

ОТЗЫВ

официального оппонента Сафоновой Ларисы Петровны на диссертационную работу Маковик Ирины Николаевны «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока», представленную на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы посвящена развитию инструментального и методического обеспечения диагностики нарушений микроциркуляторного русла при ревматических заболеваниях (РЗ), социально значимых во всём мире. Микроциркуляция (МЦ) является одним из звеньев поражения при РЗ, что приводит к развитию трофических нарушений, сердечно-сосудистых осложнений и серьёзным последствиям для пациентов. Диагностика состояния МЦ важна для оценки тяжести РЗ, эффективности лечения и прогнозирования исходов.

В настоящее время в области технических наук актуальными являются исследования, которые направлены на доведение перспективных диагностических методов и реализующих данные методы устройств до конечного пользователя, врача-диагноста. На сегодняшний день одними из перспективных в медицине и исследовательской практике являются методы оптической неинвазивной диагностики. Благодаря успехам физических наук в области биомедицинской оптики, данные диагностические методы находят всё большее применение.

Несмотря на преимущества оптических методов, и проработанные физические принципы, основным ограничением их применения для решения задач в медицине является отсутствие конкретной методологии проведения

исследований, обоснованных диагностических критериев, а также в ряде случаев недостаточная чувствительность и специфичность.

Таким образом, тема диссертационной работы Маковик И.Н. является актуальной и своевременной и направлена на решение важной проблемы здравоохранения – диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях.

Структура, краткое содержание диссертационной работы и научная новизна результатов исследования

Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованных источников, который включает 204 наименования, 6 приложений, содержит 60 иллюстраций, 20 таблиц и изложена на 197 страницах машинописного текста.

Во введении представлены обоснование актуальности диссертационной работы, определение объекта и предмета исследования, основная цель и задачи диссертации. Автор в качестве основной цели диссертационного исследования ставит разработку метода и устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ для достижения меньшей вероятности ложноотрицательного результата диагностики.

В первой главе соискателем рассмотрен объект исследования – микроциркуляторное русло, особенности строения и выполняемые функции, а также основные нарушения микроциркуляторного русла, возникающие при РЗ. Проведен обзор методов и устройств диагностики данных нарушений. Выполнено экспертное оценивание, и проанализирован результат полученных оценок уровня ошибок диагностики применительно к рассмотренным инструментальным методам.

Научной новизной обладает совместное применение соискателем нескольких оптических методов: лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ),

оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и пульсовой оксиметрии (ПО). Комбинация трёх методов, а также применение вейвлет-анализа позволили получить диагностическую информацию о параметрах кровотока, регуляторных механизмах, а также о соотношениях концентраций окси- и дезоксигемоглобина, что является важным при диагностике микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений. Предложенное автором использование физических воздействий в виде холодной прессорной пробы (ХПП) даёт дополнительные возможности в исследовании микроциркуляторного русла, его резервных и адаптационных возможностей методами ЛДФ и ОТО.

В первой главе автором рассмотрены основы методов оптической неинвазивной диагностики (ЛДФ, ОТО и ПО) и их применимость для достижения поставленной цели диссертационной работы, проанализированы возможные функциональные пробы. Проведены предварительные экспериментальные исследования по оценке совместного применения выбранных методов при проведении холодной прессорной пробы (ХПП), а также экспериментальные исследования по изучению информативности вейвлет-анализа регистрируемых сигналов. Экспериментально обоснован выбор области проведения исследования на биологическом объекте, проанализированы изменения различных диагностических параметров при базовых тестах. На основании полученных данных автор делает вывод о перспективности выбранного направления и методов для достижения цели исследования.

Во второй главе рассмотрены теоретические и экспериментальные исследования, проведённые с целью обоснования метода диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ и комплексных диагностических критериев для выявления сопутствующих осложнений и их возможных причин. Соискатель обосновывает подход к оценке регистрируемых сигналов, режим проведения функциональной пробы, проводит описание экспериментального оборудования с указанием технических характеристик, предлагает подход к оценке

комплексных параметров микрогемодинамики и тканевого дыхания. Планирование и проведение экспериментальных исследований на условно здоровых добровольцах и пациентах с РЗ, а также применение предложенных комплексных параметров позволили получить объективные данные о состоянии микроциркуляторного русла в исследуемых группах и выбрать информативные диагностические параметры для выявления микроциркуляторных нарушений, сопутствующих им осложнений и их возможных причин.

В третьей главе представлен обзор подходов к построению модели классификации, на основании которого, с учётом выбранных во второй главе информативных диагностических параметров, проведённой верификации, оценки чувствительности и специфичности, синтезирована итоговая модель классификации. Научную новизну имеет предложенный автором алгоритм классификации, базирующийся на дискриминантной функции, включающей вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока при ХПП, и позволяющей классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1.

Четвертая глава посвящена разработке метода и устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Научной новизной характеризуется метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, позволяющий классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений, выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины, а также обоснованные диагностические параметры и условия и методика проведения диагностической процедуры. Новизной технических решений обладает устройство диагностики микроциркуляторных нарушений, входящее в биотехническую систему, позволяющее совместно регистрировать параметры

биологического объекта методами ЛДФ, ОТО и ПО, а также классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие или отсутствие нарушений.

Также в главе 4 проведено обоснование требований, предъявляемых к длинам волн источников зондирующего излучения предложенного устройства на основании оценки глубины проникновения излучения, что является важным для обеспечения соблюдения принципов сопряжения биологической и технической подсистем в единой функциональной системе.

В заключении сформулированы основные выводы диссертационной работы. Список использованных источников отражает современное состояние и развитие темы исследования. Приложение включает справки о проведённом экспертном оценивании и форму опросного листа, акты о внедрении и использовании результатов диссертации, копию полученного патента РФ на изобретение.

Представленная соискателем диссертационная работа носит структурно-целостный и завершённый характер. Материалы диссертации изложены грамотно, в логической последовательности, сопровождаются достаточным количеством иллюстративного материала, выводы и заключение соответствуют результатам работы.

Степень обоснованности научных положений и достоверности результатов, выводов, рекомендаций и заключений

Обоснованность научных положений, достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертационной работе, определяются корректным использованием методов прикладной математической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного и корреляционного, и дискриминантного анализа, стохастического моделирования Монте-Карло.

Проведённый анализ диссертационной работы позволяет сделать вывод о

достаточной полноте обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Содержание автореферата полностью отражает основные идеи, методы и результаты, полученные в диссертации. Работа апробирована на конференциях и в научной печати. Изучение опубликованных работ позволило установить, что соискатель имеет более 25 научных работ по теме диссертации, в том числе 9 публикаций в изданиях из перечня ВАК, 7 научных работ проиндексированных в системе цитирования Scopus/Web of Science. Подтверждается участие в 15 международных и 4 всероссийских конференциях. Совокупность данных фактов говорит о высоком уровне апробации результатов диссертационного исследования. Таким образом, можно сделать вывод о том, что вынесенные на защиту теоретические положения, полученные выводы и заключения достоверны.

Признаков некорректного заимствования материалов в диссертации не выявлено.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы

Значимость работы для науки и практики заключается в предложенном новом методе диагностики для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ и сопутствующих им осложнений и их возможных причин, а также в устройстве диагностики, реализующем данный метод.

Результаты диссертационной работы апробированы в условиях ревматологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), внедрены и апробированы на научно-производственном предприятии ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), а также использованы в учебном процессе ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» (г. Орёл) при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Биомедицинская фотоника и

электроника»). Изучение состояния проблематики диссертационного исследования, содержания работы по существу позволяют подтвердить ее значимую практическую ценность для отрасли здравоохранения.

Есть основания считать, что предложенный применительно к ревматическим заболеваниям подход и диагностическое устройство могут быть использованы для диагностики других заболеваний, связанных с нарушениями микроциркуляторного русла.

Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний считаю необходимым и целесообразным отметить следующие.

1. Обзорная глава 1 избыточно насыщена информацией из литературных источников, при этом методы инструментальной диагностики в параграфе 1.4 представлены недостаточно полно, не рассмотрены методы фотоплетизмографии и видеоплетизмографии.
2. Не всегда аккуратно и точно используются термины, понятия и определения. Так, диагностический параметр «ОС», определяемый автором как скорость потребления кислорода, является безразмерным, и, возможно, правильнее было бы, назвать его показателем потребления кислорода; одноимённый физиологический параметр, количественно оцениваемый методом тканевой оксиметрии, имеет размерность мл/г/мин или мкмоль на 100 г биоткани в минуту.
3. Неясно, какие изменения на физическом уровне понимаются автором под «нарушениями поверхности микрососудистого русла мельчайших артериол и капилляров», стр. 123
4. В формуле (1.11) для объёмного кровенаполнения V_b , значения которого для пациентов и контрольных испытуемых по результатам исследований находятся в диапазоне 8-10%, пропущен множитель 100, и обозначение

«*C_{other}*», видимо, относится не к молярной концентрации других фракций гемоглобина (кроме окси- и дезокси-), как указано в работе; доля других фракций, метгемоглобина, карбоксигемоглобина, в норме не превышает 10% от общей концентрации гемоглобина всех фракций; и в таком случае параметр V_b должен быть близок к 0,9 или 90%.

5. В работе не определяется, какими физическими и/или физиологическими параметрами характеризуется тканевое дыхание, и как эти параметры связаны с предложенными автором в главе 2 комплексными параметрами; не сформулированы ясно на уровне физического и/или физиологического смысла микроциркуляторные осложнения и их причины, выявляемые с помощью предложенного метода.
6. Диссертант не использует математическую или имитационную модель исследуемого объекта, гемодинамики микроциркуляторного русла, что позволило бы обосновать выводы о наличии микроциркуляторных нарушений, сопутствующих осложнений и их причин на более высоком научном уровне, связать регистрируемые диагностические параметры и их изменения с физиологическими изменениями на микроциркуляторно-тканевом уровне, обосновать биофизические механизмы формирования диагностических сигналов ЛДФ, ОТО и ПО. Для принятия решений автор опирается на экспертное медицинское мнение и ранее полученные эмпирические данные.
7. Известно, что вейвлет-анализ позволяет проводить декомпозицию сигналов на отдельные частотные компоненты и анализировать их временную динамику. Неясно, почему автор ограничился амплитудно-частотным спектром; при этом не уточняется, какому моменту времени соответствуют эти спектры, являются ли они результатом усреднения по длительности базового теста. Как соотносятся амплитудно-частотные спектры с 3D-графиком, приведённым на рис. 1.41, стр.85, и с картой вейвлет-

коэффициентов на рис. 2.2, стр.96?

8. Из тридцати шести анализируемых в работе диагностических параметров (стр. 63, 79, 84, 86, 87, 109-110, 121, 149) только два используются для диагностики наличия микроциркуляторных нарушений при условии проведения холодной прессорной пробы (I_{m2} , A_{c2}) с формулировкой «...наиболее приемлемым и достаточным видится применение метода ЛДФ» при выборе параметров для дискриминантного анализа. Диагностика наличия осложнений и их причин проводится по комплексным параметрам MT , OS и A_c/A_d . При этом в отношении последних трёх параметров автор использует неконкретную формулировку типа «могут выступать дополнительными диагностическими параметрами». В этом случае при наличии верифицированного материала (для пациентов и контрольной группы) целесообразно было бы провести определение информативности параметров и количественно обосновать вектор диагностических параметров, либо чётче сформулировать выводы по проведённой автором оценке диагностической значимости выбранных параметров.
9. На защиту выносится устройство, при этом медико-технические требования чётко не сформулированы и не обоснованы, только упомянуты в выводе 3 к главе 4 на стр.157. В работе не обосновывается выбор длин волн, 660 нм и 940 нм, для канала пульсового оксиметра и выбор длины волны 1064 нм для канала ЛДФ. Неясно, почему пульсоксиметрический канал вынесен отдельно, а не совмещён с каналом тканевой оксиметрии, что упростило бы техническую реализацию. Не уточняется, какие именно технические предложения автора были реализованы при разработке устройства диагностики на производственной базе ООО НПП «ЛАЗМА».
10. Построение диагностической процедуры на основе сравнения значений регистрируемых параметров пациентов с параметрами контрольной группы здоровых молодых людей действительно снижает вероятность

ложноотрицательного результата. При этом вопрос ранней диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях, поставленный автором, и определение чувствительности предлагаемого метода требуют дополнительных исследований на других возрастных контрольных группах.

11. При высоком качестве представления диссертационного материала работа имеет единичные опечатки.

Указанные замечания свидетельствуют о высокой сложности и фундаментальности сформулированной проблемы и решаемых автором диссертации научно-технических задач и не снижают общей высокой оценки работы, представляющей собой завершённое, логически выстроенное научное исследование.

Общее заключение

Научной новизной обладает совместное применение соискателем нескольких оптических методов: лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и пульсоксиметрии (ПО). Комбинация трёх методов, а также применение вейвлет-анализа позволили получить диагностическую информацию о параметрах кровотока, регуляторных механизмах, о соотношении локальных концентраций окси- и дезоксигемоглобина, что является важным при диагностике микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений. Применение физических воздействий в виде холодовой прессорной пробы (ХПП) даёт дополнительные возможности в исследовании микроциркуляторного русла, резервных и адаптационных механизмов, тем самым расширяя возможности стандартной записи ЛДФ и ОТО в базальных условиях. Диссертационная работа Маковик Ирины Николаевны «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний

периферического кровотока» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, обладает необходимыми признаками научной новизны и практической значимости. Полученные соискателем результаты достоверны, выводы и заключения, в целом, обоснованы. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Название и содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Диссертация содержит решение задачи повышения качества диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях, которое имеет существенное значение для развития медицинских технологий в направлении повышения эффективности применения методов инструментальной диагностики.

Представленная диссертационная работа удовлетворяет критериям, предъявляемым к кандидатской диссертации, полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями), а автор работы, Маковик Ирина Николаевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Сафонова Лариса Петровна,

официальный оппонент, кандидат технических наук по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, доцент кафедры «Медико-технические информационные технологии», федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»



26.04.2018г.

Контактные данные:

Адрес: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1

E-mail: larisa.safonova@gmail.com

Моб. тел.: +7 (916) 848-26-61

26 апреля 2018 г.



Л.П.Сафонова

Подпись к.т.н., доцента Сафоновой Л.П. заверяю:



ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
НАЗАРОВА О. В.
ТЕЛ. 8-499-263-60-48