

**Отзыв от д.т.н., проф., Кубланова Владимира Семеновича
на диссертационную работу Жданова Алексея Евгеньевича
«Разработка и исследование алгоритмов анализа сигналов
электроретинограмм для поддержки принятия решения врачом».**

Как следует из представленной в диссертационный совет УрФУ 2.3.12.13 работы Жданова А.Е. на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности: 2.3.1 «Системный анализ, управление и обработка информации, статистика», **целью диссертационного исследования является научно обоснованная разработка и исследование алгоритмов анализа сигналов электроретинограмм для поддержки принятия решения врачом при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями сосудистых структур сетчатки зрительного анализатора.**

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие задачи:

1. Анализ состояния предметной области, связанной с исследованиями сигналов электроретинограмм.

2. Сбор и статистический анализ существующего набора данных сигналов электроретинограмм, а также определение норм всех типов сигналов электроретинограмм в соответствии с рекомендациями международного общества клинической электрофизиологии зрения.

3. Исследование возможностей извлечения информативных параметров из сигналов электроретинограмм, а также формирование комплексов информативных параметров.

4. Сравнительный анализ информативности отдельных параметров сигналов электроретинограмм.

5. Разработка эффективных алгоритмов поддержки принятия решения врачом на основании анализа вышеназванных информативных параметров с учётом традиционно используемых комплексов параметров, а также сравнительный анализ разработанных и используемых в амбулаторной практике алгоритмов.

Работа в достаточной степени содержит элементы новизны и теоретические обоснования предлагаемых решений.

Однако по существу работы есть вопросы.

I. Известно, что:

1. Система поддержки принятия врачебных решений (clinical decision support system) – это компьютерные приложения, предназначенные для помощи врачам и иным медицинским специалистам в принятии клинических решений в отношении **отдельных пациентов** на основе фактических данных, которые помогают врачам выбрать наиболее подходящее лечение [Shortliffe E.H., J.J. Cimino, Chiang M.F. Biomedical Informatics. Computer Applications in Health Care and Biomedicine. – Springer Nature Switzerland AG 2013. – 5th Edition, 2021. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-030-58721-5.pdf>.]

2. Система предназначена для автоматизации технологического процесса врача соответствующей специальности, а именно процесса **принятия прогностических, профилактических, диагностических, лечебных,**

реабилитационных, организационных и прочих решений [Sim I., Gorman P., ROBERT A. Greenes R.A. et al. Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine. – Journal of the American Medical Informatics Association, 2001. – Volume 8, Number 6: 527-534.

<https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080527>;

Кузнецов П., Вариченко Ф. Искусственный интеллект в российской медицине: системы поддержки принятия решений. – М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2018. – 140 с. ISBN 978-5-903834-36-5].

3. Сетчатка глаза состоит из тонкого слоя светочувствительной ткани (палочек и колбочек), прикрепленного к сосудистой оболочке глаза и зрительному нерву, и в ее состав входят три иерархически организованных клеточных слоя: наружный кохлеарный слой, представленный ядрами фоторецепторов, внутренний слой состоящий из биполярных клеток (нейроцитов), и слой ганглиозных нейроцитов.

Как отмечается в монографии А.М. Шамшиловой и В.В. Волкова [Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. – М.: Медицина, 1999. – 416 с. ISBN 5-225-04516-2.], электроретинограмма (ЭРГ) представляет собой графическое отображение изменений биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение, а **механизмы генерации ЭРГ к настоящему времени хорошо известны благодаря экспериментальным исследованиям на изолированных сетчатках различных животных и изучению ЭРГ в различных условиях стимуляции.** Здесь же описаны физиологические драйверы клеток и клеточных структур сетчатки с точки зрения генерации электрического сигнала в результате физико-химических взаимодействий, а также описание основных компонентов сигнала ЭРГ и его параметров. Кроме того, **приводится описание патологических процессов, локализующихся в различных отделах сетчатки в зависимости от патогенеза заболевания, локализации тяжести и распространения патологического процесса, а также от длительности его течения.** Так, если в норме амплитуда b-волны общей ЭРГ 250-400 мкВ, то при патологических состояниях сетчатки возможны изменения отдельных компонентов ЭРГ и полное ее исчезновение.

Как отмечается в диссертационной работе (с. 27), амбулаторная практика в Российской Федерации базируется на материалах указанной выше монографии.

II. В разделе 5.1.3 монографии приведены материалы о различных подходах классификации ЭРГ. Рассмотрим некоторые из них.

Первый вариант классификации разработан в 1945 г. G. Кагре и дополнен в 1953 г. Н.Е. Henkes. В основе этой классификации лежат амплитудные характеристики a- и b-волн ЭРГ и различают нормальную, супернормальную, субнормальную, угасшую или нерегистрируемую (отсутствующую) ЭРГ. Каждый из вариантов этой классификации имеет физиологическую интерпретацию.

J.R. Brunett классифицировал ЭРГ по формам заболевания сетчатки, используя термины «дегенерация», «дистрофия», «атрофия» [Brunett J.R. Clinical electroretinography. – Canadian Journal of Ophthalmology, 1982. – Volume 17 (4): 143-149]. Он выделил 7 форм ЭРГ:

1. Паттерн врожденной дисфункции, когда отсутствует один из компонентов ЭРГ (палочковый или колбочковый), соответствующий пораженной системе при сохранности другой.
2. Дегенеративный паттерн, когда амплитуда b-волны снижена при увеличенном времени ее пика и поражаются как палочковая, так и колбочковая системы.
3. Паттерн, характерный для дистрофии и вторичной атрофии с редуцированным ответом.
4. Гипер-паттерн (повышенный ответ ЭРГ), характерный для гиперметаболических состояний при гипертиреозидизме, расширении сосудов, альбинизме.
5. Паттерн острой ишемии характеризуется снижением амплитуды b-волны и увеличением времени до ее пика, снижением амплитуды и уменьшением количества осцилляторных потенциалов.
6. Паттерн a-волны, или негативная ЭРГ, характерная для окклюзии центральной артерии сетчатой оболочки.
7. Отсутствующая ЭРГ – конечная стадия многих заболеваний сетчатки.

Вариации формы ЭРГ при различных патологических процессах в палочковой и колбочковой системах сетчатки позволили Р.А. Sieving предложить электрофизиологическую классификацию заболеваний сетчатки, в которой выделено 5 типов ЭРГ:

1. С общим снижением амплитуды.
2. Тип врожденной стационарной ночной слепоты.
3. Гиперполяризационный паттерн.
4. Деполяризационный паттерн.
5. Патологический off-ответ.

В настоящего время на основании обобщения мирового опыта разработана Международная статистическая классификация болезней, действующая в России с 1999 г. Болезни сосудистой оболочки и сетчатки в МКБ 10 определяются кодами H30-H36 и по клиническим симптомам позволяют врачу идентифицировать более 50 заболеваний. Приведу обобщенную информацию об основных патологических особенностях заболеваний, классифицируемых этими кодами:

1. H30 Хориоретинальное воспаление –
 - H30.0 Очаговое хориоретинальное воспаление.
 - H30.1 Диссеминированное хориоретинальное воспаление.
 - H30.2 Задний циклит.
 - H30.8 Другие хориоретинальные воспаления.
 - H30.9 Хориоретинальное воспаление неуточненное.
2. H31 Другие болезни сосудистой оболочки глаза –

Н31.0 Хориоретинальные рубцы.

Н31.2 Наследственная дистрофия сосудистой оболочки глаза.

Н31.3 Кровоизлияние и разрыв сосудистой оболочки глаза.

Н31.4 Отслойка сосудистой оболочки глаза.

Н31.8 Другие уточненные болезни сосудистой оболочки глаза.

3. Н32 Хориоретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках –

Н32.0 Хориоретинальное воспаление при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Н32.8 Другие хориоретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках.

4. Н33 Отслойка и разрывы сетчатки –

- Н33.0 Отслойка сетчатки с разрывом сетчатки.

- Н33.1 Ретиношизис и ретинальные кисты.

- Н33.2 Серозная отслойка сетчатки.

- Н33.3 Ретинальные разрывы без отслойки сетчатки.

- Н33.4 Тракционная отслойка сетчатки.

- Н33.5 Другие формы отслойки сетчатки.

5. Н34 Окклюзии сосудов сетчатки –

- Н34.0 Преходящая ретинальная артериальная окклюзия.

- Н34.1 Центральная ретинальная артериальная окклюзия.

- Н34.2 Другие ретинальные артериальные окклюзии.

- Н34.8 Другие ретинальные сосудистые окклюзии.

- Н34.9 Ретинальная васкулярная окклюзия неуточненная.

6. Н35 Другие болезни сетчатки –

- Н35.0 Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения.

- Н35.1 Преретинопатия.

- Н35.2 Другая пролиферативная ретинопатия.

- Н35.3 Дегенерация макулы и заднего полюса.

- Н35.4 Периферические ретинальные дегенерации.

- Н35.5 Наследственные ретинальные дистрофии.

- Н35.6 Ретинальное кровоизлияние.

- Н35.7 Расщепление слоев сетчатки.

- Н35.8 Другие уточненные ретинальные нарушения.

- Н35.9 Болезнь сетчатки неуточненная.

7. Н36 Поражения сетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках –

- Н36.0 Диабетическая ретинопатия.

- Н36.8 Другие ретинальные нарушения при болезнях, классифицированных в других рубриках.

В общем случае, диагноз является обоснованием к выбору методов лечения больного и профилактических мероприятий.

Исходя из вышеизложенного, система поддержки принятия решения должна помочь врачу определить диагноз в соответствии с МКБ 10 или на основании других подходов, например, получить заключение о группе риска [Wu G., Yang P., Xie Y. et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. – European Respiratory Journal, 2020. – 56 (2): 2001104. doi: 10.1183/13993003.01104-2020.].

Ответа на этот вопрос в диссертационной работе я не нашел.

III. Одним из результатов диссертационной работы, который соискатель отметил в качестве научной новизны, является разработка нового алгоритма извлечения параметров из вейвлет-скалограмм сигналов электроретинограмм, который в дополнение к известным 4 параметрам (амплитуда а-волны, амплитуда б-волны, латентность а-волны и латентность б-волны) позволяет получить 52 дополнительных параметра, позволяющих сформировать комплексы информативных признаков. В третьей главе диссертационной работы описана процедура формирования этих дополнительных параметров, а именно максимальной яркости, частоты, времени, медианного и среднего значений яркости, экстремального значения частоты и времени, а также частоты «разрыва» между сегментами.

Как отмечается в монографии А.М. Шамшиловой и В.В. Волкова, каждый компонент ЭРГ генерируется различными структурами сетчатки. **Знания об информационных характеристиках особенностей этих связей сформированы трудами ученых при проведении лабораторных и доклинических исследований.** Одним из пионеров здесь был нобелевский лауреат шведский нейрофизик R. Granit, который в 1933 г. опубликовал детальное исследование компонентов ЭРГ кошки. Он записал ЭРГ от анестезированной кошки с помощью электродов, расположенных на роговице, и наблюдал постепенное удаление различных компонентов по мере углубления уровня анестезии. R. Granit назвал различные компоненты в последовательности их исчезновения: P-I, P-II и P-III. Из его анализа известно, что отрицательная а-волна является передним краем отрицательного компонента P-III; положительная б-волна отражает суммирование P-II и P-III, в то время как медленная с-волна представляет собой суммирование P-I и P-III. Компонентный анализ R. Granit несколько изменился за эти годы, но остается основой для сегодняшнего понимания сущности ЭРГ.

Однако в работе не приведены материалы о связи предложенных информационных параметров вейвлет-скалограмм сигналов ЭРГ с патологиями сосудистых структур сетчатки зрительного анализатора и не рассмотрены механизмы их формирования.

IV. Наконец, в автореферате при описании материалов четвертой главы отмечено: «... в случае соответствия классических и дополнительных параметров нормам, принимается решение об отсутствии патологий, в

противном случае реализуется проверка аналогичных параметров на соответствие значений сигнала с патологиями, в частности связанными с нарушениями сосудистых структур сетчатки зрительного анализатора...».

Вопросы:

Какие патологии, определяющие заболевания в соответствии с перечнем болезней сосудистой оболочки и сетчатки из МКБ 10, рассмотрены в диссертационной работе?

На каком объеме данных сформированы значения дополнительных параметров, соответствующих норме и патологиям, связанным с нарушениями сосудистых структур сетчатки зрительного анализатора? Достаточен ли этот объем, чтобы получить достоверные оценки для поддержки принятия решения врачом?

В диссертационной работе я не нашел убедительных ответов на эти вопросы.

V. Основу правовых подходов к регулированию программного обеспечения для здравоохранения, которую поддерживают практически все государственные регуляторы ведущих стран мира, определяет International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) – ведущее мировое сообщество регуляторов медицинских изделий, созданное в 2011 г. Основной задачей IMDRF является сближение регуляторной деятельности стран-участниц в целях обеспечения безопасности, эффективности и качества медицинских изделий, а также разумное содействие внедрению инноваций. IMDRF воспринимает программное обеспечение, предназначенное для применения в лечебно-диагностических целях, как программное обеспечение, являющееся медицинским изделием [Гусев А.В., Морозов С.П., Кутичев В.А., Новицкий Р.Э. Нормативно-правовое регулирование программного обеспечения для здравоохранения, созданного с применением технологий искусственного интеллекта, в Российской Федерации. – Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2021. – №1 (43): 36-45. <https://doi.org/10.17116/medtech20214301136>].

Это в полной мере относится и к системам поддержки принятия решения врачом, которые являются информационными медицинскими технологиями, и оценка их эффективности (а также безопасности) должна осуществляться за счет объединения и анализа клинических данных, методов нечеткой логики и интеллектуального, статистического анализа данных и экспертных оценок.

Исходя из вышеизложенного, считаю, что диссертационная работа А.Е. Жданова представляет несомненно научный интерес, но не является законченным диссертационным исследованием. Разработанные и

исследованные алгоритмы анализа ЭРГ не могут рассматриваться как достоверные и надежные решения для системы поддержки принятия решения врача при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями сосудистых структур сетчатки зрительного анализатора.

Считаю, что диссертационная работа в представленном виде не соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Жданов Алексей Евгеньевич не заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.3.1. Системный анализ, управление и обработка информации, статистика.

Если из названия диссертационной работы, ее цели и задач, а также из содержательной части будет исключено все, что касается системы поддержки принятия решения врачом, то работа по теме «Разработка и исследование алгоритмов анализа сигналов электроретинограмм» вполне будет соответствовать паспорту специальности 2.3.1. Системный анализ, управление и обработка информации, статистика и не будет вступать в конфликт с требованиями, предъявляемыми к информационным системам, предназначенное для применения в лечебно-диагностических целях.

С уважением,

профессор кафедры радиоэлектроники и телекоммуникаций
Института радиоэлектроники и информационных технологий – РТФ
Уральского федерального университета,
доктор технических наук, профессор по специальности «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

В.С. Кубланов

20 мая 2024 г.

Адрес организации: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

Телефон: +7 912 282 7262

Адрес электронной почты: v.s.kublanov@urfu.ru

Подпись В.С. Кубланова заверяю !

УЧЁНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
УРФУ
МОРОЗОВА В.А.

