

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441-018-006.6-076.5

**ЕМЕЛЬЯНОВА**  
**Ольга Андреевна**

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Минск 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Кириллов Владимир Андреевич**, доктор биологических наук, доцент, руководитель научной группы ЭПР дозиметрии и цитологии НИЧ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Зиматкин Сергей Михайлович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Ерохина Оксана Алексеевна**, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист Министерства Здравоохранения Республики Беларусь по цитологии и морфологии, врач лабораторной диагностики патолого-анатомического отделения государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Оппонирующая организация:** «Белорусский государственный университет»

Защита состоится 25 апреля 2014 г. в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » марта 2014 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



Н.А. Трушель

## ВВЕДЕНИЕ

Авария на Чернобыльской АЭС отнесена к числу крупнейших техногенных аварий трансграничного характера [UNSCEAR, 2000]. При этом значительное воздействие на щитовидную железу оказал радиоактивный  $^{131}\text{I}$ , что привело к значительному росту тиреоидных заболеваний [Демидчик Е.П. и соавт., 1996]. По прошествии более 25 лет после катастрофы заболеваемость злокачественными тиреоидными новообразованиями в Беларуси остается на высоком уровне [GLOBOCAN, 2008]. Так, грубый интенсивный показатель заболеваемости на 100 тысяч населения в 2004 г. равнялся 10,6, в 2006 – 11,2, в 2009 – 11,9, а в 2011– 12,2 [Поляков С.М. с соавт., 2010; Океанов А.Е. с соавт., 2012].

Цитологическое исследование материала щитовидной железы, полученного методом тонкоигольной аспирационной биопсии, является одним из основных методов дооперационной диагностики [Orell S. et al., 2005]. Однако, согласно классификации ВОЗ, дифференциальная диагностика фолликулярного рака и аденомы с помощью стандартного цитологического метода практически невозможна, что связано с совпадением значительного числа качественных признаков цитограмм при этих заболеваниях [De Lellis R.A. et al., 2004]. Поэтому для решения вопроса о злокачественности тиреоидной опухоли фолликулярного строения необходимо гистологическое исследование.

В последнее время для повышения точности цитологической диагностики онкологических заболеваний используются экспертные системы на базе совокупности как количественных параметров клеток, так и качественных признаков цитограмм, а также их весовых коэффициентов [Kirillov V.A. et al., 2001, 2003, 2010, 2013]. Применение экспертных систем на практике делает возможным прогресс в оценке злокачественного потенциала новообразований, а также открывает большие перспективы для автоматизации клинической диагностики.

В связи с вышеизложенным, представляется перспективным дальнейшая разработка и усовершенствование экспертных систем для применения их в дифференциальной диагностике фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы. Использование подхода, основанного на методах количественной и качественной аналитической цитологии в совокупности с современными компьютерными технологиями, позволит объективно дифференцировать характер тиреоидной опухоли на дооперационном этапе.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательских работ по заданию 3.38 «Разработка метода дифференциации природы тиреоидной опухоли фолликулярного строения» ГКПНИ «Современные технологии в медицине» (01.01.2008–31.12.2010), № госрегистрации 20081609.

**Цель исследования:** создание метода дифференциальной цитологической диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы на дооперационном этапе с помощью экспертных систем.

### **Задачи исследования:**

1. Создать экспертную систему для диагностики тиреоидной опухоли фолликулярного строения на базе совокупности количественных параметров ядер тироцитов.

2. Разработать экспертную систему для дифференциальной диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы на основе совокупности количественных параметров степени агрегированности тироцитов.

3. Усовершенствовать экспертную систему для диагностики характера фолликулярной опухоли щитовидной железы на базе совокупности качественных дифференциально-диагностических признаков цитограмм.

4. Провести клинические испытания разработанных экспертных систем.

Объектом исследования являлись цитологические препараты биопсийного материала щитовидной железы. Предметом исследования служили количественные параметры ядер и агрегатов тироцитов, а также качественные признаки цитограмм, характеризующие фолликулярный рак и фолликулярную аденому щитовидной железы.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Созданная экспертная система на базе совокупности пороговых значений 8 количественных параметров ядер тироцитов при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме и их весовых коэффициентов позволяет диагностировать в количественной форме злокачественный характер опухоли щитовидной железы фолликулярного строения с эффективностью 98,0% ( $p \leq 0,05$ ).

2. Разработанная экспертная система на базе совокупности пороговых значений 13 количественных параметров агрегатов тироцитов при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме с учетом их значимости дает возможность оценить злокачественный потенциал фолликулярной опухоли щитовидной железы по величине диагностического индекса с эффективностью 97,8% ( $p \leq 0,05$ ).

3. Усовершенствованная экспертная система на базе 35 качественных параметров цитограмм содержит модифицированные эталонные S-матрицы для фолликулярного рака и аденомы щитовидной железы, включающие в себя наборы дихотомических ответов «да» и «нет» о наличии в полях зрения микроскопа дифференциально-диагностических признаков, а также их весовые коэффициенты. Это делает возможным с помощью экспертной системы дифференцировать злокачественную природу тироидной опухоли фолликулярного строения по величине диагностического индекса с эффективностью 97,5% ( $p \leq 0,05$ ).

4. Симультанное использование трех экспертных систем позволяет с эффективностью, равной 100,0% ( $p \leq 0,05$ ), дифференцировать опухоль щитовидной железы фолликулярного строения.

**Личный вклад соискателя.** Автором изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, изучен анамнез пациентов с фолликулярным раком и фолликулярной аденомой щитовидной железы, осуществлено первичное исследование цитологического материала. Проведена морфометрия ядер и агрегатов тироцитов, выполнена математическая обработка исходных баз морфометрических данных ядер и агрегатов тироцитов (расчет дисперсии, построение гистограмм, регрессионный анализ); определены пороговые значения количественных параметров в группах сравнения; построена система диагностических решающих критериев; рассчитаны точность, чувствительность, специфичность количественных параметров; определены весовые коэффициенты каждого параметра; построены две двумерные эталонные S-матрицы; созданы две экспертные системы на базе совокупности количественных параметров ядер и агрегатов тироцитов; рассчитаны граничные значения диагностического индекса при злокачественной и доброкачественной опухоли фолликулярного строения. Определены частоты встречаемости 35 качественных цитологических признаков при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме; рассчитаны их весовые коэффициенты; построены 2 стандартные S-матрицы, характеризующие своим набором ответов да/нет фолликулярный рак и фолликулярную аденому; создана экспертная система на базе совокупности качественных признаков цитограмм и их весовых коэффициентов. Проведены клинические испытания. Соискателем полностью проведена статистическая обработка экспериментальных данных.

Автор являлся соисполнителем темы НИР, в рамках которой выполнено настоящее исследование. Оценка частоты встречаемости дифференциально-диагностических признаков цитограмм проводилась совместно с заведующей ЦЦЛ МГКОД О.И. Мелешко.

По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы, в которых изложена методика построения экспертной системы на базе количественных

параметров ядер тироцитов для диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы [1, 6, 7, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23] – вклад соискателя 85%, методика построения экспертной системы на базе количественных параметров агрегатов тироцитов [4, 6, 7, 13, 15, 16] – вклад соискателя 80%, методика усовершенствования экспертной системы на базе совокупности качественных дифференциально-диагностических признаков цитогрaмм [2, 3, 5, 8, 11, 12, 14, 17] – вклад соискателя 80%, результаты клинических испытаний разработанных экспертных систем [3, 5, 6, 7] – вклад соискателя 90%.

**Апробация результатов диссертации.** Полученные результаты были представлены на Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2010» (Минск, 2010); Международной научно-практической конференции «25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках союзного государства» (Гомель, 2011); Международной научно-практической конференции «БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики» (Минск, 2012); Международной научно-практической конференции «Чернобыльские чтения 2012» (Гомель, 2012) и Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (Гомель, 2013).

Экспертные системы для дифференциальной диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы экспонировались на выставках: «90 лет БГМУ» (Минск, 2011); «Белорусская инновационная неделя» (Минск, 2011); 20-ая Международная специализированная выставка «Медицина и здоровье – 2012» (Минск, 2012).

**Опубликованность результатов диссертации.** По теме диссертации опубликованы 18 научных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для публикации результатов диссертаций, составляющих 4,72 авторских листа, в том числе 2 статьи в зарубежном журнале, 10 тезисов в материалах международных и отечественных конференций, в том числе 4 тезисов за рубежом. Получено 5 патентов на изобретение. Издана утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению. Получено 2 акта о внедрении.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 126 страницах; состоит из 6 глав, введения, общей характеристики работы, заключения и библиографического списка, состоящего из списка использованных источников, включающего 231 библиографических наименования (из них 67 на русском языке, 164 на иностранных языках) и списка собственных публикаций (24 библиографических наименования), а также 8 приложений. Материал иллюстрирован 44 рисунками и 11 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Изучались цитологические препараты аспирационного материала щитовидной железы пациентов, подвергшихся хирургическому лечению в Минском городском клиническом онкологическом диспансере за период с 1991 по 2012 гг. Всего было отобрано 79 цитологических препаратов от пациентов с гистологическим диагнозом «фолликулярный рак» и «фолликулярная аденома» и цитологическим заключением «опухоль фолликулярного строения». Для создания экспертных систем использовали 20 образцов (по 10 на каждое заболевание), а для клинических испытаний – 59 образцов. Исследование цитологических препаратов проводили с помощью компьютерного анализатора цветных изображений на базе светового микроскопа Leica DMLB и цифровой фотокамеры Leica DC 200 (Германия).

Морфометрия ядер и агрегатов осуществлялась с помощью собственной компьютерной программы Contour. В каждом препарате обсчитывалось по 150 ядер и 100 агрегатов тироцитов. Общий размер выборки составил 11850 ядер и 7500 агрегатов тироцитов. Расчет весовых коэффициентов  $k$  количественных параметров и диагностического индекса  $D$  осуществляли, как было описано ранее [Kirillov et al., 2001, 2003, 2013].

Качественный анализ и оценка частоты встречаемости 35 дифференциально-диагностических признаков цитогрaмм проводили по 30 полям зрения каждого цитологического препарата (общий размер выборки составил 600 полей зрения). В ходе клинических испытаний для каждого случая анализировали 12 полей зрения (480 полей зрения).  $D$  рассчитывали с учетом весового коэффициента  $k$  конкретного признака атипии [Kirillov et al., 2010].

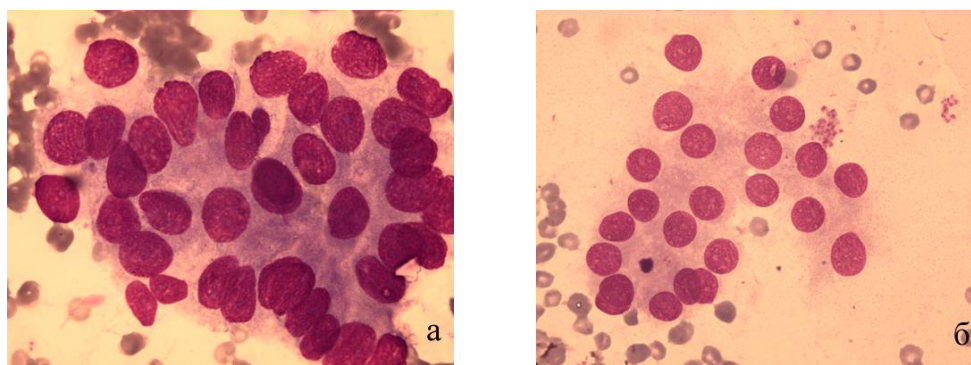
Достоверность результатов клинических испытаний экспертных систем подтверждена статистическими методами.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Экспертная система на базе совокупности количественных параметров ядер тироцитов

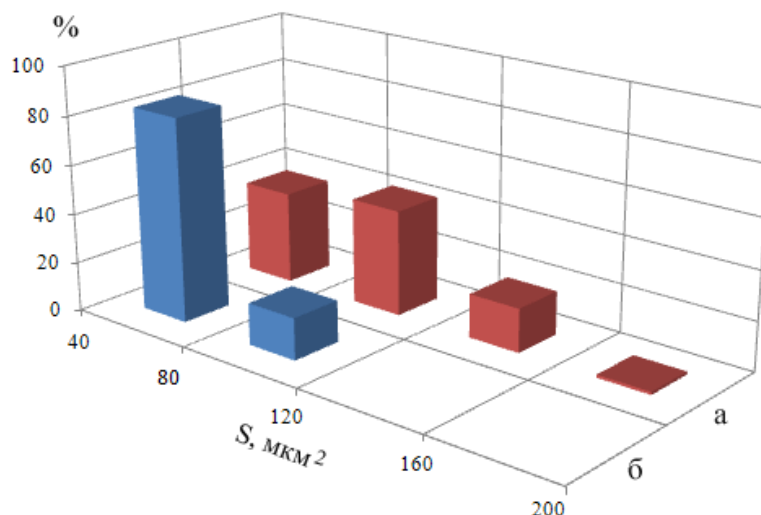
Изучение цитогрaмм показало, что по сравнению с клеточными элементами фолликулярной аденомы ядра клеток фолликулярного рака были более крупными по размеру (рисунок 1). Эти данные подтверждены результатами кариометрического анализа, который осуществлялся путем оценки дисперсии параметров, построения гистограмм площади ядер тироцитов и регрессионного анализа.

Расчет дисперсии площади ядер тироцитов показал, что данный показатель при фолликулярном раке колебался от 257,8 до 1221,4 мкм<sup>4</sup>, а при аденоме – от 71,0 до 243,8 мкм<sup>4</sup>.



**Рисунок 1 – Цитологический препарат щитовидной железы при фолликулярном раке (а) и фолликулярной аденоме (б) Окраска по Май-Грюнвальд–Гимза ( $\times 100$ )**

Построение гистограмм площади ядер тироцитов показало, что для фолликулярного рака отмечался куполообразный характер распределения, а для аденомы была характерна экспоненциальноподобная зависимость (рисунок 2). Отношение частот встречаемости ядер во 2-м и 1-м классах  $F_S/F_{S-1}$  при раке колебалось от 1,0 до 14,3, а при аденоме – от 0,0 до 0,9. Число классов  $N_S$  на гистограммах при раке варьировало от 3 до 5, а при аденоме – от 1 до 2.

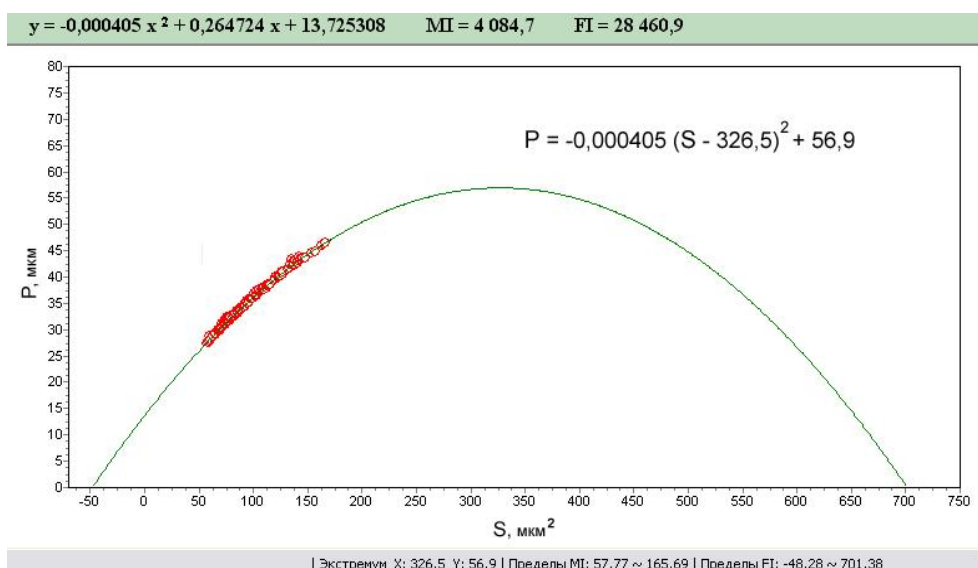


**Рисунок 2 – Типичный вид гистограммы площади ядер тироцитов (S) при фолликулярном раке (а) и фолликулярной аденоме (б)**

Регрессионный анализ проводили путем построения диаграммы рассеяния зависимости периметра ядер тироцитов от площади. Совокупность экспериментальных точек описывалась регрессионной зависимостью второго порядка, представляющей собой параболу (рисунок 3). Оценка количественных параметров параболы выявила, что индивидуальные значения квадратного коэффициента  $a$  для фолликулярного рака находились в интервале от  $-0,428 \times 10^{-3}$  до  $-0,221 \times 10^{-3}$ , а для аденомы – от  $-1,633 \times 10^{-3}$  до  $-0,374 \times 10^{-3}$ .



Диапазон колебаний линейного коэффициента  $b$  для рака составлял от 316,8 до 482,8, а для аденомы – от 140,0 до 350,5. Значения свободного члена  $c$  для рака колебались от 56,3 до 69,0, а для аденомы – от 39,0 до 59,9. Индивидуальные значения площади  $A_S$  под отрезком параболы при раке колебались в диапазоне от 3157,0 до 8163,5 усл. ед., а при аденоме – от 867,4 до 2617,1 усл. ед. Индивидуальные значения площади  $A_D$  под куполом параболы при раке находились в интервале от 27218,1 до 51339,1 усл. ед., а при аденоме – от 8031,5 до 31965,5 усл. ед.



**Рисунок 3 – Типичный вид регрессионной кривой второго порядка к скоплению экспериментальных точек на диаграмме рассеяния зависимости периметра от площади ядер тироцитов при фолликулярном раке**

В результате преобразования исходной базы данных были получены 8 количественных параметров ядер тироцитов: дисперсия площади  $s^2$ , числовые характеристики гистограмм распределения площади ядер  $F_S/F_{S-1}$  и  $N_S$ , коэффициенты  $a$ ,  $b$ ,  $c$  уравнения параболы, площади  $A_S$  и  $A_D$ .

После оценки интервалов колебаний значений параметров в группах сравнения определяли пороговые значения, по величине которых с учетом зоны неопределенности (области перекрытия либо разрыва диапазонов) можно было отнести случай к раку или аденоме. Проведенные расчеты показали, что к фолликулярному раку можно достоверно отнести случаи, для которых  $s^2 \geq 257,8$  мкм<sup>4</sup>,  $F_S/F_{S-1} > 1$ ,  $N_S \geq 3$ ,  $a > -0,374 \times 10^{-3}$ ,  $b > 350,5$ ,  $c > 59,9$ ,  $A_S \geq 3157,0$  усл. ед. и  $A_D > 31965,5$  усл. ед. К фолликулярной аденоме – случаи, когда  $s^2 \leq 243,8$  мкм<sup>4</sup>,  $F_S/F_{S-1} < 1$ ,  $N_S \leq 2$ ,  $a < -0,428 \times 10^{-3}$ ,  $b < 316,8$ ,  $c < 56,3$ ,  $A_S \leq 2617,1$  усл. ед. и  $A_D < 27218,1$  усл. ед. Эти пороговые значения количественных параметров ядер тироцитов были объединены в систему диагностических решающих критериев для рака и аденомы. Для оценки значи-

мости каждого из 8 параметров в диагностике фолликулярного рака были рассчитаны их точность  $A$ , чувствительность  $Sn$  и специфичность  $Sp$ . При этом значения параметров образцов рака и аденомы, отобранных для построения экспертной системы, сравнивали с пороговыми значениями параметров системы диагностических решающих критериев для рака. После этого для всех параметров рассчитывали весовые коэффициенты  $k$ , значения которых приведены в таблице 1. При создании экспертной системы вначале строили двумерную  $S$ -матрицу. Для этого в один столбец вводили пороговые значения количественных параметров системы диагностических решающих критериев для фолликулярного рака, а в другой – соответствующие им весовые коэффициенты параметров. Одномерная  $X$ -матрица предназначались для заполнения количественными параметрами исследуемого образца от пациента с неустановленным диагнозом. Дифференциальная диагностика характера тироидной опухоли фолликулярного строения с помощью экспертной системы осуществлялась по величине  $D$ , определяемого по сумме значений весовых коэффициентов параметров, попавших в заданный диапазон при сравнении элементов  $X$ -матрицы с соответствующими элементами  $S$ -матрицы. На рисунке 4 представлен принцип расчета  $D$  на примере пациента К. с гистологическим диагнозом «фолликулярный рак».

Таблица 1 – Весовые коэффициенты  $k$  количественных параметров ядер тироцитов

Параметр	Показатель информативности, %			$k$ , %
	$A$	$Sn$	$Sp$	
$s^2$ , мкм <sup>4</sup>	100,0	100,0	100,0	14,3
$F_S/F_{S-1}$	100,0	100,0	100,0	14,3
$N_S$	100,0	100,0	100,0	14,3
$a$	75,0	50,0	100,0	10,7
$b$	75,0	50,0	100,0	10,7
$c$	75,0	50,0	100,0	10,7
$A_S$ , усл. ед.	100,0	100,0	100,0	14,3
$A_D$ , усл. ед.	75,0	50,0	100,0	10,7

Для определения диапазона колебания  $D$  при раке и аденоме элементы  $X$ -матрицы поочередно заполнялись количественными параметрами образцов, отобранных для построения экспертной системы, и для каждого из этих образцов рассчитывали величину  $D$ . Так, для рака его значения колебались в интервале от 42,9 до 100,0%, а для аденомы – от 0,0 до 25,0%. Эти граничные значения  $D$  использовались в качестве критерия оценки злокачественного потенциала тироидной опухоли фолликулярного строения. Если при расчете  $D$  препарата от пациента с неустановленным характером фолликуляр-

ной опухоли, его величина попадала в диапазон 42,9–100,0%, то диагностировали рак. В случае попадания в диапазон 0,0–25,0% – аденому.

Количественный параметр ядер	S-матрица		X-матрица	D = 78,6%
	Весовой коэффициент $K_i, \%$	Пороговое значение параметра	Значение параметра исследуемого образца	
Дисперсия площади $s^2$	14,3	$\geq 257,8$	881,1	14,3
Отношение частот на гистограмме площади $F_S/F_{S-1}$	14,3	$\geq 1$	1,76	14,3
Число классов на гистограмме площади $N_S$	14,3	$\geq 3$	3	14,3
Коэффициент a	10,7	$> -0,374 \times 10^{-3}$	$-0,406 \times 10^{-3}$	0,0
Коэффициент b	10,7	$> 350,5$	339,4	0,0
Свободный член c	10,7	$> 59,9$	62,2	10,7
Площадь $A_S$	14,3	$\geq 3157,0$	5734,9	14,3
Площадь $A_0$	10,7	$> 31965,5$	32435,7	10,7

Рисунок 4 – Экспертная система на базе совокупности количественных параметров ядер

#### Экспертная система на базе совокупности количественных параметров агрегатов тироцитов

Изучение цитограмм показало, что агрегаты тироцитов при фолликулярном раке были крупнее, чем при фолликулярной аденоме (см. рисунок 1). Это было подтверждено данными морфометрического анализа. Так, расчет дисперсии площади, периметра и количества клеток в агрегате показал, что данные показатели при фолликулярном раке колебались в диапазонах от  $1,689 \times 10^6$  до  $11,803 \times 10^6$  мкм<sup>4</sup>, от  $4,338 \times 10^3$  до  $15,336 \times 10^3$  мкм<sup>2</sup> и от 31,2 до 559,8 соответственно, а при аденоме – от  $0,273 \times 10^6$  до  $0,800 \times 10^6$  мкм<sup>4</sup>, от  $0,896 \times 10^3$  до  $3,338 \times 10^3$  мкм<sup>2</sup> и от 5,7 до 47,6.

Построение гистограмм распределения агрегатов тироцитов по площади и периметру выявило, что при раке наблюдалось куполообразное распределение, а при аденоме оно носило экспоненциальный характер. Отношение частот встречаемости во втором и первом классах на гистограммах площади  $F_S/F_{S-1}$  и периметра  $F_P/F_{P-1}$  при раке находилось в интервале 1,0–10,1 и 1,35–2,63 соответственно, а при аденоме – в диапазоне 0,36–0,84 и 0,17–0,91 соответственно. Число классов  $N_S$  на гистограммах площади и число классов  $N_P$  на гистограммах периметра при раке варьировало в интервале 17–42 и 5–8 соответственно, а при аденоме – в диапазоне 5–13 и 3–5 соответственно. На гистограммах количества клеток в агрегатах в группах сравнения отмеча-

лось экспоненциальноподобное распределение. Однако при раке отношение частот встречаемости во втором классе к первому  $F_n/F_{n-1}$  составило от 0,08 до 0,46, а при аденоме – от 0,00 до 0,17.

Построение регрессионной кривой второго порядка (параболы) к скоплению экспериментальных точек на диаграммах рассеяния зависимости периметра от площади агрегатов показало, что при раке значения коэффициента  $a$  составляли от  $-0,6 \times 10^{-5}$  до  $-0,2 \times 10^{-5}$ , коэффициента  $b$  – от 7628,5 до 17468,7, свободного члена  $c$  – от 330,4 до 622,8; площади  $A_S$  – от  $1,4 \times 10^6$  до  $5,7 \times 10^6$  усл. ед. и площади  $A_D$  – от  $3,7 \times 10^6$  до  $15,3 \times 10^6$  усл. ед. При аденоме значения  $a$  колебались от  $-2,2 \times 10^{-5}$  до  $-0,7 \times 10^{-5}$ ,  $b$  – от 2867,2 до 5780,2,  $c$  – от 214,1 до 302,8,  $A_S$  – от  $0,2 \times 10^6$  до  $0,9 \times 10^6$  усл. ед. и  $A_D$  – от  $0,9 \times 10^6$  до  $2,5 \times 10^6$  усл. ед.

Для всех 13 количественных параметров агрегатов тироцитов были определены пороговые значения в группах сравнения с учетом интервалов колебания их величин и зон неопределенности. К раку можно было отнести случаи, у которых значения  $s_s^2 \geq 1,689 \times 10^6$  мкм<sup>4</sup>,  $s_p^2 \geq 4,338 \times 10^3$  мкм<sup>2</sup>,  $s_n^2 > 47,6$ ,  $F_S/F_{S-1} \geq 1$ ,  $N_S \geq 17$ ,  $F_P/F_{P-1} > 1$ ,  $N_P > 5$ ,  $F_n/F_{n-1} > 0,17$ ,  $a \geq -0,6 \times 10^{-5}$ ,  $b \geq 7628,5$ ,  $c \geq 330,4$ ,  $A_S \geq 1,4 \times 10^6$  усл. ед. и  $A_D \geq 3,7 \times 10^6$  усл. ед. К аденоме – случаи с  $s_s^2 \leq 0,800 \times 10^6$  мкм<sup>4</sup>,  $s_p^2 \leq 3,338 \times 10^3$  мкм<sup>2</sup>,  $s_n^2 < 31,2$ ,  $F_S/F_{S-1} < 1$ ,  $N_S \leq 13$ ,  $F_P/F_{P-1} < 1$ ,  $N_P < 5$ ,  $F_n/F_{n-1} < 0,08$ ,  $a \leq -0,7 \times 10^{-5}$ ,  $b \leq 5780,2$ ,  $c \leq 302,8$ ,  $A_S \leq 0,9 \times 10^6$  усл. ед. и  $A_D \leq 2,5 \times 10^6$  усл. ед. Совокупность пороговых значений этих 13 количественных параметров агрегатов тироцитов составила систему диагностических решающих критериев для фолликулярного рака и аденомы щитовидной железы. Для каждого из параметров агрегатов были найдены  $A$ ,  $Sn$  и  $Sp$ , а также рассчитаны их весовые коэффициенты  $k$  (таблица 2).

Таблица 2 – Весовые коэффициенты  $k$  количественных параметров агрегатов тироцитов

Параметр	Показатель информативности, %			$k$ , %
	$A$	$Sn$	$Sp$	
$s_s^2$ , мкм <sup>4</sup>	100,0	100,0	100,0	8,2
$s_p^2$ , мкм <sup>2</sup>	100,0	100,0	100,0	8,2
$s_n^2$	90,0	80,0	100,0	7,5
$F_S/F_{S-1}$	90,0	80,0	100,0	7,5
$N_S$	100,0	100,0	100,0	8,2
$F_P/F_{P-1}$	85,0	90,0	80,0	7,0
$N_P$	80,0	90,0	70,0	6,6
$a$	100,0	100,0	100,0	8,2
$b$	100,0	100,0	100,0	8,2
$c$	100,0	100,0	100,0	8,2
$A_S$	100,0	100,0	100,0	8,2
$A_D$	100,0	100,0	100,0	8,2
$F_n/F_{n-1}$	70,0	80,0	60,0	5,8

Пороговые значения 13 количественных параметров агрегатов тироцитов для рака и их весовые коэффициенты составили двумерную S-матрицу. В совокупности с одномерной исследовательской X-матрицей они образовали экспертную систему для дифференциальной диагностики тироидной опухоли фолликулярного строения на базе совокупности количественных параметров агрегатов тироцитов. Окончательную дифференциацию фолликулярного рака от аденомы с помощью экспертной системы осуществляли по величине диагностического индекса D. Величина D при фолликулярном раке колебалась в интервале от 53,5 до 100,0%, а при фолликулярной аденоме – в диапазоне от 0,0 до 32,1%. Данные значения D являлись граничными величинами для дифференциации фолликулярного рака и аденомы. Если при расчете D препарата от пациента с неустановленным характером опухоли фолликулярного строения, его величина попадала в диапазон 53,5–100,0%, то диагностировали рак. В случае попадания в диапазон 0,0–32,1% – аденому.

#### **Экспертная система на базе совокупности дифференциально-диагностических признаков цитогрaмм**

Выделено 35 качественных признаков цитогрaмм при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме, которые были систематизированы по группам и подгруппам. Характеристикой каждой формы патологии являлось либо наличие структур с определенным качественным признаком, либо их отсутствие, что было представлено в виде дихотомического ответа «да» или «нет». При этом каждая форма описывалась индивидуальным набором ответов да/нет. Так, для фолликулярного рака соотношение этих ответов составило 17/18, а для фолликулярной аденомы – 14/21. Следует отметить, что в группах сравнения 24 ответа из 35 совпадали (70%), из них 10 ответов «да» и 14 – «нет».

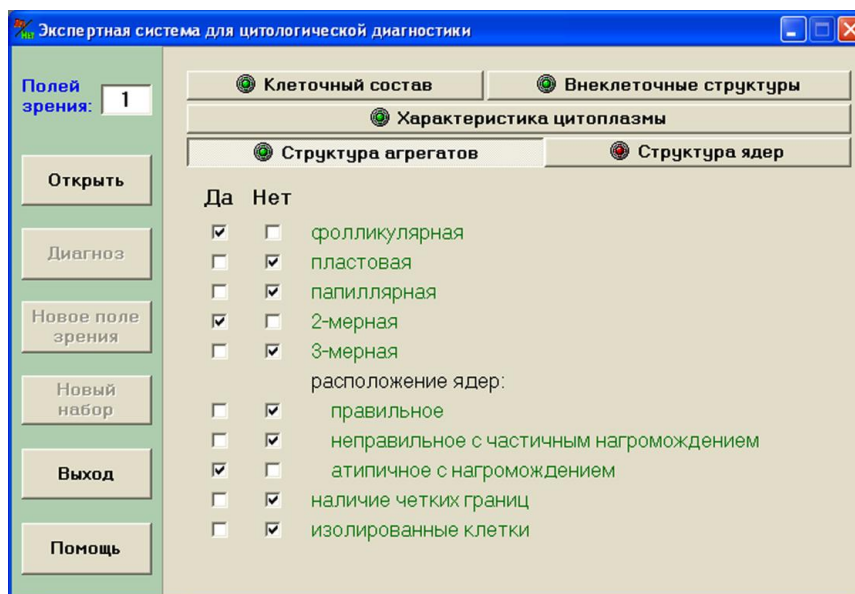
Фолликулярный рак характеризовался следующим набором признаков цитогрaмм и соответствующих им ответов да/нет. Клеточный состав: лимфоциты, пролимфоциты, лимфобласты – нет (ответ «да» – в случае наличия в поле зрения микроскопа более 150 лимфоидных клеток); многоядерные гигантские клетки – нет; клетки Гюртля – нет; макрофаги – нет; плазматические клетки – нет. Структура ядер: округлая форма – да; неправильная форма – да; ровный контур – да; неправильный извилистый контур – да; равномерный грубозернистый хроматин – да; равномерный мелкозернистый хроматин – да; неравномерный грубоглыбчатый хроматин – нет; гиперхромность – да; инклюзии – нет; борозды – нет; атипичные ядрышки – да. Структура агрегатов: фолликулярная – да; пластовая – да; папиллярная – нет; двумерная – да; трехмерная – да; правильное расположение ядер – нет; неправильное расположение ядер с частичным нагромождением – да; атипичное расположение ядер с нагромождением – да; наличие четких границ – нет; большое количе-

ство изолированных клеток, образующих солидные поля – да. Характеристика цитоплазмы: базофильная окраска – да; пеннистая вакуолизация – нет; септированная вакуолизация – нет; периферическая вакуолизация – нет. Внеклеточные структуры: диффузный коллоид – нет; несвязанный агрегированный коллоид – нет; частично связанный агрегированный коллоид – нет; связанный агрегированный коллоид – да; псаммомные тельца – нет. Для фолликулярной аденомы была характерна следующая картина. Клеточный состав: лимфоциты, пролимфоциты, лимфобласты – нет; многоядерные гигантские клетки – нет; клетки Гюртля – нет; макрофаги – нет; плазматические клетки – нет. Структура ядер: округлая форма – да; неправильная форма – нет; ровный контур – да; неправильный извилистый контур – нет; равномерный грубозернистый хроматин – нет; равномерный мелкозернистый хроматин – да; неравномерный грубоглыбчатый хроматин – нет; гиперхромность – нет; инклюзии – нет; борозды – нет; атипичные ядрышки – нет. Структура агрегатов: фолликулярная – да; пластовая – да; папиллярная – нет; двумерная – да; трехмерная – да; правильное расположение ядер – да; неправильное расположение ядер с частичным нагромождением – да; атипичное расположение ядер с нагромождением – нет; наличие четких границ – нет; большое количество изолированных клеток, образующих солидные поля – нет. Характеристика цитоплазмы: базофильная окраска – да; пеннистая вакуолизация – нет; септированная вакуолизация – нет; периферическая вакуолизация – нет. Внеклеточные структуры: диффузный коллоид – да; несвязанный агрегированный коллоид – да; частично связанный агрегированный коллоид – да; связанный агрегированный коллоид – да; псаммомные тельца – нет.

Индивидуальная частота встречаемости дифференциально-диагностического признака находилась путем подсчета числа полей зрения, в которых наблюдались клеточные структуры с данным признаком. Средняя частота встречаемости структур с характерными качественными признаками, рассчитанная по 10 пациентам для каждой нозологической формы, при злокачественной и доброкачественной патологии значительно различалась. После расчета средних частот встречаемости всех 35 признаков для фолликулярного рака и фолликулярной аденомы определяли весовой коэффициент  $k$  каждого признака [Kirillov et al., 2010]. Для каждой патологии сумма весовых коэффициентов всех 35 признаков равнялась 100%.

Экспертная система состояла из исследовательской X-матрицы и двух стандартных S-матриц. Одномерная X-матрица содержала ячейки, предназначенные для заполнения дихотомическими ответами «да» или «нет» при исследовании цитологического препарата с неустановленным диагнозом (рисунок 5). Ответы свидетельствовали о наличии либо отсутствии в поле зрения микроскопа структур с характерными признаками цитограмм. Дву-

мерные S-матрицы содержали стандартные наборы ответов «да» и «нет», характеризующие фолликулярный рак и аденому, а также весовые коэффициенты, соответствующие качественным параметрам для этих патологий.



**Рисунок 5 – Диалоговая панель «Структура агрегатов» X-матрицы экспертной системы**

Постановку диагноза осуществляли рядом последовательных этапов. При исследовании цитологического препарата под световым микроскопом с объективом  $\times 10$  находили информативное поле зрения (участок препарата, содержащий как минимум одно скопление тироцитов). Идентификацию качественных признаков проводили с объективом  $\times 100$ . При исследовании образца с неустановленным диагнозом заполнялась X-матрица экспертной системы, представленная в программе пятью диалоговыми панелями. Затем программа сравнивала полученную X-матрицу поочередно с двумя эталонными S-матрицами и фиксировала совпадение ответов «да» либо «нет» в соответствующих элементах этих матриц. Постановка диагноза проводилась в количественной форме по величине D, которая автоматически рассчитывалась с учетом весовых коэффициентов качественных признаков для каждого заболевания и совпадения ответов в X-матрице с эталонными ответами S-матрицы. При этом для каждой патологии находилось свое значение D (рисунок 6).

Окончательная величина D представляла собой среднеарифметическое значение этого показателя, рассчитанное по 12 полям зрения исследуемого образца. Диагноз верифицировали по патологии, имеющей наибольшее значение D и занимающей первое место в списке нозологических форм. Первое место в списке патологий сохранялось в течение анализа всех 12 полей зрения. При этом разница между значениями данного показателя для фоллику-

лярного рака и аденомы оставалась практически неизменной. В ходе исследования было выявлено, что диагноз, установленный с помощью экспертной системы, совпадал с гистологическим заключением во всех случаях.

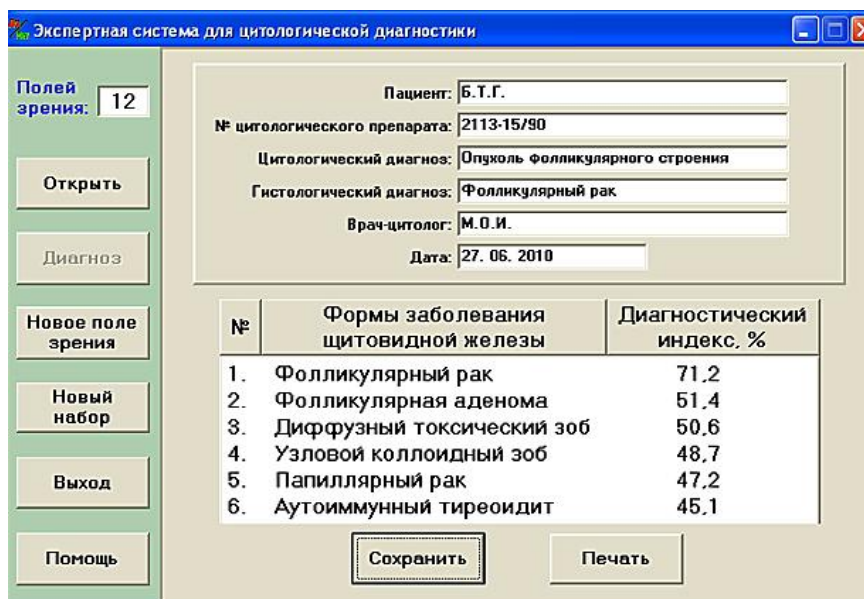


Рисунок 6 – Окно «Диагноз» экспертной системы

### Клинические испытания

Для клинических испытаний было отобрано 49 препаратов, не задействованных в построении экспертных систем (21 рак и 28 аденом). Для дополнительной оценки эффективности постановки диагноза с помощью экспертных систем была набрана проспективная экзаменационная группа из 10 пациентов (4 рака и 6 аденом). При ретроспективном исследовании чувствительность, специфичность и точность диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы равнялись: 95,2, 100,0 и 98,0% соответственно для экспертной системы на базе совокупности количественных параметров ядер тироцитов; 95,0, 100,0 и 97,8% для экспертной системы на базе совокупности количественных параметров агрегатов тироцитов; 95,5, 100,0 и 97,5% для экспертной системы на базе совокупности качественных признаков цитограмм. Проспективное тестирование выявило, что при одновременном использовании всех трех экспертных систем чувствительность, специфичность и точность диагностики составили 100,0%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Создана экспертная система на базе совокупности 8 количественных параметров ядер тироцитов, отражающих закономерности их патологиче-



ских изменений при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме. Основу экспертной системы составляют найденные в группах сравнения пороговые значения параметров и рассчитанные для них весовые коэффициенты, что позволяет осуществлять диагностику заболеваний в количественной форме. Эффективность экспертной системы в диагностике злокачественного характера опухоли щитовидной железы фолликулярного строения составляет 98,0% ( $p \leq 0,05$ ) [1, 6, 7, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23].

2. Разработана экспертная система на базе совокупности 13 количественных параметров агрегатов тироцитов, отражающих закономерности патологических изменений степени агрегированности клеток при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме. Постановка диагноза с помощью экспертной системы проводится по величине диагностического индекса, что обеспечивается за счет рассчитанных для параметров пороговых значений и весовых коэффициентов. Эффективность экспертной системы в оценке злокачественного потенциала фолликулярной опухоли щитовидной железы равняется 97,8% ( $p \leq 0,05$ ) [4, 6, 7, 13, 15, 16].

3. В основе усовершенствованной экспертной системы на базе совокупности 35 качественных признаков цитогрaмм лежат стандартные S-матрицы, характеризующие фолликулярный рак и аденому щитовидной железы набором дихотомических ответов «да» и «нет» о наличии в полях зрения микроскопа этих признаков. Результатом трансформации дифференциально-диагностических признаков цитогрaмм в количественную форму являются рассчитанные по их частоте встречаемости весовые коэффициенты, что делает возможным проводить дифференциальную диагностику фолликулярного рака и фолликулярной аденомы в автоматизированном режиме по величине диагностического индекса. Эффективность экспертной системы, работающей по принципу вопрос-ответ, в определении злокачественной природы опухоли щитовидной железы фолликулярного строения составляет 97,5% ( $p \leq 0,05$ ) [2, 3, 5, 8, 11, 12, 14, 17, 18, 24].

4. Использование экспертных систем позволяет дифференцировать опухоли щитовидной железы фолликулярного строения, в отличие от стандартного цитологического метода. Ретроспективное исследование показало, что при применении экспертной системы на базе совокупности количественных параметров ядер тироцитов чувствительность, специфичность и точность диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы составляет 95,2, 100,0 и 98,0% соответственно ( $p \leq 0,05$ ); при использовании экспертной системы на базе совокупности количественных параметров агрегатов тироцитов – 95,0 100,0 и 97,8% ( $p \leq 0,05$ ); в случае экспертной системы на базе совокупности качественных признаков цитогрaмм – 95,5, 100,0 и 97,5% ( $p \leq 0,05$ ). Проспективное тестирование выявило, что при симультан-

ном использовании трех экспертных систем чувствительность, специфичность и точность диагностики равняется 100,0% ( $p \leq 0,05$ ) [3, 5, 6, 7].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Результаты исследования позволили разработать эффективный метод дифференциальной диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы на дооперационном этапе.

1. Дифференциация фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы с помощью экспертной системы на базе совокупности количественных параметров ядер тироцитов основана на анализе 8 кариометрических показателей тироцитов с последующей верификацией диагноза в количественной форме [20–24].

2. Диагностика фолликулярной опухоли щитовидной железы с помощью экспертной системы на основе количественных параметров агрегатов тироцитов базируется на оценке размеров и формы клеточных скоплений, описываемых совокупностью 13 количественных показателей. Верификация диагноза осуществляется по величине диагностического индекса.

3. Дифференциальная диагностика фолликулярного рака и аденомы с помощью экспертной системы на базе совокупности дифференциально-диагностических признаков цитогрaмм базируется на преобразовании 35 качественных признаков в количественную форму с последующей автоматизированной постановкой диагноза [19].

4. В затруднительных случаях для дифференциации тироидной опухоли фолликулярного строения целесообразно использовать комплексный подход, основанный на симультанном применении всех трех экспертных систем.

Практические рекомендации по работе с экспертными системами для дифференциальной диагностики фолликулярного рака и аденомы подробно изложены в инструкции по применению «Дифференциальная диагностика фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы с помощью экспертных систем», утвержденной МЗ [19]. Инструкция по применению и программное обеспечение экспертных систем внедрены в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека». Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре патологической анатомии в УО «ГГМУ». Применение на практике результатов диссертационной работы подтверждается двумя актами о практическом использовании, представленными в Приложении.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1. Кириллов, В.А. Кариометрия в оценке злокачественного потенциала опухоли щитовидной железы фолликулярного строения / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова, М.В. Фридман, Е.П. Демидчик // Докл. НАН Беларуси. – 2010. – Т. 54, № 2. – С. 108–113.

2. Кириллов, В.А. Диагностика фолликулярного рака и фолликулярной аденомы с помощью экспертной системы, построенной на базе совокупности качественных признаков атипии клеток / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова // Онкологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 87–94.

3. Гладышев, А.О. Экспертная система атипии клеток в диагностике заболеваний щитовидной железы / А.О. Гладышев, О.А. Емельянова, В.А. Кириллов // Здоровоохранение. – 2011. – № 4. – С. 56–60.

4. Кириллов, В.А. Степень агрегированности тиреоцитов как критерий злокачественной природы опухоли фолликулярного строения / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова, М.В. Фридман // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 3. – С. 29–34.

5. Kirillov, V. Differential diagnosis of follicular cancer and follicular adenoma using of an expert system based on a set of qualitative signs of cell atypia / V. Kirillov, O. Emeliyanova // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 253–264.

6. Емельянова, О.А. Классификация тиреоидной опухоли фолликулярного строения с помощью морфометрии / О.А. Емельянова, В.А. Кириллов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – № 1. – С. 18–24.

7. Kirillov, V. Differential diagnosis of follicular tumor by expert systems based on a set of quantitative features of thyrocyte nuclei and aggregates / V. Kirillov, O. Emeliyanova // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2012. – V. 34, № 2. – P. 86–95.

### Статьи в сборниках научных трудов

8. Емельянова, О.А. Верификация злокачественной природы тиреоидной опухоли фолликулярного строения / О.А. Емельянова, В.А. Кириллов // БГМУ : 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. Вып. 2 / Бел. Гос. мед. ун-т; редкол. : А.В. Сикорский [и др.]. – Минск : ГУ РНМБ, 2012. – С. 86–88.

### **Материалы конференций, съездов, тезисы докладов**

9. Kirillov, V. Diagnosis of malignant and benign nature of thyroid follicular tumors by karyometry / V. Kirillov, O. Emeliyanova, M. Fridman, E. Demidchik // Acta Cytologica. – 2010, Vol. 54, № 3. Suppl. – P. 444.

10. Емельянова, О.А. Дифференциальная диагностика фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы методом кариометрии / О.А. Емельянова, М.В. Фридман, В.А. Кириллов // Сахаровские чтения 2010 года: экологические проблемы XXI века : материалы 10-й междунар. науч. конф., Минск, 20–21 мая 2010 г. / Межд. гос. экол. ун-т им. А.Д. Сахарова ; редкол.: С.П. Кундас [и др.]. – Минск, 2010. – С. 106.

11. Кириллов, В.А. Цитологическая диагностика тиреоидной опухоли фолликулярной архитектоники с помощью экспертной системы / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова, М.В. Фридман, Е.П. Демидчик // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы научно-практ. конф., Душанбе, 1–4 окт. 2010 г. / ГУ «Онкологический научный центр» МЗ Таджикистана ; редкол.: Д. Зикирходжаев [и др.] – Душанбе, 2010. – С. 55.

12. Кириллов, В.А. Дифференциальная диагностика тиреоидной опухоли фолликулярного строения с помощью экспертной системы, работающей по принципу вопрос-ответ / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12–13 апр. 2011 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ; редкол.: А.В. Рожко [и др.] – Гомель, 2011. – С. 19–20.

13. Кириллов, В.А. Дифференциация фолликулярного рака и фолликулярной аденомы с помощью морфометрии агрегатов тироцитов / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр., Минск, 27 окт. 2011 г. / УО «БГМУ» ; редкол.: А.В. Сикорский. – Минск, 2011. – Т. II. – С. 44.

14. Гладышев, А.О. Экспертная система для цитологической диагностики тиреоидного рака / А.О. Гладышев, О.А. Емельянова, В.А. Кириллов // Онкологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 107.

15. О.А. Емельянова. Морфометрия в классификации опухоли щитовидной железы фолликулярного строения / О.А. Емельянова, В.А. Кириллов // Чернобыльские чтения-2012 : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 19–20 апреля 2012 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ; под ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2012. – С. 148–151.

16. Kirillov, V. Classification of follicular cancer and adenoma by morphometry of thyrocyte aggregates / V. Kirillov, O. Emeliyanova // Cytopathology. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 132–133.

17. О.А. Емельянова. Оценка злокачественного потенциала фолликулярной опухоли щитовидной железы / О.А. Емельянова, В.А. Кириллов //

Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 31 января 2013 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ; под ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2013. – С. 21–22.

18. Kirillov, V. Classification of thyroid follicular tumor by expert system / V. Kirillov, O. Emeliyanova // Acta Cytologica. – 2013. – Vol. 57, № 6. Suppl. 1 – P. 133–134.

### **Инструкции по применению**

19. Дифференциальная диагностика фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы с помощью экспертных систем : инструкция по применению : утв. 30. 09.2011г. № 152-1110 / В.А. Кириллов, О.А. Емельянова ; УО БГМУ. – Минск, 2011. – 10 с.

### **Патенты на изобретения**

20. Способ дифференциальной диагностики опухоли фолликулярного строения щитовидной железы : пат. 15692 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/02, G 01N 33/48 / В. А. Кириллов, О. А. Емельянова ; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20100245 ; заявлено 19.02.2010 ; опубл. 30.04.2012 // Афицыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 2. – С. 63.

21. Способ дифференциальной диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы : пат. 15693 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/02, G 01N 33/48 / В. А. Кириллов, О. А. Емельянова ; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20100353 ; заявлено 19.03. 2010 ; опубл. 30.04.2012 // Афицыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 2. – С. 63–64.

22. Способ дифференциальной цитологической диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы : пат. 16582 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/00, G 01N 33/48 / В. А. Кириллов, О. А. Емельянова ; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20100244 ; заявлено 19.02.2010 ; опубл. 30.12.2012 // Афицыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 6. – С. 65.

23. Способ диагностики природы опухоли щитовидной железы фолликулярного строения : пат. 16585 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/02, G 01N 33/48 / О. А. Емельянова, В. А. Кириллов ; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20100245 ; заявлено 19.02.2010 ; опубл. 30.04.2012 // Афицыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 6. – С. 65.

24. Способ дифференциальной диагностики тиреоидной опухоли фолликулярной архитектоники : пат. 16805 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/00,

G 01N 33/48 / В. А. Кириллов, О. А. Емельянова ; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20101298 ; заявлено 03.09.2010 ; опубл. 28.02.2013 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2013. – № 1. – С. 117–118.

## РЭЗІЮМЭ

Емяльянава Вольга Андрэеўна

### Дыферэнцыяльная дыягностыка фалікулярнай пухліны шчытападобнай залозы на аснове экспертных сістэм

**Ключавыя словы:** шчытападобная залоза, фалікулярная пухліна, светлавая мікраскапія, марфаметрыя, колькасныя і якасныя параметры, вагавы каэфіцыент, экспертная сістэма, дыягностыка.

**Мэта даследавання:** стварэнне метаду дыферэнцыяльнай цыталагічнай дыягностыкі фалікулярнага раку і фалікулярнай адэномы шчытападобнай залозы на дааперацыйным этапе з дапамогай экспертных сістэм.

**Аб'екты і метады даследавання:** цыталагічныя прэпараты шчытападобнай залозы з гісталагічным дыягназам «фалікулярны рак» і «фалікулярная адэнома» вывучаліся з дапамогай камп'ютарнага аналізатара каляровых выяў (Leica, Germany).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню створаны дзве экспертныя сістэмы для дыферэнцыяцыі фалікулярнага раку і фалікулярнай адэномы. У іх аснову лягла сукупнасць парогавых значэнняў колькасных параметраў ядраў і агрэгатаў тырацытаў у групам параўнання і іх вагавыя каэфіцыенты пры раку, якія склалі эталонныя S-матрыцы. Экспертныя сістэмы таксама ўключалі ў сябе X-матрыцу, прызначаную для запаўнення параметрамі доследнага ўзору. Верыфікацыя дыягназу ажыццяўлялася па велічыні дыягнастычнага індэкса D, які вызначаўся па суме значэнняў вагавых каэфіцыентаў параметраў, што трапілі ў зададзены дыяпазон пры параўнанні элементаў X-матрыцы з адпаведнымі элементамі S-матрыцы. Удасканалена экспертная сістэма на базе сукупнасці якасных прызнакаў цытаграм, якая змяшчае дзве S-матрыцы і X-матрыцу. S-матрыцы стандартным наборам 35 адказаў так/не аб наяўнасці ў палях гледжання мікраскопа якасных прыкмет характарызавалі рак і адэному і ўтрымлівалі вагавыя каэфіцыенты гэтых прыкмет пры даных захворваннях. X-матрыца прызначалася для запаўнення адказамі так/не пры даследаванні прэпарата з неўстаноўленым дыягназам. Пры параўнанні адказаў у S- і X-матрыцы разлічваліся дыягнастычны індэкс D шляхам складання вагавых каэфіцыентаў прыкмет, у якіх супалі адказы ў адпаведных ячэйках матрыц. Дыягназам з'яўлялася захворванне, якое мела найбольшае значэнне D. Клінічныя выпрабаванні экспертных сістэм паказалі іх высокую эфектыўнасць у дыферэнцыяльнай дыягностыцы тыроідных пухлін фалікулярнай будовы.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** матэрыялы дысертацыі ляглі ў аснову інструкцыі па прымяненні і былі ўкаранёныя ў РНПЦ РМ і ЭЧ і ГГМУ.

**Галіна прымянення:** анкалогія, клінічная дыягностыка.

## РЕЗЮМЕ

Емельянова Ольга Андреевна

### Дифференциальная диагностика фолликулярной опухоли щитовидной железы на основе экспертных систем

**Ключевые слова:** щитовидная железа, фолликулярная опухоль, световая микроскопия, морфометрия, количественные и качественные параметры, весовой коэффициент, экспертная система, диагностика.

**Цель исследования:** создание метода дифференциальной цитологической диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы щитовидной железы на дооперационном этапе с помощью экспертных систем.

**Объекты и методы исследования:** цитологические препараты щитовидной железы с гистологическим диагнозом «фолликулярный рак» и «фолликулярная аденома» изучались с помощью компьютерного анализатора цветных изображений (Leica, Germany).

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые созданы две экспертные системы для дифференциации фолликулярного рака и фолликулярной аденомы. В их основу легла совокупность пороговых значений количественных параметров ядер и агрегатов тироцитов в группах сравнения и их весовые коэффициенты при раке, составившие эталонные S-матрицы. Экспертные системы также включали в себя X-матрицу, предназначенную для заполнения параметрами исследуемого образца. Верификация диагноза осуществлялась по величине диагностического индекса D, который определялся по сумме значений весовых коэффициентов параметров, попавших в заданный диапазон при сравнении элементов X-матрицы с соответствующими элементами S-матрицы. Усовершенствована экспертная система на базе совокупности качественных признаков цитограмм, содержащая две S-матрицы и X-матрицу. S-матрицы стандартным набором 35 ответов да/нет о наличии в полях зрения микроскопа качественных признаков характеризовали рак и аденому и содержали весовые коэффициенты этих признаков при данных заболеваниях. X-матрица предназначалась для заполнения ответами да/нет при исследовании препарата с неустановленным диагнозом. При сравнении ответов в S- и X-матрице рассчитывался диагностический индекс D путем сложения весовых коэффициентов признаков, у которых совпали ответы в соответствующих ячейках матриц. Диагнозом являлось заболевание, имеющее наибольшее значение D. Клинические испытания экспертных систем показали их высокую эффективность в дифференциальной диагностике тироидных опухолей фолликулярного строения.

**Рекомендации по использованию:** материалы диссертации легли в основу инструкции по применению и были внедрены в РНПЦ РМ и ЭЧ и ГГМУ.

**Область применения:** онкология, клиническая диагностика.



## SUMMARY

**Emeliyanova Olga**

### **Differential diagnosis of thyroid follicular tumor by expert systems**

**Keywords:** thyroid, follicular neoplasm, light microscopy, morphometry, quantitative and qualitative parameters, weighted coefficient, expert system, diagnosis.

**Objective:** to provide a method for differential cytologic diagnosis of follicular cancer and follicular adenoma of the thyroid gland in the preoperative stage using expert systems.

**Objects and methods of study:** cytological preparations of the thyroid gland with histological diagnosis of «follicular cancer» and «follicular adenoma» were studied with the help of computer analyzer of color images (Leica, Germany).

**Results and novelty.** First developed two expert systems for the differentiation of follicular cancer and follicular adenoma. They are based on a set of threshold values of quantitative parameters of thyrocyte nuclei and aggregates characterizing cancer in the comparison groups and their weighting coefficients for cancer, forming standard S-matrix. The expert system also included the X-matrix designed for filling it with quantitative features of the studied object. Verification of the diagnosis carried out by the value of diagnostic index of D, determined by the sum of values of weighting coefficients features falling within the given range when comparing X-matrix elements with the corresponding S-matrix elements. The expert system based on a set of qualitative features of cytograms was improved containing two S-matrix and X-matrix. S-matrices characterized the and adenoma by the standard set of 35 «yes» and «no» answers about the presence of qualitative signs in the fields of view of the microscope and contained weighting coefficients of these signs in this diseases. X-matrix was designed for a filling with the alternative answers «yes» or «no» while studying a preparation with an unverified diagnosis. Diagnostic index was calculated by summing weighting coefficients of signs that had coincided answers in the corresponding elements of S-and X-matrix D. Was diagnosed with the disease, which has the largest value D. Clinical trials of expert systems have shown their high efficiency in the differential diagnosis of thyroid follicular tumors.

**Recommendations for use:** the dissertation materials made the basis of the instructions for use and were introduced to the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology and to the Gomel State Medical University.

**Field of application:** oncology, clinical diagnosis.

Подписано в печать 19.03.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,36. Тираж 60 экз. Заказ 151.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.