

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть

27 июня 2007 г.

Регистрационный № 146-1106

**ДИАГНОСТИКА ТИРЕОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ НА БАЗЕ
СОВОКУПНОСТИ КАЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ АТИПИИ
КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»

АВТОРЫ: д-р биол. наук В.А. Кириллов, Е.Е. Стебеняева, д-р мед. наук, проф., акад. Е.П. Демидчик, О.И. Мелешко, В.Н. Асветимская, А.О. Гладышев

Минск 2007

Одним из основных методов диагностики онкологических заболеваний является цитологическое исследование различных органов и тканей, в т. ч. щитовидной железы. Проблема дифференциальной цитологической диагностики заключается в совпадении значительного числа качественных признаков атипии клеток при злокачественной и доброкачественной патологии. Для решения этой проблемы была создана экспертная система на базе совокупности качественных параметров, характеризующих патологические изменения клеток.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Световой микроскоп.

Персональный компьютер и соответствующее программное обеспечение – экспертная система, включающая электронную анкету и электронный атлас.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод используется на до-, интра- и послеоперационном этапах для диагностики заболеваний щитовидной железы. Верификация диагноза с его помощью осуществляется по адекватным цитологическим препаратам. Адекватным считается цитологический препарат, содержащий не менее 12 скоплений фолликулярных клеток, т. е. 12 информативных полей зрения (объектив × 10).

Экспертная система предназначена для диагностики основных нозологических форм заболевания щитовидной железы: папиллярный и фолликулярный рак, фолликулярная аденома, аутоиммунный тиреоидит, узловой коллоидный и диффузный токсический зоб. Она включала в себя электронную анкету и электронный атлас.

Электронная анкета состоит из исследовательской матрицы (X-матрица), шести эталонных матриц (S-матрица), весовых коэффициентов качественных параметров и диагностического индекса. X-матрица содержит 35 вопросов относительно наличия в поле зрения структур с теми или иными качественными признаками атипии клеток. Ответы «да» или «нет» заносятся в X-матрицу в определенную строку и столбец. Все 35 качественных признаков систематизированы и разбиты на 5 групп: клеточный состав, структура агрегатов, структура ядер, характеристика цитоплазмы и внеклеточные структуры. Каждая группа, в свою очередь, разбита на подгруппы. После заполнения X-матрицы ее ответы сравниваются с эталонными ответами, занесенными в S-матрицы. Шесть стандартных S-матриц построены в формате X-матрицы и характеризовали шесть основных форм заболевания щитовидной железы. В эти S-матрицы в определенный столбец и строку занесены готовые ответы «да» или «нет» относительно признаков атипии клеток, присущих конкретной тиреоидной патологии. Для

каждого признака атипии по каждой патологии был рассчитан весовой коэффициент k_i с помощью выведенной нами формулы:

$$k_i = \frac{f_i}{\sum_{i=1}^{35} f_i} \cdot 100 \quad (1),$$

где f_i – средняя частота встречаемости i -го параметра, рассчитанная по 10 пациентам,

n – число параметров (в нашем случае 35).

Программа фиксирует совпадение элементов x_{ij} X-матрицы с соответствующими элементами s_{ij} S-матрицы. После этого проводится расчет диагностического индекса каждой из шести нозологических форм с учетом весового коэффициента значимости каждого качественного параметра для данной патологии по формуле:

$$D = \sum_{i=1}^{35} k_i p_i \quad (2),$$

где k_i – весовой коэффициент i -го качественного параметра,

$p_i = 1$, если ответ совпадает с эталоном

$p_i = 0$, если ответ не совпадает с эталоном.

По результатам сравнения X-матриц с S-матрицами верификация диагноза осуществляется с процентной вероятностью в автоматическом режиме. При этом на экран дисплея выводится список нозологий в порядке убывания вероятности.

Второй составной частью экспертной системы является электронный атлас, который содержит около 1000 цветных цитологических изображений, характеризующих по признакам атипии клеток 6 основных форм заболевания щитовидной железы. Атлас предназначен для решения любых спорных вопросов, возникающих при постановке диагноза с помощью электронной анкеты. Все изображения систематизированы по 35 качественным параметрам. Атлас построен в формате S- и X- матриц. Структура хранения информации в виде дерева обеспечивает быстрый доступ к интересующему разделу.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Приготовление цитологических препаратов

Забор до-, интра- и послеоперационного биопсийного материала и приготовление цитологических препаратов осуществлялись по стандартным методикам.

Диагностика заболеваний щитовидной железы с помощью данного метода осуществляется рядом последовательных этапов.

Этап 1. При исследовании цитологического препарата находят информативное поле зрения, содержащее, по крайней мере, одно скопление фолликулярных клеток.

Этап 2. После запуска программы на экране появляется окно «Экспертная система для цитологической диагностики».

Этап 3. При нажатии кнопки «Клеточный состав» на экране показывается диалоговая панель для ответов на вопросы о наличии в данном поле зрения (объектив × 10) различных типов клеток (рис. 1):

- лимфоциты, пролимфоциты, лимфобласты (ответ «да» – в случае наличия в поле зрения более 150 клеток);
- многоядерные гигантские клетки;
- клетки Гюртля;
- макрофаги;
- плазматические клетки.

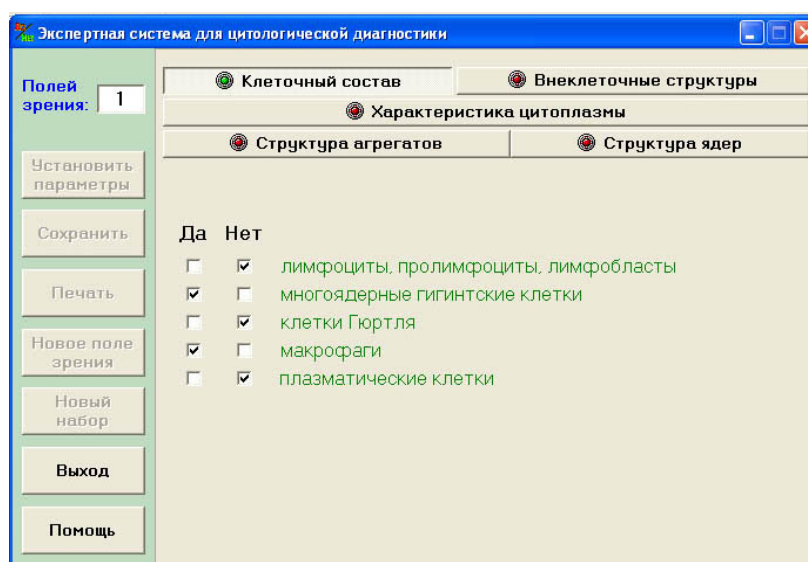


Рис. 1. Диалоговая панель «Клеточный состав»

Пользователю необходимо ответить либо «да», либо «нет» на вопросы о наличии вышеперечисленных клеток в поле зрения. При ответе в соответствующем окошке устанавливается флажок. При ответе на все предложенные вопросы цвет меняется с красного на зеленый. После этого осуществляется переход к ответам на вопросы следующей группы параметров.

Этап 4. При нажатии кнопки «Внеклеточные структуры» на экране появляется диалоговая панель для ответа на вопросы о наличии в данном поле зрения различных внеклеточных структур (рис. 2):

- диффузный коллоид;
- несвязанный агрегированный коллоид;
- частично связанный агрегированный коллоид;
- связанный агрегированный коллоид;

- псаммомные тельца.

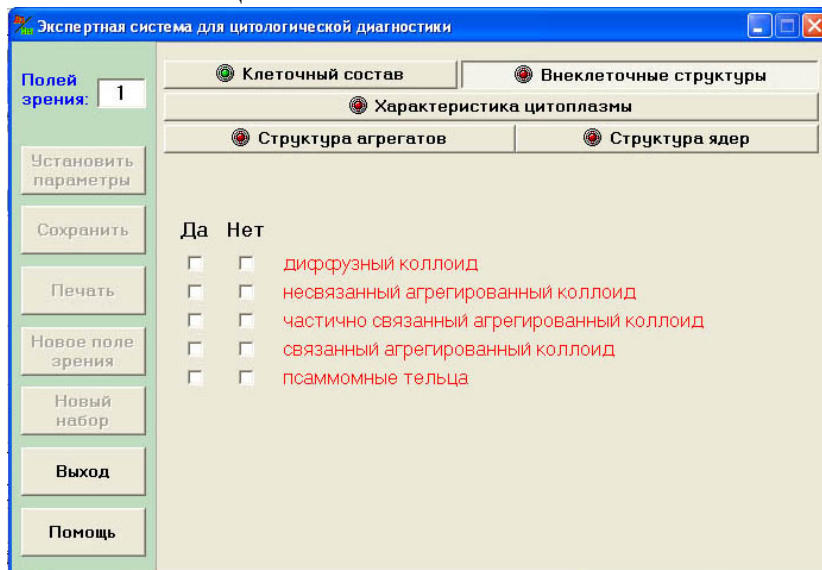


Рис. 2. Диалоговая панель «Внеклеточные структуры»

Этап 5. При нажатии кнопки «Характеристика цитоплазмы» на экране появляется диалоговая панель для ответов на вопросы о наличии в данном поле зрения клеток с цитоплазмой определенной структуры и окраски (рис. 3):

- базофильная окраска;
- пенистая вакуолизация;
- септированная вакуолизация;
- периферическая вакуолизация.
-

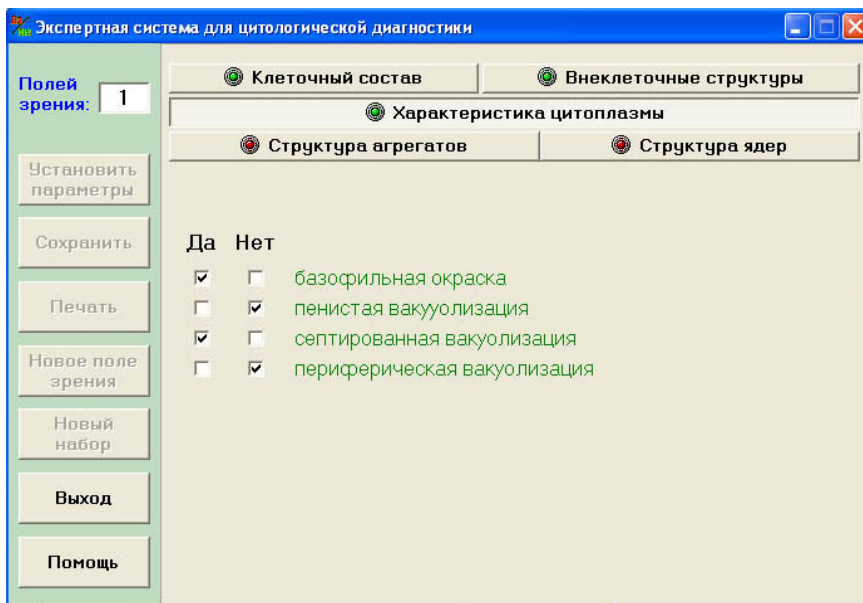


Рис. 3. Диалоговая панель «Характеристика цитоплазмы»

Этап 6. При нажатии кнопки «Структура агрегатов» на экране появляется диалоговая панель для ответов на вопросы о наличии в данном поле зрения скоплений фолликулярных клеток (рис. 4):

- фолликулярная;
- пластовая;
- папиллярная;
- 2-мерная;
- 3-мерная,
- правильное расположение ядер;
- неправильное расположение ядер с частичным нагромождением;
- атипичное расположение ядер с нагромождением ядер;
- наличие четких границ;
- изолированные клетки.

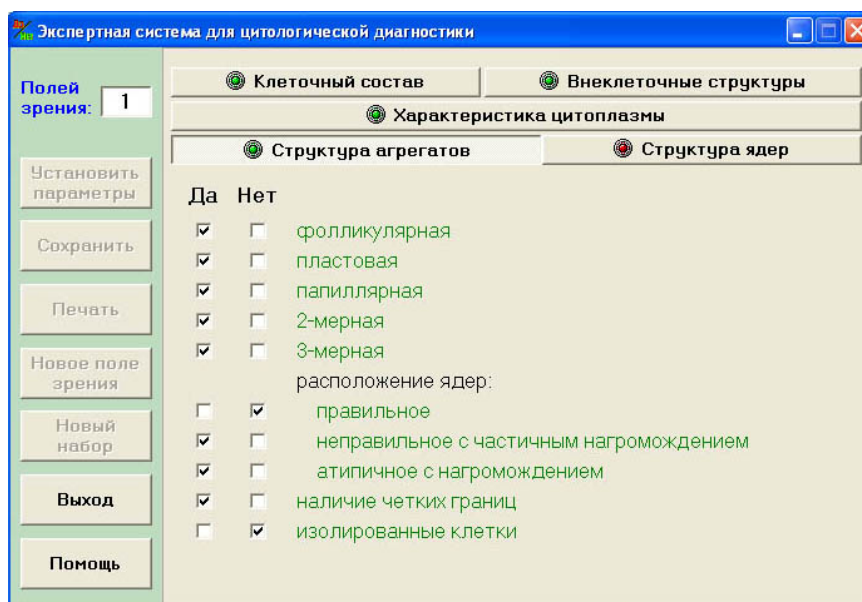


Рис. 4. Диалоговая панель «Структура агрегатов»

Этап 7. При нажатии кнопки «Структура ядер» на экране появляется диалоговая панель для ответов на вопросы о наличии ядер с определенными характеристиками (рис. 5):

- округлая форма;
- неправильная форма;
- ровный контур;
- неправильный извилистый контур;
- равномерный грубозернистый хроматин;
- равномерный мелкозернистый хроматин;
- неравномерный грубоглыбчатый хроматин;
- гиперхромность;
- инклюзии;
- борозды;

- атипичные ядрышки.

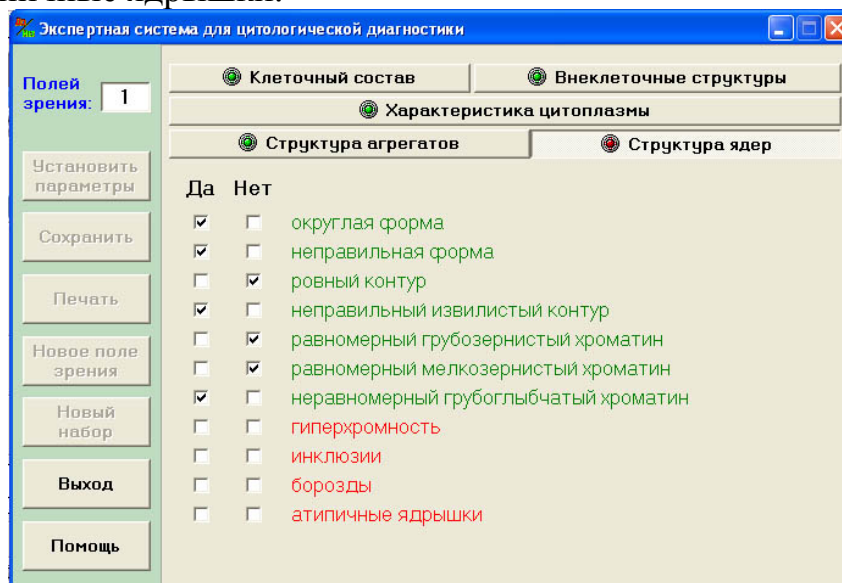


Рис. 5. Диалоговая панель «Структура ядер»

Этап 8. Нажатием кнопки «Новое поле зрения» все ответы заносятся в X-матрицу. После этого осуществляется переход к анализу следующего поля зрения. При этом в левом верхнем углу экрана появляется цифра 2. В случае отказа перехода к следующему полю зрения необходимо проверить наличие ответов на все вопросы на каждой из пяти панелей. Для этого проверяется изменение красного цвета на зеленый.

Этап 9. аходится следующее информативное поле зрения. После этого выполняются процедуры этапов с 1-го по 8-й.

Этап 10. После анализа 12 полей зрения нажимается кнопка «Диагноз». Появляется список шести основных нозологических форм патологии щитовидной железы, расположенных в порядке убывания величины диагностического индекса (рис. 6).

Этап 11. Из списка нозологий выбирается заболевание, имеющее максимальное значение диагностического индекса. Окончательный диагноз – верхняя строка в списке заболеваний (рис. 6).

Этап 12. После появления окна с окончательным диагнозом вводится следующая информация: ФИО пациента, № цитологического препарата, цитологический диагноз, гистологический диагноз, ФИО врача-цитоллога, дата.

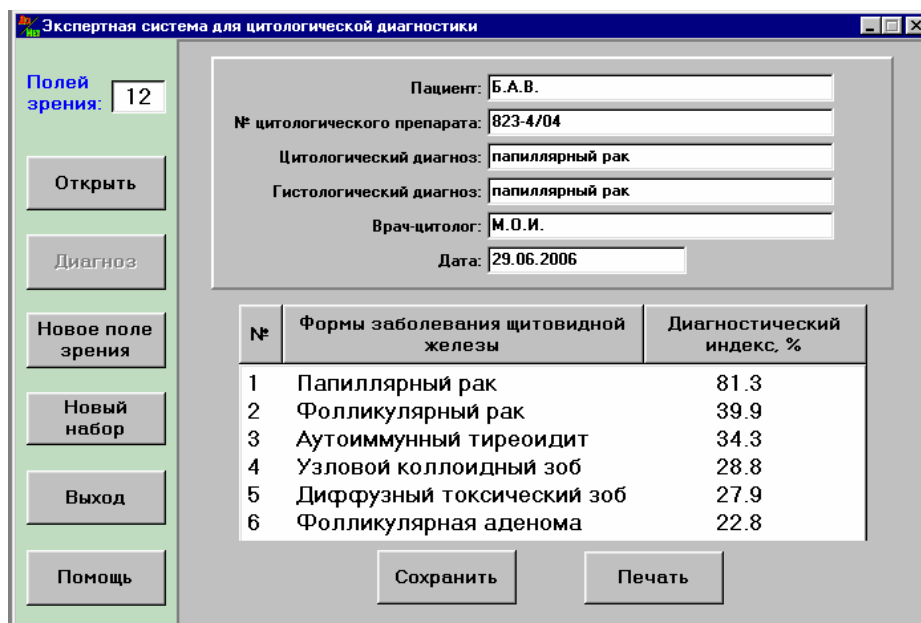


Рис. 6. Окно «Диагноз». Список заболеваний в порядке убывания диагностического индекса

Этап 13. Для подтверждения диагноза обращаются к электронному атласу цветных цитологических изображений. Диалоговая панель атласа открывается путем нажатия кнопки «Атлас». При этом на экране появляется окно «Цитологический атлас заболеваний щитовидной железы» (рис. 7).

Этап 14. В левом окне находим список основных нозологических форм заболевания щитовидной железы в виде дерева и выбирают патологию согласно окончательному диагнозу (*этап 11*). В правом окне отображается иллюстрация клеточной или внеклеточной структуры с выбранным параметром (рис. 7). В том случае, если окошко пиктограммы рядом с названием параметра пустое, то изображение в электронном атласе структуры с данным признаком отсутствует, т. е. этот признак атипичен не характерен для данной патологии.

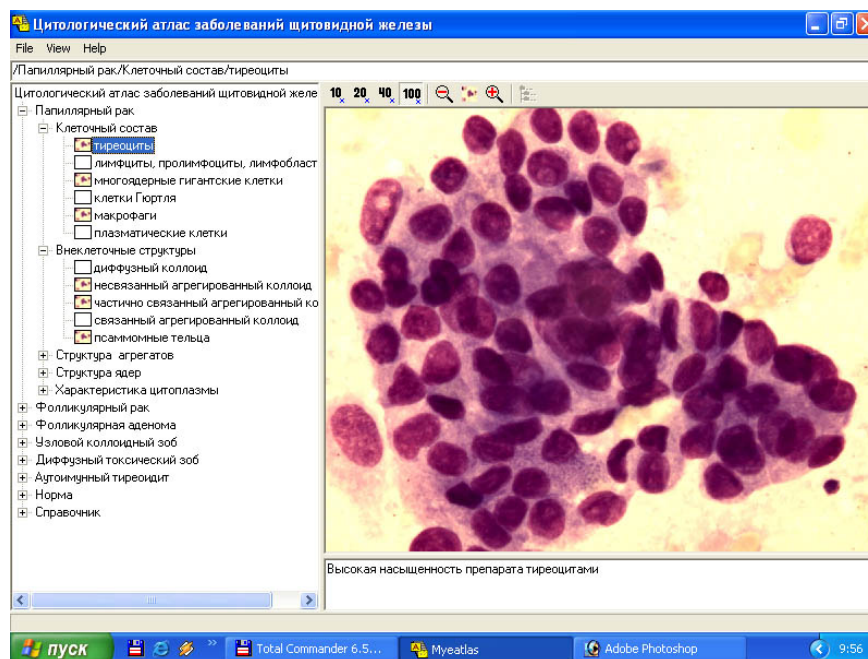



Рис. 7. Окно электронного атласа цветных цитологических изображений

Этап 15. Для сравнения изображения исследуемого образца с эталонными изображениями электронного атласа предусмотрена возможность разделения экрана на две части (рис. 8 и 9). В верхней части экрана расположены три кнопки: «File», «View» и «Help». Во вложенном меню «File» выбрать опцию «Open» и открыть изображение одного из 12 исследуемых полей зрения на нужном увеличении. При этом текущее изображение, отражающее конкретный качественный параметр (левое окно), сравнивается с поочередно вызываемыми из атласа эталонными изображениями определенных нозологических форм заболевания щитовидной железы с теми же качественными признаками атипичности клеток (правое окно). Эталонные изображения из атласа вызываются с помощью пиктограммы . Окно для вызова иллюстраций из атласа помещается на передний план. Структура в виде дерева позволяет быстро находить требуемое изображение. Увеличение изображения меняется нажатием кнопок $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$, расположенных в верхней части диалогового окна. Рисунки 8 и 9 иллюстрируют возможности электронного атласа при сравнении исследуемого изображения и эталонного изображения из атласа.

Этап 16. В случае идентичности исследуемого и эталонного изображения диагноз, установленный с помощью электронной анкеты, подтверждается (см. *этап 11*). Следует отметить, что 15-й и 16-й этапы выполняются при наличии компьютерного анализатора изображений на базе светового микроскопа, видеокамеры и захватчика кадров.

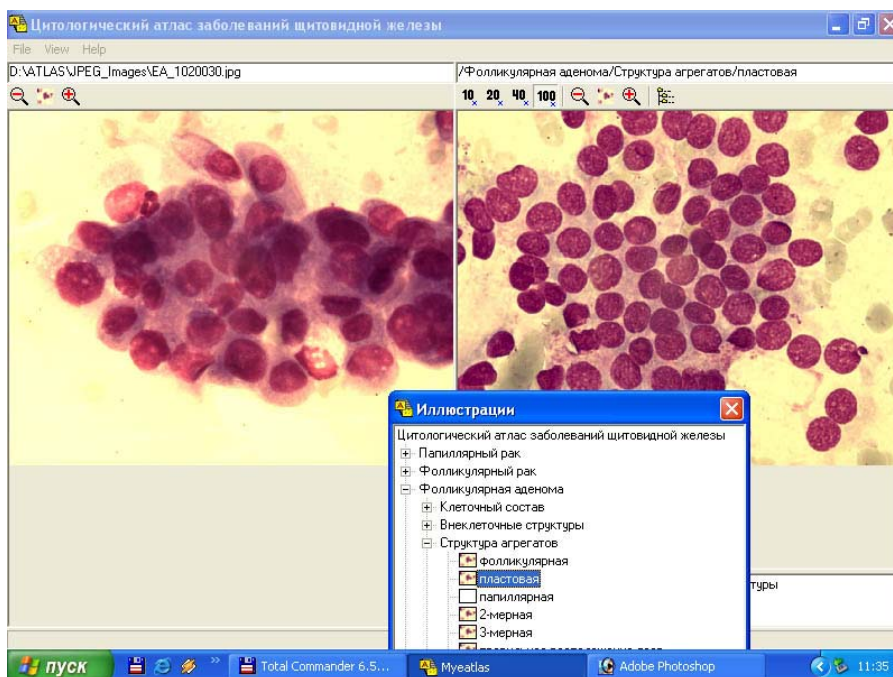


Рис. 8. Иллюстрация исследуемого изображения (слева – папиллярный рак) и изображения из электронного атласа (справа – фолликулярная аденома)

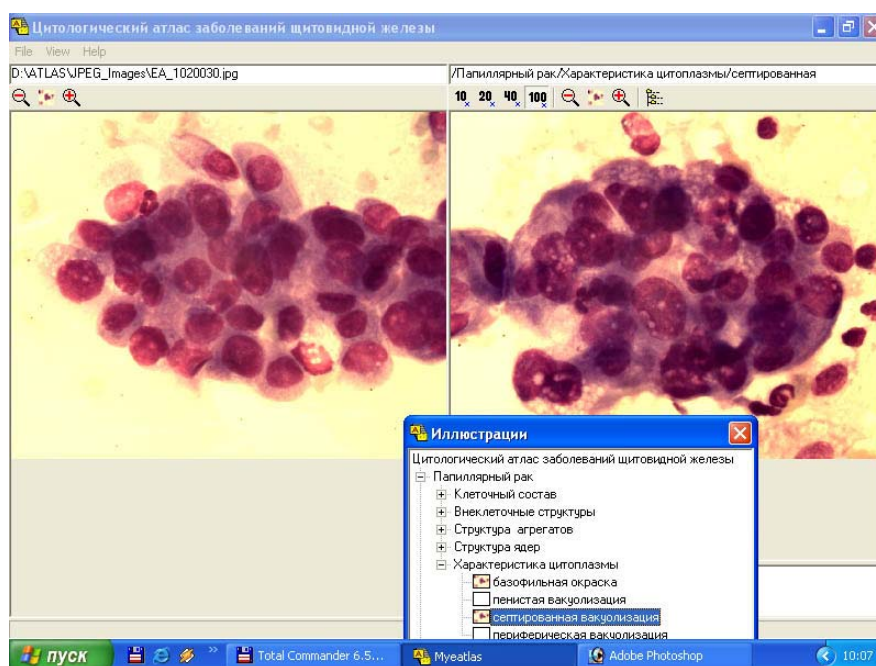



Рис. 9. Иллюстрация исследуемого изображения (слева – папиллярный рак) и изображения из электронного атласа (справа – папиллярный рак)

Этап 17. Выход из программы осуществляется нажатием кнопки .

Пример 1

Больной А., 28 лет. Предварительное цитологическое заключение – подозрение на папиллярный рак. После постановки диагноза по 12 полям зрения с помощью «Экспертной системы для диагностики заболеваний

щитовидной железы» получен следующий список заболеваний щитовидной железы:

1	Папиллярный рак	75,7
2	Фолликулярный рак	46,3
3	Аутоиммунный тиреоидит	44,1
4	Диффузный токсический зоб	36,9
5	Узловой коллоидный зоб	29,6
6	Фолликулярная аденома	29,4

Обращение по спорным вопросам к электронному атласу (раздел «папиллярный рак») подтверждало ответ да/нет в электронной анкете. Следовательно, диагноз заболевания – папиллярный рак щитовидной железы. Послеоперационный гистологический диагноз – папиллярный рак щитовидной железы.

Пример 2

Больной Б., 41 год. Предварительное цитологическое заключение – фолликулярная опухоль. После постановки диагноза по 12 полям зрения с помощью «Экспертной системы для диагностики заболеваний щитовидной железы» получен следующий список заболеваний щитовидной железы:

1	Фолликулярный рак	69,1
2	Аутоиммунный тиреоидит	51,0
3	Узловой коллоидный зоб	50,5
4	Фолликулярная аденома	50,1
5	Диффузный токсический зоб	49,2
6	Папиллярный рак	48,4

Обращение по спорным вопросам к электронному атласу (раздел «справочник») подтверждало ответ да/нет в электронной анкете. Следовательно, диагноз заболевания – фолликулярный рак щитовидной железы. Послеоперационный гистологический диагноз – фолликулярный рак щитовидной железы.

Пример 3

Больной О., 24 года. Предварительное цитологическое заключение – фолликулярная опухоль. После постановки диагноза по 12 полям зрения с помощью «Экспертной системы для диагностики заболеваний щитовидной железы» получен следующий список заболеваний щитовидной железы:

1	Фолликулярная аденома	86,1
2	Узловой коллоидный зоб	81,2
3	Диффузный токсический зоб	69,4
4	Фолликулярный рак	62,9
5	Аутоиммунный тиреоидит	53,7
6	Папиллярный рак	25,7

Обращение по спорным вопросам к электронному атласу (раздел «фолликулярный рак» и аденома) подтверждало ответ да/нет в электронной анкете. Следовательно, диагноз заболевания – фолликулярная аденома щитовидной железы. Послеоперационный диагноз – фолликулярная аденома щитовидной железы.