

ЦИТОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Круглова И.А.¹, Зиновьев С.В.², Уткин О.В.³, Денисенко А.Н.¹, Ильинская О.Е.⁴, Москвичев М.А.⁵

ЦИФРОВОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ЦИТОЛОГА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ГБУЗ «Городская больница №35», 603089, Нижний Новгород, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603950, Нижний Новгород, Россия;

³ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 603005, Нижний Новгород, Россия;

⁴ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной онкологический диспансер», 603081, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана», 105005, Москва,

Цитологическое исследование является высокоспециализированным видом лабораторного анализа клеточного состава биологического материала и заключается в оценке морфологических характеристик клеточных элементов. Современное развитие цифровых технологий все больше формирует интерес специалистов к такому разделу как цифровая патология, представляющему собой процесс виртуальной микроскопии с преобразованием классических цитологических препаратов в цифровые. Большинство морфологов в настоящее время используют некоторые формы цифровых изображений, такие как статические изображения, полученные с помощью оптических камер, установленных под микроскопом. Развитие более высокого качества изображения и разрешения в рамках цифровой патологии способствует использованию телепатологии, в том числе телецитологии в повседневной работе для обучения специалистов, консультации препаратов, проведения контроля качества постановки диагноза.

Ключевые слова: цитологическая диагностика по цифровым препаратам; телемедицинские технологии; телепатология, виртуальный препарат; цифровое изображение; виртуальная микроскопия; информационные технологии в здравоохранении.

Для цитирования: Круглова И.А., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н., Ильинская О.Е., Москвичев М.А. Цифровое изображение в практике цитолога: экспериментальное исследование. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11): 649-653 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-649-653>

Kruglova I. A. ¹, Zinoviev S. V. ², Utkin O. V. ³, Denisenko A. N. ¹, Ilyinskaya O. E. ⁴, Moskvichev M. A. ⁵

A DIGITAL IMAGE IN THE PRACTICE OF CYTOLOGY: A PILOT STUDY

¹ State budgetary institution of health care «City hospital No. 35», 603089, Nizhny Novgorod, Russia;

² Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Privolzhskiy Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federatsii, 603950, Nizhny Novgorod, Russia;

³ Federal budgetary institution of science «Nizhny Novgorod research Institute of epidemiology and microbiology. academician I. N. Blokhina» Rospotrebnadzor, 603006, Nizhny Novgorod, Russia;

⁴ State budgetary institution of health care of the Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod regional oncological clinic», 603081, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵ Federal state budgetary educational institution of higher education «Bauman Moscow state technical University», 105005, Moscow, Russia

Cytological study is a highly specialized type of laboratory analysis of the cellular composition of biological material and is to assess the morphological characteristics of cellular elements. The modern development of digital technologies is increasingly forming the interest of specialists to such a section as telepathology (digital pathology), which is a process of virtual microscopy with the transformation of classical cytological preparations into digital. Most morphologists currently use some forms of digital imaging, such as static images obtained by optical cameras mounted under a microscope. The development of more high quality image and resolution in the digital pathology promotes the use of telepathology, including telecitology in their daily work for training specialists, counselling of medications, monitoring the quality of diagnosis.

Key words: cytological diagnostics on digital preparations; telemedicine technologies; telepathology; virtual preparation; digital image; virtual microscopy; information technologies in health care.

For citation: Kruglova I. A., Zinoviev S. V., Utkin O. V., Denisenko A. N., Ilyinskaya O. E., Moskvichev A. M. Digital image in the practice of Cytology: a pilot study. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (11): 649-653 (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-649-653>

For correspondence: Kruglova I.A., clinical laboratory diagnostics doctor (cytologist) of clinical diagnostic laboratory; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru

Для корреспонденции: Круглова Ирина Александровна, врач клинической лабораторной диагностики (цитолог) клинко-диагностической лаборатории; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru

Information about authors:

Kruglova I. A. <https://orcid.org/0000-0001-7955-349X>
Denisenko A. N. https://elibrary.ru/autor_items.asp?authorid=16069
Zinoviev, S. V. <https://orcid.org/0000-0003-1037-2601>
Utkin O. V. <https://orcid.org/0000-0002-0941-9890>
Ilyinskaya O. E. <https://orcid.org>
Moskvichev A. M. <https://orcid.org/0000-0002-3823-0528>

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 10.10.2019
Accepted 14.10.2019

Введение. Цитологическое исследование является высокоспециализированным видом лабораторного анализа, позволяющего осуществлять морфологическую оценку клеточного состава биологического материала. Современное развитие цифровых технологий формирует все больший интерес среди цитологов к цифровой патологии (телепатологии), базирующейся на симбиозе виртуальной микроскопии с цифровизацией классических цитопрепаратов.

Цифровизация представляет собой создание, хранение и передачу файла изображения с использованием компьютера и является будущим анатомической патологии [9]. Уже сейчас большинство морфологов используют некоторые формы цифровых изображений, например, статические изображения, полученные с помощью оптических камер интегрированных с микроскопом [2,3,7,8]. Получение изображений более высокого качества и разрешения способствовало развитию телепатологии и некоторых ее разделов, включая телецитологию, уже используемую для цитологической экспресс-диагностики, а также в качестве инструмента оценки корректности поставленного диагноза [5-9].

Технической основой телепатологии являются устройства для оцифровки изображений цитопрепаратов, к которым относятся сканеры, сканирующие и онлайн микроскопы. Очевидно, что для постановки точного диагноза в нетривиальных клинических случаях только статичных фотографий микропрепаратов недостаточно, при этом использование онлайн микроскопов не позволяет проводить анализ нескольким профильным специалистам одновременно. Такая ситуация привела к доминированию сканирующих микроскопов и панорамных изображений микропрепаратов. Тотальная визуализация слайда основана на процессе сканирования всего предметного стекла и преобразовании полученных данных в цифровое изображение высокого разрешения, которое просматривается, анализируется и редактируется на компьютере [10-11]. Правильность интерпретации оцифрованного препарата зависит не только от качества оптики сканирующего микроскопа и квалификации патолога, но и подготовки цитопрепарата на преаналитическом этапе исследования. Наиболее распространенными методиками подготовки цитологических препаратов являются традиционный и жидкостный методы [1-4].

Цель: оценить точность постановки диагноза с помощью цифровых изображений, а также определить их преимущества и недостатки в ходе работы с ними в рутинной клинической практике.

Материал и методы. Проанализировано 128 образцов биологического материала, в качестве которого использовали промывные воды с поверхности мочевого

пузыря. Весь исследуемый материал был разделен на три группы: неопластические цитопрепараты ($n=34$), цитопрепараты без патологии ($n=71$), цитопрепараты с патологией отличной от онкозаболеваний ($n=23$). Цитоморфологическое исследование было проведено с помощью сканера Aperio CS2 (Leica, Германия), используемое увеличение $\times 200$. В случае невозможности морфологической оценки часть цитопрепаратов была отсканирована при увеличении $\times 400$. В дальнейшем все цитопрепараты были охарактеризованы на светооптическом уровне с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия) на увеличении $\times 100-200$. При недостаточности указанного увеличения цитологу предлагалось использовать увеличение в диапазоне $\times 400-1000$. В качестве критериев оценки использовались следующие параметры: время, затраченное на одно исследование, качество подготовленных цитопрепаратов (монослойность, адекватность окраски), возможность оценки клеточных включений и пигмента, а также оценки структуры хроматина и контуров ядерной мембраны. Окраска цитопрепаратов проводилась по методу Романовского. Критерием эффективности считалось число совпадений диагноза в ходе оценки цитопрепарата в реальном времени с помощью микроскопа и в цифровом виде. Все патологические процессы были подтверждены гистологически.

Результаты. Анализ результатов просмотра цифровых изображений при увеличении сканера $\times 200$ распределил медицинские заключения следующим образом (рис. 1): без патологии – 48,3%, с реактивными изменениями – 20,3%, доброкачественные новообразования – 24,7%, злокачественные новообразования – 4,3%, без диагноза – 2,4%. Трудности в интерпретации возникли в 15,8% случаев (20 цитопрепаратов). При повторном сканировании цитопрепаратов с трудностями в постановке диагноза использование увеличения сканера $\times 400$ позволило повысить процент случаев с установленным диагнозом до 85%. Точность диагностики по цифровым цитопрепаратам в случае использования увеличения $\times 200$ составила 84,2%, а для увеличения $\times 400$ достигла 97,6%.

На следующем этапе оценивалось время, затраченное на проведение одного исследования, которое включало в себя окраску и просмотр цитопрепарата. Установлено, что на проведение одного цитологического анализа требуется от 35 до 60 минут. Получение цифрового изображения (загрузка сканера, сканирование цитологического препарата, сохранение изображения на электронный носитель) было реализовано в пределах 13 мин в случае использования увеличения сканера $\times 200$, а при использовании увеличения $\times 400$ за 21 минуту.

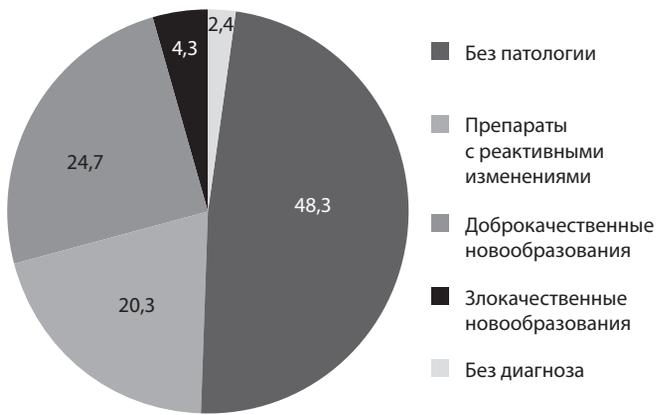


Рис. 1. Распределение заключений после просмотра цитологических препаратов в виде цифровых изображений.

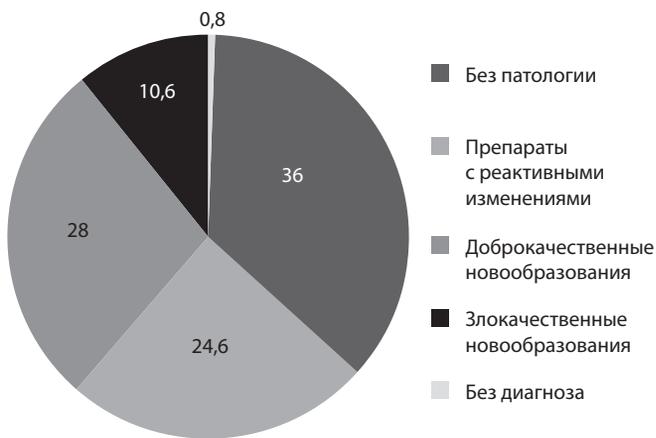


Рис. 2. Распределение заключений после просмотра цитологических препаратов с использованием классической микроскопии.

По результатам просмотра цитопрепаратов в реальном времени с использованием микроскопа (рис. 2) медицинские заключения распределились следующим образом: без патологии – 36%, с реактивными изменениями – 24,6%, доброкачественные новообразования – 28%, злокачественные новообразования – 10,6%, без диагноза – 0,8%. Сложности с просмотром цитопрепаратов возникли в 11,3% случаев (14 цитопрепаратов). Использование более высокого увеличения позволило добиться повышения процента диагностированных случаев до 93%. Точность цитологической диагностики при классической микроскопии с использованием увеличения $\times 200$ составила 88,7%, а при использовании увеличения в диапазоне $\times 400-1000$ – 99,2%. При этом время, затраченное на одно полноформатное цитологическое исследование, включающее в себя окраску и просмотр цитопрепарата, составляло от 20 до 40 минут.

К особенностям цифровых изображений цитологических препаратов (рис.3, а,б, см.обложку) по сравнению с анализом таковых до оцифровки (рис.4, а,б, см.обложку) можно отнести изменение оттенка окраски клеток, отсутствие четкости изображения многослойных структур, т.е. невозможность изменить фокальную плоскость просмотра участков препарата, сглаженность рисунка хроматина, снижение разрешения при повышении виртуального увеличения.

Стоит отметить, что время, необходимое на интерпретацию цифровых изображений, превышает таковое при классической микроскопии в 1,5 раза.

В дальнейшем нами проведена гистологическая верификация, по результатам которой медицинские заключения распределились следующим образом: без патологии – 40,7%, с реактивными изменениями – 24,1%, доброкачественные новообразования – 22,3%, злокачественные новообразования – 12,9%. Сравнивая результаты, полученные в ходе анализа цифровых цитопрепаратов на увеличении $\times 200$ с данными гистологического исследования (рис.5), являющегося «золотым стандар-

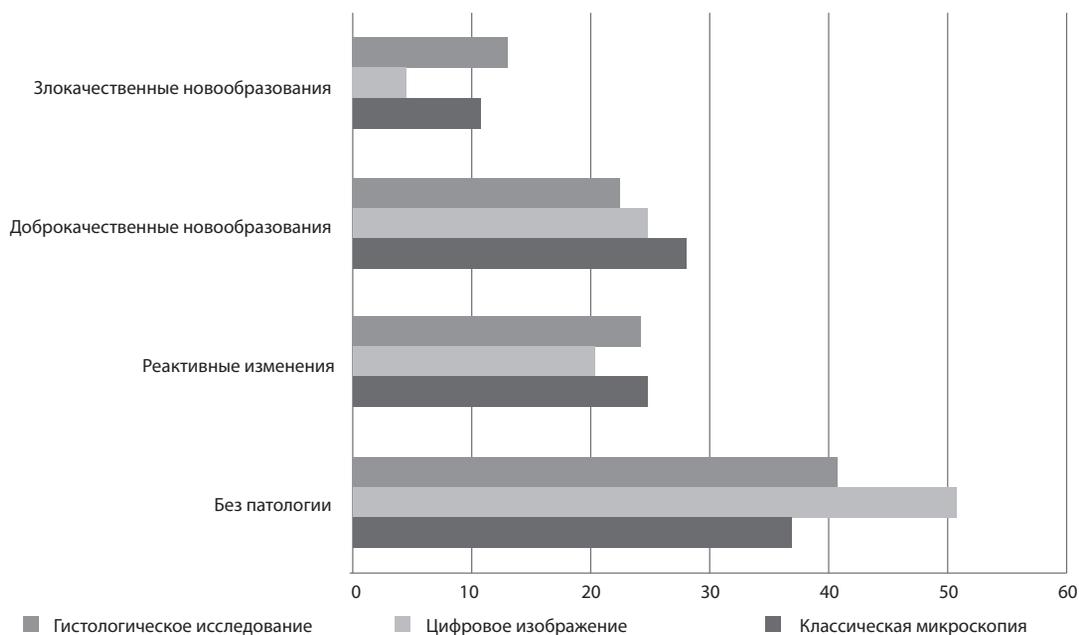


Рис.5. Диагностическая точность анализа цифровых и классических изображений в сравнении с результатами гистологического исследования. Ув. $\times 200$.

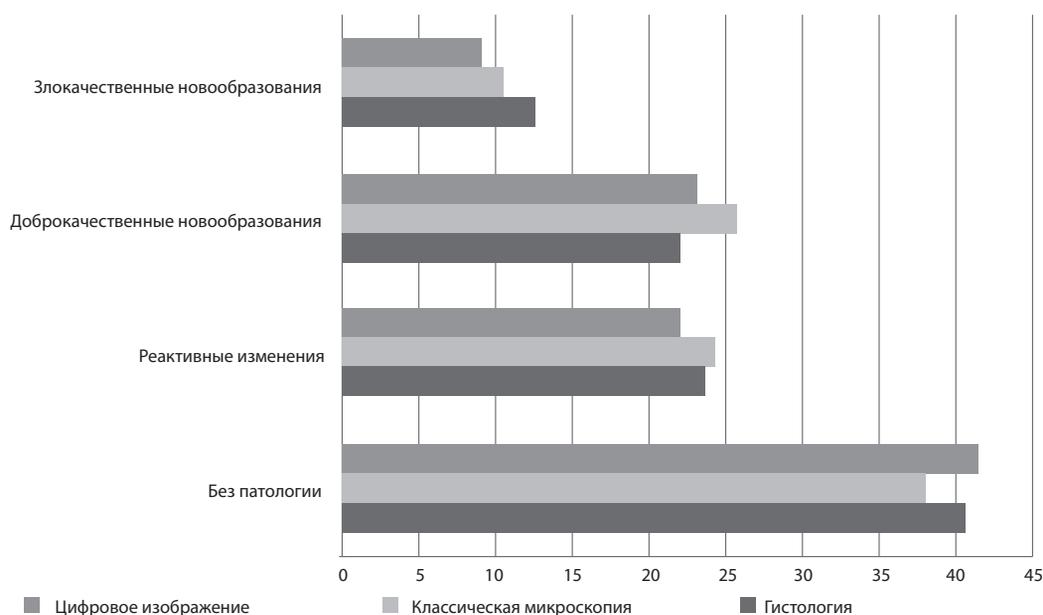


Рис.6. Диагностическая точность анализа цифровых и классических изображений в сравнении с результатами гистологического исследования. Ув. x400.

том» точности, обнаружены наибольшие расхождения в группе злокачественных новообразований, что обусловлено низким разрешением оцифрованных изображений. При классической микроскопии полученные результаты практически полностью совпадают с гистологическим заключением.

Важно, что использование увеличения сканера x400 приводило к заметному повышению точности диагностики при анализе цифровых изображений, соответствующей таковой при классической микроскопии и практически полностью совпадала с результатами гистологического анализа (рис.6).

Таким образом, использование телемедицинских технологий в практике цитолога имеет ряд преимуществ и недостатков. К положительным аспектам с полным основанием можно отнести возможность участия в дистанционных мероприятиях (обучение, телеконференции, консультации), создание цифровых архивов и баз данных. Среди недостатков на первый план выходят технические погрешности, связанные с невозможностью изменения плоскости просмотра, нарушения цветопередачи, снижении резкости изображения при повышении виртуального увеличения, которые напрямую зависят от характеристик оборудования. Среди относительных недостатков на себя обращает внимание более высокое время пробоподготовки и анализа цитопрепарата. При этом точность морфологической диагностики в нашей работе составила 97,6% при анализе цифровых изображений, а при классической микроскопии 99,2%. Процент совпадений при сопоставлении результатов анализа цифровых изображений и классической микроскопии составил 98,4%.

Заключение. Визуализация всего слайда имеет много потенциальных возможностей применения в цитопатологии, таких как образование, анализ изображений, диагностика, документирование отчетов, дистанционная консультация, телецитология, совместная работа с

опухолями, контроль качества, архивирование вне консультации и архивирование стандартных случаев. Интерпретация цифровых изображений цитологических препаратов более длительна по времени и зависит от технических характеристик оборудования, а также от используемого увеличения при сканировании. Точность цитологической диагностики по цифровым изображениям практически не уступает таковой при анализе изображений, полученных с помощью классической микроскопии. Конечно, нельзя исключать тот факт, что большинство специалистов исходно обучались и работали в области классической микроскопии. С этим может быть связана более длительная интерпретация результатов цифровых изображений. Учитывая тенденции развития медицины, а именно дистанционных средств оказания помощи, необходимо учесть элементы телепатологии (телецитологии) в программах обучения профильных специалистов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА : (пп. 7-13 см. REFERENCES)

1. Джангирова Т.В., Шабалова И.П., Соломенцева О.Д. Цитологическая диагностика по видеоизображениям. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 8: 52.
2. Орлов О. И., Камаев И. А., Леванов В. М., Сергеев Д. В. Телемедицина. Опыт проведения научных Видео конференций. *Современные технологии в медицине*. 2009;2: 67-71.
3. Петровичев Н.Н., Шабалова И.П., Соколова В.К. и др. Возможности цитологической диагностики в статическом режиме телепатологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999;2: 21-4.
4. Лазарев А.Ф., Григоруку О.Г., Герасименко И.Н., Лесничев А.Г., Петрова В.Д., Сигитова Е.С., Базулина Л.М., Фролова Т.С. Телемедицина как перспективное направление диагностики онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал*. 2002; 3-4: 146-9.

5. Шабалова И.П., Петровичев Н.Н. Интерактивные цитологические программы и телепатология (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 8: 23-5.
6. Шапиро Н.А. Телецитология – новое в работе центральной цитологической лаборатории ЦКБ департамента здравоохранения МПСРФ. *Новости клинической цитологии России*. 2000; 3-4: 93–102.

REFERENCES

1. Dzhangiroya T. V., Shabalova I. P., O. D. Solomentsev Cytological diagnosis according to the video. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 8: 52. (in Russian)
2. Orlov O. I., Kamaev I. A., Levanov V. M., Sergeev D. V. Telemedicine. Experience of scientific Video conferences. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2009; 2: 67-71. (in Russian)
3. Petrovichev N.N., Shabalova I. P., Sokolov V. K., and others cytological diagnosis in static telepathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 2: 21-4. (in Russian)
4. Lazarev A. F., Grigoruk O. G., Gerasimenko I. N., Lesnichi A. G., Petrova V. D., Sigitova E. S., Bazulina L. M., Frolova T. S. Telemedicine as a promising area of cancer diagnosis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2002; 3-4: 146-9. (in Russian)
5. Shabalova I. P., Petrovichev N. N. Interactive cytological programs and telepathology (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 8: 23-5. (in Russian)
6. Shapiro N. And. Teleitalia – novoobrazovannoj CDB cytological laboratory of the Department of health NSRF. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii*. 2000; 3-4: 93-102. (in Russian)
7. Alli P.M., Ollayos C.W., Thompson L.D. et al. Telecytology: intraobserver and interobserver reproducibility in the diagnosis of cervical-vaginal smears. *Human pathology*. 2001; 32 (12):1318–22.
8. Eichhorn JH, Brauns TA, Gelfand JA, Crothers BA, Wilbur DC. A novel automated screening and interpretation process for cervical cytology using the internet transmission of low-resolution images: a feasibility study. *Cancer*. 2005; 105(4):199–206.
9. Lee ES, Kim IS, Choi JS, et al. Accuracy and reproducibility of telecytology diagnosis of cervical smears: a tool for quality assurance programs. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003; 119(3):356–60.
10. O'Brien MJ, Takahashi M, Brugal G, et al. Digital imagery/telecytology: International Academy of Cytology Task Force summary: Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: an international expert conference and tutorial. *Acta Cytologica*. 1998; 42(1):148–64.
11. Wright AM1, Smith D, Dhurandhar B, Fairley T, Scheiber-Pacht M, Chakraborty S, Gorman BK, Mody D, Coffey DM. Digital slide imaging in cervicovaginal cytology: a pilot study. *The Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013; 137(5):618-24.
12. Al-Janabi S, Huisman A, Vink A, et al. Whole slide images for primary diagnostics of gastrointestinal tract pathology: a feasibility study. *Human pathology*. 2012; 43(5):702–7.
13. Wilbur DC, Madi K, Colvin RB, et al. Whole-slide imaging digital pathology as a platform for teleconsultation: a pilot study using paired subspecialist correlations. *The Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2009; 133(12):1949–53.

Поступила 10.10.19

Принята к печати 14.10.19

К ст. Кругловой И.А. и соавт.

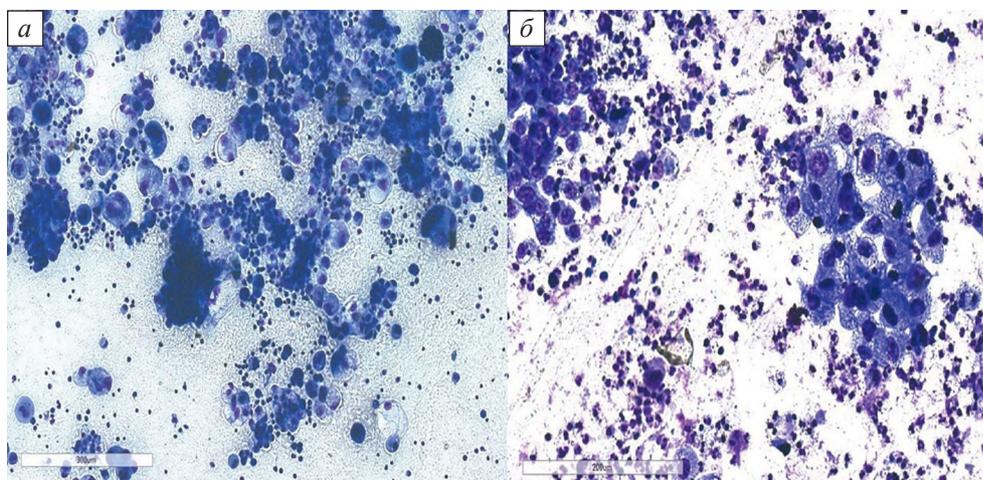


Рис.3. Цифровой цитопрепарат. *a* – асцитическая жидкость; *б* – промывные воды мочевого пузыря. Сканер Aregio CS2 (Leica, Германия), используемое ув. $\times 200$, окрашивание по Романовскому.

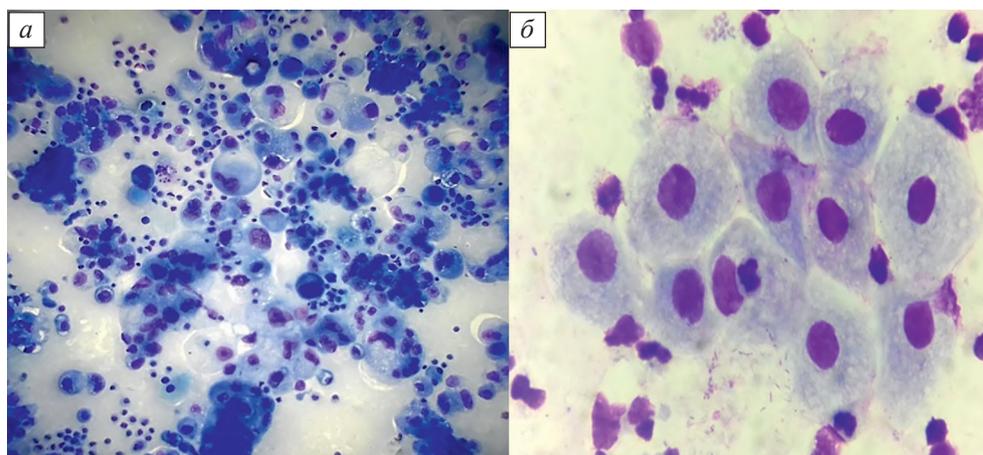


Рис. 4. Классическая микроскопия цитопрепарата. *a* – асцитическая жидкость; *б* – промывные воды мочевого пузыря. Микроскоп Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия), ув. $\times 200$, окрашивание по Романовскому.