

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора технических наук, доцента
Мачихина Александра Сергеевича на диссертационную работу
Потаповой Елены Владимировны на тему «Методы и системы интраоперационной опти-
ческой диагностики для миниинвазивной хирургии»,
представленную на соискание ученой степени доктора технических наук
по специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения

1. Актуальность темы исследования

Совершенствование методов и средств интраоперационной диагностики, позволяющих контролировать состояние биотканей в режиме реального времени, является особенно важным направлением развития диагностики в миниинвазивной хирургии, где врач ограничен в возможности получения своевременной диагностической информации. Несмотря на преимущества оперативных вмешательств, их эффективность до сих пор в значительной степени зависит от имеющегося технического оснащения и опыта врача, способного с помощью ограниченного арсенала диагностических средств контролировать функциональное состояние органов и положение хирургических инструментов. Приведенная автором статистика получения ложноотрицательных биопсий за счет неудачного выбора целевого участка для взятия биоптата показывает, что даже эта отдельно взятая проблема миниинвазивной хирургии требует решения и обуславливает актуальность задач, рассматриваемых в работе.

В настоящее время отмечается рост интереса к внедрению оптических методов исследования в различные области медицины, в том числе в хирургию. Эти методы зарекомендовали себя как высокочувствительные в диагностике различных микроциркуляторных нарушений и изменений метаболизма. Патологические состояния, как правило, всегда сопровождаются нарушениями микроциркуляции крови и метаболизма, и их своевременный контроль в ходе проведения миниинвазивных хирургических вмешательств, безусловно, может определить ход хирургического вмешательства, его качество и эффективность, а также лечь в основу разработки прогностических параметров течения послеоперационного периода.

Биомедицинская фотоника является быстроразвивающейся областью. Среди наиболее распространённых методов «оптической биопсии», применяемых для изучения микроциркуляции крови и метаболизма являются методы, позволяющие регистрировать параметры микрогемодинамики – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ). Использование этих методов открывает возможность изучать параметры кровотока и механизмы его регуляции. Метод флуоресцентной спектроскопии (ФС) дает возможность определить содержание различных флуорофоров в биологических тканях и оценить тканевой кислородный статус. Метод спектроскопии диффузного отражения (СДО) дает информацию о поглощающих и рассеивающих свойствах тканей, которые связаны с их составом и морфологической структурой. Метод рамановской спектроскопии (РС) предоставляет информацию о химическом составе и структуре биологических тканей и жидкостей.

Увеличение количества публикаций, посвященных данной тематике, подтверждает растущий интерес к применению оптических диагностических методов в медицине. Осо-

бенности передачи сигнала по оптическим волокнам позволяют реализовывать оптическую диагностику с помощью тонких игл и внедрять её в различные медицинские инструменты, в том числе для проведения миниинвазивных операций. Разработка интраоперационных технологий оптической диагностики в условиях проведения миниинвазивных хирургических вмешательств является в настоящее время важной научной задачей.

Таким образом, диссертационная работа Потаповой Е.В. направлена на решение актуальной проблемы – повышению эффективности и качества миниинвазивных хирургических вмешательств. Поставленная цель достигается за счет научного обоснования, разработки и применения оптических методов в интраоперационной диагностике, а также методов, алгоритмов и средств определения перфузионно-метаболических параметров биотканей для ряда областей миниинвазивной хирургии в режиме реального времени.

2. Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в одном томе общим объемом 368 страниц машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованных источников, включающего 520 наименований, содержит 113 иллюстраций и 25 таблиц.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, определены объект и предмет исследования, обозначена научная проблема, на решение которой направлена диссертация, сформулирована цель, поставлены задачи и определены методы исследования. Введение содержит положения научной новизны и практической значимости работы, обоснование достоверности научных положений и выводов, основные положения, выносимые на защиту, сведения о реализации и апробации результатов, личном вкладе автора.

Первая глава посвящена комплексному анализу состояния проблем интраоперационной диагностики перфузионно-метаболических параметров биотканей организма. Рассмотрены современные представления о миниинвазивной хирургии, в том числе отдельные виды данных оперативных вмешательств, технический инструментарий для их проведения. Достаточно подробно описаны хирургические патологии, синдромы и состояния, требующие хирургических вмешательств, которые можно осуществить минимально инвазивно. Описаны перфузионно-метаболические параметры биотканей, их функциональные взаимосвязи, а также изменения при различных патологических состояниях, имеющие важное значение в развитии целого ряда хирургических заболеваний. Проведен аналитический обзор инструментальных методов и средств диагностики перфузионно-метаболических параметров биотканей организма, применяемых в миниинвазивной хирургии. Описаны возможности применения оптических методов диагностики при исследовании перфузионно-метаболических параметров биотканей при решении хирургических задач. Приведены результаты предварительных исследований диагностических возможностей оптических методов при патологических нарушениях. На основании проведенной аналитической работы и по результатам предварительных исследований установлено, что для характеристики метаболических особенностей биотканей высокой чувствительностью обладают флуоресцентные методы диагностики и спектроскопия диффузного отражения. В тех задачах, где на первый план выходят микроциркуляторные нарушения, эффективно использовать методы ЛДФ и ЛСКВ. Отмечается, что применение мультимодального подхода и методов машинного обучения является весьма перспективным для построения методов и алгоритмов интраоперационной оптической диагностики.

Вторая глава посвящена разработке подхода к проектированию систем интраоперационной оптической диагностики для задач минимально инвазивной хирургии. Определены основные группы факторов, которые нужно при этом учитывать: информационные (совокупность перфузионно-метаболических параметров биотканей), методические (методы и алгоритмы), инструментальные (устройства оптической диагностики с оптоволоконными зондами), программно-алгоритмические (программные средства для обработки медицинских данных и измерений в автоматизированном режиме). Приведена обобщенная структурно-функциональная схема системы интраоперационной оптической диагностики для решения задач миниинвазивной хирургии. Приведен пример реализации предложенного подхода для регистрации сигналов ЛДФ и ФС интраоперационно через оптоволоконный зонд.

Третья глава посвящена разработке методов интраоперационной оптической диагностики во время проведения пункционных миниинвазивных хирургических вмешательств. Последовательно изложены результаты разработки двух методов повышения качества чрескожной пункционной биопсии печени: 1) дифференциации новообразований и паренхимы печени; 2) классификации новообразований печени. Приведены методики проведения экспериментальных исследований на доклиническом этапе и протоколы клинических исследований, описаны алгоритмы анализа полученных результатов, представлены классификаторы с применением алгоритмов машинного обучения, разработаны алгоритмы проведения интраоперационной диагностики. Установлено, что эти методы обладают лучшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с интраоперационными методами навигации, применяемыми в клинической практике для проведения пункционной биопсии.

Четвертая глава посвящена разработке алгоритмического обеспечения интраоперационной оптической диагностики во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств. Приведены результаты экспериментальных исследований по применению предложенного подхода интраоперационной оптической диагностики для оценки: 1) перфузионно-метаболических нарушений в эндометрии женщин с диагнозом миома матки; 2) метаболической и выделительной функции печени у пациентов с синдромом механической желтухи с возможностью прогноза послеоперационного течения заболевания; 3) метаболического статуса новообразований молочной железы; 4) микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы. Приведены методики проведения этих экспериментальных исследований, описаны результаты анализа полученных данных, представлены алгоритмы оценки изменений перфузионно-метаболических нарушений с использованием интраоперационной оптической диагностики.

Пятая глава посвящена разработке технических средств для интраоперационной оптической диагностики во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств. Последовательно изложены принципы построения программно-аппаратных комплексов, включая оптоволоконные зонды различного назначения. Представлены схемы устройств интраоперационной оптической диагностики, позволяющих регистрировать различные параметры микроциркуляции крови и метаболизма биотканей. Обсуждается совершенствование метрологического обеспечения разработанных технических средств путем использования тест-объектов для контроля технического состояния. Рассмотрены процедура стерилизации предложенных зондов, используемых во время операций.

В заключении сформулированы выводы диссертационного исследования.

Список использованных источников содержит достаточное количество ссылок, отмечается значительное число ссылок на актуальные статьи в высокорейтинговых научных журналах, что в полной мере отражает современное развитие темы исследования.

Представленная соискателем работа является структурно целостным и завершенным в рамках поставленных задач научным исследованием. Содержание и структура диссертации представлены логично, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, а также критерию внутреннего единства. Автореферат соответствует тексту диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании рассмотренных материалов диссертации можно сделать вывод о том, что сформулированные научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными, соответствуют содержанию диссертации и согласуются с отдельными ее разделами.

В главе 1 представлены результаты анализа существующих методов и технических средств интраоперационной диагностики перфузионно-метаболических параметров биологических тканей организма. Вывод о важном значении контроля перфузионно-метаболических параметров биотканей при основных патологиях, требующих миниинвазивных хирургических вмешательств, подкрепляется ссылками на многочисленные публикации о существующих методах интраоперационной диагностики и навигации, где подробно описаны их возможности и ограничения. При анализе достаточно обширного обзора существующих технических средств интраоперационной оптической диагностики автор заявляет, что, несмотря на многочисленные попытки создания инструментов оптической биопсии, отсутствует обоснованный общий подход к построению медицинских приборов и систем, позволяющих решать проблему оценки перфузионно-метаболических параметров органов интраоперационно *in vivo*, что мешает активному внедрению данных технологий в клиническую практику. Поэтому обоснованно полагать, что внедрение оптических технологий в инструменты миниинвазивной хирургии может дать дополнительную информацию о состоянии биотканей непосредственно во время проведения операции.

Схема взаимосвязей перфузионно-метаболических параметров биотканей при хирургических заболеваниях с методами оптической диагностики, приведенная в главе 2, основана на проведенном анализе перфузионных и метаболических нарушений в биотканях при различных патологических состояниях и заболеваниях. Приведенный пример построения мультимодальной системы с возможностью регистрации сигналов ЛДФ и ФС интраоперационно через оптоволоконный зонд показал широкие перспективы и возможности предложенного подхода при исследовании перфузионно-метаболических параметров биотканей органов гепатопанкреатодуоденальной области при проведении дренирующих операций у пациентов с онкологическими заболеваниями.

В главе 3 разработка методов интраоперационной оптической диагностики во время проведения пункционных миниинвазивных хирургических вмешательств велась на основе экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных, а затем с участием пациентов с подозрением на рак печени, требующим проведения чрескожной пункционной биопсии для получения биоптата с целью патоморфологической верификации новообразований. Корректный подход к выбору протокола исследования, грамотно правильно критерии включения и исключения, обоснование параметров диагностической

процедуры, а также четкое соблюдение последовательностей проведения исследований позволяют говорить о достоверности полученных экспериментальных данных. Для каждого разработанного метода оптической диагностики получен классификатор, позволяющий решать задачу на основе методов машинного обучения. Разработанные диагностические методы дифференциации здоровых тканей печени и новообразований, а также классификации различных типов опухолей печени обладают высокими показателями чувствительности и специфичности, что подтверждает состоятельность описанного подхода к разработке диагностических систем. Разработанные методы прошли апробацию на базе Орловской областной клинической больницы.

В главе 4 обоснованность и корректность разработки алгоритмического обеспечения интраоперационной оптической диагностики во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями. В зависимости от области применения разрабатываемых алгоритмов и конечных целей диагностики в исследования включались различные группы пациентов. Комплексный подход к планированию экспериментальных исследований позволил получить данные для разработки алгоритма оценки влияния миом различной локализации на перфузию эндометрия. На основании проведенных клинических исследований разработана схема лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с синдромом механической желтухи, где показано важное место методов оптической спектроскопии. Исследования с участием пациенток с раком молочной железы позволили выявить критерии низкоокислородных опухолей и разработать алгоритм определения метаболического статуса новообразований молочной железы. На основе проведенных автором экспериментальных исследований с участием лабораторных животных сделан вывод о возможности и перспективности интраоперационной оценки микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы на основании регистрации оптических сигналов с помощью классических лапароскопов.

В главе 5 автор на основе проведенного анализа формулирует основные требования к проектируемым устройствам для интраоперационной оптической диагностики. Подробно описан один из основных блоков интраоперационной системы оптической диагностики – оптоволоконные зонды. Приведены обобщенные структурно-функциональные схемы технических средств, разработанных с учетом предложенных принципов. Рекомендации по совершенствованию метрологического обеспечения каналов флуоресцентной диагностики разработанных программно-аппаратных комплексов сформулированы в соответствии с результатами проведенных автором исследований.

4. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенный анализ диссертации позволяет сделать вывод о достаточной полноте и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, достигается за счет использования апробированных и подтвержденных методов и методик обработки результатов измерений, корректного использования математического аппарата прикладной математической статистики, экспертного оценивания, методов клинических исследований и машинного обучения. Достоверность полученных результатов подтверждена клиническими наблюдениями при оценке эффективности интраоперационной оптической диагностики более 150 пациентов из 3 лечебных учреждений в г. Орел, г. Санкт-Петербург, г.

Смоленск. Комплексная апробация завершённой диссертации проведена в Орловском государственном университете имени И.С. Тургенева с участием представителей БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (г. Санкт-Петербург) и научно-производственного предприятия «ЛАЗМА» (г. Москва).

Основные положения диссертации опубликованы в 68 научных работах, в том числе в изданиях, входящих в базы данных Scopus/Web of Science. Работа апробирована в виде докладов на международных конференциях. Макеты разработанных программно-аппаратных комплексов были представлены на всероссийских выставках. Часть работы выполнена при поддержке научных фондов.

5. Оценка новизны, ценность для науки и практики полученных результатов

Новизна диссертации Потаповой Елены Владимировны заключается в развитии методологических основ построения методов и приборов интраоперационной оптической диагностики. Проведенные клинические исследования эффективности и информативности предложенных методов и алгоритмов позволили впервые сформулировать принципы интраоперационной оптической диагностики для решения различных клинических задач в миниинвазивной хирургии.

К новым научным результатам рассматриваемой диссертационной работы можно отнести:

1) системы интраоперационной оптической диагностики для миниинвазивной хирургии на основе оптоволоконных зондов различной конструкции, а также методы интраоперационной оптической диагностики во время проведения пункционных миниинвазивных хирургических вмешательств, включающие метод дифференциации новообразований и паренхимы печени и метод классификации новообразований печени;

2) алгоритмическое обеспечение интраоперационной оптической диагностики во время миниинвазивных хирургических вмешательств, включая алгоритмы оценки влияния миом на перфузию эндометрия, прогнозирования послеоперационного течения заболевания у пациентов с синдромом механической желтухи на фоне минимально инвазивных хирургических вмешательств, определения метаболического статуса новообразований молочной железы, интраоперационной оценки микроциркуляции крови в тканях поджелудочной железы;

3) принципы построения программно-аппаратных комплексов для интраоперационной оптической диагностики во время минимально инвазивных хирургических вмешательств и подбора измерительных оптоволоконных зондов различной длины, диаметра и конфигурации волокон, которые позволяют обеспечить получение диагностической информации непосредственно от биотканей во время проведения различных типов минимально инвазивных хирургических вмешательств без дополнительных разрезов за счет оптимального выбора схемотехнических решений.

Ценность диссертационной работы для науки и практики состоит в том, что полученные результаты легли в основу разработки программно-аппаратных комплексов медицинского назначения, обеспечивающих возможность получения диагностических данных в условиях ограниченного доступа к биотканям, связанных с особенностями проведения миниинвазивных операций, что позволило:

– повысить качество чрескожной пункционной биопсии за счет определения местоположения конца пункционной иглы при заборе материала для патоморфологического исследования;

– обеспечить переход к индивидуализации лечебно-диагностических подходов к пациентам с различными хирургическими патологиями на основе получения информации о перфузионно-метаболических параметрах различных органов.

Практическая ценность работы подтверждается апробацией в клинических условиях макетных образцов систем интраоперационной диагностики различного назначения (пункционные, дренажные, лапароскопические минимально инвазивные операции).

6. Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний считаю необходимым отметить следующее.

1. На мой взгляд, не вполне раскрыт «Метод синтеза биотехнической системы интраоперационной диагностики» (Положение 1, выносимое на защиту). Иллюстрирующие его рис. 2.3 и 2.4, скорее, показывают взаимосвязи элементов такой системы, нежели алгоритм выбора ее параметров, исходя из предъявляемых к ней требований, в то время, как именно это представляет основной интерес, с точки зрения проектирования таких систем и практического применения этого метода.

2. При описании процесса разработки программно-аппаратных средств не приведены результаты расчетов и математического моделирования, что не позволяет оценить оптимальны ли или избыточны использованные технические решения: оптические схемы, конструкции и пр. Не ясно, почему были выбраны именно указанные экспериментальные и аналитические приборы: источники и приемники излучения, монохроматор, спектрометры и пр. Следовало бы более четко обосновать требования к основным узлам (чувствительность, спектральное и временное разрешение и др.) и какие узлы, кроме зондов (табл. 5.2), являются оригинальными и разработанными лично автором.

3. Автором отмечено, что «Среди технических характеристик наиболее принципиальными являются чувствительность и точность разрабатываемых устройств» (стр. 272). При этом метрологическое обеспечение разработанных аппаратно-программных средств представляется недостаточно проработанным. В диссертации не описаны использованные для калибровки и поверки фантомы, разработанные методики измерения, включающие корректный переход от величины регистрируемой интенсивности к физическим величинам (скорости кровотока и пр.) и другие обязательные аспекты, которые позволяли бы говорить об абсолютном измерении, а не об относительной оценке во времени или пространстве. Более того, во многих формулах, начиная с (1.1), не приведены единицы измерения входящих в них величин. Приведенные экспериментальные данные сопровождаются статистическим анализом ошибок измерения, что описывает в большей степени случайные погрешности, чем систематические.

4. Большая часть разработанных в диссертации систем (п. 1.3.1, 1.3.2, 4.4.1, 5.4, 5.5) основана на применении покупных импортных оптико-электронных приборов, что, на мой взгляд, препятствует тиражированию предлагаемых технических решений и существенно ограничивает их практическое применение и обслуживание. Было бы полезно указать, возможно ли их реализовать на отечественных или более доступных комплектующих, и как это скажется на технических характеристиках и получаемых результатах.

5. В диссертации имеются препятствующие восприятию

- обилие (более 40) аббревиатур, многие из которых не являются общепринятыми;
- подписи, не вполне отражающие содержание рис. 1.24, 1.26, 1.31, 1.34, 2.3, 5.8, 5.9, 5.14 и табл. 1.5, 5.2 и др.;
- оформленный не по ГОСТ Р 7.0.11-2011 список литературы.

Несмотря на данные замечания, считаю, что диссертационная работа представляет собой интересное научное исследование, имеет практическую ценность и заслуживает положительную оценку.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Название и содержание диссертации соответствует пп. 1, 2, 10 и 14 паспорта научной специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

С учетом совокупности полученных соискателем результатов считаю, что представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи повышения качества интраоперационной диагностики при проведении миниинвазивных хирургических вмешательств.

Диссертационная работа «Методы и системы интраоперационной оптической диагностики для задач миниинвазивной хирургии» удовлетворяет требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Потапова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Официальный оппонент,
 доктор технических наук по специальности 05.11.07 – Оптические и оптико-электронные приборы и комплексы, доцент,
 ведущий научный сотрудник Лаборатории акустооптической спектроскопии
 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
 Научно-технологический центр уникального приборостроения
 Российской академии наук (НТЦ УП РАН),
 117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 15
 Тел. +7 495 333 24 31
 E-mail: machikhin@ntcup.ru

А. Мачихин

Александр Сергеевич Мачихин

18.02.2025

Подпись Мачихина А.С. удостоверяю
 Заместитель директора НТЦ УП РАН,
 кандидат физико-математических наук



Дмитрий Викторович Чуриков