

УДК 616.15-07

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ КРОВИ, ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОГЛОБИНА

Э. И. Насыбуллина^{1,2}, В. Г. Никитаев¹, А. Н. Проничев¹, В. Н. Блиндарь³,
О. В. Космачевская², А. Ф. Топунов²

В статье рассмотрена концептуальная модель экспертной системы (ЭС) диагностики гемоглобинопатий. Ядро ЭС составляет база знаний (БЗ), включающая сгруппированные данные по качественным и количественным показателям крови, среди которых новый для гематологической практики показатель – количество мембраносвязанного гемоглобина. Количественные признаки дополнены качественными, отражающими морфологические изменения патологически эритроцитов. Представленная ЭС выступает в качестве инструмента поддержки принятия решений врачом при диагностике гемоглобинопатий.

Ключевые слова: гемоглобин, гемоглобинопатии, эритроциты, компьютерная система диагностики.

Введение. Среди гематологических заболеваний выделяют гемоглобинопатии (гемоглобинозы), к которым относят патологические состояния, обусловленные нарушением нормальной структуры гемоглобина (Hb) [1]. Гемоглобин – гемопротеид, состоящий из простетической группы гема и белковой части (определенным образом упакованных аминокислотных последовательностей) [2]. В зависимости от природы факторов, вызы-

¹ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31.

² Институт биохимии им. А. Н. Баха Российской академии наук (ИНБИ РАН), 119071 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 33.

³ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (РОНЦ), 115478 Россия, Москва, Каширское шоссе, 23; e-mail: Lvirus198709@rambler.ru.

вающих нарушение нативной структуры гемоглобина, среди гемоглобинопатий выделяют наследственные и приобретенные. Наследственные обусловлены мутациями в генах, кодирующих белковые цепи Hb, наиболее известной является серповидно-клеточная анемия [3, 4]. В настоящее время известно несколько сотен аномальных гемоглобинов, однако не все они приводят к клиническим проявлениям [2]. Приобретенные гемоглобинопатии связаны с действием различных химических агентов (модификаторов) на гемоглобин.

Изменения структуры гемоглобина могут приводить к нарушению кислород-переноса функции и стабильности эритроцитов, а также затрудняют их прохождение по микрососудам. В результате это может привести к гемолитической анемии и местной ишемии тканей.

Патогенез гемоглобинопатий обусловлен существованием множественных связей между структурой Hb и свойствами эритроцита (форма, объем, деформируемость, агрегация), что сказывается на реологических свойствах крови и гемолитической устойчивости эритроцитарных клеток. В практику клинических лабораторий введены методы анализа различных показателей, отражающих свойства гемоглобина, эритроцитов и крови в целом. Наряду с показателями, включенными в общий анализ крови, имеются дополнительные диагностические маркеры, позволяющие получить более полную информацию о состоянии пациента. На основе анамнеза и комплексного анализа всех показателей ставится диагноз и производится выбор программы лечения.

В настоящее время вопросы диагностики стали более трудоёмки в связи с увеличивающимся объемом информации. Поэтому особую актуальность представляют использование компьютерных медицинских систем (КМС) и систем поддержки принятия решений (СППР) для повышения эффективности диагностики различных заболеваний [5], в том числе гемоглобинопатий.

Целью настоящей работы является разработка структуры компьютерной системы диагностики гемоглобинопатий с использованием различных гематологических показателей, отражающих состояние крови, эритроцитов и гемоглобина.

Диагностика гемоглобинопатий требует использования различных современных биохимических, физико-химических и молекулярно-генетических методов анализа. Несмотря на многообразие современных методов анализа, распознавание окрашенных эритроцитов при помощи светового микроскопа позволяет быстро получить информацию о наличии клеточных элементов, типичных для патологически измененных эритроцитов. Визуализация окрашенных препаратов крови, содержащей эритроциты, яв-

ляется рутинным и дешевым методом, до сих пор активно используемым в гематологии. Использование систем компьютерной обработки изображений эритроцитов может повысить достоверность и скорость анализа. Эта система в сочетании с моделью базы знаний, интегрирующей другие гематологические показатели, составляет основу разрабатываемого программно-информационного комплекса диагностики, который позволит врачам более точно и быстро поставить диагноз пациентам с подозрением на наличие данного заболевания.

Структура экспертной системы диагностики. Структура компьютерной медицинской экспертной системы диагностики гемоглинопатий включает четыре основных блока: модель базы знаний, механизм принятия решений, механизмы ввода и вывод данных (рис. 1).

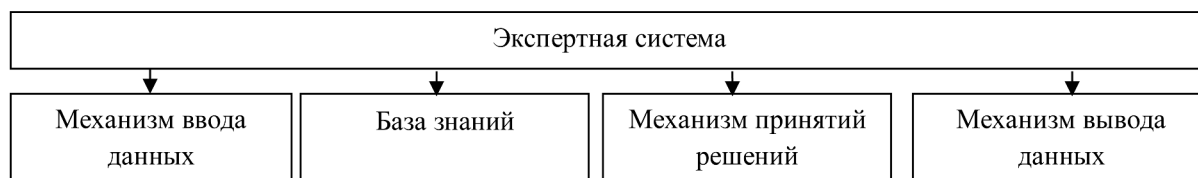


Рис. 1: Концептуальная модель экспертной системы СППР для диагностики гемоглинопатий.

Модель базы знаний содержит структурированные сведения об объектах исследования (сведения о пациенте, нозологических формах (его заболеваниях), количественных и качественных характеристиках объекта) (рис. 2).

К количественным характеристикам объекта относятся значения концентраций билирубина, внеклеточного гемоглобина и др. в плазме крови, количество эритроцитов, ширина эритроцитометрической кривой и др., содержание общего гемоглобина, окисленного гемоглобина, различных модифицированных форм (карбоксииНб, сульфНб, нитриНб, гликированный Нб и др.). В дополнение к стандартным количественным характеристикам мы считаем необходимым ввести в клиническую практику еще одну диагностическую характеристику – количество мембраносвязанного гемоглобина (МВНб). Данные последних лет показывают, что связывание гемоглобина с мембранными компонентами имеет множественное биологическое значение. Это регуляция метаболизма глюкозы и свойств цитоскелета в зависимости от концентрации кислорода, а также формирование сигнала об окислительном повреждении или старении эритроцита. Перечисленные функции гемоглобин реализует при участии ключевого трансмембранного белка эритроцитов – так называемого белка полосы 3, образующего белковый макроком-



Рис. 2: Модель базы знаний.

плекс. Различные посттрансляционные модификации Нб сказываются на способности Нб связываться с белком полосы 3 мембраны эритроцита. В научной литературе содержится достаточно много информации о причинах образования мембранно-связанной формы Нб как в норме, так и при патологии [6]. Самыми простыми способами определения МВНб являются гематокритный показатель и спектрофотометрическая оценка ассоциированного с тенями эритроцитов Нб. Нами в ИНБИ РАН была разработана спектрофотометрическая методика количественной оценки МВНб, основанная на обработке теней эритроцитов щелочным раствором пиридина [7]. Эта методика позволяет перевести Нб из связанного в растворимое состояние с одновременным образованием гемохрома. Мы полагаем, что количественная оценка МВНб может быть важна при выявлении различных патологий, связанных с нарушением структуры или модификацией гемоглобина.

Для различения ряда заболеваний будут также учитываться концентрации ферритина и железа в сыворотке крови, свободного гемоглобина в плазме крови и число ретикулоцитов. Мы также подчеркиваем важность использования таких показателей, как доля окисленного (metHb) и гликированного Нб.

Качественные характеристики объектов включают обработку цифровых изображений препаратов крови, учитывающих подсчет агрегированных клеток, наличие телец Гейнца в эритроцитах и выбранные информативные признаки эритроцитов с патологически измененной формой.

Принятие решений при постановке диагноза осуществляется по максимальной частоте встречаемости признаков в базе знаний совокупности представленных характеристик пациента.

В предлагаемой нами экспертной системе учитываются показатели, полученные в результате проведения общего гематологического анализа крови пациентов различных половозрастных групп, страдающих гемоглобинопатиями разной степени тяжести. В качестве контроля используются показатели здоровых людей. Разрабатываемая система учитывает как ранее использовавшиеся, так и предлагаемые нами новые показатели, и позволит с большей достоверностью поставить предварительный диагноз пациенту. Предполагается реализация и апробация предложенных в работе алгоритмов и методик в виде автоматизированного программно-информационного диагностического комплекса в сфере здравоохранения.

Заключение. Рассмотрена экспертная система для диагностики гемоглобинопатий. Ядро ЭС составляет база знаний, включающая сгруппированные данные по качественным и количественным показателям крови, среди которых предложен новый для гематологической практики показатель – количество мембраносвязанного гемоглобина. Представленная ЭС выступает в качестве инструмента поддержки принятия решений врачом при диагностике гемоглобинопатий.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 14-04-01710 и 15-04-08891) и Российского гуманитарного научного фонда (грант № 15-36-01024).

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] О. А. Рукавицын, А. Д. Павлов, *Анемии* (С-Пб., Печатный двор, 2011).
- [2] О. В. Космачевская, А. Ф. Топунов, Прикл. биохимия и микробиология **45**(6), 627 (2009) [O. V. Kosmachevskaya, A. F. Topunov, Appl. Biochem. Microbiol **45**(6), 563 (2009)].
- [3] M. F. Perutz, A. M. Liquori, and F. Eirich, *Nature* **167**, 929 (1951).
- [4] V. Ingram, *Nature* **178** (4537), 792 (1956).

- [5] В. Н. Блиндарь, В. Г. Никитаев, Ю. Ф. Нагуманова и др., Спецтехника и связь **4**, 74 (2011).
- [6] J. M. Rifkind and E. Nagababu, Antioxid. Redox Signal. **18**, 2274 (2013).
- [7] Э. И. Насыбуллина, О. В. Космачевская, К. Б. Шумаев, А. Ф. Топунов, *5-я международная научная конференция “Химия, структура и функция биомолекул”, посвященная 40-летию Института биоорганической химии и 85-летию Национальной академии наук Беларуси, Минск, Сборник материалов, 2014* (Белорусский дом печати, Минск, 2014), с. 136-137.

По материалам IV Международной молодежной научной школы-конференции “Современные проблемы физики и технологий”.

Поступила в редакцию 12 мая 2015 г.