

*На правах рукописи*

РОТИН Даниил Леонидович

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

**Специальность:**

**14.00.14 – онкология**

**14.00.15 – патологическая анатомия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва, 2005

Работа выполнена в отделе патологической анатомии

опухолей человека ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Петровичев

доктор технических наук, профессор В.Г. Никитаев

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.Л. Любаев

академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Г.Г. Автандилов

Ведущая организация:

ГУ Медицинский Радиологический Научный Центр РАМН (г. Обнинск).

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г. в \_\_\_\_\_ часов

на заседании специализированного ученого совета

при РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН

по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке

Российского Онкологического научного Центра по адресу:

115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь специализированного ученого совета

доктор медицинских наук, профессор

Барсуков Ю.А.

### **Актуальность проблемы.**

Своевременная и точная гистологическая диагностика рака щитовидной железы имеет особую актуальность. Это связано, прежде всего, с высокими темпами роста заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ). Эта локализация находится на втором месте по темпам роста в мире, уступая лишь раку предстательной железы [Кононенко С.Н., 2000, Хмельницкий О.К., 2003]. Кроме того, среди всех болезней эндокринных органов, заболевания, в т.ч. опухоли, щитовидной железы занимают второе место по частоте встречаемости, вслед за сахарным диабетом [Хмельницкий О.К., 1993, 2003].

По показателям последнего десятилетия заболеваемость раком щитовидной железы составляет около 1 – 1,5% от всех злокачественных новообразований, но отмечается тенденция к увеличению частоты данного заболевания, особенно в зонах загрязнения окружающей среды [Демидчик Е.П. с соавт., 1996, Подвязников С.О., 1998]. Прежде всего, это относится к Чернобыльской зоне, где отмечается рост этой патологии, в том числе и среди детей и подростков [Демидчик Е.П. с соавт., 1996, Williams D., 1994]. Смертность от РЩЖ составляет около 1,5 на 100 000 для мужского населения, и около 1,9 на 100 000 человек - для женского населения [Демидчик Е.П. с соавт., 1996].

Широкое внедрение в клиническую практику современных ультразвуковых диагностических методов исследования позволяет обнаруживать в щитовидной железе слабо и не пальпируемые образования. В результате частота выявления узловых образований у т.н. “здоровых” пациентов достигает в настоящее время 10 - 40% [Кононенко С.Н., 2000, Решетников Е.А. с соавт., 1997].

В таких случаях перед патоморфологом часто возникает необходимость дифференциального диагностического поиска в отношении возможной злокачественности процесса.

Морфологическому методу исследования принадлежит ведущая роль в диагностике и дифференциальной диагностике РЩЖ [Rosai et al. 1985]. Однако в работе врача патологоанатома этот раздел остается чрезвычайно сложным, что объясняется отсутствием в ряде нозологий четких критериев, позволяющих одинаково успешно во всех случаях проводить дифференциальную диагностику различных опухолей и опухолеподобных процессов щитовидной железы [Хмельницкий О.К., 1993]. Все вышеперечисленное позволяет говорить об актуальности вопроса повышения качества гистологической диагностики опухолей щитовидной железы.

Бурное развитие современных компьютерных технологий проникает во все сферы жизни и науки, в т.ч. и медицину [Назаров В. М. с соавт., 2004, Ротин Д.Л. с соавт. 2004]. Эффективное оказание качественных лечебно-диагностических пособий невозможно без автоматизации здравоохранения, использование компьютерных технологий облегчает и ускоряет поиск необходимой информации [Зекий О.Е., 2004]. Это заставило нас обратиться к возможности использования компьютерных технологий в онкоморфологии щитовидной железы.

### **Цель исследования.**

**Целью настоящей работы** явилось совершенствование и оптимизация работы врачей – патоморфологов, повышение точности гистологического диагноза при опухолях и опухолеподобных процессах щитовидной железы

путем создания специализированной компьютерной программы (экспертной системы, программы для принятия решения).

Для достижения этой цели были поставлены **следующие задачи:**

1. Создать на базе морфологического архива ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН базы данных для специализированной компьютерной программной системы, предназначенной для морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы.
2. Выделить совокупность признаков, имеющих сходные значения для различных опухолевых и опухолеподобных процессов щитовидной железы.
3. Выделить совокупность гистологических признаков и их возможных значений, специфичных для каждой нозологической единицы, заложенной в базу данных программной системы.
4. Выявить дифференциально-диагностические критерии для различных сходных по морфологической картине опухолей и опухолеподобных процессов щитовидной железы.
5. Создать специальную компьютерную программную систему по морфологической диагностике заболеваний щитовидной железы, обладающую свойствами интерактивного учебного пособия и интерактивного атласа морфологических изображений.
6. Провести оценку диагностической эффективности применения разработанной программной компьютерной системы с привлечением молодых врачей - патоморфологов, проанализировав основные типы и возможные причины ошибочно поставленных диагнозов.

### **Научная новизна работы.**

В работе впервые разработана специализированная компьютерная программа для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы. В настоящей разработке, касающейся способов совершенствования гистологической диагностики, применены принципиально новые способы решения актуальной задачи, придающие разрабатываемому средству отдельные свойства и черты экспертной системы. Созданная нами компьютерная программная система может работать в трех основных режимах:

- 1) Компьютерный интерактивный атлас – диагностический пассивный режим;
- 2) Обучающая программа – учебный режим;
- 3) Экспертная система – интерактивный диагностический режим.

При работе в режиме компьютерного атласа возможен также просмотр всех случаев по набору признаков, по любой нозологической форме из имеющихся в базе знаний. В режиме учебной программы имеются три подрежима – «Обучение», «Тренинг» и «Экзамен». Все они используются для обучения начинающих и малоопытных патологоанатомов. В режиме экспертной системы возможен поиск по любой комбинации из набора стандартных признаков, поддержка принятия решения в отношении вероятности того или иного диагностического вывода. При помощи данной системы в работе исследованы совокупности признаков, наиболее характерных для нозологических форм. Проведено тестирование возможностей программы в отношении поддержки принятия решения по диагностическому выводу на примере начинающих патологоанатомов.

### **Научно-практическое значение**

Созданная нами и представленная в настоящей работе программа установлена в патоморфологических отделах и отделениях Научно-исследовательского Института Онкологии Томского научного центра СО РАМН; Северо-Западного Лечебно-Диагностического Центра (г. Санкт-Петербург); Медицинского Радиологического Научного Центра РАМН (г. Обнинск) и ряда других учреждениях, где она успешно используется для поддержки принятия решения врача - патоморфолога при диагностике сложных случаев опухолей щитовидной железы. Данная программа может применяться в повседневной практике патоморфолога при изучении сложных случаев, когда необходима консультация эксперта. В перспективе возможно развитие настоящего программного продукта, в виде расширения и пополнения базы знаний собственным материалом, а также дополнение самой программы различными данными – клиническими, иммуногистохимическими, инструментальными методов исследования и т.д. Создание и успешное внедрение представленной программы открывает перспективы для разработки аналогичного рода программ по другим локализациям (по молочной железе, патологии лимфатических узлов и т.д.).

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинического материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Материалы диссертации изложены на 130 страницах компьютерного текста. Работа содержит 30 рисунков и 15 таблиц. Библиография включает 123 названия, из них отечественных авторов – 25, зарубежных – 98.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены и обсуждены на совместной научной конференции с участием: отдела патологической анатомии опухолей человека, хирургического отделения опухолей головы и шеи, хирургического отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей НИИ КО ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН и отделения опухолей головы и шеи НИИ ДО и Г ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН 30 ноября 2004 года.

### **Публикации.**

Результаты работы, отражающие основные положения диссертации, представлялись на научных конференциях: «Новые направления и разработки в онкоморфологии» Москва 16-18 апреля 2003 г, «Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии», Томск, 11-12 сентября 2003г. , 19 Европейский Конгресс Патологов, Любляна (Словения), 6-11 сентября 2003 г., Научно-Практической конференции-семинара. «Актуальные вопросы организации патологоанатомической службы, патологоанатомической диагностики и экспертизы», Магнитогорск 21-23 сентября 2004 г., Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы», Белгород, 5-6 октября 2004 г.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 2 статьи в центральной печати.

## **Материалы и методы исследования**

Для создания специализированной компьютерной программы - Экспертной Системы для улучшения гистологической диагностики опухолей щитовидной железы, нами использовался собственный архивный операционный и консультативный материал отделения за 1996-2002 годы. Материал был представлен 326 случаями опухолей и опухолеподобных процессов щитовидной железы. Каждый из этих случаев был проиллюстрирован от 2 до 4 микрофотографиями в цифровом формате, что составило 860 изображений. Каждый случай был отнесен к одной из 15 нозологических единиц, использованных в Базе Знаний. Для формализованного описания были выбраны 15 наиболее распространенных нозологических единиц с учетом действующих и применяемых в повседневной работе классификаций. В основу была взята наиболее современная классификация опухолей щитовидной железы Американского института патологии вооруженных сил (AFIP) (Rosai J. et.al., 1992), дополняющая классификацию опухолей щитовидной железы Международной Организации Здравоохранения (ВОЗ – WHO) (Hedinger C. et al., 1988).

Список нозологий, использованных в базе знаний, приведен в таблице 1. Каждый случай был подробно описан экспертами с учетом 33 предварительно разработанных гистологических признаков. Каждому признаку в базе знаний соответствовало от 2 до 12 вариантов значений. Полный список признаков, использовавшихся в базе знаний программы проиллюстрирован в таблице 2.

**Таблица 1. Список нозологических форм, заложенных и использующихся в базе знаний компьютерной программы.**

№	НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА	Количество случаев (изображений)
1	Фолликулярная аденома	34 (89)
2	Папиллярный рак	160 (427)
3	Фолликулярный рак	26 (78)
4	Медуллярный рак	41 (105)
5	Инсулярный рак	2 (9)
6	Недифференцированный рак	1 (3)
7	Смешанный рак	1(3)
8	Злокачественная лимфома	1 (2)
9	Узловой зоб	32 (79)
10	Диффузный токсический зоб	6 (16)
11	Хронический лимфоцитарный тиреоидит	6 (10)
12	Тиреоидит Хашимото	3 (9)
13	Изменения, связанные с лечением	1 (2)
14	Норма	10 (23)
15	Иное	2 (5)
	ИТОГО	326 (860)

**Таблица 2. Список гистологических признаков, использовавшихся для стандартизованных описаний в базе знаний.**

1.Материал	19. Форма ядер
2.Выход за пределы ЩЖ	20. Размер ядер
3.Капсула опухолевого узла	21. Размеры цитоплазмы
4.Толщина капсулы узла	22. Состав цитоплазмы
5. Края капсулы узла	23. Ядерно-цитоплазматическое соотношение
6. Ангиоматоз капсулы узла	24. Ядерная мембрана
7. Тип структуры	25. Расположение ядер по отношению друг к другу
8. Форма фолликулов	26. Расположение ядер по отношению к базальной мембране
9. Наличие коллоида	27. Преобладающие ядерные характеристики
10. Состояние коллоида	28. Состояние ядерной мембраны
11. Характеристика папилл	29. Строма узла/опухоли
12. Особенности структуры	30. Псаммомные тельца
13. Инвазия капсулы узла	31. Щитовидная железа вблизи узла
14. Тип инвазии капсулы узла	32. Щитовидная железа вдали от узла
15. Инвазия лимфатических сосудов	33. Строма щитовидной железы
16. Форма клеток	
17. Наличие митозов	
18. Характер клеток	

С помощью Экспертной Системы выявляли наиболее часто встречающиеся признаки для репрезентативно представленных нозологических единиц (папиллярный, фолликулярный и медуллярный раки, фолликулярная аденома, узловой зоб), сопоставляя результаты с современными данными литературы. Возможность пополнения базы знаний делает обозримой перспективу аналогичного исследования и для остальных нозологий.

Эта же база знаний послужила основой для специальной интерактивной учебной программы, назначением которой является также (наряду с собственно Экспертной Системой), совершенствование гистологической диагностики в области патоморфологии щитовидной железы, что может осуществляться путем повышения квалификации патологоанатомов в рассматриваемой области. В качестве материала для работы (обучение, тестирование и т.п.) подразумевалось, что он будет общим для всех описанных режимов работы программы.

Наконец, на заключительном этапе было проведено тестирование работы нашей программы в отношении эффективности поддержки принятия решения по достижению правильного гистологического диагноза. Использовался консультативный материал - 60 спорных случаев опухолей и опухолеподобных процессов в щитовидной железе у пациентов территориально и по возрасту, относящихся к группе т.н. «Чернобыльского Рака», т.е. лица 1968-1986 г.р. из областей, относящихся к зонам радиационного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Каждый случай был представлен лишь одним наиболее демонстративным гистологическим препаратом, окрашенным гематоксилином и эозином, сопровождался краткими паспортными данными и гистологическим диагнозом, поставленным по месту жительства. Случаи были просмотрены тремя молодыми врачами- патоморфологами. Все они были лишены, возможности пользоваться, какой бы то ни было справочной литературой или консультациями своих коллег, но могли использовать компьютерную программу. Постановка

диагноза осуществлялась после интерактивного диалога с программой. Далее сопоставлялось количество правильных ответов, данных врачами и предложенных экспертной системой, анализировались сделанные программой ошибки.

### **Результаты собственных исследований.**

#### **1. Характеристика возможных режимов работы настоящей программной системы.**

В результате проделанной нами работы была создана компьютерная программа по диагностике опухолей и опухолеподобных процессов щитовидной железы. Данная программа может работать в трех основных режимах: **Компьютерный Атлас** – диагностический пассивный режим, **Учебная Программа** – обучающий режим и собственно - **Экспертная Система**, отражающая диагностический интерактивный режим.

Подробно описание работы программы во всех предложенных режимах и ее технические характеристики описаны в ее «Руководстве по эксплуатации». Приведем вкратце характеристику режимов работы представленной нами программы и ее возможности, не углубляясь в техническую сторону проблемы.

#### **Характеристика работы программной системы в режиме**

##### **«Интерактивный компьютерный атлас».**

Последним режимом, представленной нами программы, является Интерактивный Компьютерный Атлас. Будучи близким, к рутинному способу получения информации, данный режим все же обладает, по сравнению с первым,

рядом преимуществ. При использовании данного режима, во-первых, имеется возможность просмотра всех имеющихся в базе данных изображений по любой выбранной нозологической форме. Изображения снабжены уточнениями диагноза, отражающими варианты нозологической формы в рамках принятой классификации, и комментариями. Так, для папиллярного рака возможны варианты: типичный, фолликулярный, инкапсулированный, микрорак, из высоких розовых клеток, столбиковых клеток и т.д. Любое из изображений можно увеличить, чтобы лучше рассмотреть интересующие исследователя детали. Также можно изучить описание к данной гистологической картине, заложенное в Базу Знаний и данное экспертами, вывести форму описания и изображения на принтер для печати. На некоторых из таких увеличенных изображений с описанием можно просматривать значения отдельных признаков, в основном тех, в правильности значений которых у пользователя могут возникнуть трудности. При выборе в описании препарата значения признака появляется специальная разметка, акцентирующая внимание на изображении последнего. Эта возможность направлена на решение проблемы распознавания и правильного толкования значения того или иного признака. Также можно просматривать изображения по любому выбранному значению признака или любой их комбинации. При этом, имеется возможность выбора любой нозологической единицы из списка заболеваний, в пределах которой можно изучать выбранную комбинацию признаков. Например, пользователя интересует комбинация из признаков «Капсула узла – есть» и «Толщина капсулы – толстая». Но не во всех случаях, а как данные признаки выглядят на изображениях, скажем, только фолликулярного рака. Для этого на экране рабочего окна программы имеется кнопка «Искать в пределах нозологической единицы». «Компьютерный Атлас» дает возможность быстрого и точного доступа к изображениям любой нозологической единицы из списка заболеваний, заложенного в Базу Знаний. Это гораздо удобнее, чем пользоваться обычным «бумажным» изданием, которое при равном с нашей

программой объеме изображений (860 гистологических фотографий в цифровом формате) несомненно, занимает больше места, будет громоздким, менее мобильным для поиска изображения, иллюстрирующего нужную гистологическую картину того или иного заболевания.

### **Характеристика работы программной системы в режиме**

#### **«Обучающая программа».**

Первым режимом работы настоящей системы является Обучающая Программа, которую можно рассматривать также в качестве самостоятельного программного продукта. Она может функционировать и эксплуатироваться без двух описанных ниже режимов. Однако, тот факт, что при работе с этой программой используется база знаний, идентичная заложенной для работы в двух других режимах, представляется целесообразным включить и этот раздел в общий комплекс функций и режимов, выполняемых предлагаемой программной системой. Имеются подрежимы: «Обучение», «Тренинг» и «Экзамен».

В режиме «Обучение»:

- Можно просматривать все имеющиеся в Базе Знаний изображения по выбранной нозологической единице,
- Можно просматривать все имеющиеся в Базе Знаний изображения по любому признаку, или набору признаков,
- Изучать отдельные «маркерные» признаки, наиболее характерные для той или иной нозологии,
- Изучать описания, сделанные экспертами, сопоставляя их со своими, и т.д.

В режимах «Тренинг» и «Экзамен» (которые во многом схожи):

- Необходимо описать случайно выбранное изображение из Базы Данных,
- Поставить правильный диагноз по данным изображениям,
- Сравнить свой диагноз и описание с эталонными, данными экспертами,
- Автоматически происходит подсчет общего числа просмотренных случаев и количества правильных ответов.

Обучающая система также может использовать различные Базы Знаний, что делает возможным ее применение и для диагностики опухолей и опухолеподобных процессов других локализаций (молочная железа, почка, лимфатические узлы и т.д.).

### **Характеристика работы программной системы в режиме**

#### **«Экспертная Система».**

Экспертная Система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы является основным режимом работы предлагаемой программы. База Знаний данной системы не является закрытой, имеется возможность ее пополнения новым материалом, что повышает ее ценность. Экспертная система предназначена для ввода, обработки, хранения и структурированного вывода информации, связанной с гистологической диагностикой опухолей щитовидной железы. Работа пользователя системой строится по двум основным сценариям.

В соответствии с первым сценарием пользователь осуществляет ввод изображения гистологического препарата из файла или с видеокамеры. В последствие он же проводит визуальный анализ изображения и вводит данные, образующие описание изображения в соответствие с имеющимися признаками и их значениями, а также графическую разметку изображения; сохраняет изображения и его описания в базе данных. Помимо приведенных основных операций в экспертной гистологической системе пользователю предоставляется возможность изменять списки используемых нозологических форм и признаков, характеризующих изображение гистологического препарата. Таким образом,

первый сценарий заключается в пополнении, изменении, редактировании и совершенствовании имеющейся Базы Знаний.

Второй – более важный и ценный сценарий работы включает ввод пользователем набора значений параметров, образующих условия поиска или анализа гистологических данных. Здесь возможен просмотр результатов поиска или анализа данных по выбранному пользователем заболеванию из списка определенных на момент выполнения нозологических форм. Также возможен поиск по набору значений любого сочетания гистологических признаков из имеющегося, и приведенного ранее, в Базе Знаний списка, уже приведенного ранее. Ясно, что в обоих случаях (и по нозологиям, и по признакам) поиск и анализ осуществляются на множестве данных, сохраненных ранее пользователем в Базе Знаний гистологических данных. В случае выбора по заболеваниям, предоставлена возможность выбора конкретной нозологии. После выбора критериев поиска пользователю доступен просмотр изображений, иллюстрирующих различные случаи выбранного заболевания. Приводится также количество случаев и общее количество изображений, которыми в Базе Знаний представлена данная нозологическая форма.

При выборе режима поиска по набору признаков, пользователь получает перед собой рабочее окно с набором разработанных предварительно признаков, полный список которых был приведен выше. Здесь же регистрируются отмеченные пользователем признаки и варианты значений признаков, которые встретились в анализируемом случае. Далее, нажимая клавишу «искать» на экране, производится поиск всех случаев с аналогичной комбинацией признаков по всей Базе Знаний. Рассмотрим для наглядности работу системы на конкретном примере. Так пользователь изучает новый препарат и использует программную систему. В окне поиска по признакам он отмечает некоторое количество признаков. Это могут быть признаки, в правильности заполнения которых, он наиболее уверен. Например,

выбраны «ткань железы с узлом», «Узел не имеет капсулы, но с четкой границей» и «Тип структуры – папиллярный». Число случаев с идентичной комбинацией равно 20. Далее можно посмотреть, какие заболевания, и в каком количестве имеют аналогичную комбинацию, каким образом распределены эти 20 случаев. Несмотря даже на всего три введенных признака, дифференциально-диагностический ряд ограничен лишь тремя нозологическими формами. 60 % приходится на папиллярный рак, 25 % - на узловую зоб, а еще 15% на фолликулярную аденому. Еще один количественный показатель можно получить, если нажать на «поиск по рангам». Данный показатель очень ценен, так как число случаев каждого заболевания в Базе Знаний различно. Этот параметр отражает отношение случаев с идентичной выбранной комбинацией к общему числу случаев данной нозологии в Базе Знаний. Для наших 20 случаев и трех нозологий мы видим другие цифры. Так 20 % узловых зобов в Базе Знаний имеют такое строение, как в примере. Для фолликулярной аденомы и папиллярного рака – 8% и 7% соответственно. По результатам этих двух параметров пользователь и должен ориентироваться в диагнозе. Возможны также следующие пути сужения диагностических рамок: введение большего числа признаков, просмотр препаратов с идентичной комбинацией и сравнение своего случая с ними и т.д. Несмотря на то, что окончательное решение по диагнозу остается за патологом, в вышеописанном режиме система может выступать в роли «виртуального эксперта», поддержки принятия решения, ориентировать в рамках диагностического поиска.

#### **Частота встречаемости гистологических признаков при различных нозологических единицах, использованных в базе данных.**

С целью выявления наиболее характерных и часто встречающихся при определенных заболеваниях признаков, были проанализированы 5 наиболее репрезентативно представленных в Базе Знаний нозологических единиц:

папиллярный рак (160 случаев), фолликулярный рак (26 случаев), медуллярный рак (41 случай), фолликулярная аденома (34 случая) и узловой зоб (32 случая). Как уже упоминалось, База Знаний может пополняться новыми случаями, и в перспективе можно провести подобное исследование в отношении остальных нозологических форм. Наиболее часто встречающиеся признаки и отношение к общему числу случаев данной нозологии, выраженное в процентах для вышеуказанных нозологических единиц, продемонстрированы в таблице 2. Все полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися современными данными литературы и могут использоваться в качестве рекомендации при диагностике сложных и спорных случаев.

### **Тестирование эффективности работы Экспертной Системы на примере молодых патоморфологов.**

Эффективность работы экспертной программы в качестве поддержки принятия решения тестирована на примере молодых врачей патологоанатомов со стажем работы по специальности не более 5 лет. Таких испытуемых было трое. Все они просматривали по 60 консультативных случаев без использования консультаций коллег или возможности пользования справочной литературой, но, ведя диалог с экспертной системой. Характеристика правильных ответов для каждого пользователя проиллюстрирована в таблице 3.

**Таблица 2. Гистологические признаки, наиболее характерные для нозологических единиц в Базе Знаний компьютерной программной системы.**

№	Папиллярный Рак	Фолликулярный рак	Медуллярный рак	Фолликулярная аденома	Узловой зоб
1	Папиллярный тип структуры (69%)	Наличие четкого узла (65%)	Солидный тип структуры (90%)	Микрофолликулярный тип структуры (74%)	Округлые фолликулы (84%)
2	Микрофолликулярный тип структуры (45%)	Наличие выраженной капсулы (96%)	Глыбчатый хроматин ядер (82%)	Нормофолликулярный тип структуры (71%)	«Плотный» коллоид (84%)
3	Нормофолликулярный тип структуры (48%)	Наличие инвазии (68%)	Склероз стромы опухоли (62%)	Наличие истинной капсулы (67%)	Овальные фолликулы (71%)
4	Типичные папиллы (52%)	«Толстая» капсула (92%)	Амилоидоз стромы опухоли (41%)	Ровный внутренний край капсулы (65%)	Клетки средних размеров (75%)
5	Наличие коллоида (60%)	Сосудистая инвазия (86%)	Полигональные ядра (53%)	Ровная ядерная мембрана (88%)	Клетки мелких размеров (68%)
6	Плотный коллоид (67%)	Микрофолликулярный тип структуры (96%)		Наличие пылевидного хроматина (58%)	Округлая форма клеток (90%)
7	«Бороздки» в ядрах (80%)	Солидный тип структуры (65%)		Цитоплазма умеренная (71%)	Ровная ядерная мембрана (85%)
8	«Псевдовключения» в ядрах (62%)	Наличие четкого ядрышка (88%)		Цитоплазма оксифильная (67%)	Гиперхромные ядра (71%)
9	Склероз стромы опухоли (43%)	Наличие глыбчатого хроматина (65%)		Выраженный ангиоматоз капсулы (78%)	Пылевидный хроматин в ядрах (59%)

Таблица 3. Характеристика ответов пользователей при применении Экспертной Системы.

Пользователь	Число случаев	Число выбранных правильных ответов	Число предложенных Системой правильных ответов
№ 1	60 (100%)	43 (72 %)	57 (95 %)
№ 2	60 (100 %)	45 (75 %)	56 (93 %)
№ 3	60 (100 %)	28 (47 %)	50 (83 %)
ИТОГО:	180 (100%)	116(64,4 %)	163 (90,6 %)

Количество совпадений диагноза испытуемого № 1 с диагнозом эксперта было 43 (72 %), испытуемого № 2 – 45 (75 %), а испытуемого № 3 – 28 (47 %). Всего по результатам 180 испытаний количество совпадений диагнозов пользователя программой и эксперта было 116 (64 %).

Способность программы правильно ориентировать пользователя в рамках диагностического поиска характеризуют следующие показатели. Количество правильных дополнительных вариантов дифференциального диагноза, из которых пользователь должен был выбрать свой вариант, а также количество безальтернативных диагноза, когда программа давала в итоге лишь один вариант. В первом случае, речь может идти об ошибке пользователя, выбравшего неправильный диагноз, хотя «машина» предлагала ему правильный вариант в том числе. У испытуемого № 1 таких диагнозов было 14, что в сумме с предыдущими диагнозами 43 составило 57 (95%). Другими словами, компьютерная программа лишь в 5 процентах случаев не предложила правильного варианта диагноза. Для испытуемых № 2 и № 3 этот

показатель был равен, соответственно, 56 (93%) при 11 дополнительных вариантах, и 50 (83%) при 21 дополнительном варианте. Общая цифра для всех трех тестируемых морфологов равна 163 (90,6 %). То есть в 90,6 процентах случаев программа правильно ориентировала пользователя в рамках диагностического поиска. Другой вопрос, что врач не всегда сам мог правильно выбрать правильный вариант диагноза. Отметим, что целью настоящей работы являлось тестирование программы, а не врачей.

Общее число случаев, где правильный вариант диагностического вывода после диалога с экспертной системой не совпадал с обоими предложенными с помощью компьютерной программы диагнозами, равнялось 17 (9,4 %). При этом из 17 нераспознанных с помощью системы случаев, ошибка в 15 из них не имела бы решающего значения. В 12 случаях – речь шла о дифференциальной диагностике между фолликулярной аденомой и узловым зобом. Данная «ошибка» не имеет существенного ни прогностического, ни лечебного значения, поскольку оба процесса доброкачественные, и лечебная тактика при них идентична. Еще в 3 случаях были спутаны фолликулярный рак и папиллярный рак. В настоящее время, данные нозологии, безусловно, отличаются в отношении прогноза и оперативного лечения пациентов. Обе опухоли относятся к высоко дифференцированным опухолям из фолликулярных клеток и имеют ряд общих черт, что в совокупности с тем фактом, что злокачественность процесса все же была поставлена, дает основание не считать данную ошибку грубой. Наконец, лишь в трех случаях были спутаны доброкачественный и злокачественный процессы. Во всех трех случаях имела место гипердиагностика рака (фолликулярного и папиллярного), при узловом зобе и фолликулярной аденоме. Типы ошибок при использовании программы демонстрирует таблица 4.

**Таблица 4. Основные типы ошибок в гистологических диагнозах**  
**при использовании экспертной системы.**

<b>Характеристика ошибки</b>	<b>Количество</b>	<b>Процент</b>
<b>Узловой зоб – Фолликулярная аденома</b>	<b>12</b>	<b>70,7</b>
<b>Фолликулярный рак – Папиллярный рак</b>	<b>3</b>	<b>17,6</b>
<b>Доброкачественный процесс – Злокачественный процесс</b>	<b>2</b>	<b>11,7</b>
<b>ИТОГО:</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

#### **ВЫВОДЫ.**

1. На базе материала морфологического архива ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН создана принципиально новая компьютерная программная система, способная повысить качество гистологической диагностики опухолей щитовидной железы и обеспечить информационную поддержку принятия решения врача-морфолога в виде экспертной системы, сориентировать в рамках диагностического поиска.
2. Работа на предлагаемой компьютерной программной системе способна осуществляться в трех направлениях – трех возможных компьютерных режимах:  
а) Компьютерный интерактивный атлас, б) Обучающая программа, в) Экспертная система

3. Работа компьютерной программной системы в режиме компьютерного виртуального атласа позволяет морфологу просматривать случаи по нозологиям, по признакам, любым комбинациям различных признаков. Большое количество микрофотографий высокого качества, быстрый доступ к любому выбранному параметру – признакам и их сочетаниям, нозологиям – расширяют круг потенциальных пользователей программой.
4. Работа в режиме обучающая программа состоит, в свою очередь, из трех подрежимов: а) Обучение, б) Тренировочный режим, в) Экзамен. Работа во всех подрежимах способствует повышению квалификации молодых специалистов, обеспечивает их четкой формализованной и стандартизированной информацией в процессе обучения, помогает распознаванию и правильно интерпретации признаков, контролирует уровень знаний.
5. Работа в режиме экспертной системы позволяет патологу при исследовании нового случая, вести интерактивный диалог с программой, выбирая признаков, их комбинаций, получая процентное соотношение возможных нозологий. Поддержка принятия решения осуществляется программой независимо, на основании многофакторного компьютерного анализа многообразного сочетания большой группы признаков, обеспечивающих полноту описания гистологической картины.
6. Программная система способна выявлять совокупность признаков, имеющих сходные значения и выявлять дифференциально-диагностические критерии для различных опухолевых и опухолеподобных процессов щитовидной железы.
7. Формализованная компьютерная регистрация информации в базе знаний позволила выделить главные «маркерные» признаки для каждой нозологической единицы. Например, ядерные характеристики, псаммомные тельца – для папиллярного рака, амилоидоз стромы, солидный или веретенчатый тип структуры – для медуллярного рака и т.д., что может использоваться в качестве диагностических критериев при обычной работе врача-морфолога.
8. База знаний программы может дополняться новыми случаями с описаниями, имеется возможность редактирования заложенных создателями в базу знаний нозологических единиц, признаков и их значений, что способно расширить возможности диагностики и дифференциальной диагностики, повысить ее точность.
9. Анализ тестирования работы программы на примере молодых врачей-морфологов на консультативном материале показал ее простоту в обращении, доступность и действенность для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы на новом незнакомом материале молодыми врачами-морфологами, не являющимися экспертами в рассматриваемой области.

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г.Никитаев, Е.Ю. Бердникович, Д.А.Попов/ Экспертная система по гистологической диагностике опухолей щитовидной железы. Тезисы к докл. на IX научной конференции «Новые направления и разработки в онкоморфологии» 16-18 апреля 2003 г, Москва, стр. 53-54
2. Д.Л. Ротин, В.Ж. Бржезовский, А.И.Павловская, Е.А.Смирнова, О.А.Анурова/ Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы/ Архив патологии.- 2003, № 3, с.7-9
- 3.DL Rotin, NN Petrovichev, AI Pavlovskaya, VG Nikitaev, EY Berdnickovich, DA Popov/ Expert system dedicated on diagnosis in thyroid pathology/ Virchows Archiv – 2003.- Vol.443.- N 3 Sept.- p. 291
4. Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г.Никитаев, Е.Ю. Бердникович, Д.А.Попов /Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы/ Тезисы к докладу на Российской научно-практической конференции «Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии» 11-12 сентября 2003г, г.Томск, стр. 190-191
5. Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г.Никитаев, Е.Ю. Бердникович, Д.А.Попов / Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы/ «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» Сборник тезисов III Конференции молодых ученых с международным участием, Москва, 2004, стр. 223
6. Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г.Никитаев, Е.Ю. Бердникович, А.Н.Проничев, Д.А.Попов / Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы/ Архив патологии 2004.- № 2, с.47-51
7. Н.Н. Петровичев, Д.Л. Ротин, А.И. Павловская, Вишневская Я.В., В.Г.Никитаев, Е.Ю. Бердникович, А.Н. Проничев, Д.А.Попов, Осипова Л.А. /Практическое применение компьютерных систем в работе врача патологоанатома/ Актуальные вопросы организации патологоанатомической службы, патологоанатомической диагностики и экспертизы. Материалы Научно-Практической конференции-семинара. Магнитогорск 21-23 сентября 2004 г. стр.113-117
8. Д.Л. Ротин, А.И. Павловская, Е.А. Смирнова, Н.А.Савелов /Низкодифференцированный рак щитовидной железы/ Актуальные вопросы организации патологоанатомической службы, патологоанатомической диагностики и экспертизы. Материалы Научно-Практической конференции-семинара. Магнитогорск 21-23 сентября 2004 г. стр. 232-236

9. Д. Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, Вишневская Я.В., В.Г.Никитаев, А.Н. Проничев, Е.Ю. Бердникович, Д.А.Попов, Осипова Л.А /Применение компьютерных технологий в исследовании морфологии щитовидной железы./ Клиническая морфология щитовидной железы. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. 5-6 октября 2004 г. Белгород, стр. 93-99
10. А.И. Павловская, Д.Л. Ротин, Е.А. Смирнова Е.А., Н.А. Савелов / Рак щитовидной железы с нетипичной морфологией. Диагностические проблемы / Клиническая морфология щитовидной железы. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. 5-6 октября 2004 г. Белгород, стр. 81-84
11. Д.Л. Ротин, В.Ж. Бржезовский, А.И.Павловская, Е.А. Смирнова, О.А. Анурова, Р. Ф. Гарькавцева/ Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы./ Клиническая морфология щитовидной железы. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. 5-6 октября 2004 г. Белгород, стр. 99-105