

УДК 616.37-002-006.66-076

В. А. КИРИЛЛОВ<sup>1</sup>, К. А. ЛУГОВЕЦ<sup>2</sup>, О. А. ЕРОХИНА<sup>3</sup>, Л. Б. КЛЮКИНА<sup>3</sup>

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ**

(Представлено членом-корреспондентом И. В. Залуцким)

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
kirillov@bsmu.by

<sup>2</sup>Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова  
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь  
Lug92@mail.ru

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н. Н. Александрова,  
Минск, Беларусь  
eoxanadoc@rambler.ru

Методом кариометрии выявлены количественные закономерности патологических изменений ядер клеток протокового эпителия поджелудочной железы при аденокарциноме и хроническом панкреатите. Разработана экспертная система для дифференциальной диагностики этих заболеваний, в основе которой лежит совокупность граничных значений количественных параметров ядер в группах сравнения и их весовые коэффициенты. Показана 100 %-ная эффективность экспертной системы в дооперационной диагностике аденокарциномы и хронического панкреатита и ее существенный вклад в уточнение диагноза в случаях цитологического заключения «подозрение на рак».

*Ключевые слова:* аденокарцинома, хронический панкреатит, кариометрия, экспертная система, диагностика.

V. A. KIRILLOV<sup>1</sup>, K. A. LUHAVETS<sup>2</sup>, O. A. EROKHINA<sup>3</sup>, L. B. KLIUKINA<sup>3</sup>

**ENHANCEMENT OF THE EFFICIENCY OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF CHRONIC PANCREATITIS  
AND PANCREATIC ADENOCARCINOMA BY AN EXPERT SYSTEM**

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus  
kirillov@bsmu.by

<sup>2</sup>International State Environmental Institute named A. D. Sakharov by Belarusian State University, Minsk, Belarus  
Lug92@mail.ru

<sup>3</sup>N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus  
eoxanadoc@rambler.ru

Using the karyometry method, quantitative regularities of pathological changes in nuclei of cells of ductal epithelium of pancreas in adenocarcinoma and chronic pancreatitis were revealed. The expert system for diagnosis of these diseases on the basis of a set of threshold values of quantitative parameters of nuclei in the comparison groups and their weight coefficients has been created. The efficiency of the expert system in the preoperative diagnosis of adenocarcinoma and chronic pancreatitis was 100 % and its substantial contribution to the clarification of the diagnosis in the cases with the cytologic conclusion as «suspicion of cancer» was estimated.

*Keywords:* adenocarcinoma, chronic pancreatitis, karyometry, expert system, diagnosis.

**Введение.** Одним из основных методов диагностики характера очаговых поражений поджелудочной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием мазка аспирата. Сложности дифференциальной цитологической диагностики хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы обусловлены совпадением основных дифференциально-диагностических признаков атипичности в клеточных элементах, их неявной выраженностью и разной частотой встречаемости в цитограммах [1–3]. Все это крайне затрудняет аналитическую оценку врача-цитолога при постановке диагноза на дооперацион-

ном этапе. Точность тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике злокачественного характера очаговых поражений поджелудочной железы составляет чуть более 70 % [2; 4; 5]. Дооперационная диагностика важна для определения адекватного объема оперативного вмешательства. Так, в случае рака делают радикальную операцию – панкреатодуоденальную резекцию в различных модификациях [4; 5]. При хроническом панкреатите в основном проводят лекарственную терапию, а в редких случаях выполняют паллиативные операции для улучшения качества жизни пациента и направленные, прежде всего, на устранение болевого синдрома [6]. Одним из подходов к решению проблемы оценки характера опухолевого поражения поджелудочной железы может служить преобразование качественных признаков патологических изменений клеток в количественную форму с помощью компьютерной морфометрии. При этом наиболее перспективным представляется подход, основанный на создании экспертных систем на базе совокупности количественных параметров специализированных клеток и их весовых коэффициентов [7–10].

Целью работы являлась разработка экспертной системы на базе совокупности кариометрических параметров клеток протокового эпителия поджелудочной железы для дооперационной диагностики основных нозологических форм заболевания поджелудочной железы – аденокарциномы и хронического панкреатита.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования служил цитологический материал поджелудочной железы, полученный путем тонкоигольной аспирации у пациентов в возрасте от 30 до 90 лет, находящихся на лечении в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Фиксация и окрашивание цитологических препаратов проводились по Паппенгейму. Изучались цитологические препараты с гистологическим заключением «аденокарцинома» и «хронический панкреатит». Для построения экспертной системы отбирали по 10 случаев от пациентов с диагнозом аденокарцинома и хронический панкреатит, а для проведения клинических испытаний – 28 и 14 соответственно. Кроме того, было протестировано 16 случаев с цитологическим диагнозом подозрение на рак.

Кариометрию протоковых клеток поджелудочной железы осуществляли с помощью компьютерного анализатора изображений на базе светового микроскопа Leica DMLB, цифровой камеры Leica DC 200 (Wetzlar, Germany) и собственной компьютерной программы Contour. После оконтуривания объекта программа определяла его площадь и периметр. В каждом препарате обсчитывалось в среднем по 130 ядер клеток протокового эпителия. Общий размер выборки составил 7540 ядер.

Преобразование исходных кариометрических данных в количественные параметры проводили путем оценки среднего и дисперсии, построения гистограмм и регрессионного анализа. Гистограммы распределения площади ядер протоковых клеток строились с шагом 70 мкм<sup>2</sup>. При оценке достоверности различий по форме распределений использовали  $\lambda$ -критерий (Колмогорова–Смирнова). Регрессионный анализ осуществляли с помощью собственной компьютерной программы «Парабола» [10; 11]. Программа в автоматическом режиме строила диаграмму рассеяния зависимости периметра от площади ядер. Скопление экспериментальных точек описывалось регрессионной кривой второго порядка, представляющей собой обращенную вершиной вверх параболу (корреляционное отношение  $R > 0,98$ ). Программа рассчитывала уравнение параболы  $P = -a(S - b)^2 + c$ , по которому определяли значения коэффициентов  $a$  и  $b$ , свободного члена  $c$ , площадь  $A_S$  под отрезком параболы от минимального  $S_{\min}$  до максимального  $S_{\max}$  значения площади ядер и площадь  $A_D$  под куполом параболы между точками пересечения кривой с осью абсцисс. После введения исходных кариометрических данных в программу расчет величин  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $A_S$  и  $A_D$  проводился в автоматическом режиме. Индивидуальные значения параметров параболы определяли для каждого пациента по 130 экспериментальным точкам на диаграммах рассеяния.

Среднестатистические значения всех параметров рассчитывались по 10 случаям.

Расчет весового коэффициента каждого количественного параметра, входящего в совокупность диагностических решающих критериев, осуществляли по выведенной нами формуле [7; 10]

$$k_i = \frac{A_i + Sn_i + Sp_i}{\sum_{j=1}^n (A_j + Sn_j + Sp_j)} \cdot 100, \quad (1)$$

где  $k_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го параметра;  $A$  – точность;  $Sn$  – чувствительность;  $Sp$  – специфичность;  $n$  – число параметров, входящих в систему.

Диагностический индекс рассчитывали по сумме значений весовых коэффициентов параметров, попавших в диапазон экспертной системы для диагностики аденокарциномы, с помощью выведенной нами формулы [8; 10]

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

где  $k_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го параметра, а  $p_i = 1$ , если значение параметра находится в диапазоне значений системы, и  $p_i = 0$ , если значение параметра не входит в диапазон значений системы.

**Результаты и их обсуждение.** Кариометрическое исследование протоковых клеток железистого эпителия аспирационного материала поджелудочной железы пациентов, у которых по результатам гистологической диагностики были верифицированы аденокарцинома и хронический панкреатит, показало, что индивидуальные значения площади и периметра клеточных ядер колебались в широком диапазоне. Так, при раке индивидуальные значения площади  $S$  ядер находились в интервале от 28,1 до 536,0 мкм<sup>2</sup>, а периметра  $P$  – от 22,3 до 86,2 мкм. При хроническом панкреатите индивидуальные значения площади ядер попадали в диапазон 24,3–204,1 мкм<sup>2</sup>, а периметра – 18,5–51,6 мкм.

Индивидуальные значения средней площади  $S_{cp}$  и среднего периметра  $P_{cp}$  ядер также варьировали в достаточно широком диапазоне. Так, при аденокарциноме диапазон колебания средней площади ядер составлял от  $88,7 \pm 31,9$  до  $203,6 \pm 81,1$  мкм<sup>2</sup> (среднестатистическое значение по 10 случаям составляло  $127,2 \pm 38,4$  мкм<sup>2</sup>), а среднего периметра – от  $35,1 \pm 6,2$  до  $53,3 \pm 9,8$  мкм ( $41,7 \pm 6,0$  мкм). При хроническом панкреатите средняя площадь варьировала от  $58,3 \pm 25,6$  до  $99,6 \pm 16,6$  мкм<sup>2</sup> ( $79,8 \pm 15,6$  мкм<sup>2</sup>), а средний периметр – от  $27,9 \pm 5,9$  до  $37,9 \pm 6,3$  мкм ( $33,4 \pm 3,3$ ). Диапазоны колебаний индивидуальных средних значений этих двух параметров перекрывались в группах сравнения, т. е. в диапазоне  $(88,7 \pm 31,9)$ – $(99,6 \pm 16,6)$  мкм<sup>2</sup> и  $(35,1 \pm 6,2)$ – $(37,9 \pm 6,3)$  мкм для площади и периметра соответственно, наблюдалась зона перекрытия. Зона неопределенности от общего диапазона колебаний индивидуальных средних значений в группах сравнения для площади ядер составляла 7,5 %, а для периметра – 11,0 %. Среднестатистические значения средней площади и периметра ядер при аденокарциноме по сравнению с хроническим панкреатитом были примерно в 1,6 и 1,2 раза больше соответственно. Различия в размере клеточных ядер в группах сравнения связаны, вероятно, с более высокой плоидностью ядер раковых клеток по сравнению с ядрами клеток при хроническом панкреатите.

Наличие стандартного отклонения у средней площади  $S_{cp}$  и периметра  $P_{cp}$  имело ряд серьезных недостатков. Во-первых, снижалась достоверность отличия этих параметров в группах сравнения. Во-вторых, затруднялось определение четких граничных значений этих параметров, по которым случай можно отнести к одной из двух патологий. И, в-третьих, значительно уменьшалась информативность средней площади и периметра как диагностических параметров в оценке характера заболеваний. Так, наши расчеты показали, что такие показатели информативности, как чувствительность, специфичность и точность как средней площади, так и периметра ядер протоковых клеток в дифференциальной диагностике аденокарциномы и хронического панкреатита составляли 20, 0 и 10 % соответственно.

Поэтому в дальнейших исследованиях использовали параметры, которые не имели стандартного отклонения. Такие количественные параметры получали с помощью математического преобразования исходной базы кариометрических данных путем оценки дисперсии средних значений параметров, построения гистограмм и регрессионного анализа.

Дисперсия, являясь интегральным параметром, служит численным выражением гетерогенности популяции клеточных ядер по размерам. Оценка дисперсии площади  $\sigma_s^2$  и периметра  $\sigma_p^2$

ядер протоковых клеток выявила, что средние величины данных показателей при аденокарциноме и при хроническом панкреатите составляли 2033,4 мкм<sup>4</sup> и 536,2 мкм<sup>2</sup> соответственно. Четырехкратное превышение этого показателя в группах сравнения указывало на более выраженную степень гетерогенности клеточных ядер по размерам при раке по сравнению с хроническим панкреатитом. При этом индивидуальные значения  $\sigma_s^2$  при аденокарциноме и хроническом панкреатите находились в интервале 670,9–6579,7 мкм<sup>4</sup> и 121,4–1144,4 мкм<sup>4</sup> соответственно. В диапазоне 670,9–1144,4 мкм<sup>4</sup> наблюдалась зона перекрытия (неопределенности), которая составляла 7,3 % от общего диапазона колебаний индивидуальных значений дисперсии площади ядер в группах сравнения. Индивидуальные значения  $\sigma_p^2$  при раке колебались от 18,9 до 95,9 мкм<sup>2</sup>, а для хронического панкреатита – от 6,9 до 43,6 мкм<sup>2</sup>. Зона перекрытия составляла 18,9–43,6 мкм<sup>2</sup> (27,8 %). Как следует из этих данных, к аденокарциноме достоверно относились случаи у которых  $\sigma_s^2$  больше 1144,4 мкм<sup>4</sup>, а к хроническому панкреатиту случаи с  $\sigma_s^2$  меньше 670,9 мкм<sup>4</sup>. По значениям дисперсии периметра к аденокарциноме –  $\sigma_p^2$  больше 43,6 мкм<sup>2</sup>, а к хроническому панкреатиту –  $\sigma_p^2$  меньше 18,9 мкм<sup>2</sup>.

Построение однопараметрических гистограмм какого-либо количественного параметра позволяет провести сравнительный анализ субпопуляций объекта с его определенными пошаговыми значениями. Так, анализ гистограмм площади ядер протоковых клеток показал, что для аденокарциномы отмечался куполообразный характер распределения, а для хронического панкреатита была характерна экспоненциальноподобная зависимость (рис. 1). Аналогичное различие в характере распределения на гистограммах площади клеточных ядер специализированных клеток отмечалось ранее для групп злокачественной и доброкачественной патологии щитовидной и молочной железы [7; 10]. Распределение площади ядер по величине свидетельствует о том, что при раке центр тяжести гистограмм смещается в сторону больших величин. Выявленные различия в характере распределения площади ядер на гистограммах можно выразить в числовой форме, как отношение доли ядер во 2-м и 1-м классах  $F_{II} / F_I$  и числе классов  $N$ . Данное отношение при злокачественном заболевании было больше 1, а число классов варьировало от 3 до 5. При хроническом панкреатите  $F_{II} / F_I$  было меньше 1, а  $N$  колебалось от 2 до 3. Выявленные различия на гистограммах площади указывают на более выраженный полиморфизм ядер протоковых клеток при злокачественной опухоли по сравнению с воспалительным процессом. Таким образом, к аденокарциноме достоверно относились случаи, у которых  $F_{II} / F_I$  было больше 1, а  $N$  было больше 3. К хроническому панкреатиту – случаи, когда  $F_{II} / F_I$  было меньше 1, а  $N$  меньше 3.

Распределение экспериментальных точек на двухпараметрических диаграммах рассеяния позволяет более детально проанализировать распределение экспериментальных точек в группах сравнения. Так, построение диаграмм рассеяния зависимости периметра от площади ядер протоковых клеток позволило выявить, что скопления экспериментальных точек, характеризующих аденокарциному и хронический панкреатит, в значительной степени перекрывались между собой. Совокупность экспериментальных точек как при аденокарциноме, так и при хроническом панкреатите хорошо описывалась параболой (рис. 2). Регрессионные кривые, описывающие эти скопления, в значительной степени различались при раке и хроническом панкреатите как по внешнему виду, так и по значениям коэффициентов  $a$  и  $b$  и свободного члена  $c$ , а также по значениям площади  $A_S$  под отрезком параболы от минимального  $S_{\min}$  до максимального  $S_{\max}$  значения площади ядер и площади  $A_D$  под куполом параболы между точками пересечения кривой с осью абсцисс (рис. 2). Так, среднестатистические значения квадратного коэффициента  $a$  по абсолютному значению при аденокарциноме были меньше примерно в 2,6 раза, чем при хроническом панкреатите. В то же время линейный коэффициент  $b$ , свободный член  $c$ , а также площадь  $A_S$

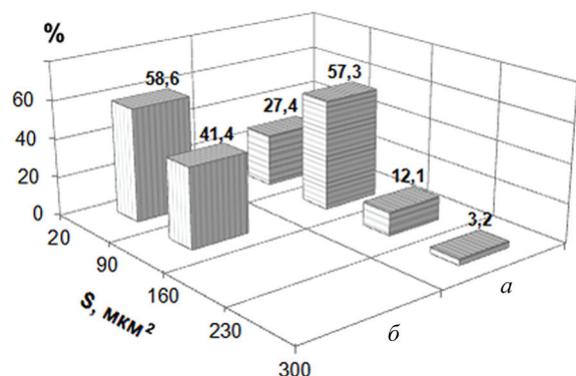


Рис. 1. Типичный вид гистограмм площади ( $S$ ) ядер клеток протокового эпителия при аденокарциноме ( $a$ ) и хроническом панкреатите ( $b$ )

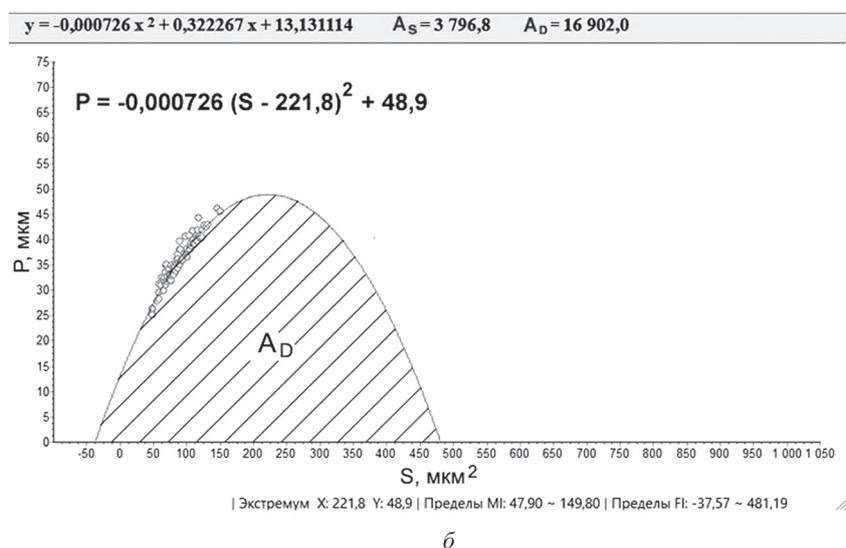
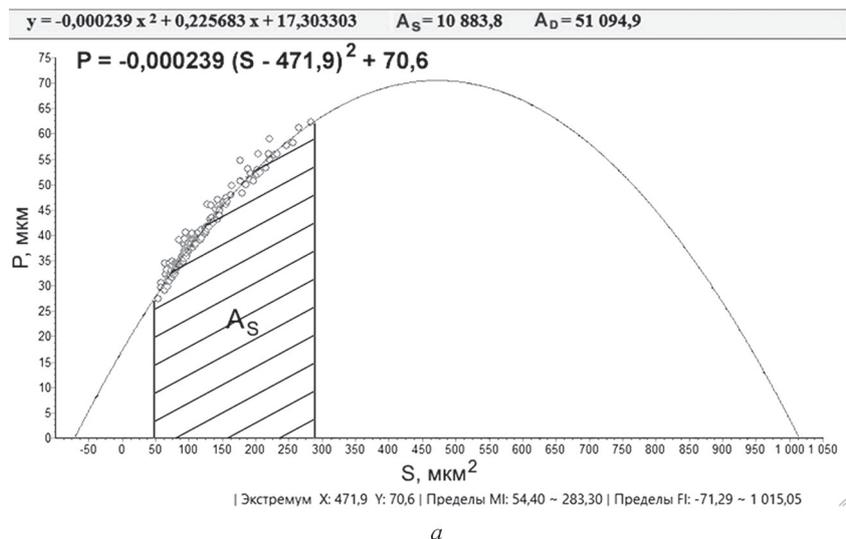


Рис. 2. Типичный вид параболы к скоплению экспериментальных точек на диаграмме рассеяния зависимости периметра от площади ядер клеток протокового эпителия поджелудочной железы при аденокарциноме (*a*) и хроническом панкреатите (*б*). Приведены уравнения параболы и схематическое изображение площади  $A_S$  под отрезком параболы и площади  $A_D$  под куполом параболы

и площадь  $A_D$  при раке были соответственно в 2,0, 1,4, 3,1 и 2,9 раза больше по сравнению с воспалительным процессом. Поскольку кривые регрессии представляли собой параболу, квадратный коэффициент  $a$  характеризовал крутизну ветвей параболы, а линейный коэффициент  $b$  и свободный член  $c$  – координаты вершины. Поэтому смещение координат вершины вправо и вверх, а также уменьшение крутизны ветвей параболы указывало на более высокий полиморфизм ядер популяции протоковых клеток при раке по сравнению с воспалительным процессом. Площади  $A_S$  и  $A_D$  также характеризовали гетерогенность популяции протоковых клеток по размерам ядер. Значения этих параметров возрастали с увеличением разницы между максимальным и минимальным значением площади ядер. Анализ индивидуальных значений параметров параболы показал, что коэффициент  $a$  для рака находился в интервале от  $-4,3 \cdot 10^{-4}$  до  $-1,0 \cdot 10^{-4}$ , а для хронического панкреатита – от  $-11,4 \cdot 10^{-4}$  до  $-3,4 \cdot 10^{-4}$ . В диапазоне от  $-4,3 \cdot 10^{-4}$  до  $-3,4 \cdot 10^{-4}$  находилась зона перекрытия значений этого параметра в группах злокачественного и доброкачественного поражения (8,7 %). Диапазон колебаний коэффициента  $b$  для рака составлял от 327,8 до 860,3, а для воспалительного процесса – 183,0–348,4. В интервале 327,8–348,4 в группах сравнения наблюдалась зона перекрытия значений  $b$  (3,0 %). Значения свободного члена  $c$  для аденокарциномы колебались от 59,3 до 96,2, а для хронического панкреатита – от 47,1 до

59,0. В интервале 59,1–59,3 находилась зона разрыва, которой в отличие от зоны перекрытия придавали отрицательное значение (–0,6 %). Индивидуальные значения  $A_S$  при раке колебались в диапазоне от 5766,1 до 29415,4, при воспалительном процессе – от 2081,7 до 6546,5 усл. ед. Зона перекрытия – 5766,1–6546,5 усл. ед. (2,9 %). Индивидуальные значения  $A_D$  при аденокарциноме находились в интервале от 29873,5 до 127092,0, а при хроническом панкреатите от 13087,9 до 31940,2 усл. ед. Зона перекрытия составляла 29873,5–31940,2 усл. ед. (1,8 %). Исходя из вышеприведенных данных, к аденокарциноме относились случаи с индивидуальными значениями  $a > -3,4 \cdot 10^{-4}$ ,  $b > 348,4$ ,  $c \geq 59,3$ ,  $A_S > 6546,5$  усл. ед. и  $A_D > 31940,2$  усл. ед. К хроническому панкреатиту – случаи, когда  $a < -4,3 \cdot 10^{-4}$ ,  $b < 327,8$ ,  $c \leq 59,0$ ,  $A_S < 5766,1$  усл. ед. и  $A_D < 29873,5$  усл. ед. Параметры параболы использовались ранее в качестве количественных характеристик специализированных клеток при злокачественной и доброкачественной патологии щитовидной и молочной желез [7; 10].

Выявленные закономерности патологических изменений протоковых клеток при аденокарциноме и хроническом панкреатите были объединены в совокупность диагностических решающих критериев (табл. 1). Эта совокупность представляла собой комплект граничных значений 9 количественных параметров клеточных ядер в группах сравнения, полученных в результате преобразования исходной базы данных путем расчета дисперсии средних величин, построения гистограмм и регрессионного анализа. Граничные значения количественных параметров определяли с учетом диапазона колебаний значений однородных количественных параметров в группах сравнения и зоны неопределенности (перекрытия или разрыва). Этот набор включал дисперсию площади ядер  $\sigma^2_{S^2}$ , дисперсию периметра ядер  $\sigma^2_{P^2}$ , отношение частот  $F_{II} / F_I$  на гистограмме площади ядер, число классов  $N$  на гистограмме площади ядер, квадратный коэффициент  $a$  уравнения параболы, линейный коэффициент  $b$  уравнения параболы, свободный член  $c$  уравнения параболы, площадь  $A_S$  под отрезком параболы и площадь  $A_D$  под куполом параболы.

Т а б л и ц а 1. Совокупность граничных значений количественных параметров ядер клеток протокового эпителия при хроническом панкреатите и аденокарциноме поджелудочной железы

Патология	Параметр								
	дисперсия площади $\sigma^2_{S^2}$ , мкм <sup>4</sup>	дисперсия периметра $\sigma^2_{P^2}$ , мкм <sup>2</sup>	гистограмма S		парабола				
			Отношение частот, $F_{II} / F_I$	Число классов, $N$	$a \cdot 10^{-4}$	$b$	$c$	$A_S$ , усл. ед.	$A_D$ , усл. ед.
Аденокарцинома	>1144,4	>43,6	>1	>3	>-3,4	>348,4	$\geq 59,3$	>6546,5	>31940,2
Хронический панкреатит	<670,9	<18,9	<1	<3	<-4,3	<327,8	$\leq 59,0$	<5766,1	<29873,5

Значимость каждого из приведенных в табл. 1 количественных параметров в диагностике аденокарциномы определяли с помощью формулы (1) [7; 10]. Входящие в формулу величины чувствительности, специфичности и точности рассчитывались по известным формулам. Для их расчета значения всех девяти параметров образцов аденокарциномы и хронического панкреатита, отобранных для построения экспертной системы, сравнивали с граничными значениями соответствующих параметров совокупности диагностических решающих критериев для аденокарциномы (табл. 1). Как видно из табл. 2, максимальное значение весового коэффициента 13,1 % было у одного параметра – свободного члена  $c$  уравнения параболы, который имел 100 %-ную точность, чувствительность и специфичность. Зона неопределенности у этого параметра представляла собой зону разрыва в отличие от остальных параметров, значения которых перекрывались в группах сравнения. Сумма всех весовых коэффициентов количественных параметров равнялась 100 %.

Наличие весового коэффициента у каждого параметра позволяло проводить дифференциальную диагностику аденокарциномы и хронического панкреатита в количественной форме по величине диагностического индекса  $D$  [7; 8; 10]. Для этого была создана экспертная система, которая включала в себя двумерную эталонную  $S$ -матрицу и одномерную исследовательскую  $X$ -матрицу (рис. 3). Один столбец  $S$ -матрица заполнялся граничными значениями количественных параме-

Т а б л и ц а 2. Чувствительность ( $S_n$ ), специфичность ( $S_p$ ), точность ( $A$ ), зона неопределенности ( $\Delta$ ) и весовой коэффициент ( $k$ ) количественных параметров ядер клеток протокового эпителия поджелудочной железы

Параметр	Показатель информативности, %			$\Delta$ , %	$k$ , %
	$S_n$	$S_p$	$A$		
$\sigma_s^2$ , мкм <sup>4</sup>	60,0	100,0	80,0	7,3	10,5
$\sigma_p^2$ , мкм <sup>2</sup>	50,0	100,0	75,0	27,8	9,7
$F_{II} / F_I$	80,0	70,0	75,0	20,0	9,7
$N$	60,0	100,0	80,0	25,0	10,5
$a$	80,0	100,0	90,0	8,7	11,8
$b$	80,0	100,0	90,0	3,0	11,8
$c$	100,0	100,0	100,0	-0,6	13,1
$A_S$ , усл. ед.	70,0	100,0	85,0	2,9	11,1
$A_D$ , усл. ед.	80,0	100,0	90,0	1,8	11,8
Итого					100

Количественные параметры	S-матрица		X-матрица Значение параметра исследуемого образца	D = 90,3%
	Весовой коэффициент $k$ , %	Пороговое значение		
Дисперсия площади ядер $\sigma_s^2$ , мкм <sup>4</sup>	10,5	> 1144,4	1796,4	10,5
Дисперсия периметра ядер $\sigma_p^2$ , мкм <sup>2</sup>	9,7	> 43,6	43,3	0,0
Отношение частот $F_{II}/F_I$ на гистограмме площади ядер	9,7	> 1	9,0	9,7
Число классов $N$ на гистограмме площади ядер	10,5	> 3	4,0	10,5
Коэффициент $a$	11,8	> $-3,4 \times 10^{-4}$	$-2,01 \times 10^{-4}$	11,8
Коэффициент $b$	11,8	> 348,4	523,6	11,8
Свободный член $c$	13,1	$\geq 59,3$	74,0	13,1
Площадь $A_S$ , усл. ед.	11,1	> 6546,5	9992,2	11,1
Площадь $A_D$ , усл. ед.	11,8	> 31940,2	59883,1	11,8

Рис. 3. Экспертная система на базе совокупности граничных значений количественных параметров ядер протоковых клеток, состоящая из двумерной эталонной S-матрицы и одномерной исследовательской X-матрицы. Принцип расчета диагностического индекса для пациента Ф. с гистологическим диагнозом аденокарцинома

тров для аденокарциномы (табл. 1), а другой – соответствующими им весовыми коэффициентами (табл. 2). X-матрица являлась исследовательской матрицей, и ее единственный столбец заполнялся количественными параметрами анализируемого образца с неустановленным диагнозом. D определялся по сумме значений весовых коэффициентов параметров, попавших в заданный диапазон при сравнении параметров исследуемого препарата с граничными значениями параметров эталонной S-матрицы (2). Тестирование экспертной системы проводилось на 20 образцах (по 10 случаев с гистологическим диагнозом аденокарцинома и хронический панкреатит), которые использовались для создания экспертной системы. Результаты тестирования позволили определить пороговые значения диагностического индекса, которые при аденокарциноме колебались в интервале от 34,7 до 100 %, а при хроническом панкреатите – от 0 до 9,7 %. При попадании величины D исследуемого препарата в диапазон 34,7–100 % диагностировали рак, при

0–9,7 % диагностировали воспалительный процесс. Зона неопределенности находилась в диапазоне 9,7–34,7 % (25 %).

Для клинических испытаний экспертной системы были отобраны три ретроспективных группы. Использовали образцы, не задействованные в построении экспертной системы. Одна группа состояла из 42 пациентов, которым в категорической форме был установлен цитологический и гистологический диагноз аденокарцинома (28 случаев) и хронический панкреатит (14 случаев). Тестирование показало, что величина диагностического индекса, рассчитанная с помощью экспертной системы, для всех 28 случаев с диагнозом аденокарцинома находилась в диапазоне 34,7–100 %. При этом для 28 образцов с диагнозом аденокарцинома в 7 случаях  $D = 100$  %, 8 – 90,3 %, 2 – 78,5 %, 1 – 70,1 %, 2 – 68,7 %, 2 – 58,2 %, 2 – 54,1 %, 2 – 48,5 %, 1 – 46,4 % и 1 – 34,7 %. Для 14 образцов хронического панкреатита, диагностический индекс также во всех 14 случаях попадал в диапазон пороговых для хронического панкреатита 0–9,7 %. В 10 случаях  $D = 0$  %, а в 4 – 9,7 %. Другими словами, диагноз, верифицированный экспертной системой, совпадал с цитологическим и гистологическим заключением во всех 42 случаях, т. е. чувствительность, специфичность и точность диагностики с помощью экспертной системы составляли 100 %. Эти эксперименты свидетельствуют об адекватности разработанной экспертной системы в дифференциальной диагностике хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы на дооперационном этапе.

Другая группа включала 14 пациентов, которым был поставлен цитологический диагноз подозрение на рак, а гистологический – аденокарцинома. Клинические испытания показали, что величина  $D$ , рассчитанная экспертной системой, в 7 случаях попадала в диапазон аденокарциномы 34,7–100 %, 3 – в зону неопределенности 9,7–34,7 % и 4 – в зону хронического панкреатита 0–9,7 %. При этом в 1 случае  $D = 90,3$  %, 1 – 79,8 %, 1 – 59,2 %, 1 – 58,2 %, 2 – 48,5 %, 1 – 34,9 %, 1 – 33,9 %, 2 – 11,1 %, 4 – 0,0 %, т. е. в половине случаев диагноз, верифицированный экспертной системой, совпадал с гистологическим заключением. Это указывало на то, что применение экспертной системы в случаях цитологического заключения «подозрение на рак» позволяет увеличить эффективность диагностики на 50 % по сравнению с традиционным цитологическим методом.

Третью группу составляли 2 пациента, у которых в цитологическом заключении значилось подозрение на рак, но гистологическое исследование не подтвердило злокачественный характер очагового поражения. Испытания с помощью экспертной системы показали, что в одном случае величина  $D = 11,1$  %, т. е. попадала в зону неопределенности, а в другом при  $D = 0,0$  % находилась в зоне значений для хронического панкреатита. Иначе говоря, экспертная система также не подтвердила наличие рака у этих двух пациентов, что указывает на высокую эффективность разработанной экспертной системы в затруднительных случаях.

В научной литературе широко дискутируется вопрос о правомочности панкреатодуоденальной резекции при дооперационном цитологическом диагнозе «подозрение на рак». При этом ряд специалистов высказываются в пользу резекции поджелудочной железы при подозрении на опухоль. Так, в [4] приведены результаты обследования 52 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу подозрения на малигнизацию. Послеоперационное гистологическое исследование показало, что у половины пациентов диагностирован рак. Другая группа исследователей выявила, что у 12 % пациентов, которым была выполнена резекция поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита, при гистологическом исследовании был выявлен рак [12]. Такую активную тактику хирургического лечения при невозможности исключить рак на дооперационном этапе эти исследователи аргументируют тем, что никакие современные методы до- и интраоперационной диагностики, включая тонкоигольную аспирационную биопсию, не дают достоверных результатов. Поэтому разработанная нами экспертная система, которая позволяет повысить эффективность дооперационной диагностики рака при подозрении на малигнизацию, весьма актуальна для обоснования необходимости проведения резекции поджелудочной железы. Ранее нами было показано, что аналогичные экспертные системы позволяли проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы в затруднительных случаях [13].

**Заключение.** Таким образом, создана экспертная система, в основе которой лежит совокупность граничных значений количественных параметров, отражающих закономерности патологических изменений ядер клеток протокового эпителия поджелудочной железы при аденокарциноме и хроническом панкреатите, и их весовые коэффициенты. Клинические испытания показали 100 %-ную эффективность экспертной системы в дооперационной диагностике аденокарциномы и хронического панкреатита и ее существенный вклад в уточнении диагноза в случаях цитологического заключения «подозрение на рак». Разработанная экспертная система является важным шагом к автоматизации процесса постановки диагноза на дооперационном этапе.

### Список использованной литературы

1. *Orell, S. R.* Fine needle aspiration cytology / S. R. Orell, G. F. Sterrett, D. Whitaker. – 5th ed. – Elsevier, 2005. – P. 320–333.
2. *Beger, H. G.* Diseases of the Pancreas / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. – Berlin: Heidelberg; New York: Springer, 2008. – 949 p.
3. *Шапиро, Н. А.* Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы / Н. А. Шапиро, Ю. К. Батороев, В. В. Дворниченко. – М.: Репроцентр, 2012. – 256 с.
4. *Путов, Н. В.* Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьева, Н. Ю. Коханенко. – СПб.: Питер, 2005. – 396 с.
5. *Кубышкин, В. А.* Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 386 с.
6. *Маев, И. В.* Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. – М.: Медицина, 2004. – 502 с.
7. Thyroid carcinoma diagnosis based on a set of karyometric parameters of follicular cells / V. Kirillov [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 92. – P. 1818–1827.
8. Morphometric analysis of the degree of aggregation of follicular cells in the diagnosis of malignant thyroid tumors / V. Kirillov [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 159–168.
9. Quantitative change in thyroid lymphoid cells as marker of malignancy / V. Kirillov [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2005. – Vol. 27. – P. 101–110.
10. *Kirillov, V.* Technology of building an expert system based on a set of quantitative features of tumor cell nuclear for diagnosing breast cancer / V. Kirillov // *Diagn. Cytopathol.* – 2013. – Vol. 41, N 6. – P. 475–484.
11. *Kirillov, V. A.* Regression analysis of the initial karyometric data on tumor cells in ductal carcinoma and fibroadenoma of the mammary gland / V. A. Kirillov, L. Akimova // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2010. – Vol. 32. – P. 102–105.
12. *Зегер, Г. Б.* Терапевтическая дилемма при очаговых поражениях поджелудочной железы – воспалительные или опухолевые? / Г. Б. Зегер // *Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков: Тез. докл. Российско-Германского симпозиума*. – М., 2000. – С. 161–162.
13. *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. Emeljanova // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2012. – Vol. 34, N 2. – P. 86–95.

Поступило в редакцию 14.09.2015