borrego [et al.] // In Proc. of SPIE Algorithms and Systems for Optical Information Processing. – 2001. – P. 251–261.
165. Ayas, S. Random forest-based tuberculosis bacteria classification in images of ZN-stained sputum smear samples / S. Ayas, M. Elinci // SIViP. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 49–61.
166. Azeroual, A, Afdel K. Fast Image Edge Detection based on Faber Schauder Wavelet and Otsu Threshold / A. Azerounal, K. Afdel // Heliyon. – 2018. – Vol. 11, № 12. – e00485.
167. Balyan, M. K. Object image correction using an X-ray dynamical diffraction Fraunhofer hologram / M. K. Balyan // J. Synchrotron Radiat. – 2014. – Vol. 21, № Pt 2. – P. 449–451.
168. Bamford, P. Empirical comparison of cell segmentation algorithms using an annotated dataset / P. Bamford // Proceedings of the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) International Conference on Image Processing (ICIP 2003). – Rochester: IEEE, 2003. – P. 1073–1076.
169. Becker, R. L. Computer-assisted image classification: use of neural networks in anatomic pathology / R. L. Becker // Cancer Lett. – 1994. – Vol. 77, № 2-3. – P. 111–117.

170. Borsotti, M. Quantitative evaluation of color image segmentation results / M. Borsotti, P. Campadelli, R. Schettini // *Pattern Recognition Letters*. – 1998. – Vol. 19, № 8. – P. 741–747.
171. Brain activity-based image classification from rapid serial visual presentation / N. Bigdely-Shamlo, A. Vankov, R. R. Ramirez [et al.] // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 432–441.
172. Calvarial eosinophilic granuloma: diagnostic models and image feature selection with a neural network / E. Arana, L. Martí-Bonmatí, D. Bautista [et al.] // *Acad. Radiol.* – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 427–434.
173. Campadelli, P. Color image segmentation using Hopfield networks / P. Campadelli, D. Medici, R. Schettini // *Image and Vision Computing*. – 1997. – Vol. 15, № 3. – P. 161–166.
174. Canny, J. F. A computational approach to edge detection / J. F. Canny // *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. – 1986. – P. 679–714.
175. Cardiac magnetic resonance image-based classification of the risk of arrhythmias in post-myocardial infarction patients / L. P. Kotu, K. Engan, R. Borhani [et al.] // *Artif. Intell. Med.* – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 205–215.
176. Carhart, G. W. Synthetic imaging: nonadaptive anisoplanatic image correction in atmospheric turbulence / G. W. Garhart, M. A. Vorontsov // *Opt. Lett.* – 1998. – Vol. 23, № 10. – P. 745–747.
177. Cazelles, B. Wavelet analysis in ecology and epidemiology: impact of statistical tests / B. Cazelles, K. Cazelles, M. Chavez // *Journal of the Royal Society, Interface*. – 2013. – № 91. – e20130585.
178. Chan, Y. H. Biostatistics 301. Repeated measurement analysis / Y. H. Chan // *Singapore Med. J.* – 2004. – Vol. 8, № 45. – P. 354–368.
179. Chang, P. R. Color image correction for scanner and printer using B-spline CMAC neural networks / P. R. Chang // *Int. J. Neural Syst.* – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 115–128.
180. Characterization and analysis of mycobacteria and Gram-negative bacteria and co-culture mixtures by Raman microspectroscopy, FTIR, and atomic force

microscopy / M. Tang, G. D. McEwen, Y. Wu [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013. – Vol. 405, № 5. – P. 1577–1591.

181. Chen, H. Using of a modulated CMOS camera for fluorescence lifetime microscopy / H. Chen // *Microsc. Res. Tech.* – 2015. – № 12. – P. 1075–1081.

182. Cheng, H. D. Mass lesion detection with a fuzzy neural network / H. D. Cheng, C. Muiyi // *Pattern. Recognit.* – 2004. – № 37. – P. 1189–1200.

183. Cherri, A. K. Optical symbolic substitution: edge detection using Prewitt, Sobel, and Roberts operators / A. K. Cherri, M. A. Karim // *Appl. Opt.* – 1989. – Vol. 28, № 21. – P. 4644–4648.

184. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases / S. Graham, K. Das Gupta, R. J. Hidvegi [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 137–142.

185. Chest radiography and tuberculosis case-finding in asymptomatic native and immigrant populations in Greece / E. Magkanas, E. E. Drakonaki, A. Voloudaki [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 8. – P. 865–869.

186. Cho, H.-H. Classification of low-grade and high-grade glioma using multi-modal image radiomics features / H.-H. Cho, H. Park // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2017. – P. 3081–3084.

187. Choi, J. L-Tree: A Local-Area-Learning-Based Tree Induction Algorithm for Image Classification / J. Choi, E. Song, S. Lee // *Sensors (Basel)*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – E. 306.

188. Classification of Mycobacterium tuberculosis in Images of ZNStained Sputum Smears / R. Khutlang, S. Krishnan, R. Dendere [et al.] // *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 949–957.

189. Classifying uterine myoma and adenomyosis based on ultrasound image fractal and texture features / K. Wu, Y. Wang, Y. Pan [et al.] // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2005. – № 2. – P. 1790–1793.

190. Coleman, D. V. Evaluation of automated systems for the primary screening of cervical smears / D. V. Coleman // *Curr. Diagn. Pathol.* – 1998. – № 5. – P. 57–64.

191. Color image analysis for quantifying renal tumor angiogenesis / H. J. Choi, I. H. Choi, N. H. Cho [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 43–51.
192. Color segmentation using bayesian method of tuberculosis bacteria images in ziehl-neelsen sputum smear / R. Rulaningtyas, A. B. Suksmono, T. L. R. Mengko [et al.] // *Proc. of WiSE Health.* – Indonesia, 2012.
193. *Colorimetry.* – 3d ed. – Viena: Commission Internationale de l'Eclairage, 2014. – 72 p.
194. Compact single hidden layer feed forward network for Mycobacterium tuberculosis detection / M. K. Osman, M. Noor, M. Y. Mashor [et al.] // *In Proc. of IEEE International Conference on Control System, Computing and Engineering (ICCSCE).* – 2011. – P. 432–436.
195. Comparison of Different Neuro-Fuzzy Classification Systems for the Detection of Prostate Cancer in Ultrasonic Images / A. Lorenz, M. Blum, H. Ermert [et al.] // *Proceedings. IEEE.* – 1997. – № 2. – P. 1201–1204.
196. Comparison of measures of marker informativeness for ancestry and admixture mapping / L. Ding, H. Wiener, T. Abebe [et al.] // *BMC Genomics.* – 2011. – № 12. – P. 622.
197. Comparison of neural network and k-NN classification methods in medical image and voice recognitions / E. K. Kim, J. T. Wu, S. Tamura [et al.] // *Med. J. Osaka Univ.* – 1993. – Vol. 41–42, № 1-4. – P. 11–16.
198. Comparison of novel multi-level Otsu (MO-PET) and conventional PET segmentation methods for measuring FDG metabolic tumor volume in patients with soft tissue sarcoma / I. Lee, H. J. Im, M. Solaiyappan [et al.] // *EJNMMI Phys.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 22.
199. Computer Based Classification of Eye Diseases, in *Engineering in Medicine and Biology Society* / U. R. Acharya, N. Kannathal, E. Y. Ng [et al.] // *EMBS '06 : the Annual International Conference of the IEEE.* – New-York, 2006. – P. 6121–6124.
200. Computer image analysis of ultrasound images for discriminating and grading liver parenchyma disease employing a hierarchical decision tree scheme and the

multilayer perceptron neural network classifier / D. Cavouras, I. Kandarakis, I. Theotokas [et al.] // Stud. Health Technol. Inform. – 1997. – Vol. 43, № Pt B. – P. 522–526.

201. Computer-aided classification of mammographic masses using visually sensitive image features / Y. Wang, F. Aghaei, A. Zarafshani [et al.] // J. Xray Sci. Technol. – 2017. Vol. 25, № 1. – P. 171–186.

202. Computer-aided diagnosis of rheumatoid arthritis with optical tomography, Part 2: image classification / L. D. Montejo, J. Jia, H. K. Kim [et al.] // J. Biomed. Opt. – 2013. – Vol. 18, № 7. – N. 076002.

203. Computer-aided pulmonary image analysis in small animal models / Z. Xu, U. Bagci, A. Mansoor [et al.] // Medical Physics. – 2015. – Vol. 42, № 7. – P. 3896–3910.

204. Controlled trial of active tuberculosis case finding in a Brazilian favela / A. C. Miller, J. E. Golub, S. C. Cavalcante [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 720–726.

205. Coxon, F. P. Fluorescence Imaging of Osteoclasts Using Confocal Microscopy / F. P. Coxon // Methods in Molecular Biology. – 2012. – P. 401–424.

206. Damelin, B. Tuberculosis in immigrants from the former Soviet Union, by republic, Israel 1990-1998; retrospective analysis / B. Damelin, L. Epstein, D. Chemtob // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, № 11. – P. 130–131.

207. DaPonte, J. S., Sherman P. Classification of ultrasonic image texture by statistical discriminant analysis of neural networks / J. S. DaPonte, P. Sherman // Comput. Med. Imaging Graph. – 1991. – Vol. 15, № 1. – P. 3–9.

208. Deep convolutional activation features for large scale brain tumor histopathology image classification and segmentation / Y. Xu, Z. Jia, Y. Ai [et al.] // In Proc. IEEE Int. Conf. Acoust., Speech Signal Process. – 2015. – P. 947–951.

209. Deep Learning in Microscopy Image Analysis: A Survey [Электронный ресурс] / F. Xing, Y. Xie, H. Su // IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst. – 2017. – Vol. PP, № 99. – P. 1–18.

210. Desai, M. Role of automation in cervical cytology / M. Desai // Diagn Histopathol. – 2009. – № 15. – P. 323–329.

211. Detection of Kobe-type and Otsu-type *Babesia microti* in wild rodents in China's Yunnan province / X. R. Chen, L. I. Ye, J. W. Fan [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2017. – Vol. 145, № 13. – P. 2704–2710.
212. Dorval, T. Bias image correction via stationarity maximization / T. Dorval, A. Ogier, A. Genovesio // *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* – 2007. – Vol. 10, № Pt 2. P. 693–700.
213. Downie, J. D. Real-time holographic image correction using bacteriorhodopsin / J. D. Downie // *Appl. Opt.* – 1994. – Vol. 33, № 20. – P. 4353–4357.
214. Ebenezer, P. Retrospective Non-Uniform Illumination Correction Techniques in Images of Tuberculosis / P. Ebenezer // *Microscopy and Microanalysis.* – 2014. – № 20. – C. 1382–1391.
215. Efficient use of mobile devices for quantification of pressure injury images / B. Garcia-Zapirain, D. Sierra-Sosa, D. Ortiz [et al.] // *Technol. Health Care.* – 2018. – Vol. 26, № S1. – P. 269–280.
216. Elveren, E. Tuberculosis disease diagnosis using artificial neural network trained with genetic algorithm / E. Elveren, N. Yumuşak // *J. Med. Syst.* – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 329–332.
217. Enhancements in localized classification for uterine cervical cancer digital histology image assessment / P. Guo, H. Almubarak, K. Banerjee [et al.] // *J. Pathol. Inform.* – 2016. – № 7. – P. 51
218. Epidemiology and clinical features of tuberculosis in immigrants at an infectious diseases department in Madrid / S. Diz, R. López-Vélez, A. Moreno [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – № 7. – P. 769–774.
219. Er, O. Tuberculosis disease diagnosis using artificial neural networks / O. Er, F. Temurtas, A. C. Tanrikulu // *J. Med. Syst.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 299–302.
220. Estimating tuberculosis case detection rate in resource-limited countries: a capture-recapture study in Egypt / A. Bassili, A. D. Grant, E. El-Mohgazy [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 727–732.

221. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally / C. Dye, C. J. Watt, D. M. Bleed [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 22. – P. 2767–2775.

222. Extent of pulmonary tuberculosis in patients diagnosed by active compared to passive case finding / H. A. Ward, D. D. Marciniuk, P. Pahwa [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 593–597.

223. Extraction and parametrization of grain boundary networks in glacier ice, using a dedicated method of automatic image analysis / T. Binder, C. S. Garbe, D. Wagenbach [et al.] // Journal of Microscopy. – 2013. – № 2. – P. 130–141.

224. Farah, M. Long-term risk of tuberculosis among foreign – born residents in Norway / M. Farah // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – № 11. – P. 202.

225. Feature selection from a facial image for distinction of sasang constitution / I. Koo, J. Y. Kim, M. G. Kim [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2009. – № 6, Suppl. 1. – P. 65–71.

226. Feature selection method based on high-resolution remote sensing images and the effect of sensitive features on classification accuracy / Y. Zhou, R. Zhang, S. Wang [et al.] // Sensors. – 2018. – Vol. 18, № 7. – s18072013.

227. Feed-forward hierarchical model of the ventral visual stream applied to functional brain image classification / D. B. Keator, J. H. Fallon, A. Lakatos [et al.] // Hum. Brain. Mapp. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 38–52.

228. Forero, M. G. Automatic identification of Mycobacterium tuberculosis by Gaussian mixture models / M. G. Forero, G. Cristobal, M. Desco // J. Microsc. – 2006. – Vol. 223, № 2. – P. 120–132.

229. Forero, M. G. Identification of tuberculosis bacteria based on shape and color / M. G. Forero, F. Sroubek, G. Cristobal // Real-Time Imaging. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 251–262.

230. From mosques to classrooms: mobilizing the community to enhance case detection of tuberculosis / M. Rifat, I. D. Rusen, M. H. Mahmud [et al.] // American Journal of Public Health. – 2008. – Vol. 98, № 9. – P. 1550–1552.

231. Genetic Algorithm and Image Processing for Osteoporosis Diagnosis, in Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) / R. Jennane, A. Almhdie-Imjabber, R. Hambli [et al.] // Buenos Aires: Annual International Conference of the IEEE. – 2010. P. 5597–5600.
232. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2007. – Geneva : WHO Press, 2007. – 270 p.
233. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2008. – Geneva : WHO Press, 2008. – 294 p.
234. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2009. – Geneva : WHO Press, 2009. – 303 p.
235. Gonzalez, R. C. Digital Image Processing. 2nd ed. / R. C. Gonzales, R. E. Woods. – Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 2002. – P. 16–18.
236. Graber, H. L. Image correction scheme applied to functional diffuse optical tomography scattering images / H. L. Graber, Y. Xu, R. L. Barbour // Appl. Opt. – 2007. – Vol. 46, № 10. – P. 1705-1716.
237. Haas, K. R., Yang H, Chu JW. Fisher information metric for the Langevin equation and least informative models of continuous stochastic dynamics / K. R. Haas, H. Yang, J. W. Chu // J. Chem. Phys. – 2013. – Vol. 139, № 12. – N. 121931.
238. Harris, C. A Combined Corner and Edge Detector / C. Harris, M. Stephens // In Proceedings of the Alvey Vision Conference. – 1988. – P. 23.1–23.6.
239. He, H. Learning from imbalanced data / H. He, E. A. Garcia // IEEE Trans. Knowl. Data Eng. – 2009. – Vol. 21, № 9. – P. 1263–1284
240. Huo, Z. M. Evaluation of a computer segmentation method based on performances of an automated classification method / M. Z. Hou, M. L. Giger // In Proceedings SPIE. – 2000, – Vol. 3981. – P. 16–21.
241. Identification of Masses and Microcalcifications in the Mammograms Based on Three Neural Networks / X. Weidong, L. Wei, L. Lihua [et al.] // Comparison and Discussion in The 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering. – Shanghai, 2008. – P. 2299–2302.

242. Image analysis and diagnostic classification of hepatocellular carcinoma using neural networks and multivariate discriminant functions / B. S. Erler, L. Hsu, H. M. Truong [et al.] // *Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 71, № 3. – P.446-451.

243. Image correction during large and rapid B(0) variations in an open MRI system with permanent magnets using navigator echoes and phase compensation / J. Li, Y. Wang, Y. Jiang [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 988–993.

244. Image feature selection by a genetic algorithm: application to classification of mass and normal breast tissue / B. Sahiner, H. P. Chan, D. Wei [et al.] // *Med. Phys.* – 1996. – Vol. 23, № 10. – P. 1671–1684.

245. Image Processing Techniques for Identifying Mycobacterium Tuberculosis in Ziehl-Neelsen Stains / P. Sadaphal, J. Rao, G. Comstock [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 579–582.

246. Image segmentation feature selection and pattern classification for mammographic microcalcifications / J. C. Fu, S. K. Lee, S. T. Wong [et al.] // *Comput. Med. Imaging Graph.* – 2005. – Vol. 29, № 6. – P. 419–429.

247. Image-correction techniques in SPECT / L. Bouwens, R. Van de Walle, J. Nuyts [et al.] // *Comput. Med. Imaging Graph.* – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 117–126.

248. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge / O. Russakovsky, J. Deng, H. Su [et al.] // *International Journal of Computer Vision.* – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 211–252.

249. Inclinator Assembly Error Calibration and Horizontal Image Correction in Photoelectric Measurement Systems / X. Kong, Q. Chen, J. Wang [et al.] // *Sensors (Basel).* – 2018. – Vol. 18, № 1. – pii: E248.

250. Innocent, P. R. Application of the fuzzy ART/MAP and MINMAX/MAP neural network models to radiographic image classification / P. R. Innocent, M. Barnes, R. John // *Artif. Intell. Med.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 241–263.

251. Ivan, G. On dimension reduction of clustering results in structural bioinformatics / G. Ivan, V. Grolmusz // *Biochimica et biophysica acta.* – 2014. – № 12. – P. 2277–2283.

252. Jia, J. Tensor voting for image correction by global and local intensity alignment / J. Jia, C. K. Tang // IEEE Trans. Pattern. Anal. Mach. Intell. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 36–50.
253. Jin, F. Image registration algorithm using Mexican hat function-based operator and grouped feature matching strategy / F. Jin, D. Feng // PLoS One. – 2014. – №4. – e95576.
254. Jondet, M. Automatic measurement of epithelium differentiation and classification of cervical intraneoplasia by computerized image analysis / M. Jondet, R. Agoli-Agbo, L. Dehennim // Diagn. Pathol. – 2010. – № 5. – P. 7.
255. Joshi, G. D. Optic disk and cup segmentation from monocular color retinal images for glaucoma assessment / G. D. Joshi, J. Sivaswamy, S. R. Krishnadas // IEEE Trans. Med. Imaging. – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 1192–1205.
256. Kaehler, A. Learning OpenCV 3. Computer Vision in C++ with the OpenCV Library / A. Kaehler. – O'Reilly Media, 2016. – 1024 p.
257. Kaplan, A. Prediction with dimension reduction of multiple molecular data sources for patient survival / A. Kaplan, E. F. Lock // Cancer informatics. – 2017. – № 16. – e1176935117718517.
258. Khorram, B. A New Optimized Thresholding Method Using Ant Colony Algorithm for MR Brain Image Segmentation [Электронный ресурс] / B. Khorram, M. Yazdi // J. Digit. Imaging. – 2018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s10278-018-0111-x>. – (Дата обращения: 01.09.2018).
259. Khutlang, R. Image Segmentation and Object Classification for Automatic Detection of Tuberculosis in Sputum Smears Rethabile / R. Khutlang // MSc (Med) Thesis, Department of Human Biology, University of Cape Town. – 2009. – 101 p.
260. Ko, B. C. X-ray image classification using random forests with local wavelet-based CS-local binary patterns / B. C. Ko, S. H. Kim, J. Y. Nam // J. Digit. Imaging. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 1141–1151.
261. Learning to Diagnose Cirrhosis with Liver Capsule Guided Ultrasound Image Classification / X. Liu, J. L. Song, S. H. Wang [et al.] // Sensors (Basel). – 2017. – Vol. 17, № 1. – pii: E149.

262. Levine, M. D. Dynamic measurement of computer generated image segmentations / M. D. Levine, A. Nazif // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 1985. – Vol. 7, № 2. – P. 155–164.

263. Li, J. B. Mammographic image based breast tissue classification with kernel self-optimized fisher discriminant for breast cancer diagnosis / J. B. Li // J. Med. Syst. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 2235–2244.

264. Liao, P.-S. A Fast Algorithm for Multilevel Thresholding / P.-S. Liao, T.-Sh. Chen // Journal of information science and engineering. – 2001. – № 17. – P. 713–727.

265. Limitations of short range Mexican hat connection for driving target selection in a 2D neural field: activity suppression and deviation from input stimuli / G. Megardon, C. Tandonnet, P. Sumner [et al.] // Frontiers in computational neuroscience. – 2015. – № 9. – P. 128.

266. Liu, J. Multiresolution color image segmentation / J. Liu, Y.-H. Yang // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 1994. – Vol. 16, № 7. – P. 689–700.

267. Liu, Q. A. location-to-segmentation strategy for automatic exudate segmentation in color retinal fundus images / Q. A. Liu // Computerized medical imaging and graphics. – 2016. – № 55. – P. 78–86.

268. Liu, Y. Structured Ordinary Least Squares: A Sufficient Dimension Reduction approach for regressions with partitioned predictors and heterogeneous units / Y. Liu, F. Chiaromonte, B. Li // Biometrics. – 2017. – № 2. – P. 529–539.

269. Ma, J. Transmission Electron Microscopy, Fluorescence Microscopy, and Confocal Raman Microscopic Analysis of Ultrastructural and Compositional Heterogeneity of *Cornus alba* L. Wood Cell Wall / J. Ma // Microscopy and Microanalysis. – 2013. – № 19. – P. 243–253.

270. Maji, P. Rough-fuzzy clustering and unsupervised feature selection for wavelet based MR image segmentation / P. Maji, S. Roy // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 4. – e0123677.

271. Makkapati, V. Segmentation and classification of tuberculosis bacilli from ZN-stained sputum smear images / V. Makkapati, R. Agrawal, R. Acharya // In proc. Of IEEE International Conference on Automation Science and Engineering (CASE). – Bangalore, 2009. – P. 217–220.
272. Mansfield, J. R. Visualization of Microscopy-Based Spectral Imaging Data from Multi Label Tissue Sections / J. R. Mansfield // Current Protocols in Molecular Biology. – 2008. – Vol. 84, № 1. – P. 14.19.1–14.19.15.
273. Marchant, T. E. Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods / T. E. Marchant, K. D. Joshi, C. J. Moore // Phys. Med. Biol. – 2018. – Vol. 63, № 6. – N. 065003.
274. Masseroli, M. Quantitative morphology and shape classification of neurons by computerized image analysis / M. Messeroli, A. Bollea, G. Forloni // Comput. Methods Programs Biomed. – 1993. – Vol. 41, № 2. – P. 89–99.
275. Mateos-Perez, J. Comparative Evaluation of Autofocus Algorithms for a Real-Time System for Automatic Detection of Mycobacterium tuberculosis / J. Mateos-Perez // Cytometry Part A. – 2012. – № 81A. – P. 213–221.
276. Mattana, M. F. Evaluation by recognition of thresholding based segmentation techniques on brazilian bankchecks / M. F. Mattana, J. Facon, A. S. Britto // In Proceedings SPIE. – 1999. – Vol. 3572. – P. 344–348.
277. Matveev, N. V. Automatic colour correction of digital skin images in teledermatology / N. V. Matveev, B. A. Kobrinsky // Journal of Telemedicine and Telecare. – 2006. – Vol. 12, № SUPPL.3. – P. 62–63.
278. McCall, B. Evaluation of a Miniature Microscope Objective Designed for Fluorescence Array Microscopy Detection of Mycobacterium tuberculosis / B. McCall // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2014. – № 138. – P. 379–389.
279. McCamy, C. S. Correlated color temperature as an explicit function of chromaticity coordinates / C. S. McCamy // COLOR research and application. – 1992. – Vol. 17, № 2. – P. 142–144.

280. Mease, D. Boosted classification trees and class probability/quantile estimation / D. Mease, A. J. Wyner, A. Buja // *Journal of Machine Learning Research*. – 2007. – № 8. – P. 409–439.

281. Medical image classification using spatial adjacent histogram based on adaptive local binary patterns / D. Liu, S. Wang, D. Huang [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 72. – P. 185–200.

282. Methodological aspects of modeling household solid waste generation in Japan: Evidence from Okayama and Otsu cities / B. Gu, T. Fujiwara, R. Jia [et al.] // *Waste. Manag. Res.* – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 1237–1246.

283. Miao, H. Simultaneous Segmentation of Leukocyte and Erythrocyte in Microscopic Images Using a Marker-Controlled Watershed Algorithm / H. Miao, X. Xiao // *Comput. Math. Methods Med.* – 2018. – Article ID 7235795. – 9 p.

284. Microscopic image analysis for quantitative measurement and feature identification of normal and cancerous colonic mucosa / A. N. Esgiar, R. N. Naguib, B. S. Sharif [et al.] // *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* – 1998. – Vol. 2, № 3. – P. 197–203.

285. Mobile digital fluorescence microscopy for diagnosis of tuberculosis / A. Tapley, N. Switz, C. Reber [et al.] // *Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51, № 6. – P. 1774–1778.

286. Modeling and prediction of cytotoxicity of artemisinin for treatment of the breast cancer by using artificial neural networks / A. Qaderi, N. Dadgar, H. Mansouri [et al.] // *Springerplus*. – 2013. – № 2. – P. 340.

287. Murakoshi, K. Image correction method for the colour contrast effect using inverse processes of the brain / K. Murakoshi, M. Miura // *Biosystems*. – 2010. – Vol. 101, № 3. – P. 162-166.

288. Mycobacterium tuberculosis Recognition with Conventional Microscopy / C. F. F. CostaFilho, P. C. Levy, C. M. Xavier [et al.] // *In Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2012. – P. 6263–6268.

289. Narkevich, A. N. A system for the differential diagnosis of malignant tumors of the adnexa of the uterus based on a neural network / A. N. Narkevich, E. A. Borisova, T. A. Makarenko // *Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 368–372.

290. Naser, S. A. In situ identification of mycobacteria in Crohn's disease patient tissue using confocal scanning laser microscopy / S. A. Naser // *Molecular and Cellular Probes*. – 2002. – № 16. – P. 41–48.

291. Nayak, R. A new algorithm for automatic assessment of the degree of TB-infection using images of ZN-stained sputum smear / R. Nayak, V. P. Shenoy, R. Galigekere // *In Proc. of International Conference on Systems in Medicine and Biology (ICSMB)*. – Kharagpur, 2010. – P. 294–299.

292. Neural network fusion: a novel CT-MR Aortic Aneurysm image segmentation method / D. Wang, R. Zhang, J. Zhu [et al.] // *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* – 2018. – № 2. – pii: 1057424.

293. Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon emission with computed tomography image data from brain / R. J. deFigueiredo, W. R. Shankle, A. Maccato [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, № 12. – P. 5530-5534.

294. Novel Wavelet-Based Segmentation of Prostate CBCT Images with Implanted Calypso Transponders / Y. Liu, Z. Saleh, Y. Song [et al.] // *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Radiat. Oncol.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 336–343.

295. Odeh, S. M. Using an Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System (ANFIS) Algorithm for Automatic Diagnosis of Skin Cancer / S. M. Odeh // *Journal of Communication and Computer*. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 751–755.

296. Osman, M. K. Detection of Mycobacterium tuberculosis in Ziehl-Neelsen stained tissue images using Zernike moments and hybrid multilayered perceptron network / M. K. Osman, M. Y. Mashor, H. Jaafar // *In Proc. of IEEE International Conference on Systems Man and Cybernetics (SMC)*. – Istanbul, 2010. – P. 4049–4055.

297. Osman, M. K. Segmentation of tuberculosis bacilli in Ziehl-Neelsen tissue slide images using Hibrid Multilayered Perceptron network / M. K. Osman, M. Y. Mashor, H. Jaafar // *In proc. of 10th International Conference on Information*

Sciences Signal Processing and their Applications (ISSPA). – Kuala Lumpur, 2010. – P. 365–368.

298. Osman, M. K. Tuberculosis bacilli detection in Ziehl-Neelsen- stained tissue using affine moment invariants and Extreme Learning Machine / M. K. Osman, M. Y. Mashor, H. Jaafar // In Proc. of IEEE 7th International Colloquium on Signal Processing and its Applications (CSPA). – 2011. – P. 232–236.

299. Otsu, N. A threshold selection method from gray-level histograms / N. Otsu // IEEE Trans. Sys. Man. Cyber. – 1979. – № 9. – P. 62–66.

300. Performance comparison between RGB and HSI linear stretching for tuberculosis bacilli detection in Ziehl-Neelsen tissue slide images / M. K. Osman, M. Y. Mashor, H. Jaafar [et al.] // In Proc. of IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA). – Kuala Lumpur, 2009. – P. 357–362.

301. Personal digital assistants to collect tuberculosis bacteriology data in Peru reduce delays, errors, and workload, and are acceptable to users: cluster randomized controlled trial / A. J. Blaya, T. Cohen, P. Rodriguez [et al.] // International journal of infectious diseases. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 410–418.

302. Pham, D. L. Current methods in medical image segmentation. / D. L. Pham // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2000. – № 2. – P. 315–337.

303. Prediction of survival in thyroid cancer using data mining technique / M. Jajroudi, T. Baniyadi, L. Kamkar [et al.] // Technol. Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 353–359.

304. Priya, E. Automated decision support system for tuberculosis digital images using evolutionary learning machines / E. Priya, S. Srinivasan // European Journal for Biomedical Informatics. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 3–8.

305. Projected image correction technology research on autonomous-perception anisotropic surfaces / F. Yang, C. Han, B. X. Bai [et al.] // Appl. Opt. – 2018. – Vol. 57, № 2. – P. 283–294.

306. Pupil mask diversity for image correction in microscopy / D. Wilding, P. Pozzi, O. Soloviev [et al.] // Opt. Express. – 2018. – Vol. 26, № 12. – P. 14832–14841.

307. Quantitative image correction and calibration for confocal fluorescence microscopy using thin reference layers and SIPchart-based calibration procedures / J. M. Zwier, L. Oomen, L. Brocks [et al.] // *J. Microsc.* – 2008. – Vol. 231, № Pt 1. – P. 59–69.
308. Quek, C. A novel brain-inspired neural cognitive approach to SARS thermal image analysis / C. Quek, W. Irawan, E. Y. Ng // *Expert. Syst. Appl.* – 2010. – № 37. – P. 3040–3054.
309. Ravikumar, S. Image segmentation and classification of white blood cells with the extreme learning machine and the fast relevance vector machine / S. Ravikumar // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 985-959.
310. Reflectance from images: a model-based approach for human faces / M. Fuchs, V. Blanz, H. Lensch [et al.] // *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 296–305.
311. Regional homogeneity and anatomical parcellation for fMRI image classification: application to schizophrenia and normal controls / F. Shi, Y. Liu, T. Jiang [et al.] // *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* – 2007. – Vol. 10, № Pt 2. – P. 136–143.
312. Retrospective image correction in the presence of nonlinear temporal magnetic field changes using multichannel navigator echoes / M. J. Versluis, B. P. Sutton, P. W. de Bruin [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2012. – Vol. 68, № 6. – P. 1836-1845.
313. Richalet, J. P. Image correction of a gamma-camera with the help of an on line digital computer / J. P. Richalet, B. Herszberg, J. Richalet // *Strahlentherapie Sonderb.* – 1972. – № 72. – P. 58–65.
314. Rifkin, R. D. Maximum Shannon information content of diagnostic medical testing. Including application to multiple non-independent tests / R. D. Rifkin // *Med. Decis. Making.* – 1985. – Vol. 5, № 2. – P. 179-190.
315. Robinson, G. Edge detection by compass gradient masks / G. Robinson // *Computer graphics and image processing.* – 1977. – P. 492–501.

316. Rodehorst, V. Comparison and evaluation of feature point detectors [Электронный ресурс] / V. Rodehorst, A. Koschan // 5th International Symposium Turkish-German Joint Geodetic Days. – 2006. – Режим доступа: pdfs.semanticscholar.org/1d8a/4cff206e229f480b8c92fc04f67f231cc788.pdf. – (Дата обращения: 01.09.2018).
317. Rosenfeld, A. The Max Roberts Operator is a Hueckel-Type Edge Detector / A. Rosenfeld // IEEE Trans. Pattern. Anal. Mach. Intell. – 1981. – Vol. 3, № 1. – P. 101–103.
318. Rosten, E. Machine learning for high-speed corner detection / E. Rosten, T. Drummond // European Conference on Computer Vision. – 2006. – P. 430–443.
319. Roychowdhury, S. Classification of large-scale fundus image data sets: a cloud-computing framework / S. Roychowdhury // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2016. – P. 3256–3259.
320. Rusen, I. D. FIDELIS—Innovative Approaches to Increasing Global Case Detection of Tuberculosis / I. D. Rusen, D. A. Enarson // Am. J. Public Health. – 2006. – Vol. 96, № 1. – P. 14–16.
321. Russell, M. Autofocusing a smart microscope for the detection of tuberculosis in sputum smears / M. Russell, A. Bester, T. S. Douglas // Proceedings of Sixteenth Annual Symposium of the Pattern Recognition Association of South Africa. – Langebaan, 2005. – P. 183–189.
322. Russell, M. Autofocusing and Image Segmentation in Microscopy for Automatic Detection of Tuberculosis in Sputum Smears / M. Russel // MSc (Med) Thesis, Department of Human Biology, University of Cape Town. – 2006. – 102 p.
323. Segmentation Approach Towards Phase-Contrast Microscopic Images of Activated Sludge to Monitor the Wastewater Treatment / M. B. Khan, H. Nisar, C. A. Ng [et al.] // Microsc. Microanal. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 1130–1142.
324. Segmentation of White Blood Cells From Microscopic Images Using a Novel Combination of K-Means Clustering and Modified Watershed Algorithm / N. Ghane, A. Vard, A. Talebi [et al.] // J. Med. Signals Sens. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 92–101.

325. Segmentation, autofocusing and signature extraction of tuberculosis sputum images / M. Forero-Vargas, F. Sroubek, J. Alvarez-Borrego [et al.] // In Proc. of SPIE Photonic Devices and Algorithms for Computing IV. – 2002. – P. 171–182.
326. Seidenari, S. Digital videomicroscopy and image analysis with automatic classification for detection of thin melanomas / S. Seidenari, G. Pellacani, A. Giannetti // Melanoma. Res. – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 163–171.
327. Serial image analysis of Mycobacterium tuberculosis colony growth reveals a persistent subpopulation in sputum during treatment of pulmonary TB / D. Barr, M. Kamdolozi, Y. Nishihara [et al.] // Tuberculosis. – 2016. – Vol. 98. – P. 110–115.
328. Shaker, F. Automatic detection and segmentation of sperm head, acrosome and nucleus in microscopic images of human semen smears / F. Shaker, S. A. Monadjemi, A. R. Naghsh-Nilchi // Comput. Methods Programs Biomed. – 2016. – № 132. – P. 11–20.
329. Shape symmetry analysis of breast tumors on ultrasound images / W. Yang, S. Zhang, Y. Chen [et al.] // Comput. Biol. Med. – 2009. – Vol. 39, № 3. – P. 231–238.
330. Skin image retrieval using Gabor wavelet texture feature / X. Ou, W. Pan, X. Zhang [et al.] // International journal of cosmetic science. – 2016. – № 6. – P. 607–614.
331. Smithson, R. C. Quantitative simulation of image correction for astronomy with a segmented active mirror / R. C. Smithson, M. L. Peri, R. S. Benson // Appl. Opt. – 1988. – Vol. 27, № 8. – P. 1615–1620.
332. Sotaquirá, M. Detection and quantification of bacilli and clusters present in sputum smear samples: a novel algorithm for pulmonary tuberculosis diagnosis / M. Sotaquirá, L. Rueda, R. Narvaez // In Proc. of International Conference on Digital Image Processing. – Bangkok, 2009. – P. 117–121.
333. Staib, L. H. Model-based deformable surface finding for medical images / L. H. Staib, J. S. Duncan // IEEE Trans. Med. Imaging. – 1996. – Vol. 15, № 5. – P. 720–731.
334. Stokman, H. Selection and fusion of color models for image feature detection / H. Stokman, T. Gevers // IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. – 2007. – Vol. 29, № 3. – P. 371–381.

335. Sturges, H. The choice of a class-interval / H. Sturges // *Journal of the American Statistical Association*. – 1926. – № 21. – P. 65–66.
336. Su, B. Robust document image binarization technique for degraded document images / B. Su, S. Lu, C. L. Tan // *IEEE Trans Image Process*. – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 1408–1417.
337. Sujana, H. Application of artificial neural networks for the classification of liver lesions by image texture parameters / H. Sujana, S. Swarnamani, S. Suresh // *Ultrasound Med. Biol*. – 1996. – Vol. 22, № 9. – P. 1177–1181.
338. Sund, T. An algorithm for fast adaptive image binarization with applications in radiotherapy imaging / T. Sund, K. Eilertsen // *IEEE Trans. Med. Imaging*. – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 22–28.
339. Supervised nonlinear dimension reduction of functional magnetic resonance imaging data using Sliced Inverse Regression / Y. Tu, A. Tan, Z. Fu [et al.] // *Conference proceedings : 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. – Milan, 2015. – P. 2641–2645.
340. Support Vector Machines for Automatic detection of Tuberculosis Bacteria in Confocal Microscopy Images / B. Lenseigne, P. Brodin, T. Christophe [et al.] // *Proc. of the 4th IEEE Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. – Arlington, 2007. – P. 85–87.
341. Survey of physician use of radiography and sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis and follow-up in Botswana / R. E. Huebner, T. L. Moeti, N. J. Binkin [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 1997. – Vol. 1, № 4. – P. 333–338.
342. Tadrous, P. J. Computer-Assisted Screening of Ziehl-Neelsen–Stained Tissue for Mycobacteria / P. J. Tadrous // *Am. J. Clin. Pathol*. – 2010. – № 133. – P. 849–858.
343. Tektonidis, M. Non-rigid multi-frame registration of cell nuclei in live cell fluorescence microscopy image data / M. Tektonidis // *Medical Image Analysis*. – 2015. – №19. – P. 1–14.

344. Texture and color based image segmentation and pathology detection in capsule endoscopy videos / P. Szczypiński, A. Klepaczko, M. Pazurek [et al.] // *Comput. Methods Programs Biomed.* – 2014. – Vol. 113, № 1. – P. 396–411.

345. The Automated Identification of Tubercle Bacilli using Image Processing and Neural Computing Techniques / K. Veropoulos, C. Campbell, G. Learmonth // *In Proc. of the 8th International Conference on Artificial Neural Networks.* – Skövde, 1998. – P. 797–802.

346. The contribution of image cytometry and artificial intelligence-related methods of numerical data analysis for adipose tumor histopathologic classification / D. Goldschmidt, C. Decaestecker, J. V. Berthe // *Lab. Invest.* – 1996. – Vol. 75, № 3. – P. 295–306.

347. The role of chest radiography in the suspicion for and diagnosis of pulmonary tuberculosis in intensive care units / J.-Y. Wu, S.-C. Ku, C.-C. Shu [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1380–1386.

348. Three-dimensional image correction of tilted samples through coordinate transformation / J. Fu, W. Chu, R. Dixon [et al.] // *Scanning.* – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 41–46.

349. Time continuous tracking and segmentation of cardiovascular magnetic resonance images using multidimensional dynamic programming / M. Uzümcü, R. J. van der Geest, C. Swingen [et al.] // *Invest. Radiol.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 52–62.

350. Time sequence image analysis of positron emission tomography using wavelet transformation / Hsu C.Y., Lai Y.L., Chen C.C., Lee Y.T., Tseng K.K., Lai Y.K., Zheng C.Y., Jheng H.C. // *Technology and health care.* – 2015. – №24. – P.393-400.

351. Tsuruta, T. Image correction using holography / T. Tsuruta, Y. Itoh // *Appl. Opt.* – 1968. – Vol. 7, № 10. – P. 2139–2140.

352. Tuberculosis among foreign-born persons in the united states: achieving tuberculosis elimination / K. P. Cain, C. A. Haley, L. R. Armstrong [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 1. – P. 75–79.

353. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis / M. Perelman, G. I. Marchuk, S. E. Borisov [et al.] // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 305–314.
354. Uchiyama, T. Color Image Segmentation using Competitive Learning / T. Uchiyama, M. A. Arbib // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* – 1994. – Vol. 16, № 12. – P. 1197–1206.
355. Unsupervised CT Lung Image Segmentation of a Mycobacterium Tuberculosis Infection Model / P. M. Gordaliza, A. Muñoz-Barrutia, M. Abella // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 9802.
356. Using Fisher information to track stability in multivariate systems / N. Ahmad, S. Derrible, T. Eason [et al.] // *R. Soc. Open Sci.* – 2016. – Vol. 3, № 11. – e160582.
357. Validation of the interleaved pyramid for the segmentation of 3D vector images, C.N.Graaf, A.S.E.Koster, K.L.Vincken and M.A.Viergever. *Pattern Recognition Letters*, 15, 1994, pp.467-475.
358. Varga, V. S. Scanning Fluorescent Microscopy is an Alternative for Quantitative Fluorescent Cell Analysis / V. S. Varga // *Cytometry.* – 2004. – C. 53–62.
359. Veropoulos, K. Image processing and neural computing used in the diagnosis of tuberculosis / K. Veropoulos, C. Campbell, G. Learmonth // *In Proc. of IEE Colloquium on Intelligent Methods in Healthcare and Medical Applications* – York, 1998. – N. 8/1–8/4.
360. Walter, R. J. Computer-Enhanced Video Microscopy: Digitally Processed Microscope Images Can Be Produced in Real Time / R. J. Walter // *Cell Biology.* – 1981. – Vol. 78, № 11. – P. 6927–6931.
361. Wang, X. Laplacian operator-based edge detectors / X. Wang // *IEEE Trans. Pattern. Anal. Mach. Intell.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 886–890.
362. Watanabe, K. Semi-Supervised Feature Transformation for Tissue Image Classification / K. Watanabe, T. Kobayashi, T. Wada // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 12. – e0166413.

363. Wavelet analysis of cardiac optical mapping data / F. Xiong, X. Oib, S. Nattela [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2015. – №65. – P. 243–255.
364. Weakly-supervised structured output learning with flexible and latent graphs using highorder loss functions / G. Carneiro, T. Peng, C. Bayer [et al.] // *In Proc. IEEE Int. Conf. Comput. Vis. Dec.* – 2015. – P. 648–656.
365. Wicker, K. Phase optimisation for structured illumination microscopy / K. Wicker // *Optics Express*. – 2013. – Vol. 78, № 2. – P. 2032–2049.
366. Wong, K. C. L. Building medical image classifiers with very limited data using segmentation networks / K. C. L. Wang, T. Syeda-Mahmood, M. Moradi // *Med. Image Anal.* – 2018. – № 49. – P. 105–116.
367. Wouters, K. A non-invasive fluorescent staining procedure allows Confocal Laser Scanning Microscopy based imaging of Mycobacterium in multispecies biofilms colonizing and degrading polycyclic aromatic hydrocarbons / K. Wouters // *Journal of Microbiological Methods*. – 2010. – № 83. – C. 317–325.
368. Xu, Y. Image correction algorithm for functional three-dimensional diffuse optical tomography brain imaging / Y. Xu, H. L. Graber, R. L. Barbour // *Appl. Opt.* – 2007. – Vol. 46, № 10. – P. 1693-1704.
369. Yang, W. Application of image correction in 3D reconstruction of mandible from CT slices / W. Yang, J. Liu, M. Liao // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. – 2004. – Vol. 21, № 3. – P. 387–390.
370. Yang, Y. A fast and reliable noise-resistant medical image segmentation and bias field correction model / Y. Yang, D. Tian, B. Wu // *Magn. Reson. Imaging*. – 2018. – № 54. – P. 15–31.
371. Zhang, H. Image segmentation evaluation: A survey of unsupervised methods / H. Zhang, J. E. Fritts, S. A. Goldman // *Computer Vision and Image Understanding*. – 2008. – Vol. 110, № 2. – P. 260–280.
372. Zhang, Y. J. Segmentation evaluation using ultimate measurement accuracy / Y. J. Zhang, J. J. Gerbrands // *In Proceedings CVPR*. – 1992. – Vol. 1657. – P. 449–460.

373. Zhang, Y. J. A survey on evaluation methods for image segmentation / Y. J. Zhang // Pattern Recognition. – 1996. – Vol. 29, № 8. – P. 1335–1346.

374. Zhang, Y. J. Image segmentation evaluation in this century / Y. J. Zhang // In Encyclopedia of Information Science and Technology, ed. M. Khosrow-Pour, 2nd ed. – IGI Global, 2009. – P.1812–1817.

375. Zhang, Y. J. Objective and quantitative segmentation evaluation and comparison / Y. J. Zhang, J. J. Gerbrands // Signal Processing. – 1994. – Vol. 39, № 1-2. – P. 43–54.

376. Ziehl-Neelsen sputum smear microscopy image database: a resource to facilitate automated bacilli detection for tuberculosis diagnosis / M. I. Shah, S. Mishra, V. K. Yadav [et al.] // J. Med. Imaging (Bellingham). – 2017. – Vol. 4, № 2. – e027503.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Окно программы «Разметка цифровых микроскопических изображений мокроты» 58
2. Рисунок 2 – Структурная единица нейронной сети – нейрон 66
3. Рисунок 3 – Общая структура трехслойной нейронной сети 66
4. Рисунок 4 – Оригинальное цифровое микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 72
5. Рисунок 5 – Бинаризованные изображения: а – с применением пороговой бинаризации с выбранным в качестве порога средним коэффициентом яркости изображения, б – с применением метода бинаризации Оцу 72
6. Рисунок 6 – Преобразованные изображения с применением: а – оператора Робертса, б – оператора Собеля, в – оператора Превитта, г – оператора Робинсона, д – оператора Кенни 74
7. Рисунок 7 – Преобразованное изображение с применением: а – детектора углов Харриса, б – FAST-алгоритма, в – функции поиска контуров библиотеки OpenCV 75
8. Рисунок 8 – Определение порогового значения коэффициента яркости на основании гистограммы распределения коэффициента яркости изображения 79
9. Рисунок 9 – Гистограмма распределения коэффициента яркости изображения с одним пиком 80
10. Рисунок 10 – Гистограмма распределения коэффициента яркости изображения с одним пиком 80
11. Рисунок 11 – Схема модифицированного алгоритма пороговой бинаризации для сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 82

12. Рисунок 12 – Бинаризованные изображения с применением пороговой бинаризации с выбранной в качестве порога разностью между средним коэффициентом яркости изображения и стандартным отклонением коэффициента яркости изображения 83
13. Рисунок 13 – Окно программы «Компьютерная система выделения объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов» 84
14. Рисунок 14 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ N от подобранных нижних границ N нейронной сетью на обучающей выборке 89
15. Рисунок 15 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ N от подобранных нижних границ N нейронной сетью на тестовой выборке 90
16. Рисунок 16 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ N от подобранных нижних границ N нейронной сетью на контрольной выборке 91
17. Рисунок 17 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на обучающей выборке 93
18. Рисунок 18 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на тестовой выборке 94
19. Рисунок 19 – Гистограмма абсолютных отклонений вручную подобранных нижних границ S от подобранных нижних границ S нейронной сетью на контрольной выборке 95
20. Рисунок 20 – Общая схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственной нейронной сети 97

21. Рисунок 21 – Пример первоначального микроскопического цифрового изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 98
22. Рисунок 22 – Сегментированное микроскопическое цифровое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 99
23. Рисунок 23 – Окно программы «NeuroSegment» 101
24. Рисунок 24 – Визуализация весов нейронов самоорганизующейся карты Кохонена, инициализированных случайными значениями из отрезка от 0 до 255 102
25. Рисунок 25 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена после предварительного сглаживания в течение 1 эпохи со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $2/3$ размера карты 103
26. Рисунок 26 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена после обучения в течение 5 эпох со сглаживающим ядром, имеющим ширину окрестности равной $1/5$ размера карты с постепенным уменьшением до 0 105
27. Рисунок 27 – Гистограмма количества положительных откликов после вычитания из количества откликов нейронов на фрагментах, содержащих кислотоустойчивые микобактерии, количества откликов на фрагментах, содержащих только элементы фона 105
28. Рисунок 28 – Визуализация весов самоорганизующейся карты Кохонена с выделенными нейронами, откликающимися на фрагменты, содержащие кислотоустойчивые микобактерий 106
29. Рисунок 29 – Результат применения алгоритма: а – фрагмент микроскопического изображения мокроты с выделенными кислотоустойчивыми микобактериями вручную, б – сегментация данного фрагмента разработанным алгоритмом 107

30. Рисунок 30 – Схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием самоорганизующейся карты Кохонена 108
31. Рисунок 31 – Коэффициенты вейвлета Mexican Hat 109
32. Рисунок 32 – Первоначальное микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 111
33. Рисунок 33 – Микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, после Mexican Hat преобразования 112
34. Рисунок 34 – Микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, после Mexican Hat преобразования и исключения объектов, не являющихся кислотоустойчивыми микобактериями 112
35. Рисунок 35 – Общая схема алгоритма сегментации микроскопического изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat 113
36. Рисунок 36 – Окно модуля простой сегментации программного комплекса «MexicanHatSegmentation» с загруженным изображением для сегментации 114
37. Рисунок 37 – Окно модуля простой сегментации программного комплекса «MexicanHatSegmentation» с загруженным изображением и наложенными на него объектами после сегментации вейвлет-преобразованием Mexican Hat 115
38. Рисунок 38 – Изменение среднего числа объектов на изображениях в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat 116
39. Рисунок 39 – Изменение средних значений критерия однородности качества сегментации изображений в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat 117

40. Рисунок 40 – Изменение средних значений комплексных критериев оценки качества сегментации изображений в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat 118
41. Рисунок 41 – Доля пропущенных кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от параметра σ вейвлета Mexican Hat 119
42. Рисунок 42 – Примеры выделенных объектов 127
43. Рисунок 43 – Повернутый относительно оси X объект 128
44. Рисунок 44 – Среднее арифметическое и стандартное отклонение радиальных размеров кислотоустойчивых микобактерий 132
45. Рисунок 45 – Максимальные значения радиальных размеров кислотоустойчивых микобактерий 133
46. Рисунок 46 – Результаты оценки различий групп объектов с использованием минимальных и максимальных значений параметров объектов кислотоустойчивых микобактерий 139
47. Рисунок 47 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу накопленных частот 142
48. Рисунок 48 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Шеннона 143
49. Рисунок 49 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Кульбака 144
50. Рисунок 50 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по методу Фишера 145
51. Рисунок 51 – Признаки, имеющие наибольшую информативность по ранговому методу 146
52. Рисунок 52 – Результаты классификации с использованием логистической регрессии 147
53. Рисунок 53 – Результаты классификации с использованием дерева классификации 149
54. Рисунок 54 – Результаты классификации с использованием дискриминантного анализа 150

55. Рисунок 55 – Окно «Компьютерной системы для определения характеристик объектов в больших объемах данных» 152
56. Рисунок 56 – Ошибка классификации трехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках 161
57. Рисунок 57 – Ошибка классификации четырехслойной нейронной сетью на обучающей и тестовой выборках 166
58. Рисунок 58 – Схема модернизированного микроскопа Микромед Р-1 LED 175
59. Рисунок 59 – Схема программной части автоматизированной системы бактериоскопической диагностики туберкулеза 177
60. Рисунок 60 – Пример первоначального микроскопическое изображение мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 178
61. Рисунок 61 – Пример сегментированного вейвлетом Mexican Hat изображения мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена 179
62. Рисунок 62 – Этапы работы рекурсивного алгоритма непосредственного выделения объектов на сегментированном изображении 180
63. Рисунок 63 – Рабочее окно программы «МикроТуб-Авто» 185
64. Рисунок 64 – Упрощенная структура данных о пациентах и их анализах 186
65. Рисунок 65 – Окно добавления анализа 187
66. Рисунок 66 – Окно добавления анализа с выводом изображения после преобразования вейвлетом Mexican Hat и исключение пикселей, составляющее R которых равно 0 188
67. Рисунок 67 – Окно добавления анализа с выводом оригинального изображения с объектами, оставшимися после вейвлет-преобразования Mexican Hat и исключения пикселей, составляющее R которых равно 0 189
68. Рисунок 68 – Окно добавления анализа в режиме оригинального изображения с выделенными объектами 190

69. Рисунок 69 – Окно редактирования, сохранения и загрузки диапазонов значений цветовых и морфометрических параметров у кислотоустойчивых микобактерий	191
70. Рисунок 70 – Окно просмотра и загрузки нейронных сетей имеющих различную структуру	192
71. Рисунок 71 – Соотношение числа объектов на изображении и времени анализа изображения	194
72. Таблица 1 – Экспериментально установленные границы параметров H , S и V	85
73. Таблица 2 – Рассчитываемые на каждом изображении параметры	86
74. Таблица 3 – Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы H	89
75. Таблица 4 – Показатели качества работы нейронной сети для подбора нижней границы S	92
76. Таблица 5 – Параметры изображений необходимые для работы нейронных сетей для подбора нижних границ H и S	96
77. Таблица 6 – Параметры полученные на этапе предобработки изображения	99
78. Таблица 7 – Цвета пикселей, получаемых после Mexican Hat вейвлет-преобразования изображения	110
79. Таблица 8 – Время работы модифицированного алгоритма пороговой бинаризации в зависимости от размера изображения (в сек.)	122
80. Таблица 9 – Результаты учета времени выполнения вейвлет-преобразования	123
81. Таблица 10 – Время работы методов сегментации	124
82. Таблица 11 – Примерный список части измеряемых параметров и их значений	128

83. Таблица 12 – Описательные параметры попиксельной площади и цветовых характеристик объектов кислотоустойчивых микобактерий 130
84. Таблица 13 – Минимальные и максимальные значения изучаемых параметров 140
85. Таблица 14 – Результаты построения уравнений логистической регрессии 154
86. Таблица 15 – Результаты построения деревьев классификации 158
87. Таблица 16 – Показатели характеризующие диагностическую ценность полученных деревьев классификации 159
88. Таблица 17 – Качество классификации трехслойными искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения 163
89. Таблица 18 – Качество классификации четырехслойными искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения 167
90. Таблица 19 – Необходимые функции аппаратной части программно-аппаратного комплекса бактериоскопической диагностики туберкулеза 171
91. Таблица 20 – Правила определения необходимого числа полей зрения для бактериоскопической диагностики туберкулеза 172
92. Таблица 21 – Технические характеристики модернизированного микроскопа Микромед Р-1 LED 174
93. Таблица 22 – Среднее время необходимое для получения результатов автоматизированной бактериоскопической диагностики 195
94. Таблица 23 – Допустимые границы характеристик цифровых изображений 196
95. Формула 1 – Формула яркости системы NTSC (National Television System Committee) 53

96. Формула 2 – Определение значения H цветовой схемы HSV	53
97. Формула 3 – Определение значения S цветовой схемы HSV	53
98. Формула 4 – Определение значения V цветовой схемы HSV	53
99. Формула 5 – Двумерное вейвлет-преобразование «Mexican Hat»	54
100 Формула 6 – Формула расчета критерия однородности	55
101 Формула 7 – Нормировочный множитель	55
102 Формула 8 – Формула расчета критерия F	56
103 Формула 9 – Величина, характеризующая степень однородности объекта i	56
104 Формула 10 – Формула расчета критерия F'	56
105 Формула 11 – Формула расчета критерия Q	56
106 Формула 12 – Значение информативности по методу накопленных частот	60
107 Формула 13 – Значение информативности по методу Шеннона	60
108 Формула 14 – Вероятность интервала признака	60
109 Формула 15 – Вероятность появления i интервала в k классе	61
110 Формула 16 – Информативность по методу Кульбака	61
111 Формула 17 – Вероятность появления i интервала признака в первом классе	61
112 Формула 18 – Вероятность появления i интервала признака во втором классе	61
113 Формула 19 – Количество интервалов признаков (формула Стерджеса)	61
114 Формула 20 – Значение информативности по методу Фишера	61
115 Формула 21 – Значение информативности по методу рангов	62
116 Формула 22 – Уравнение логистической регрессии	63
117 Формула 23 – Вероятность того, что объект относится к классу кислотоустойчивых микобактерий	64
118 Формула 24 – Нормирование количественных признаков	67

119	Формула 25 – Расстояние между цветовыми составляющими (R, G, B) изображения и средним тоном	69
120	Формула 26 – Определение производной двумерной свертки оператором Собеля по оси y	69
121	Формула 27 – Определение производной двумерной свертки оператором Собеля по оси x	69
122	Формула 28 – Величина градиента пикселя	69
123	Формула 29 – Промежуточный расчет значения n	70
124	Формула 30 – Цветовая температура	70
125	Формула 31 – Стандартное отклонение коэффициента яркости изображения	78
126	Формула 32 – Пороговая функция	78
127	Формула 33 – Определение порога коэффициента яркости	81
128	Формула 34 – Гиперболический тангенс	88
129	Формула 35 – Экспоненциальная функция	88
130	Формула 36 – Синусоидная функция	92
131	Формула 37 – Определение радиальных размеров при изменении разрешения цифровой фотосъемки без изменения соотношения размеров сторон изображения	134
132	Формула 38 – Определение попиксельной площади при изменении разрешения цифровой фотосъемки	134
133	Формула 39 – Определение координаты X при изменении разрешения цифровой фотосъемки с изменением соотношения размеров сторон изображения	135
134	Формула 40 – Определение координаты Y при изменении разрешения цифровой фотосъемки с изменением соотношения размеров сторон изображения	135
135	Формула 41 – Определение относительной координаты X при изменении разрешения цифровой фотосъемки с изменением соотношения размеров сторон изображения	135

- 136 Формула 42 – Определение относительной координаты Y при изменении разрешения цифровой фотосъемки с изменением соотношения размеров сторон изображения 135
- 137 Формула 43 – Определение длины отрезка радиального размера после изменения разрешения изображения 135
- 138 Формула 44 – Определение радиальных размеров объектов при изменении увеличения, при котором осуществляется цифровая фотосъемка 135
- 139 Формула 45 – Определение попиксельной площади объектов при изменении увеличения, при котором осуществляется цифровая фотосъемка 136

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Минимальные и максимальные значения параметров объектов, относящихся к классу кислотоустойчивых микобактерий

№ п/п	Наименование параметра объекта	Min	Max
1.	Попиксельная площадь	5	162
2.	Размер по оси X	3	86
3.	Размер по оси Y	1	83
4.	Минимальное значение R	0	255
5.	Среднее значение R	1	240
6.	Максимальное значение R	5	255
7.	Минимальное значение G	25	206
8.	Среднее значение G	73	225
9.	Максимальное значение G	0	255
10.	Минимальное значение B	0	255
11.	Среднее значение B	74	233
12.	Максимальное значение B	178	255
13.	Минимальное значение Y	46	150
14.	Среднее значение Y	68	214
15.	Максимальное значение Y	150	230
16.	Минимальное значение H	0	120
17.	Среднее значение H	30	353
18.	Максимальное значение H	203	359
19.	Минимальное значение S	1	98
20.	Среднее значение S	17	99
21.	Максимальное значение S	0	255
22.	Минимальное значение V	54	100
23.	Среднее значение V	67	100
24.	Максимальное значение V	0	255
25.	Радиальный размер 1	0	15
26.	Радиальный размер 2	0	12
27.	Радиальный размер 3	0	13
28.	Радиальный размер 4	0	11
29.	Радиальный размер 5	0	10
30.	Радиальный размер 6	0	8
31.	Радиальный размер 7	0	9
32.	Радиальный размер 8	0	7
33.	Радиальный размер 9	0	10
34.	Радиальный размер 10	0	7
35.	Радиальный размер 11	0	7
36.	Радиальный размер 12	0	7
37.	Радиальный размер 13	0	8
38.	Радиальный размер 14	0	6
39.	Радиальный размер 15	0	6
40.	Радиальный размер 16	0	5

41.	Радиальный размер 17	0	5
42.	Радиальный размер 18	0	6
43.	Радиальный размер 19	0	6
44.	Радиальный размер 20	0	6
45.	Радиальный размер 21	0	6
46.	Радиальный размер 22	0	6
47.	Радиальный размер 23	0	7
48.	Радиальный размер 24	0	7
49.	Радиальный размер 25	0	6
50.	Радиальный размер 26	0	8
51.	Радиальный размер 27	0	7
52.	Радиальный размер 28	0	7
53.	Радиальный размер 29	0	9
54.	Радиальный размер 30	0	8
55.	Радиальный размер 31	0	9
56.	Радиальный размер 32	0	13
57.	Радиальный размер 33	0	13
58.	Радиальный размер 34	0	14
59.	Радиальный размер 35	0	14
60.	Радиальный размер 36	0	19
61.	Радиальный размер 37	0	13
62.	Радиальный размер 38	0	12
63.	Радиальный размер 39	0	10
64.	Радиальный размер 40	0	10
65.	Радиальный размер 41	0	10
66.	Радиальный размер 42	0	9
67.	Радиальный размер 43	0	9
68.	Радиальный размер 44	0	8
69.	Радиальный размер 45	0	7
70.	Радиальный размер 46	0	8
71.	Радиальный размер 47	0	9
72.	Радиальный размер 48	0	8
73.	Радиальный размер 49	0	8
74.	Радиальный размер 50	0	5
75.	Радиальный размер 51	0	5
76.	Радиальный размер 52	0	6
77.	Радиальный размер 53	0	6
78.	Радиальный размер 54	0	6
79.	Радиальный размер 55	0	6
80.	Радиальный размер 56	0	6
81.	Радиальный размер 57	0	7
82.	Радиальный размер 58	0	9
83.	Радиальный размер 59	0	7
84.	Радиальный размер 60	0	6
85.	Радиальный размер 61	0	6
86.	Радиальный размер 62	0	10
87.	Радиальный размер 63	0	9
88.	Радиальный размер 64	0	9
89.	Радиальный размер 65	0	9
90.	Радиальный размер 66	0	8

91.	Радиальный размер 67	0	8
92.	Радиальный размер 68	0	10
93.	Радиальный размер 69	0	11
94.	Радиальный размер 70	0	14
95.	Радиальный размер 71	0	18
96.	Радиальный размер 72	0	16
97.	Отношение 1 и 37 радиальных размеров	0	13
98.	Отношение 2 и 38 радиальных размеров	0	11
99.	Отношение 3 и 39 радиальных размеров	0	10
100.	Отношение 4 и 40 радиальных размеров	0	10
101.	Отношение 5 и 41 радиальных размеров	0	8
102.	Отношение 6 и 42 радиальных размеров	0	8
103.	Отношение 7 и 43 радиальных размеров	0	9
104.	Отношение 8 и 44 радиальных размеров	0	7
105.	Отношение 9 и 45 радиальных размеров	0	5
106.	Отношение 10 и 46 радиальных размеров	0	5
107.	Отношение 11 и 47 радиальных размеров	0	6
108.	Отношение 12 и 48 радиальных размеров	0	6
109.	Отношение 13 и 49 радиальных размеров	0	8
110.	Отношение 14 и 50 радиальных размеров	0	6
111.	Отношение 15 и 51 радиальных размеров	0	6
112.	Отношение 16 и 52 радиальных размеров	0	4
113.	Отношение 17 и 53 радиальных размеров	0	2
114.	Отношение 18 и 54 радиальных размеров	0	2
115.	Отношение 19 и 55 радиальных размеров	0	2
116.	Отношение 20 и 56 радиальных размеров	0	3
117.	Отношение 21 и 57 радиальных размеров	0	5
118.	Отношение 22 и 58 радиальных размеров	0	4
119.	Отношение 23 и 59 радиальных размеров	0	4
120.	Отношение 24 и 60 радиальных размеров	0	5
121.	Отношение 25 и 61 радиальных размеров	0	6
122.	Отношение 26 и 62 радиальных размеров	0	7
123.	Отношение 27 и 63 радиальных размеров	0	3,5
124.	Отношение 28 и 64 радиальных размеров	0	7
125.	Отношение 29 и 65 радиальных размеров	0	7
126.	Отношение 30 и 66 радиальных размеров	0	8
127.	Отношение 31 и 67 радиальных размеров	0	9
128.	Отношение 32 и 68 радиальных размеров	0	10
129.	Отношение 33 и 69 радиальных размеров	0	9
130.	Отношение 34 и 70 радиальных размеров	0	9
131.	Отношение 35 и 71 радиальных размеров	0	10
132.	Отношение 36 и 72 радиальных размеров	0	12
133.	Отношение радиального размера 1 и перпендикулярного размера 19	0	12
134.	Отношение радиального размера 2 и перпендикулярного размера 20	0	11
135.	Отношение радиального размера 3 и перпендикулярного размера 21	0	13
136.	Отношение радиального размера 4 и перпендикулярного размера 22	0	11
137.	Отношение радиального размера 5 и перпендикулярного размера 23	0	10
138.	Отношение радиального размера 6 и перпендикулярного размера 24	0	8
139.	Отношение радиального размера 7 и перпендикулярного размера 25	0	7
140.	Отношение радиального размера 8 и перпендикулярного размера 26	0	7

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Информативность параметров объектов, рассчитываемая с применением различных методов оценки информативности, и средняя информативность

№	Показатель	Доля не КУМ не входящих в интервал КУМ	Информативность					Средняя
			Метод накопленных частот	Метод Шеннона	Метод Кульбака	Метод Фишера	Метод рангов	
1	Попиксельная площадь	41,6100	106538	0,3766	1,3490	0,9074	120784956	0,6139
2	Размер по X	6,0040	75803	0,1644	1,5500	0,0199	202141029	0,3792
3	Размер по Y	5,4170	77209	0,1604	0,8756	0,0038	272251835	0,3266
4	Минимальное значение R	0,0000	0	0,0000	0,0000	0,0000	0	0,0000
5	Среднее значение R	5,0120	73782	0,6283	0,7532	0,5466	257436023	0,4198
6	Максимальное значение R	5,2890	24251	0,6143	0,9724	0,0910	451390462	0,4008
7	Минимальное значение G	5,6970	35782	0,5155	1,0190	0,0514	436277018	0,3989
8	Среднее значение G	19,7600	77121	0,5812	1,3740	0,4784	249203286	0,5337
9	Максимальное значение G	0,0000	0	0,0000	0,0000	0,0000	0	0,0000
10	Минимальное значение B	0,0000	0	0,0000	0,0000	0,0000	0	0,0000
11	Среднее значение B	26,8000	122273	0,7114	0,9963	2,5340	79876467	0,6919
12	Максимальное значение B	10,9300	77977	0,6856	1,3570	0,6404	245411341	0,5253
13	Минимальное значение Y	1,1400	11931	0,4234	0,9733	0,0001	538273546	0,3539
14	Среднее значение Y	0,6627	28019	0,4828	0,7447	0,0312	483025512	0,3460
15	Максимальное значение Y	0,2000	20583	0,5875	0,8981	0,0592	469476602	0,3661
16	Минимальное значение H	0,1508	1348	0,9634	1,0050	0,0020	568041117	0,4411
17	Среднее значение H	0,3306	13945	0,3506	0,9972	0,0175	508464299	0,3357
18	Максимальное значение H	7,2570	45126	0,6083	1,2050	0,1322	372901137	0,4403

19	Минимальное значение S	5,1380	13885	0,5423	1,1440	0,0080	569789970	0,4208
20	Среднее значение S	5,2230	63994	0,6715	1,0510	0,3397	312339654	0,4485
21	Максимальное значение S	0,0000	0	0,0000	0,0000	0,0000	0	0,0000
22	Минимальное значение V	2,3920	23138	0,4508	0,9919	0,0411	475141242	0,3651
23	Среднее значение V	1,7100	8382	0,5557	1,0140	0,0009	552157851	0,3826
24	Максимальное значение V	0,0000	0	0,0000	0,0000	0,0000	0	0,0000
25	Размер 1	0,0101	73327	0,2018	1,1890	0,4933	254500470	0,3668
26	Размер 2	0,0083	73327	0,1674	1,1130	0,5109	250139381	0,3527
27	Размер 3	0,0036	73327	0,1765	1,0210	0,5334	241948225	0,3437
28	Размер 4	0,0036	73327	0,1687	1,0190	0,5563	242032865	0,3437
29	Размер 5	0,0021	73327	0,1518	1,0330	0,5933	242563830	0,3448
30	Размер 6	0,0056	77971	0,2086	0,7533	0,5044	276279675	0,3356
31	Размер 7	0,0012	78436	0,2241	0,6572	0,5078	282554039	0,3308
32	Размер 8	0,0092	78436	0,2093	0,6561	0,5350	282643795	0,3300
33	Размер 9	0,0006	78436	0,1609	0,7338	0,5615	291843726	0,3342
34	Размер 10	0,0033	78436	0,1843	0,6831	0,4698	287976361	0,3258
35	Размер 11	0,0012	78436	0,1854	0,6821	0,4668	287960236	0,3256
36	Размер 12	0,0024	83441	0,1424	0,9196	0,5586	263981723	0,3490
37	Размер 13	0,0006	93095	0,1826	1,4300	0,8044	226955413	0,4281
38	Размер 14	0,0012	93095	0,1826	1,4290	0,8079	226954328	0,4283
39	Размер 15	0,0006	93095	0,1826	1,4310	0,8106	226954376	0,4287
40	Размер 16	0,0080	93095	0,1609	1,2030	0,9616	207521522	0,4052
41	Размер 17	0,0086	93095	0,1586	1,1930	0,9727	207389595	0,4045
42	Размер 18	0,0024	93095	0,1586	1,1930	0,9706	207389595	0,4043
43	Размер 19	0,0024	93095	0,1586	1,1930	0,9706	207389595	0,4043
44	Размер 20	0,0024	93095	0,1559	1,2030	0,9780	207671530	0,4054
45	Размер 21	0,0030	93095	0,2092	1,4740	0,7948	235418025	0,4392
46	Размер 22	0,0036	93095	0,2092	1,4740	0,7964	235418076	0,4393
47	Размер 23	0,0024	93095	0,2091	1,4770	0,7985	235419013	0,4398
48	Размер 24	0,0018	80043	0,1497	0,8168	0,5050	286713620	0,3380

49	Размер 25	0,0042	71197	0,2538	0,4944	0,3859	324644267	0,3133
50	Размер 26	0,0006	71197	0,2530	0,4985	0,3884	324655594	0,3137
51	Размер 27	0,0021	71197	0,2328	0,5707	0,4605	329055569	0,3239
52	Размер 28	0,0050	71197	0,2746	0,5053	0,4165	322755327	0,3195
53	Размер 29	0,0018	71197	0,2795	0,5027	0,3967	322716489	0,3188
54	Размер 30	0,0024	76183	0,2392	0,5967	0,4293	301416115	0,3244
55	Размер 31	0,0036	85235	0,1654	0,9692	0,5620	252279281	0,3575
56	Размер 32	0,0006	85235	0,1747	0,9629	0,5154	252166505	0,3553
57	Размер 33	0,0012	85235	0,1767	0,9648	0,4940	252160835	0,3545
58	Размер 34	0,0024	85235	0,1766	0,9104	0,5467	243632144	0,3497
59	Размер 35	0,0071	85235	0,2054	0,9230	0,5415	242970366	0,3555
60	Размер 36	0,0024	85235	0,2075	0,9230	0,5015	242989605	0,3532
61	Размер 37	0,0077	85235	0,2068	0,9167	0,5262	242957103	0,3541
62	Размер 38	0,0059	85235	0,1838	0,9097	0,5332	243289644	0,3499
63	Размер 39	0,0047	85235	0,1830	0,9483	0,4971	249618289	0,3533
64	Размер 40	0,0036	85235	0,1800	0,9503	0,5228	249650763	0,3547
65	Размер 41	0,0030	85235	0,1711	0,9551	0,5583	249775690	0,3560
66	Размер 42	0,0018	72792	0,2099	0,6843	0,4002	307525948	0,3238
67	Размер 43	0,0024	69844	0,2393	0,5902	0,3871	322010396	0,3183
68	Размер 44	0,0024	69844	0,2326	0,5909	0,4053	322032877	0,3184
69	Размер 45	0,0039	69844	0,1886	0,6803	0,4277	330610867	0,3242
70	Размер 46	0,0018	69844	0,2062	0,6071	0,3685	326040592	0,3143
71	Размер 47	0,0000	69844	0,2076	0,6024	0,3642	326002975	0,3138
72	Размер 48	0,0000	73018	0,1163	0,9254	0,4334	302943893	0,3341
73	Размер 49	0,0012	82622	0,2094	1,5770	0,6616	262739238	0,4350
74	Размер 50	0,0062	82622	0,2096	1,5740	0,6604	262736434	0,4347
75	Размер 51	0,0062	82622	0,2096	1,5850	0,6586	262736305	0,4357
76	Размер 52	0,0027	82622	0,1526	1,2960	0,8097	233962304	0,3970
77	Размер 53	0,0030	82622	0,1569	1,2760	0,8061	233562110	0,3953
78	Размер 54	0,0030	82622	0,1569	1,2770	0,8052	233562109	0,3953

79	Размер 55	0,0047	82622	0,1569	1,2750	0,8069	233562111	0,3952
80	Размер 56	0,0047	82622	0,1545	1,2970	0,8032	233981329	0,3970
81	Размер 57	0,0012	82622	0,2070	1,5380	0,6682	259739870	0,4301
82	Размер 58	0,0012	82622	0,2070	1,5380	0,6647	259739852	0,4299
83	Размер 59	0,0012	82622	0,2069	1,5410	0,6696	259741669	0,4305
84	Размер 60	0,0053	73826	0,1192	0,9174	0,4471	297984642	0,3343
85	Размер 61	0,0065	63355	0,1425	0,6628	0,3310	339679770	0,3019
86	Размер 62	0,0012	63355	0,1405	0,6672	0,3310	339712394	0,3020
87	Размер 63	0,0027	63355	0,1227	0,7471	0,3525	345605832	0,3104
88	Размер 64	0,0036	63355	0,1680	0,6010	0,3862	328643502	0,3002
89	Размер 65	0,0018	63355	0,1758	0,5983	0,3717	328577817	0,3002
90	Размер 66	0,0021	62623	0,1458	0,6535	0,3805	319411950	0,2978
91	Размер 67	0,0080	73327	0,1407	1,1420	0,5587	256507001	0,3562
92	Размер 68	0,0027	73327	0,1557	1,1420	0,5136	256385218	0,3558
93	Размер 69	0,0050	73327	0,1615	1,1410	0,4839	256356459	0,3547
94	Размер 70	0,0012	73327	0,1471	1,1710	0,5031	253819254	0,3559
95	Размер 71	0,0030	73327	0,1984	1,1990	0,5058	254602907	0,3681
96	Размер 72	0,0101	73327	0,2052	1,1990	0,4776	254573488	0,3674
97	Отношение размеров 1 и 37	0,0027	65359	0,2404	0,7645	0,2610	292279859	0,3137
98	Отношение размеров 2 и 38	0,0012	65645	0,2245	0,7415	0,2868	291464025	0,3104
99	Отношение размеров 3 и 39	0,0024	63745	0,2319	0,6596	0,3212	283321212	0,3004
100	Отношение размеров 4 и 40	0,0012	63915	0,2277	0,6721	0,3315	283382692	0,3019
101	Отношение размеров 5 и 41	0,0036	65948	0,2165	0,6813	0,3506	283878368	0,3051
102	Отношение размеров 6 и 42	0,0024	50787	0,4377	0,5264	0,2487	350565246	0,3192
103	Отношение размеров 7 и 43	0,0000	47484	0,5236	0,4267	0,2324	370662618	0,3239
104	Отношение размеров 8 и 44	0,0012	49259	0,5114	0,4049	0,2474	370860089	0,3229
105	Отношение размеров 9 и 45	0,0000	58829	0,4030	0,3447	0,3559	370185023	0,3178
106	Отношение размеров 10 и 46	0,0009	49090	0,4801	0,4303	0,2539	370541017	0,3203
107	Отношение размеров 11 и 47	0,0006	48798	0,4815	0,4344	0,2528	370575374	0,3205
108	Отношение размеров 12 и 48	0,0027	65137	0,2732	0,5372	0,4038	306513665	0,3088

109	Отношение размеров 13 и 49	0,0000	84919	0,1814	0,7837	0,6997	232122587	0,3435
110	Отношение размеров 14 и 50	0,0000	84993	0,1814	0,7841	0,7055	232265435	0,3440
111	Отношение размеров 15 и 51	0,0000	84993	0,1814	0,7850	0,7071	232281593	0,3442
112	Отношение размеров 16 и 52	0,0018	84110	0,1803	0,7834	0,7120	234123419	0,3435
113	Отношение размеров 17 и 53	0,0000	84483	0,1771	0,7984	0,7310	235665080	0,3468
114	Отношение размеров 18 и 54	0,0000	84483	0,1771	0,7984	0,7310	235649688	0,3468
115	Отношение размеров 19 и 55	0,0000	84483	0,1771	0,7984	0,7311	235603709	0,3467
116	Отношение размеров 20 и 56	0,0039	83950	0,1784	0,7929	0,7186	235158372	0,3447
117	Отношение размеров 21 и 57	0,0012	80581	0,1765	0,7670	0,6999	238391785	0,3368
118	Отношение размеров 22 и 58	0,0030	80581	0,1765	0,7650	0,7018	238388019	0,3367
119	Отношение размеров 23 и 59	0,0024	80711	0,1767	0,7662	0,7013	238493517	0,3370
120	Отношение размеров 24 и 60	0,0024	60003	0,2899	0,5473	0,3897	315860764	0,3075
121	Отношение размеров 25 и 61	0,0006	42987	0,5596	0,4055	0,2348	387413894	0,3268
122	Отношение размеров 26 и 62	0,0000	43488	0,5564	0,3987	0,2368	387422546	0,3264
123	Отношение размеров 27 и 63	0,0000	53941	0,4687	0,2871	0,3345	387708370	0,3202
124	Отношение размеров 28 и 64	0,0003	38353	0,6157	0,4384	0,2193	387612365	0,3327
125	Отношение размеров 29 и 65	0,0012	36207	0,6311	0,4732	0,2039	387674908	0,3351
126	Отношение размеров 30 и 66	0,0012	40685	0,5157	0,5663	0,2210	365267903	0,3256
127	Отношение размеров 31 и 67	0,0012	54578	0,2124	0,6945	0,3076	296278102	0,2911
128	Отношение размеров 32 и 68	0,0006	52171	0,2224	0,6814	0,2836	296373702	0,2866
129	Отношение размеров 33 и 69	0,0018	52068	0,2239	0,6789	0,2715	296559066	0,2857
130	Отношение размеров 34 и 70	0,0027	57311	0,2679	0,6794	0,2890	289916604	0,2997
131	Отношение размеров 35 и 71	0,0027	53751	0,2884	0,6883	0,2475	291383189	0,2971
132	Отношение размеров 36 и 72	0,0021	52843	0,2940	0,6929	0,2323	291601495	0,2963
133	Отношение 1 и 19 размеров	0,0042	82954	0,2298	0,8171	0,4720	241541223	0,3405
134	Отношение 2 и 20 размеров	0,0024	82960	0,2072	0,8367	0,4802	243391408	0,3397
135	Отношение 3 и 21 размеров	0,0030	87955	0,2337	0,8767	0,5095	236117731	0,3551
136	Отношение 4 и 22 размеров	0,0030	87955	0,2276	0,8788	0,5334	236635436	0,3560
137	Отношение 5 и 23 размеров	0,0006	88009	0,2146	0,8900	0,5753	237716094	0,3580
138	Отношение 6 и 24 размеров	0,0012	68825	0,2729	0,6014	0,3714	313830634	0,3205

139	Отношение 7 и 25 размеров	0,0000	59403	0,3780	0,5028	0,2927	356046357	0,3226
140	Отношение 8 и 26 размеров	0,0012	59671	0,3719	0,5032	0,3009	356878391	0,3228
141	Отношение 9 и 27 размеров	0,0006	63170	0,3114	0,4851	0,3736	356085948	0,3197
142	Отношение 10 и 28 размеров	0,0009	47183	0,4417	0,5284	0,2549	357266098	0,3176
143	Отношение 11 и 29 размеров	0,0009	46239	0,4472	0,5338	0,2492	357785510	0,3176
144	Отношение 12 и 30 размеров	0,0000	50241	0,3442	0,6129	0,2895	331533655	0,3085
145	Отношение 13 и 31 размеров	0,0000	65419	0,1960	0,7109	0,4462	277648360	0,3084
146	Отношение 14 и 32 размеров	0,0000	62893	0,1993	0,7114	0,4364	278302807	0,3051
147	Отношение 15 и 33 размеров	0,0000	62817	0,1993	0,7133	0,4316	278434525	0,3049
148	Отношение 16 и 34 размеров	0,0012	56404	0,2459	0,6661	0,4229	277207351	0,2984
149	Отношение 17 и 35 размеров	0,0012	53381	0,2537	0,6785	0,3860	280534774	0,2954
150	Отношение 18 и 36 размеров	0,0006	53252	0,2541	0,6790	0,3815	280653776	0,2951
151	Отношение 19 и 37 размеров	0,0024	53432	0,2537	0,6780	0,3841	280594542	0,2954
152	Отношение 20 и 38 размеров	0,0012	55728	0,2458	0,6678	0,4204	277614023	0,2976
153	Отношение 21 и 39 размеров	0,0018	49682	0,2313	0,7101	0,3765	284133919	0,2903
154	Отношение 22 и 40 размеров	0,0024	49708	0,2313	0,7091	0,3808	284005029	0,2905
155	Отношение 23 и 41 размеров	0,0047	51420	0,2262	0,7046	0,3927	283650214	0,2921
156	Отношение 24 и 42 размеров	0,0047	35174	0,5390	0,6126	0,2506	355627176	0,3261
157	Отношение 25 и 43 размеров	0,0030	29392	0,6833	0,5374	0,1978	398853580	0,3445
158	Отношение 26 и 44 размеров	0,0012	30480	0,6752	0,5192	0,2029	398765553	0,3429
159	Отношение 27 и 45 размеров	0,0012	50804	0,5049	0,2613	0,3136	398578706	0,3213
160	Отношение 28 и 46 размеров	0,0003	44259	0,5751	0,3272	0,2408	397803244	0,3264
161	Отношение 29 и 47 размеров	0,0009	43916	0,5782	0,3299	0,2283	397757146	0,3259
162	Отношение 30 и 48 размеров	0,0000	59925	0,4241	0,3565	0,3172	340635610	0,3130
163	Отношение 31 и 49 размеров	0,0024	74853	0,1858	0,6866	0,4654	263237385	0,3140
164	Отношение 32 и 50 размеров	0,0012	74750	0,1926	0,6787	0,4329	262749665	0,3119
165	Отношение 33 и 51 размеров	0,0024	74750	0,1940	0,6787	0,4189	262682540	0,3112
166	Отношение 34 и 52 размеров	0,0030	75648	0,1931	0,7643	0,4303	266911361	0,3233
167	Отношение 35 и 53 размеров	0,0036	75674	0,2149	0,7451	0,4122	264089342	0,3230
168	Отношение 36 и 54 размеров	0,0062	75674	0,2178	0,7428	0,3946	263901877	0,3221

169	Отношение 37 и 55 размеров	0,0062	75674	0,2168	0,7427	0,4124	263922835	0,3231
170	Отношение 38 и 56 размеров	0,0006	75572	0,1944	0,7474	0,4416	264895728	0,3218
171	Отношение 39 и 57 размеров	0,0036	80166	0,1984	0,7633	0,4331	260952646	0,3287
172	Отношение 40 и 58 размеров	0,0024	80166	0,1962	0,7678	0,4514	261104514	0,3300
173	Отношение 41 и 59 размеров	0,0039	80217	0,1894	0,7731	0,4877	261531059	0,3320
174	Отношение 42 и 60 размеров	0,0030	59937	0,3001	0,6120	0,2956	337479202	0,3161
175	Отношение 43 и 61 размеров	0,0018	52868	0,3878	0,5538	0,2562	365538792	0,3212
176	Отношение 44 и 62 размеров	0,0006	53262	0,3844	0,5517	0,2644	366085662	0,3216
177	Отношение 45 и 63 размеров	0,0006	60035	0,3113	0,5346	0,3361	367465003	0,3215
178	Отношение 46 и 64 размеров	0,0012	35869	0,5212	0,6463	0,2249	368080590	0,3295
179	Отношение 47 и 65 размеров	0,0012	34362	0,5314	0,6625	0,2157	368613063	0,3304
180	Отношение 48 и 66 размеров	0,0021	27435	0,3049	0,8641	0,1570	381527057	0,3029
181	Отношение 49 и 67 размеров	0,0027	43410	0,1013	0,8890	0,2898	326571285	0,2848
182	Отношение 50 и 68 размеров	0,0015	39862	0,1062	0,8886	0,2746	327790343	0,2801
183	Отношение 51 и 69 размеров	0,0015	39758	0,1063	0,8899	0,2693	328067485	0,2798
184	Отношение 52 и 70 размеров	0,0000	34477	0,2215	0,8452	0,2712	319243281	0,2854
185	Отношение 53 и 71 размеров	0,0006	30934	0,2392	0,8439	0,2165	326262880	0,2820
186	Отношение 54 и 72 размеров	0,0006	30312	0,2420	0,8455	0,2117	326904767	0,2816
187	Отношение 55 и 1 размеров	0,0012	30932	0,2392	0,8439	0,2148	326509530	0,2819
188	Отношение 56 и 2 размеров	0,0024	33136	0,2297	0,8367	0,2425	322650913	0,2832
189	Отношение 57 и 3 размеров	0,0012	25715	0,1564	0,8184	0,1996	337657667	0,2601
190	Отношение 58 и 4 размеров	0,0012	25713	0,1563	0,8173	0,2044	337387351	0,2602
191	Отношение 59 и 5 размеров	0,0006	28280	0,1473	0,8184	0,2178	336026979	0,2627
192	Отношение 60 и 6 размеров	0,0024	32221	0,5147	0,7052	0,2528	326644828	0,3193
193	Отношение 61 и 7 размеров	0,0065	29580	0,6556	0,5854	0,2240	362989670	0,3362
194	Отношение 62 и 8 размеров	0,0024	31112	0,6440	0,5638	0,2325	362754331	0,3345
195	Отношение 63 и 9 размеров	0,0030	60107	0,4079	0,2903	0,3835	362396512	0,3143
196	Отношение 64 и 10 размеров	0,0018	52648	0,4867	0,3406	0,2901	361030961	0,3165
197	Отношение 65 и 11 размеров	0,0000	52510	0,4888	0,3443	0,2771	360768255	0,3161
198	Отношение 66 и 12 размеров	0,0015	60065	0,3678	0,4408	0,3338	326936015	0,3094

199	Отношение 67 и 13 размеров	0,0047	75528	0,1883	0,6877	0,5029	246464205	0,3130
200	Отношение 68 и 14 размеров	0,0006	75326	0,1971	0,6863	0,4635	245903745	0,3114
201	Отношение 69 и 15 размеров	0,0024	75326	0,2007	0,6838	0,4374	245676033	0,3099
202	Отношение 70 и 16 размеров	0,0006	82858	0,1925	0,8762	0,4593	249163143	0,3415
203	Отношение 71 и 17 размеров	0,0012	82954	0,2271	0,8212	0,4735	241919404	0,3406
204	Отношение 72 и 18 размеров	0,0083	82954	0,2322	0,8172	0,4463	241457019	0,3392
205	Отношение 1+37 и 19+55 размеров	0,0220	78771	0,1511	1,5170	0,3466	272185628	0,3955
206	Отношение 2+38 и 20+56 размеров	0,0095	77854	0,1299	1,4910	0,3645	279378496	0,3911
207	Отношение 3+39 и 21+57 размеров	0,0148	77538	0,1345	1,3270	0,4933	250760247	0,3743
208	Отношение 4+40 и 22+58 размеров	0,0018	77539	0,1279	1,3450	0,4886	252898433	0,3754
209	Отношение 5+41 и 23+59 размеров	0,0024	77616	0,1178	1,3910	0,4816	257940880	0,3796
210	Отношение 6+42 и 24+60 размеров	0,0047	80486	0,1965	0,9264	0,4393	256807840	0,3451
211	Отношение 7+43 и 25+61 размеров	0,0012	78721	0,2377	0,7672	0,3994	269059867	0,3341
212	Отношение 8+44 и 26+62 размеров	0,0024	78760	0,2321	0,7760	0,4039	271250711	0,3350
213	Отношение 9+45 и 27+63 размеров	0,0018	78264	0,1753	0,8049	0,5078	272752999	0,3348
214	Отношение 10+46 и 28+64 размеров	0,0030	64775	0,2548	0,6635	0,3288	275554279	0,3044
215	Отношение 11+47 и 29+65 размеров	0,0030	63377	0,2581	0,6700	0,3165	277044910	0,3034
216	Отношение 12+48 и 30+66 размеров	0,0024	56184	0,1247	0,9022	0,2369	317815547	0,3016
217	Отношение 13+49 и 31+67 размеров	0,0021	60799	0,0984	1,0100	0,2474	315256260	0,3146
218	Отношение 14+50 и 32+68 размеров	0,0036	57453	0,0946	0,9874	0,2312	320041354	0,3073
219	Отношение 15+51 и 33+69 размеров	0,0024	55642	0,0930	0,9817	0,2249	321713133	0,3041
220	Отношение 16+52 и 34+70 размеров	0,0030	59455	0,1143	0,9502	0,2338	303773953	0,3050
221	Отношение 17+53 и 35+71 размеров	0,0053	48822	0,1238	0,9154	0,1834	318213735	0,2894
222	Отношение 18+54 и 36+72 размеров	0,0053	46779	0,1257	0,9152	0,1778	320469276	0,2872
223	Отношение 19+55 и 37+1 размеров	0,0053	47594	0,1246	0,9157	0,1801	319889932	0,2882
224	Отношение 20+56 и 38+2 размеров	0,0030	53407	0,1163	0,9263	0,2117	312697064	0,2957
225	Отношение 21+57 и 39+3 размеров	0,0036	40876	0,1014	0,9388	0,1696	341315314	0,2830
226	Отношение 22+58 и 40+4 размеров	0,0006	42964	0,0992	0,9405	0,1756	339177128	0,2854
227	Отношение 23+59 и 41+5 размеров	0,0047	45567	0,0957	0,9437	0,1934	334134680	0,2884
228	Отношение 24+60 и 42+6 размеров	0,0006	51932	0,2224	0,7886	0,2368	290639415	0,2928

229	Отношение 25+61 и 43+7 размеров	0,0024	50125	0,3205	0,6782	0,2599	284196788	0,2953
230	Отношение 26+62 и 44+8 размеров	0,0012	52636	0,3099	0,6683	0,2727	282005945	0,2961
231	Отношение 27+63 и 45+9 размеров	0,0021	72472	0,1828	0,7537	0,4726	280503657	0,3228
232	Отношение 28+64 и 46+10 размеров	0,0021	71869	0,2265	0,7373	0,3457	277702376	0,3187
233	Отношение 29+65 и 47+11 размеров	0,0056	71749	0,2299	0,7282	0,3401	276211746	0,3173
234	Отношение 30+66 и 48+12 размеров	0,0018	69432	0,1365	0,9093	0,3621	278791292	0,3192
235	Отношение 31+67 и 49+13 размеров	0,0062	75666	0,1009	1,3610	0,3938	276819301	0,3706
236	Отношение 32+68 и 50+14 размеров	0,0080	75658	0,1063	1,3430	0,4016	272034206	0,3688
237	Отношение 33+69 и 51+15 размеров	0,0098	75581	0,1112	1,3290	0,4010	270362427	0,3675
238	Отношение 34+70 и 52+16 размеров	0,0104	77878	0,1246	1,4950	0,3254	288301607	0,3907
239	Отношение 35+71 и 53+17 размеров	0,0059	78771	0,1497	1,5170	0,3395	273861826	0,3952
240	Отношение 36+72 и 54+18 размеров	0,0347	78771	0,1537	1,5170	0,3400	271606285	0,3954