

На правах рукописи

Резвых Сергей Владиславович

БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА  
ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук



Москва - 2010

Работа выполнена в Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана.

Научный руководитель: д.т.н., профессор Спиридонов И.Н.

Официальные оппоненты: д.б.н., профессор Иткин Г.П.  
к.т.н., доцент Сергеев И.К.

Ведущая организация: Всероссийский научно-исследовательский  
и испытательный институт медицинской  
техники  
(ФГУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора)

Защита диссертации состоится "24" декабря 2010 г. в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по адресу: 105005 г. Москва, 2-ая Бауманская улица, д.5.

Ваш отзыв в одном экземпляре просим выслать по указанному адресу.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Автореферат разослан "23" ноября 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.т.н., доцент

\_\_\_\_\_

А.В. Самородов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

По оценке Всемирной организации здравоохранения за 2008 год количество людей, страдающих сахарным диабетом, превысило 240 млн., а к 2030 году эта цифра должна увеличиться вдвое. В России число людей, страдающих сахарным диабетом, составляет 5,5%, т.е. более 8 млн. человек.

Сахарный диабет вызывает поражение сердечно-сосудистой и нервной систем организма, а также приводит к частичной или полной потере зрения. Наиболее распространенной причиной снижения зрения при сахарном диабете является заболевание сетчатки – диабетическая ретинопатия (ДР). При продолжительности сахарного диабета 15 лет ДР встречается у 90% больных, причем в 30% случаев – тяжелая стадия процесса (Зуева М.В., Цапенко И.В., Нероев В.В., 2002). Эффективность медикаментозного и хирургического лечения зависит от правильности определения стадии ДР (Экгардт В.Ф., 2001, Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., 2003). В настоящее время в большинстве стран используется классификация, предложенная E. Kohner и M. Porta, согласно которой выделяют четыре основные стадии развития ДР.

Общеизвестным механизмом развития ДР является микрососудистое поражение сетчатки, которое с течением времени распространяется на крупные сосуды, а нарушение проницаемости капилляров и возникновение тромбов приводит к ишемии сетчатки. Однако определение ранних стадий ДР с использованием современных инструментальных методов (офтальмоскопия, флюоресцентная ангиография) затруднено из-за отсутствия клинических проявлений сосудистых поражений сетчатки (Цапенко И.В., 1996, Хун Л., 2005).

В настоящее время установлено, что изменение показателей гемореологии вызывается повышением сосудистого эндотелиального фактора роста, который продуцируется глиальными клетками Мюллера. Установлено, что на ранних стадиях биоэлектрические потенциалы глиальных клеток Мюллера увеличиваются на 20-50%, отражая повышение сосудистого эндотелиального фактора роста в сетчатке, которые могут быть зарегистрированы с помощью электроретинографического (ЭРГ) исследования (Ghirlanda G., Leo M.A., Caputo S., 1997, Зуева М.В., 2002, VanGuilder H.D., Gardner T.W., 2009). Однако на сегодняшний день отсутствует комплекс электроретинографических параметров (КЭРГП), учитывающий изменения биоэлектрических потенциалов нейронов и глиальных клеток Мюллера, позволяющий определять стадии ДР по ЭРГ сигналам.

Кроме того, отсутствие требований к роговичным электродам, которые используются для регистрации, а также субъективный характер измерения параметров ЭРГ сигналов не позволяют использовать результаты ЭРГ исследований для достоверного определения стадий ДР (Богословский А.И., Жданов В.К., 1976, Coupland S.G., Odom J.V. 2006).

Таким образом, разработка метода автоматического определения КЭРГП и создание биотехнической системы для определения стадий ДР является социально значимой и актуальной задачей.

#### Цель и задачи исследования

Целью данной работы является разработка биотехнической системы электроретинографических исследований для определения стадий диабетической ретинопатии.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Сформировать комплекс электроретинографических параметров для определения стадий диабетической ретинопатии.
2. Определить требования к роговичным электродам.
3. Разработать метод автоматического определения комплекса электроретинографических параметров.
4. Создать и апробировать макет аппаратно-программного комплекса автоматизированных электроретинографических исследований для определения стадий диабетической ретинопатии.

#### Методы исследования

Поставленные задачи решались на основе теории биотехнических систем, методов цифровой обработки сигналов, методов теории вероятностей и математической статистики, теории электрохимических методов анализа, методов проектирования автоматизированных систем, технологии объектно-ориентированного программирования.

#### Научная новизна

1. Разработан КЭРГП, включающий контурные ЭРГ параметры и ЭРГ индексы, который обеспечивает определение стадий диабетической ретинопатии.
2. Определены диагностически значимые диапазоны значений КЭРГП для четырех стадий диабетической ретинопатии.
3. Разработан метод автоматического определения КЭРГП на основе алгоритмов обнаружения экстремумов и локализации характерных точек, определения типов экстремумов, экстраполяции окрестности характерных точек и расчета КЭРГП, обеспечивающий определение стадий диабетической ретинопатии.

### Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы заключается в определении требований к роговичным электродам и определении отношения сигнал/шум в ЭРГ сигналах, необходимых для определения стадий диабетической ретинопатии.

Разработанный метод автоматического определения КЭРГП позволяет увеличить достоверность и эффективность определения стадий диабетической ретинопатии в результате обнаружения экстремумов и локализации характерных точек, определения типов экстремумов ЭРГ сигналов, экстраполяции окрестности характерных точек и расчета КЭРГП.

Созданный стенд измерения электрических параметров роговичных электродов обеспечивает измерение электрических параметров электродов, применяемых в электрофизиологических исследованиях органа зрения.

Результаты работы позволяют рекомендовать аппаратно-программный комплекс автоматизированных ЭРГ исследований к применению в клинической практике для определения стадий диабетической ретинопатии.

### Положения, выносимые на защиту

1. Комплекс электроретинографических параметров для определения стадий диабетической ретинопатии должен включать амплитудные и временные контурные электроретинографические параметры, а также электроретинографические индексы, характеризующие изменения биоэлектрических потенциалов нейронов и глиальных клеток Мюллера сетчатки глаза.
2. Фактор "форма экстремума" характеризуется скоростью изменения электроретинографического сигнала в окрестности характерных точек, приведенной к динамическому диапазону электроретинографического сигнала.
3. Результаты апробации макета аппаратно-программного комплекса автоматизированных электроретинографических исследований подтверждают эффективность комплекса электроретинографических параметров для определения стадий диабетической ретинопатии.

### Апробация работы

Апробация работы проведена на базе лаборатории клинической физиологии зрения им. Кравкова Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца. Результаты работы внедрены в учебный процесс факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им. Н. Э. Баумана, научно-исследовательский и испытательный центр биометрической техники МГТУ им. Н.Э. Баумана и Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца.

Основные положения работы доложены и обсуждены на VI РНТК «Медико-технические технологии на страже здоровья» (г. Ираклион, Греция, 2004), IX РНТК «Медико-технические технологии на страже здоровья» (о. Сицилия, Италия, 2007), IV-ой Российско-Баварской конференции по биомедицинской технике (г. Зеленоград, 2008), 46-ом Международном симпозиуме Международного общества клинической электрофизиологии зрения (г. Моргантаун, США, 2008), XII Международной научно-технической конференции «Медико-экологические информационные технологии-2009» (г. Курск, 2009), XI РНТК «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Черногория, 2009), III Евразийском конгрессе по медицинской физике «Медицинская физика-2010» (г. Москва, 2010), XII РНТК «Медико-технические технологии на страже здоровья» (г. Ларнака, Кипр, 2010), VI-ой Российско-Баварской конференции по биомедицинской технике (г. Москва, 2010).

### Публикации

По материалам диссертации опубликована 1 научная статья в журнале, рекомендованном ВАК, и 11 тезисов докладов на научных конференциях.

### Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы. Текст диссертации изложен на 146 страницах. В приложения вошли результаты экспериментальных исследований и сведения справочно-сопроводительного характера. Список литературы включает 130 библиографических источников. Диссертация проиллюстрирована рисунками, таблицами, графиками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обобщению литературных данных по ДР, рассмотрены особенности метода ЭРГ исследования, сформирован комплекс электроретинографических параметров (КЭРГП) для определения четырех стадий ДР. Исследованы факторы, влияющие на достоверность результатов ЭРГ исследований и определение стадий ДР.

Метод ЭРГ исследований основан на регистрации биоэлектрических потенциалов нейронов и глиальных клеток Мюллера сетчатки глаза в ответ на световую стимуляцию (рис. 1). Для репрезентативности результатов ЭРГ исследований в стандарте Международного общества клинической

электрофизиологии зрения сформированы основные требования к параметрам световой стимуляции.

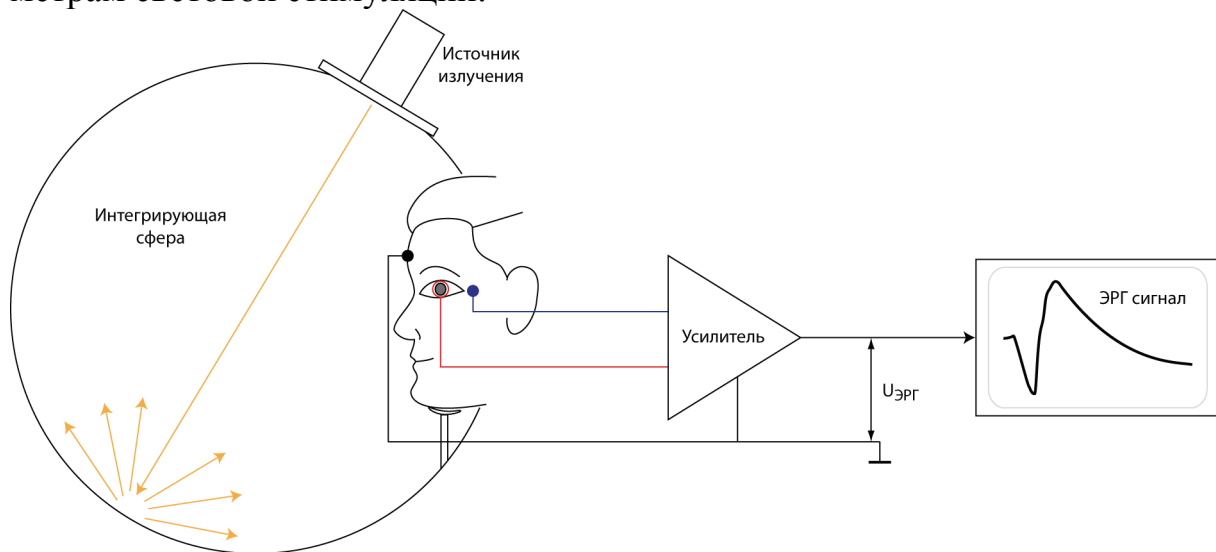


Рис. 1. Схема регистрации ЭРГ сигнала

На основе проведенных исследований показателей развития ДР (Зуева М.В., Цапенко И.В., 2002, Хун Л., 2006) установлено, что для регистрации биоэлектрических потенциалов нейронов и клеток Мюллера, которые изменяются при ДР, при проведении ЭРГ исследования должны быть зарегистрированы следующие 6 типов ЭРГ сигналов: палочковая электроретинограмма (ПЭРГ), общая электроретинограмма (ОЭРГ), осцилляторные потенциалы (ОП), колбочковая электроретинограмма (КЭРГ), ритмическая электроретинограмма в фотопических условиях с частотой световой стимуляции 30 Гц (РЭРГФ), ритмическая электроретинограмма в скотопических условиях с частотой световой стимуляции 12 Гц (РЭРГС). Показано, что для интерпретации результатов проведенного ЭРГ исследования необходимо измерить контурные ЭРГ параметры 6 типов ЭРГ сигналов, которые делятся на две группы: амплитудные и временные контурные ЭРГ параметры (табл. 1). Однако контурные ЭРГ параметры не позволяют определять ранние стадии ДР (Kim. S., 1998, Lam V.L., 2005).

Как показали исследования ЭРГ сигналов на ранних стадиях ДР (Зуева М.В., 2002, Kizawa J., 2006, VanGuilder H.D., Gardner T.W., 2009), для определения биоэлектрических потенциалов клеток Мюллера, ответственных за выброс сосудистого эндотелиального фактора роста и развитие ДР, а также дифференцирования вовлеченности в патологический процесс нейронов сетчатки на ранних стадиях ДР, необходимо рассчитывать ЭРГ индексы  $K_m$ ,  $K_c$ ,  $K_g$  (табл. 2). В результате проведенного анализа в работе предложен КЭРГП ( $V_{rod}$ ,  $T_{rod}$ ,  $V_{max\_a}$ ,  $T_{max\_a}$ ,  $T_{max\_b}$ ,  $V_{op}$ ,  $T_{op2}$ ,  $V_{cone\_a}$ ,  $V_{cone\_b}$ ,  $T_{cone\_a}$ ,  $T_{cone\_b}$ ,  $V_{ph30\_b}$ ,  $T_{ph30\_b}$ ,  $K_m$ ,  $K_c$ ,  $K_g$ ) для определения стадий ДР, состоящий из контурных ЭРГ параметров и ЭРГ индексов.

Таблица 1.

Контурные ЭРГ параметры

Контурный ЭРГ параметр	Тип ЭРГ сигнала	ЭРГ сигнал
$V_{rod\_b}$ $T_{rod\_b}$	ПЭРГ	
$V_{max\_a}$ $V_{max\_b}$ $T_{max\_a}$ $T_{max\_b}$	ОЭРГ	
$V_{op} = \sum_i V_i$ $Top2$	ОП	
$V_{cone\_a}$ $V_{cone\_b}$ $V_{cone\_PhNR}$ $T_{cone\_a}$ $T_{cone\_b}$	КЭРГ	
$V_{ph30\_b}$ $T_{ph30\_b}$	РЭРГФ	
$V_{sc12\_b}$	РЭРГС	

Таблица 2.

ЭРГ индексы

ЭРГ индекс	Тип ЭРГ сигнала	ЭРГ сигнал
$K_m = \frac{V_{op}}{V_{max\_b}}$	ОП, ОЭРГ	См. табл. 1
$K_c = \frac{V_{cone\_PhNR}}{V_{cone\_b}}$	КЭРГ	
$K_g = \frac{V_{max\_b}}{V_{sc12\_b}}$	ОЭРГ, РЭРГС	



В результате исследования метода регистрации ЭРГ сигналов (Жданов В.К., 1980, Vaegan, 1995, Coupland S.G., Odom J.V., 2006) установлены основные факторы, влияющие на достоверность результатов ЭРГ исследований, к которым относятся: субъективный характер измерения контурных ЭРГ параметров и использование различных типов роговичных электродов.

Для оценки влияния субъективного фактора на определение стадий ДР операторами было проведено визуальное измерение контурных ЭРГ параметров различными операторами на выборке из 116 ЭРГ сигналов 6 типов. Установлено, что отсутствие формализованной методики обнаружения экстремумов ЭРГ сигналов и субъективность измерения контурных ЭРГ параметров приводят к относительной погрешности измерения более 14%. Показано, что для достоверного определения стадий ДР относительная погрешность измерения контурных ЭРГ параметров не должна превышать 12% по амплитуде ( $\delta V \leq 12\%$ ) и 10% по времени ( $\delta T \leq 10\%$ ) (Zrenner E., 1993, Marmor M.F., Hochstein G.D., 2007).

Для оценки влияния роговичного электрода на результаты ЭРГ исследования была проведена регистрация 72 ЭРГ сигналов на четырех стадиях ДР электродами ERG-jet, Gold foil, DTL, НК loop, Tomey fibre, в результате которой установлено, что доверительные интервалы КЭРГП перекрываются, а чувствительность и специфичность определения стадий ДР составляет не более 50%.

Вторая глава посвящена определению требований к роговичным электродам, приведены результаты измерений параметров роговичных электродов для ЭРГ исследований.

При проведении электрофизиологических исследований с использованием электродов на результаты измерений оказывают влияние: топография электродов; площадь токосъемной поверхности  $S$ , которая определяет значение плотности тока через роговичный электрод и поляризацию электрода, искажающую форму ЭРГ сигнала; напряжение шума  $E_n$  и напряжение электромеханического шума  $E_{mot}$ ; импеданс границы «слезная жидкость – роговичный электрод»  $|Z_{C-Э}|$  (Ахутин В.М., 1981, Попечителей Е.П., 2002, Орлов Ю.Н., 2006, Grimnes S., 2008).

В клинической практике применяются роговичные электроды (электроды I-го рода) двух типов, которые различаются по конструкции, материалу и форме токосъемной поверхности. Первый тип представляет собой прозрачную контактную линзу с кольцевой токосъемной поверхностью (диаметр кольца  $D_{ring}$ ) вокруг зрачка (диаметр зрачка после применения фармакологических препаратов, вызывающих мидриаз,  $D_{iris}$ ), при этом  $D_{ring} > D_{iris}$ . К первому типу относится роговичный электрод ERG-jet. Второй тип роговичных электродов выполнен в виде проволоки, петли или фольги с токосъемной поверхностью, размещаемой на роговице или склере

под нижним веком (роговичные электроды Gold foil, DTL, НК loop, Tomey fibre). В результате сравнения значений КЭРГП на выборке из 72 ЭРГ сигналов 6 типов, которые были зарегистрированы с использованием двух типов роговичных электродов, установлено, что погрешность значений КЭРГП превышает 54%. Однако, как показано в работе (Hennessy M.P., Vaegan, 1995), влияние топографии роговичных электродов на результаты ЭРГ исследований может быть учтено введением поправочных амплитудных масштабирующих коэффициентов.

На основе исследований процессов поляризации границы «слезная жидкость – роговичный электрод» определены значения площадей  $S^{req}$  токосъемных поверхностей роговичных электродов при типовых значениях параметров усилителей биопотенциалов. Установлено, что площадь токосъемной поверхности роговичного электрода должна быть не менее 1 см<sup>2</sup> для золота (Au) и 0,01 см<sup>2</sup> для серебра (Ag) и хлорида серебра (AgCl). На выборке из 67 ЭРГ сигналов 6 типов показано, что использование роговичных электродов, площадь токосъемной поверхности ( $S$ ) которых удовлетворяет требованию  $S \geq S^{req}$ , позволяет уменьшить ошибки I-го и II-го рода определения стадий ДР более чем в 2 раза.

Для определения отношения сигнал/шум, при котором результаты ЭРГ исследования не теряют диагностической значимости ( $\delta V \leq 12\%$ ,  $\delta T \leq 10\%$ ), были построены зависимости относительной погрешности измерения контурных ЭРГ параметров от отношения сигнал/шум при условии аддитивного характера взаимодействия полезного сигнала и шума. Установлено, что величина отношения сигнал/шум в ЭРГ сигнале должна составлять не менее 19 дБ.

В результате анализа научно-технической литературы, регламентирующей метод регистрации ЭРГ сигналов, определены величины напряжения шума  $E_n$  и напряжения электромеханического шума  $E_{mot}$  роговичных электродов, при которых в ЭРГ сигнале отношение сигнал/шум составляет не менее 19 дБ. Установлено, что  $E_n$  роговичных электродов не должно превышать 38 мкВ, а  $E_{mot}$  не должно превышать 270 мкВ. Установлено также, что для исключения асимметрии межэлектродных сопротивлений, приводящей к искажению формы ЭРГ сигналов, импеданс границы «слезная жидкость – роговичный электрод» ( $|Z_{C-Э}|$ ) не должен превышать импеданса границы «кожа – электрод», модуль которого составляет 5 кОм.

Для выбора роговичных электродов, обеспечивающих достоверное определение стадий ДР, был создан стенд измерения электрических параметров роговичных электродов, соответствующий требованиям ГОСТ 25995-83 (рис. 2). Отличительной особенностью стенда является электролит электродной ячейки («Слезка натуральная», производитель «Alcon-Couvreur», Бельгия), адекватный электрическим и механическим параметрам слезной жидкости глаза.

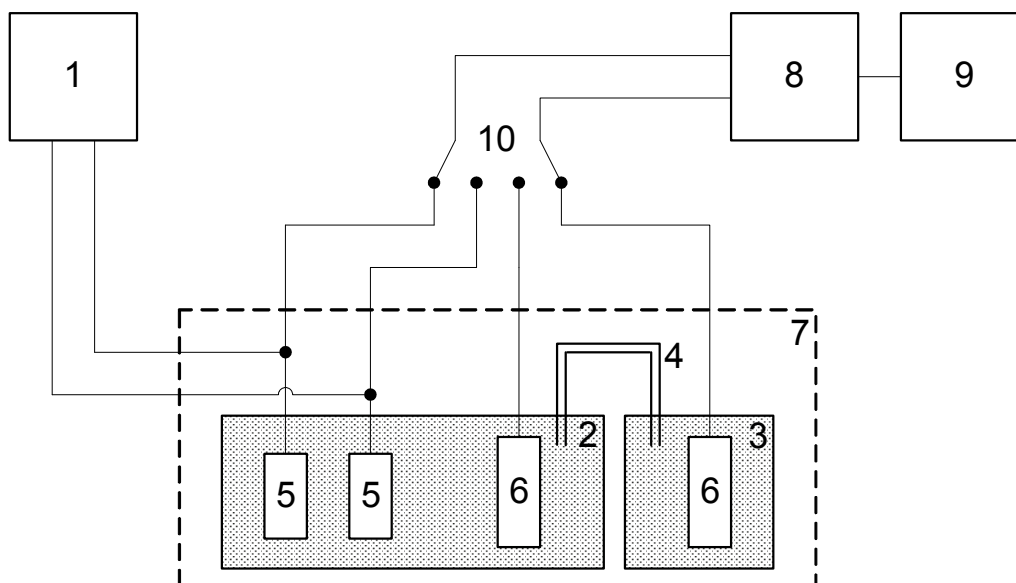


Рис. 2. Структурная схема стенда измерения электрических параметров роговичных электродов:

- 1 – источник синусоидальных сигналов; 2, 3 – электродные ячейки;  
 4 – электролитический мостик; 5 – роговичные электроды; 6 – электроды сравнения; 7 – экранирующая камера; 8 – устройство регистрации;  
 9 – персональный компьютер; 10 – ключ

В результате проведенных исследований на стенде впервые были установлены значения  $E_n$ ,  $E_{mot}$ ,  $|Z_{C-Э}|$  роговичных электродов ERG-jet, Gold foil, DTL, НК loop, Tomey fibre. В табл. 3 приведены результаты измерений, а также приведены значения площади токосъемной поверхности роговичных электродов.

Таблица 3.

Результаты измерений параметров роговичных электродов

Параметр	Роговичный электрод				
	ERG-jet	Goldfoil	DTL	НК loop	Tomey fibre
	Материал токосъемной поверхности				
	Au		AgCl		Ag
$E_n$ , мкВ, не более	25	50	15	15	140
$E_{mot}$ , мкВ, не более	100	700	250	200	800
$ Z_{C-Э} $ , Ом, не более	350	500	650	1200	2400
$S$ , см <sup>2</sup> , не менее	0,29	0,15	0,19	0,02	0,004

В третьей главе представлены результаты создания биотехнической системы автоматизированных ЭРГ исследований (АЭРГИ) и разработки метода автоматического определения КЭРГП.

Биотехническая система АЭРГИ должна выполнять следующие функции: формирование световых стимулов в соответствии со стандартом Международного общества клинической электрофизиологии зрения; регистрацию и хранение ЭРГ сигналов; измерение контурных ЭРГ параметров и расчет ЭРГ индексов, входящих в КЭРГП; отображение КЭРГП врачу-электрофизиологу и формирование отчета ЭРГ исследования.

В соответствии с функциями биотехнической системы АЭРГИ разработана структурно-функциональная схема, обеспечивающая согласование биологической и технической частей системы. Для устранения субъективного характера измерения контурных ЭРГ параметров и достоверного определения стадий ДР был разработан метод автоматического определения КЭРГП, реализованный в специальном программном обеспечении биотехнической системы АЭРГИ.

На основе анализа и обобщения научно-технической литературы установлены три типа экстремумов ЭРГ сигналов: с одним экстремумом  $Ext^O$ , с двумя экстремумами  $Ext^D$ , с уплощением экстремума  $Ext^F$ . Изменение формы экстремумов ( $Ext^D$ ,  $Ext^F$ ) обусловлено относительной задержкой в формировании биоэлектрических потенциалов палочковой и колбочковой систем (преимущественно фоторецепторами и биполярными клетками) сетчатки глаза (Frishman L.J., 2006).

При изменении типов экстремумов ЭРГ сигналов окрестности характерных точек (ХТ) необходимо экстраполировать и устанавливать ХТ, по координатам которых измеряются контурные ЭРГ параметры, на экстраполированную кривую (Holder G.E., 2008). Отсутствие формализованной методики автоматической экстраполяции окрестности ХТ ЭРГ сигналов приводит к относительной погрешности измерения контурных ЭРГ параметров до 14%, что снижает достоверность определения стадий ДР. Поэтому для автоматического определения КЭРГП были созданы: алгоритм автоматического обнаружения экстремумов ЭРГ сигналов и локализации ХТ, алгоритм автоматического определения типов экстремумов ЭРГ сигналов, алгоритм экстраполяции окрестности ХТ ЭРГ сигналов, алгоритм определения КЭРГП.

По данным научно-технической литературы, наибольшей устойчивостью к артефактам и сигналам помехи при обнаружении экстремумов обладают алгоритмы, включающие цифровую фильтрацию электрофизиологических сигналов и построение производных сглаженного сигнала (Беляев К.Р., 1996). Поэтому для автоматического обнаружения экстремумов ЭРГ сигналов и локализации ХТ был использован алгоритм, который основан на построении первой производной ЭРГ сигнала с использованием

нерекурсивного полиномиального дифференцирующего фильтра (НПДФ) II-го порядка.

Для верификации алгоритма автоматического обнаружения экстремумов ЭРГ сигналов и локализации ХТ на выборке из 90 ЭРГ сигналов 6 типов были определены относительные погрешности измерения координат ХТ. Установлено, что использование НПДФ II-го порядка позволило уменьшить относительную погрешность измерения координат ХТ более чем на 10% по сравнению с алгоритмами, основанными на НПДФ I-го порядка или первой производной без предварительной фильтрации. Полученные значения погрешности составили  $\delta V \leq 3,2\%$ ,  $\delta T \leq 2,0\%$ , что обеспечивает достоверное определение стадий ДР.

Исследование влияния типа экстремума на точность определения значений КЭРГП на выборке из 44 ЭРГ сигналов 6 типов позволило установить отличия кривизны экстремумов типа  $Ext^F$  от кривизны экстремумов типа  $Ext^O$ . Для численного описания кривизны экстремумов с учетом амплитудных различий ЭРГ сигналов был введен фактор «форма экстремума»  $\gamma$ , характеризующий скорость изменения ЭРГ сигналов в окрестности ХТ, приведенную к динамическому диапазону ЭРГ сигнала.

$$\gamma = \max_{t \in T_\gamma} \left| \frac{y_1(t)}{\Delta} \right|, \quad (1)$$

где  $y_1(t)$  – первая производная ЭРГ сигнала, полученная с использованием НПДФ 2-го порядка, мкВ/мс;

$\Delta$  – динамический диапазон ЭРГ сигнала, мкВ;

$T_\gamma$  – временной интервал в окрестности ХТ, мс.

Установлено, что при значении  $\gamma \leq 0,01 \text{ мс}^{-1}$  во временном интервале  $T_\gamma \in [2; 7] \text{ мс}$  тип экстремума ЭРГ сигнала относится к  $Ext^F$ . Введенный фактор  $\gamma$  позволил формализовать определение типов экстремумов ЭРГ сигналов и разработать алгоритм, основанный на расчете  $\gamma$  в окрестности ХТ ЭРГ сигналов 6 типов.

Разработанный алгоритм автоматической экстраполяции окрестности ХТ ЭРГ сигналов (для экстремумов типов  $Ext^D$  и  $Ext^F$ ) основан на геометрическом определении положения ХТ и включает в себя (рис. 3): определение координат точек перегиба  $A(V_a; t_a)$  и  $D(V_d; t_d)$  на ЭРГ сигнале; расчет координат точки  $H(V_h; t_h)$ , которая делит отрезок  $AD$  на две равные части; построение касательных к ЭРГ сигналу в точках  $A(V_a; t_a)$  и  $D(V_d; t_d)$  для определения координат их пересечения в точке  $C(V_c; t_c)$ ; расчет координат точки  $M(V_m; t_m)$ , делящей отрезок  $CH$  в отношении  $\lambda = (1,0 \pm 0,2)$ , которые являются координатами ХТ.

Для автоматического определения КЭРГП заданы аналитические зависимости, которые связывают координаты ХТ и значения КЭРГП.

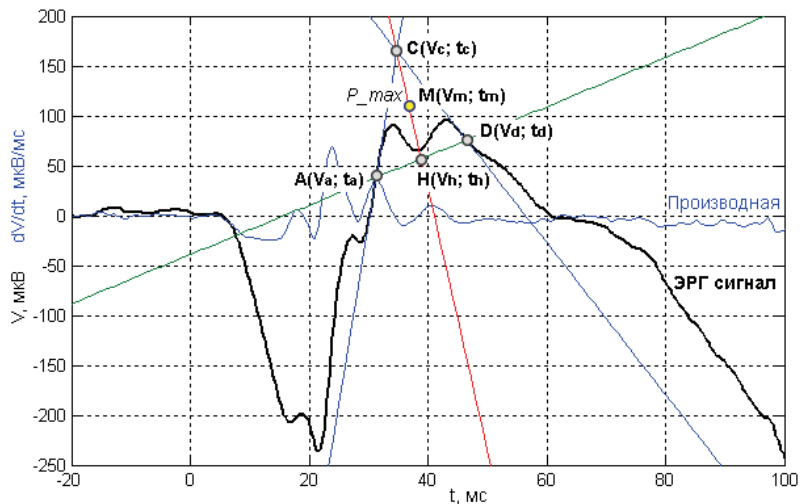


Рис. 3. Определение положения ХТ на примере экстремума типа  $Ext^D$

Четвертая глава посвящена разработке и исследованию макета аппаратно-программного комплекса автоматизированных ЭРГ исследований (АПК АЭРГИ) и результатам апробации биотехнической системы АЭРГИ.

В состав макета АПК АЭРГИ входят световой стимулятор, электродная система, усилитель биопотенциалов, персональный компьютер, прототип специального программного обеспечения, монитор, принтер.

В соответствии с требованиями стандарта Международного общества клинической электрофизиологии зрения и требованиями к роговичным электродам, определенными во второй главе диссертационной работы, осуществлен выбор средств измерения ЭРГ сигналов: световой стимулятор Q 450 SC (Roland Consult, Германия), усилитель биопотенциалов Roland Consult (Германия), электродная система, состоящая из роговичного электрода НК Ioop (Словения) и двух кожных чашечковых электродов (ПрактикМед, Россия) с токосъемной поверхностью из AgCl.

Разработанный в процессе создания макета АПК АЭРГИ прототип специального программного обеспечения выполняет взаимодействие с программным обеспечением Roland Consult (модули взаимодействия с базой данных и загрузки из файла), автоматическое определение значений КЭРГП загруженных ЭРГ сигналов 6 типов, представление значений КЭРГП, формирование отчетов.

Для оценки адекватности разработанного метода автоматического определения КЭРГП на выборке из 116 ЭРГ сигналов 6 типов определены значения КЭРГП с помощью визуального и автоматического методов. Установлено, что при визуальном методе относительная погрешность определения значений КЭРГП при наличии экстремумов типа  $Ext^D$  составляет  $\delta V \leq 14\%$ ,  $\delta T \leq 15\%$ , при использовании метода автоматического определения КЭРГП на АПК АЭРГИ –  $\delta V \leq 3\%$ ,  $\delta T \leq 2\%$ . Для всех трех типов экстремумов ЭРГ сигналов применение метода автоматического

определения КЭРГП позволяет уменьшить относительную погрешность не менее чем на 11% по амплитуде и 13% по времени, что обеспечивает возможность статистически достоверного определения стадий ДР.

Для определения стадий ДР у больных сахарным диабетом были определены диагностически значимые диапазоны значений КЭРГП для каждой из четырех стадий ДР. Были сформированы четыре верифицированных группы больных сахарным диабетом, соответствующих двум ранним стадиям (сахарный диабет при отсутствии ДР (ОДР) и непролиферативная стадия ДР (НПДР)) и двум поздним стадиям (препролиферативная стадия ДР (ППДР) и пролиферативная стадия ДР (ПДР)). В первую группу вошли 59 больных сахарным диабетом, во вторую – 68, в третью – 63, в четвертую – 107. С уровнем значимости  $\alpha = 0,05$  установлено, что значения КЭРГП распределены по закону Гаусса, поэтому для проверки основной гипотезы (отсутствие статистически значимых различий между группами больных сахарным диабетом) был использован  $F$ -критерий. В результате проведенного исследования установлено, что значения КЭРГП статистически независимы ( $F > F_{кр}$ ) с уровнем значимости 0,01. При распределении по закону Гаусса значений КЭРГП по стадиям ДР рассчитаны диагностически значимые диапазоны значений КЭРГП (табл. 4), а также значения ошибок I-го и II-го рода, для которых определены диапазоны значений КЭРГП.

Таблица 4.

Диагностически значимые диапазоны значений КЭРГП для определения стадий ДР

КЭРГП	Стадия ДР			
	ОДР	НПДР	ППДР	ПДР
$V_{rod} b$ , мкВ	$\geq 298$	288 – 297	257 – 287	$\leq 256$
$T_{rod} b$ , мс	$\leq 94$	95 – 97	98 – 101	$\geq 102$
$V_{max} a$ , мкВ	$\geq 299$	266 – 298	247 – 265	$\leq 246$
$T_{max} a$ , мс	$\leq 21,0$	22,0 – 22,5	23,0 – 23,5	$\geq 24,0$
$T_{max} b$ , мс	$\leq 48,5$	49,0	49,5 – 51,5	$\geq 52,0$
$V_{op}$ , мкВ	$\geq 202$	181 – 201	99 – 180	$\leq 98$
$T_{op2}$ , мс	$\leq 24,3$	24,4 – 24,8	24,9 – 25,4	$\geq 25,5$
$V_{cone} a$ , мкВ	$\geq 59$	56 – 58	49 – 55	$\leq 48$
$V_{cone} b$ , мкВ	$\geq 175$	166 – 174	153 – 165	$\leq 152$
$T_{cone} a$ , мс	$\leq 14,7$	14,8 – 15,3	15,4 – 15,9	$\geq 16,0$
$T_{cone} b$ , мс	$\leq 30,6$	30,7	30,8 – 32,7	$\geq 32,8$
$V_{ph30} b$ , мкВ	$\geq 138$	120 – 137	99 – 119	$\leq 98$
$T_{ph30} b$ , мс	$\leq 26,4$	26,5 – 27,8	27,9 – 32,1	$\geq 32,2$
$K_m$	$\geq 0,33$	0,26 – 0,32	0,24 – 0,25	$\leq 0,23$
$K_c$	$\geq 0,40$	0,36 – 0,39	0,33 – 0,35	$\leq 0,32$
$K_g$	$\leq 7,8$	7,9 – 11,4	11,5 – 13,7	$\geq 13,8$

Для подтверждения эффективности КЭРГП и разработанного метода автоматического определения КЭРГП на созданном макете АПК АЭРГИ определены стадии ДР у больных сахарным диабетом с подтвержденным диагнозом на базе лаборатории клинической физиологии зрения им. Кравкова (МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца) на выборке 297 пациентов (рис. 4).

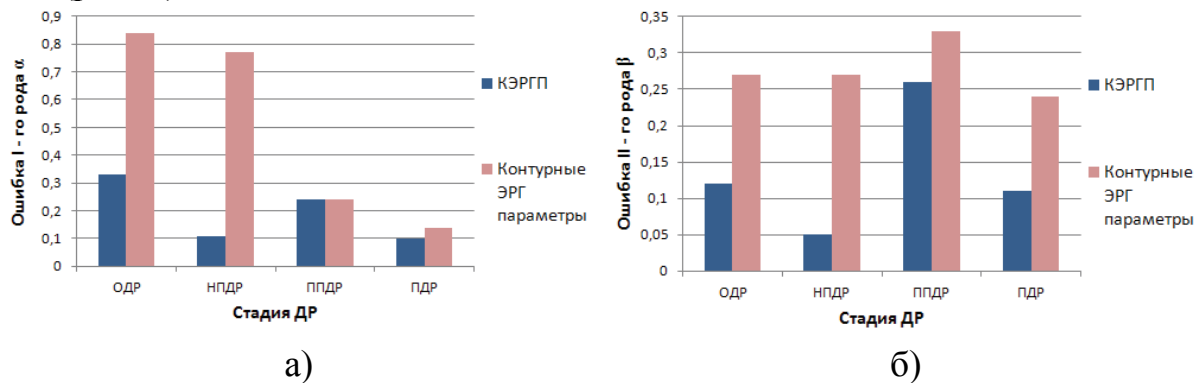


Рис. 4. Сравнение эффективности определения стадий ДР с использованием КЭРГП и контурных ЭРГ параметров без ЭРГ индексов: а) ошибки I-го рода; б) ошибки II-го рода

Включение ЭРГ индексов в КЭРГП позволило уменьшить ошибку I-го рода с 0,84 до 0,33 при определении стадии ОДР и с 0,77 до 0,11 при определении стадии НПДР.

Таким образом, в результате проведенной апробации показана эффективность разработанного макета АПК АЭРГИ, сформированного КЭРГП и предложенного метода автоматического определения КЭРГП для определения стадий ДР у больных сахарным диабетом.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

1. В результате анализа научно-технической литературы и современного состояния проблемы показана актуальность, практическая значимость и возможность создания биотехнической системы автоматизированных электроретинографических исследований для определения стадий диабетической ретинопатии.
2. Сформирован комплекс электроретинографических параметров, состоящий из амплитудных и временных контурных электроретинографических параметров, а также электроретинографических индексов, которые характеризуют изменение биоэлектрических потенциалов нейронов и глиальных клеток Мюллера сетчатки глаза.
3. В результате экспериментального исследования влияния шума на точность измерения контурных электроретинографических параметров установлено, что для достоверного определения стадий диабетической ретинопатии отношение сигнал/шум должно составлять не менее 19 дБ.



4. Определены требования к роговичным электродам, обеспечивающие необходимую точность измерений для достоверного определения стадий диабетической ретинопатии. Установлено, что площадь токосъемной поверхности роговичного электрода должна быть не менее  $1 \text{ см}^2$  для золота и  $0,01 \text{ см}^2$  для серебра и хлорида серебра при типовых параметрах усилителя биопотенциалов; напряжение шума и напряжение электромеханического шума роговичных электродов не должно превышать  $38 \text{ мкВ}$  и  $270 \text{ мкВ}$  соответственно; импеданс границы «слезная жидкость - роговичный электрод» не должен превышать  $5 \text{ кОм}$ .
5. Создан стенд измерения электрических параметров роговичных электродов, отличительной особенностью которого является электролит электродной ячейки, адекватный электрическим и механическим параметрам слезной жидкости глаза.
6. Для двух типов роговичных электродов на созданном стенде впервые проведено измерение электрических параметров: напряжение шума, напряжение электромеханического шума и импеданс границы «слезная жидкость - роговичный электрод» – что обеспечило возможность объективного выбора роговичного электрода и снижение погрешности результатов электроретинографических исследований.
7. Установлено, что фактор "форма экстремума" характеризуется скоростью изменения электроретинографического сигнала в окрестности характерных точек, приведенной к динамическому диапазону электроретинографического сигнала; при уплощении экстремума значение фактора не превышает  $0,01 \text{ мс}^{-1}$ .
8. Разработан метод автоматического определения комплекса электроретинографических параметров, обеспечивающий достоверное обнаружение экстремумов и локализацию характерных точек на электроретинографических сигналах, определение типа экстремума и экстраполяцию окрестности характерных точек, позволяющий объективизировать определение комплекса электроретинографических параметров.
9. В ходе апробации разработанного макета аппаратно-программного комплекса автоматизированных электроретинографических исследований определены диагностически значимые диапазоны значений комплекса электроретинографических параметров для четырех стадий диабетической ретинопатии.
10. Апробация созданного макета аппаратно-программного комплекса автоматизированных электроретинографических исследований на верифицированных историях болезни подтвердила эффективность сформированного комплекса электроретинографических параметров для определения стадий диабетической ретинопатии; вероятности ошибок I-го и II-го рода для определения ранних стадий диабетической ретинопатии не превышают соответственно  $0,33$  и  $0,12$  для стадии ОДР и  $0,1$  и  $0,05$  – для НПДР.

11. Результаты работы позволяют рекомендовать аппаратно-программный комплекс автоматизированных электроретинографических исследований к применению в офтальмологических центрах для диагностики врожденных и приобретенных болезней сетчатки глаза и зрительного нерва, прогноза результатов лечения и оценки функционального состояния нейронов и глиальных клеток сетчатки.

#### ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Автоматизация электроретинографических исследований / С.В. Резвых, [и др.] // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. трудов VI РНТК, г. Ираклион (Греция), 10 – 17 октября 2004 г., – М., 2004. – С.169-171.
2. Hardware and software system for single-flash electroretinogram / S.V. Rezvykh [et all.] // Proceedings of the 4th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering. – Moscow, 2008. – P.276-278.
3. The assessment of the single-flash ERG a-wave slope by determination of derivatives in different time points / S.V. Rezvykh [et all.] // Abstracts: XLVI ISCEV International Symposium. – Morgantown (West Virginia, USA). – Doc. Ophthalmol. – 2008. – Vol.117. – P.41.
4. Классификация электроретинографических исследований на ранних стадиях диабетической ретинопатии / С.В. Резвых [и др.] // Медико-экологические информационные технологии-2009: Сб. материалов XII МНТК. – Курск, 2009. – С.41-44.
5. Электроретинографические исследования диабетической ретинопатии / С.В. Резвых [и др.] // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. трудов XI РНТК, Черногория, 19 - 26 сентября 2009 г. – М., 2009. – С.119-121.
6. Комплекс электроретинографических параметров для ранней диагностики диабетической ретинопатии / С.В. Резвых [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2009. – №10. – С.11-17.
7. Определение стадий диабетической ретинопатии с использованием электроретинографических индексов / С.В. Резвых [и др.] // Медицинская физика – 2010: Материалы III Евразийского конгресса. – М., 2010. – Т.4. – С.468-470.
8. Резвых С.В., Спиридонов И.Н. Исследование роговичных электродов, используемых в электроретинографических исследованиях // Медико-технические технологии на страже здоровья. Сб. трудов XII РНТК, г.Ларнака (Кипр), 25 сентября – 02 октября 2010 г. – М., 2010. – С.120-122.
9. Changes of electroretinograms in patients with diabetic retinopathy / S.V. Rezvykh [et all.] // Proceedings of the 6th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering. – Moscow, 2010. – P.111-112.