

морфологическая картина со стороны клеточек эпидермиса кожи всех участков практически не отличается от контроля.

**ЭКСПЕРТНЫЕ СИСТЕМЫ
ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ**

**В.Г. Никитаев,
Е.Ю. Бердникович,
А.Н. Проничев**

*Национальный исследовательский
ядерный университет МИФИ
г. Москва, Россия*

Гистологическое исследование является ключевым и самым значимым этапом онкологической диагностики опухолей с точки зрения принятия решения о диагнозе. Гистологическая диагностика основана на принципе подобия выявленных изменений некому стандарту и в значительной мере зависит от субъективных факторов: квалификации эксперта, его способности выделить, объединить и соотнести выявленные признаки с определенной нозологической единицей [1]. Микроскопические изображения, являющиеся при гистологическом исследовании объектами анализа, имеют сложную пространственно-яркостную организацию, поэтому задача их интерпретации относится к классу трудно формализуемых, не имеющих адекватного традиционного математического описания. Также это связано с отсутствием в ряде нозологий четких критериев и разнообразием форм объектов исследования. Процесс гистологического исследования микропрепаратов в клинической практике в большинстве случаев базируется

на формировании у врача-патологоанатома качественных образов объектов, например разновидностей опухолей, аналогично у человека формируется память на лица.

Все вышеперечисленные факторы свидетельствуют о том, что в области гистологической диагностики необходимо создавать высокотехнологичные (с применением передовых информационных технологий) экспертные системы, аккумулирующие опыт и знания передовых врачей-диагностов, которых по некоторым заболеваниям в стране единицы. Такие экспертные системы могут использоваться как эффективное средство поддержки принятия диагностических решений врачом в сложных случаях заболеваний и опухолей. Наряду с диагностикой, они также призваны решать задачи обучения и повышения квалификации врачей.

Предложена модель построения экспертной системы гистологической диагностики (рис.1), в основе которой база знаний эталонных изображений опухолей, описанных в системе формализованных признаков, которые содержат как количественные, так и качественные характеристики объектов исследования. Также система содержит подсистемы интеллектуального вывода, обучения и редактирования. Стратегия поддержки принятия решений врачом, заложенная в систему, основана на сопоставлении комбинации стандартизованных информативных признаков исследуемого случая заболевания с совокупностью признаков эталонных объектов заданных классов заболеваний. В результате определяется наиболее вероятный класс исследуемого случая и коэффициент достоверности полученного результата.

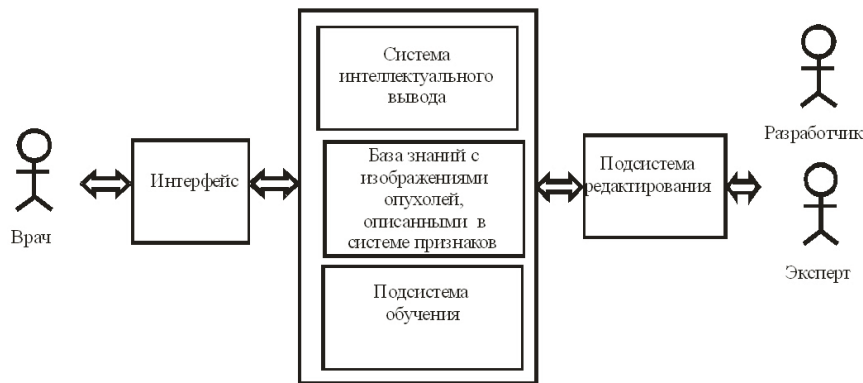


Рис. 1. Модель экспертной системы микроскопического анализа опухолей

Математическая модель базы знаний включает в себя следующие основные положения:

Список классов — список нозологических форм, дифференцировка между которыми наиболее значима при постановке гистологического диагноза, $\{K_i\}$.

Выборка эталонных объектов (микропрепаратов), представляющих заданные классы $\{M_{эk}\}$.

Словарь информативных признаков. Иерархическая модель словаря включает вектор свойств \vec{S} и вектор признаков \vec{P} , причем каждое свойство описывается своим вектором признаков \vec{P}_S . Каждому входному объекту X , таким образом, может быть поставлен в соответствие набор $\left(\vec{S}_x, \left\{\vec{P}_S\right\}_x\right)$ из указанного словаря.

$$X \rightarrow \left(\vec{S}_x, \left\{\vec{P}_S\right\}_x\right) \quad (1)$$

Описания объектов из эталонной выборки классов $\{M_{эk}\}$ с помощью словаря признаков. Т.е. каждому объекту из класса ставится в соответствие набор свойств и признаков из словаря

$$M_{э} \rightarrow \left(\vec{S}_{э}, \left\{\vec{P}_{S_{э}}\right\}\right)$$

В основу подсистемы интеллектуального вывода положена модель распознавания, основанная на постепенном сужении пространства поиска сходных с исследуемым случаев заболеваний с их процентным ранжированием по степени схожести. Включает следующие основные положения [2]:

1. При анализе исследуемого объекта лицо, принимающее решение, из указанного словаря определяет набор свойств и признаков, характерных для исследуемого объекта X (см. (1)).

2. В системе происходит анализ введенной комбинации признаков входного объекта X и оценивается наличие выбранного набора признаков в совокупности признаков для каждого класса эталонной выборки.

Обозначим как W_k — количество эталонных объектов в классе K , а $V_{эk}$ — вес комбинации свойств и признаков объекта X в классе K .

$$W_k = \dim\{M_{эk}\}$$

Вес комбинации оценивается следующим образом:

$$W_k = \dim \{M_{\varepsilon k}\},$$

где $M_{\varepsilon k}$ — эталонные объекты класса K , для которых выполняются следующие условия:

$$\forall j_k \left(\overrightarrow{S_x} \cdot \overrightarrow{S_{\varepsilon j_k}} \right) = 1 \wedge \forall s \left(\overrightarrow{P_{s_x}} \cdot \overrightarrow{P_{s_{\varepsilon j_k}}} \right) > 0,$$

где s — свойство из вектора свойств \vec{S} входного объекта X .

Тогда считается, что объект $X \in$ классу K_i при условии, что для $\forall t (t \neq i)$ выполняется условие

$$\frac{V_{xk_i}}{W_{k_i}} > \frac{V_{xk_t}}{W_{k_t}}, \text{ где } \frac{V_{xk_i}}{W_{k_i}} \text{ — частота встречаемости комбинации признаков объекта}$$

X среди объектов K_i класса, $\frac{V_{xk_t}}{W_{k_t}}$ — частота встречаемости комбинации признаков объекта X среди объектов K_t класса,

3. Для характеристики уровня доверия к решению системы по отношению анализируемого объекта к определенному классу вводится коэффициент достоверности, который вычисляется по следующей формуле.

$$D_{xk_i} = \frac{V_{xk_i}}{W_{k_i}} \times \frac{G_{k_i}}{Z_x}, \text{ где } G_{k_i} \text{ — коэффициент, зависящий от представительности выборки класса } K_i, \text{ а } Z_x \text{ — условный вес комбинации признаков объекта } X \text{ во всей выборке.}$$

$$Z_x = \sum_{i=1}^N \left(\frac{V_{xk_i}}{W_{k_i}} \times G_{k_i} \right), \text{ где } N \text{ — число классов.}$$

Таким образом, определяется наиболее вероятный класс входного объекта и коэффициент достоверности полученного результата.

Анализ предметной области, объектной среды, а также консультации с экспертами в области гистологической диагностики показали адекватность предложенных моделей для построения экспертных систем гистологической диагностики различных нозологий (щитовидной железы, молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта и др.).

Созданные экспертные системы могут применяться в клинической практике для повышения достоверности принимаемых диагностических решений, повышения квалификации врачей патологоанатомов, обучения и тестирования студентов-медиков.

Эффективность предложенных решений реализации экспертных систем гистологической диагностики была подтверждена экспериментальными исследованиями на тестовой выборке изображений с участием молодых врачей со стажем работы менее 5 лет. Тестовая выборка составляла 180 изображений. Экспериментальные исследования показали, что система предложила правильный диагноз в 91% случаев (молодые врачи в 64%). Система ошиблась в 9%, причем ошибки распределились следующим образом: 71% — ошибки не имеющие существенного значения, 18% — лечебная тактика идеинтична, 11% — грубые ошибки. В соотношении с общим количе-

ством случаев грубые ошибки системы составили менее 2% [3].

Эксперимент показал также, что в сложных пограничных случаях опухолей, возникают разногласия даже среди экспертов в интерпретации информативных признаков. Поэтому актуальной является задача повышения объективности формализованных списков признаков для экспертных систем гистологической диагностики с привлечением групп независимых экспертов.

Список литературы

1. Стратегия разработки информационно-диагностического комплекса «Биопсия» / Левадная М.Г., Никитаев В.Г., Бердникович Е.Ю. и др. // Науч. Сессия МИФИ-2005. Сб. науч. тр. В 15 томах. — М.: МИФИ, 2004.

2. Никитаев В.Г., Бердникович Е.Ю. Система баз данных экспертных оценок для информационно-измерительных систем онкологической диагностики. Международный форум «Новые информационные технологии и менеджмент качества» (NIT & QM). Материалы международного форума. Под редакцией д.т.н., профессора В.Н.Азарова. — М.:Фонд «Качество», 2009.

3. Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы / Ротин Д.Л., Петровичев Н.Н., Бердникович Е.Ю. // Архив патологии. ISSN 0004-1955. 2004г. N 2.

ПРИНЦИПЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

А.П. Парахонский

*Медицинский институт высшего сестринского образования
г. Краснодар, Россия*

Изучение эпигенетической регуляции в последние годы позволило не только добиться выдающихся успехов в понимании механизмов канцерогенеза в целом и лейкогенеза в частности, но и открыть новую область в лечении — эпигенетическую терапию злокачественных заболеваний. При выявлении хромосомных aberrаций, ведущих к повреждению нормальной экспрессии генов при гемобластозах, обнаружено, что в опухолевой клетке, кроме нарушения структуры ДНК, изменения обнаруживаются на эпигенетическом уровне. Для острых лейкозов характерным является высокий уровень экспрессии как DNMT3B, так и DNMT1, что сопровождается гиперметилированием промоторов генов — опухолевых супрессоров, таких как ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDKN2A и CDKN2B), ген эстрогенового рецептора I (ESR1), и ген ретинобластомы (RB1). Открытие роли метилирования в онкогенезе привело к широкому внедрению препаратов-ингибиторов ДНК-метилтрансфераз. Наиболее известным из них является 5-аза-2-деоксицитидин (Дакоген), который, встраиваясь в цепочку ДНК вместо цитозина, образует прочную ковалентную связь с ДНК-метилтрансферазами, препятствуя, таким образом, метилированию и снимая блок с репрессированного ранее гена. Участие гистондеацетилаз в лейкогенезе хо-