

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

« 4 » ноября 2015 г.

Рег. № 094—1015



**МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

АВТОРЫ:

д-р биол. наук, доц. В. А. Кириллов, магистр К. А. Луговец, канд. мед. наук  
О. А. Ерохина, д-р мед. наук, проф. Л. Б. Ключкина

Минск 2015

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод дифференциальной цитологической диагностики хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы с помощью экспертной системы на базе совокупности количественных параметров ядер клеток протокового эпителия. Описанный в инструкции метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на повышение эффективности диагностики данных заболеваний и предназначен для врачей-онкологов, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим заболеваниями поджелудочной железы.

### **Показания к применению**

Метод используется в качестве уточняющей диагностики при невозможности дифференциации патологических изменений протоковых клеток железистого эпителия при хроническом панкреатите и аденокарциноме поджелудочной железы в ходе микроскопического изучения цитограмм.

### **Перечень необходимого оборудования**

Для проведения цитологических исследований необходим компьютерный анализатор изображений на базе светового микроскопа, цифровой фотокамеры, персонального компьютера и соответствующего программного обеспечения.

### **Цитологическая диагностика хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы с помощью экспертной системы**

1. *Получение и приготовление мазков из биопсийного материала поджелудочной железы.* Забор биопсийного материала с помощью тонкоигольной аспирации из очага поражения под контролем УЗИ и приготовление цитологических препаратов осуществляют по общепринятым методикам.

2. *Кариометрия клеток железистого эпителия поджелудочной железы.* В процессе микроскопического изучения цитологического препарата отбирают поля зрения со скоплениями клеток протокового эпителия с характерными морфологическими изменениями с таким расчетом, чтобы общее число содержащихся в них ядер составляло 100–130. Съемку изображений осуществляют на световом микроскопе с объективом  $\times 100$ . Кариометрию осуществляют с помощью специализированной компьютерной программы в автоматизированном режиме (рис. 1). В каждом индивидуальном случае программа после оконтуривания изображения автоматически рассчитывает площадь и периметр ядер клеток. Результаты измерения автоматически заносятся в базу данных.

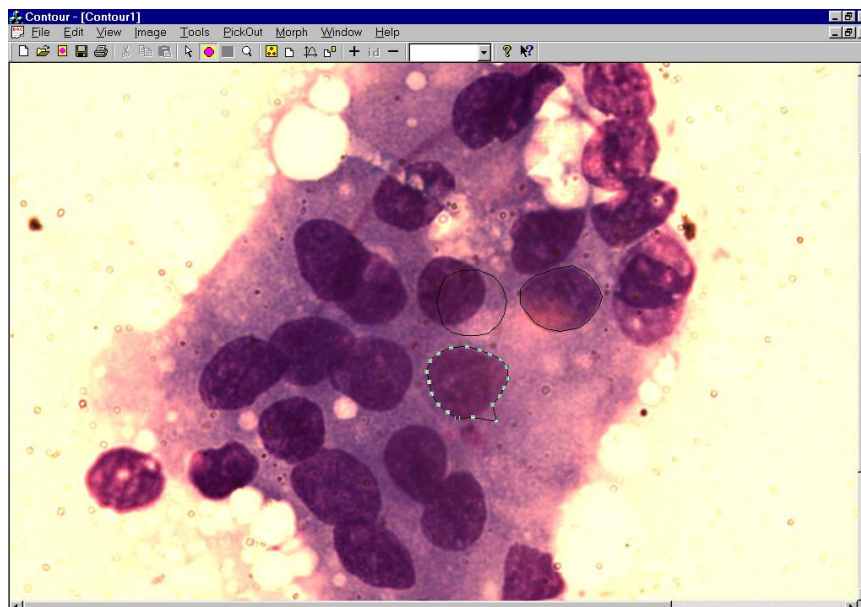


Рис. 1. Морфометрия ядер клеток протокового эпителия поджелудочной железы при аденокарциноме,  $\times 100$

3. *Преобразование исходной базы кариометрических данных.* Преобразование исходных кариометрических данных (площадь и периметр ядер) в количественные параметры проводили путем оценки дисперсии среднего, построения гистограмм и регрессионного анализа.

а) *оценка дисперсии.* Расчет дисперсии площади и периметра проводят с помощью программы «Microsoft Excel». Для этого исходную базу кариометрических данных переносят в «Excel» и подвергают соответствующей процедуре. На выходе получают индивидуальные значения дисперсии этих параметров;

б) *построение гистограмм.* Гистограммы площади (рис. 2) строят с шагом  $70 \text{ мкм}^2$ . На гистограммах определяют отношение доли ядер во 2-м классе ( $90\text{--}160 \text{ мкм}^2$ ) к 1-му классу ( $20\text{--}90 \text{ мкм}^2$ ), а также число классов.

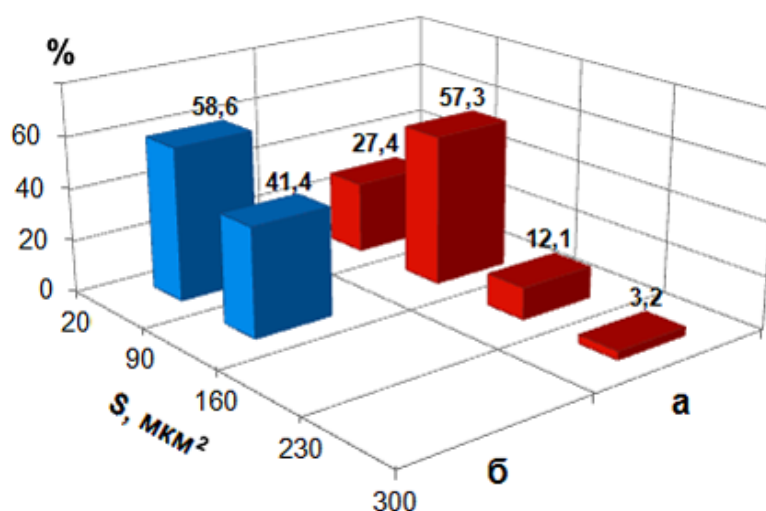


Рис. 2. Типичный вид гистограммы распределения площади (S) ядер протокового эпителия при аденокарциноме (а) и хроническом панкреатите (б) поджелудочной железы

в) *регрессионный анализ*. По исходной базе данных с помощью пакета программ «Statistica» строят диаграмму рассеяния зависимости периметра от площади ядер и описывают скопление экспериментальных точек регрессионной кривой второго порядка, которая представляет собой обращенную вершиной вверх параболу (рис. 3). Программа находит уравнение кривой и определяет квадратный  $a$  и линейный  $b$  коэффициенты и свободный член  $c$ , а также рассчитывает 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, т. е. между корнями  $S_1$  и  $S_2$  квадратного уравнения.

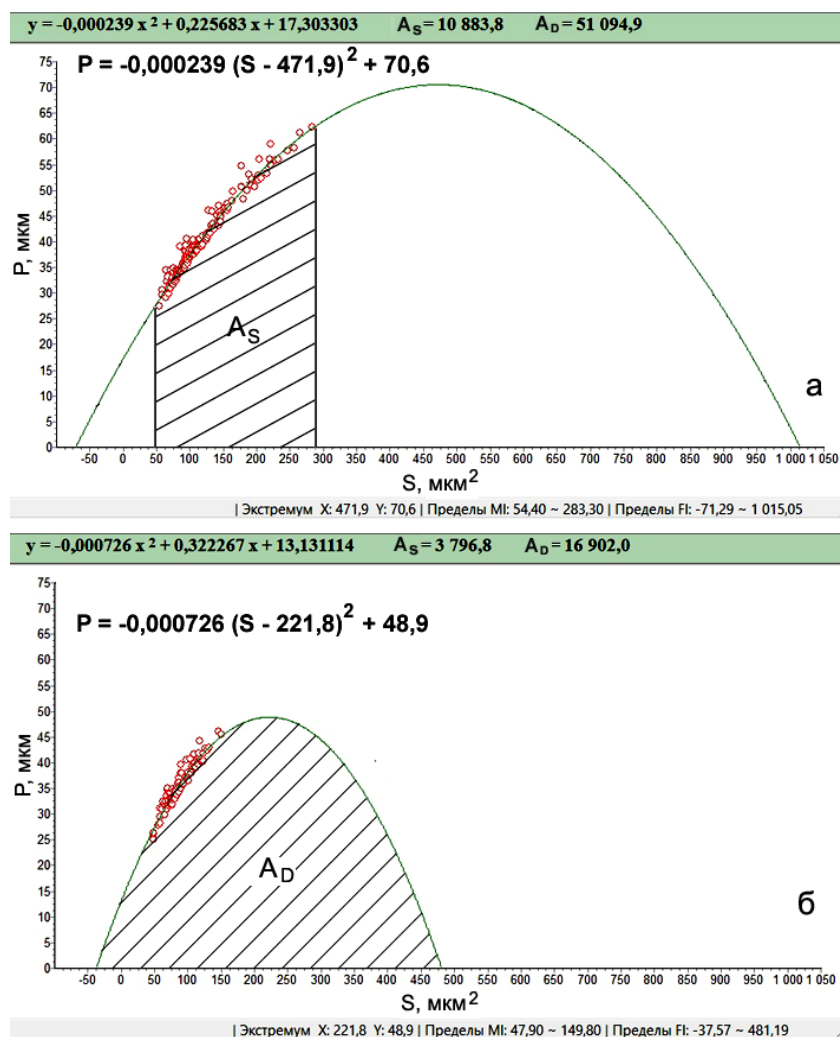


Рис. 4. Типичный вид параболы к скоплению экспериментальных точек на диаграмме рассеяния зависимости периметра от площади ядер клеток протокового эпителия при аденокарциноме (а) и хроническом панкреатите (б). Приведены уравнения параболы и схематическое изображение площадей  $A_S$  под отрезком параболы и  $A_D$  под куполом параболы

4. *Постановка диагноза*. Диагностика аденокарциномы и хронического панкреатита осуществляется с помощью экспертной системы на базе совокупности количественных параметров. Для этого полученные после матема-

тического преобразования исходной базы кариометрических данных количественные параметры ядер исследуемого препарата заносят в определенную строку одномерной исследовательской X-матрицы экспертной системы (рис. 4, 5). Затем заполненную X-матрицу сравнивают со стандартной S-матрицей экспертной системы, содержащей пороговые значения параметров для аденокарциномы и их весовые коэффициенты. Верификация диагноза осуществляется в количественной форме по величине диагностического индекса (D). D рассчитывают как сумму весовых коэффициентов количественных параметров исследуемого препарата, попавших в диапазон граничных значений параметров для аденокарциномы в S-матрице. При попадании величины D исследуемого препарата в диапазон пороговых значений 34,7–100 % диагностируется рак, а при попадании в интервал 0–9,7 % диагностируют воспалительный процесс.

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	II 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. 4. Экспертная система, состоящая из двухмерной эталонной S-матрицы и одномерной исследовательской X-матрицы. Пример расчета диагностического индекса для пациента Ф. с гистологическим диагнозом аденокарцинома

Количественные параметры	S-матрица		X-матрица Значение параметра исследуемого образца	D = 9,7%
	Весовой коэффициент k, %	Пороговое значение		
Дисперсия площади ядер $\sigma_s^2$ , мкм <sup>4</sup>	10,5	>1144,4	951,3	0,0
Дисперсия периметра ядер $\sigma_p^2$ , мкм <sup>2</sup>	9,7	> 43,6	40,0	0,0
Отношение частот $F_{II}/F_I$ на гистограмме площади ядер	9,7	> 1	1,06	9,7
Число классов N на гистограмме площади ядер	10,5	> 3	3,0	0,0
Коэффициент a	11,8	> $-3,4 \times 10^{-4}$	$-11,4 \times 10^{-4}$	0,0
Коэффициент b	11,8	> 348,4	183,0	0,0
Свободный член c	13,1	$\geq 59,3$	47,9	0,0
Площадь $A_S$ , усл. ед.	11,1	> 6546,5	4824,2	0,0
Площадь $A_D$ , усл. ед.	11,8	> 31940,2	13087,9	0,0

Рис. 5. Экспертная система, состоящая из двумерной эталонной S-матрицы и одномерной исследовательской X-матрицы. Пример расчета диагностического индекса для пациента Г. с гистологическим диагнозом хронический панкреатит

В ряде случаев в процессе постановки диагноза с помощью экспертной системы величина диагностического индекса исследуемого образца может попасть в зону неопределенности, находящуюся в диапазоне 9,7–34,7 %, что не позволяет верифицировать характер заболевания. В этом случае прибегают к повторному забору аспирационного материала с последующим кариометрическим анализом клеток протокового эпителия поджелудочной железы.

Противопоказаний к применению метода нет.

Подписано в печать 10.11.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 0,46. Уч.-изд. л. 0,32. Тираж 30 экз. Заказ 658.

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.