

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»

На правах рукописи



Слизевич Дмитрий Сергеевич

**Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки
функционального состояния системы гемостаза**

Специальность: 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Томск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ)

Научный руководитель: **Губарев Федор Александрович**
доктор технических наук, доцент

Официальные
оппоненты: **Демкин Владимир Петрович**
доктор физико-математических наук, профессор,
советник при ректорате, Национальный
исследовательский Томский государственный
университет, Томск

Носарев Алексей Валерьевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры биофизики и функциональной
диагностики, Сибирский государственный
медицинский университет, Томск

Защита диссертации состоится 15 февраля 2024 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.14 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634028, г. Томск, ул. Савиных, д. 7, аудитория 215.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДС.ТПУ.14

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Анна Иванова', located below the text of the secretary's name.

Козельская Анна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Нарушения в работе системы гемостаза являются одним из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине, и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью. Нарушения гемостаза отличаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельными синдромами, имеющими в ряде случаев наследственный характер, так и вторичными тромбогеморрагическими осложнениями ряда других заболеваний.

В патогенезе практически любого заболевания системе гемостаза принадлежит ключевая роль, что делает персонифицированную оценку функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев актуальной задачей. В ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозов и тромбозов» отмечается важное значение диагностики функционального состояния системы гемостаза.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"» каждое отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) должно быть оборудовано тромбоэластографом.

Оценку функционального состояния системы гемостаза (ФССГ), как правило, производят с применением цитратной крови, тем самым усложняя преаналитический этап и делая невозможным экспресс-оценку у «постели больного». Альтернативой классическим клоттинговым иммуноферментным, амидолитическим тестам исследования системы гемостаза являются «глобальные» тесты исследования системы гемостаза – тромбоэластография, тест генерации тромбина, тромбодинамика.

В России на сегодняшний день отсутствует тромбоэластограф, способный составить конкуренцию оборудованию иностранного производства. Методы

исследования, предложенные в зарубежном оборудовании, между тем не лишены недостатков, в частности, они не дают возможности провести оценку всех звеньев системы гемостаза с помощью одного теста.

Модернизация метода низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) и разработка на его основе аппаратно-программного комплекса (АПК) являются актуальными, поскольку открывают новые возможности в оценке работы системы гемостаза: оценка всех звеньев системы гемостаза, экспрессность, отсутствие преаналитики, автоматизация рутинных процессов. В связи с этим разработка нового прибора для прикроватной оценки функционального состояния всех звеньев системы гемостаза с возможностью оценки эффективности проводимой терапии, основанного на методе низкочастотной пьезотромбоэластографии, имеет значение для развития области медицинского приборостроения.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в Российской Федерации – науки о жизни, и критическим технологиям развития в РФ – технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.

Объект исследования: нативная венозная кровь.

Предмет исследования: функциональное состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы, методы исследования системы гемостаза, оборудование для исследования системы гемостаза.

Рабочая гипотеза: перемещение дисперсной системы – крови – из условий *in vivo* в условия *in vitro* приводит к изменению вязко-эластичных свойств крови во времени, характеризующих тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое звенья гемостаза. Изменение частоты колебаний иглы-волновода пьезоэлектрического датчика (ПЭД) при перемещении в кювету с нативной кровью обусловлено изменением вязко-эластичных свойств крови, что

позволяет зафиксировать время агрегации тромбоцитов, точку желирования и спонтанный лизис сгустка.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день существующие зарубежные тромбоэластографы основаны на методе ротационной вискозиметрии, являющемся недостаточно чувствительным для исследования всех звеньев системы гемостаза. Наличие «времени задержки» – «Lag-time» – делает невозможным оценку начальных этапов фибринообразования.

Для достижения цели нами был выбран вибрационный (низкочастотный) метод вискозиметрии. Данный метод является высокочувствительным, как следствие позволяет оценить все этапы фибринообразования от инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса.

Прототип АПК, представленного в данной диссертационной работе, – АПК АРП-01М «Меднорд», работающий на принципе низкочастотной пьезотромбоэластографии, обладает рядом недостатков (сложность настройки, невысокая повторяемость, низкая специфичность, высокие требования к квалификации обслуживающего персонала и т. д.). Значительная часть недостатков АРП-01М «Меднорд» выявлена при непосредственном участии соискателя в ходе настройки и технического обслуживания данного аппарата. Анализ возможной модернизации АПК АРП-01М «Меднорд» с целью обеспечения его соответствия современным требованиям к приборам оценки функционального состояния системы гемостаза показал нецелесообразность модернизации существующего комплекса и необходимость разработки нового.

Увеличение числа приборов для исследования ФССГ, в том числе на основе метода низкочастотной пьезотромбоэластографии, отвечающих трендам современного медицинского приборостроения, является задачей, имеющей существенное значение для лабораторной диагностики и персонализированной медицины. Разрабатываемое в данной диссертационной работе устройство должно объединить плюсы существующих методов исследования гемостаза и минимизировать их недостатки.

Цель работы: создание нестационарного аппаратно-программного комплекса для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови.

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо решить следующие **задачи**:

1. Провести анализ существующих методов исследования системы гемостаза, позволяющий сформулировать требования к аппаратно-программному комплексу для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови.

2. Разработать прецизионный низкочастотный пьезоэлектрический датчик, позволяющий оценивать все этапы фибринообразования – что установлено на основании анализа.

3. Разработать аппаратную часть аппаратно-программного комплекса для оценки текущего состояния системы гемостаза, регистрации и обработки сигналов с датчика, с учетом требований к медицинским приборам и эргономики.

4. Разработать программную часть аппаратно-программного комплекса для обработки, передачи, приема и анализа биомедицинских сигналов и данных.

5. Провести сравнительный анализ функциональных возможностей разработанного аппаратно-программного комплекса с существующими приборами оценки свертываемости крови.

6. На основании системного анализа полученных результатов – функционального состояния системы гемостаза, разработать систему поддержки принятия решений. Оценить эффективность разработанной системы.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Установлено, что изменение частоты колебаний иглы-волновода пьезоэлектрического датчика в процессе исследования методом низкочастотной пьезотромбоэластографии обусловлено изменением вязко-эластичных свойств крови, что позволяет зафиксировать время агрегации тромбоцитов, точку желирования и спонтанный лизис сгустка.

2. На основе математической модели датчика разработана оптимальная конструкция иглы-волновода для исследования вязко-эластичных свойств крови в режиме реального времени.

3. Разработан алгоритм обработки сигналов пьезоэлектрического датчика, их представление в числовом и графическом виде, определения точек с заданными параметрами.

4. Определен набор параметров пьезотромбоэластограммы, позволяющий характеризовать состояние системы гемостаза и выявлять нормальные состояния и их отклонения, что позволило разработать систему поддержки принятия решений, обеспечивающую повышение качества медицинского обслуживания.

5. Установлены зависимости параметров пьезотромбоэластограммы от состояния системы гемостаза пациентов с различными патологиями, в том числе на фоне приема препаратов, что позволило отслеживать эффективность проводимой терапии в динамике.

Практическая значимость работы:

1. Разработано новое медицинское изделие – низкочастотный пьезоэлектрический тромбоэластограф «Меднорд», зарегистрированное в Росздравнадзоре.

2. Получены три патента на изобретение и два свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

3. НПТЭГ «Меднорд» внедрен в медицинскую практику в отделениях реанимации и интенсивной терапии (подтверждается актами о внедрении и совместными публикациями).

4. Автоматизированная электронная схема управления пьезоэлектрическим датчиком позволила уменьшить требования к квалификации персонала, работающего на тромбоэластографе, и исключить «человеческий» фактор – ошибки при настройке прибора.

5. Предложенная система поддержки принятия решений на основе нейросетевых технологий позволяет пользователю, не имеющему профильного

образования, получить информацию о функциональном состоянии системы гемостаза.

6. Разработанное программное обеспечение позволяет автоматически рассчитывать параметры свертываемости нативной крови и вести базу данных пациентов, что дает возможность исследовать динамику заболеваний системы гемостаза и противотромботической терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Аппаратно-программный комплекс (медицинское изделие) на основе метода низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяет производить нестационарную экспресс-оценку всех этапов фибринообразования в образце нативной крови в режиме реального времени.

2. Пьезоэлектрический датчик на основе иглы-резонатора изогнутой формы, помещаемый в кювету с нативной венозной кровью, позволяет регистрировать изменение вязкостных свойств крови на всех этапах фибринообразования.

3. Установленные характеристические параметры пьезотромбоэластограммы (временные, амплитудные и интегративные) позволяют проводить экспресс-оценку состояния системы гемостаза и контролировать эффективность проводимой терапии.

Реализация и внедрение результатов исследований

Совместно с компанией «Общество с ограниченной ответственностью "Меднорд-Техника"» в лице генерального директора Л.М. Жукова было налажено производство разработанного НПТЭГ «Меднорд». Разработанный АПК используется в следующих медицинских и учебных учреждениях: НИИ ФирМ им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск; ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», г. Томск; ЦВКГ им. А.А. Вишневого, г. Москва; БУЗ Вологодской области «Вологодская областная инфекционная больница», г. Вологда; «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва; «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», г. Гатчина и других.

Личный вклад диссертанта. Автор лично участвовал в разработке аппаратной части НПТЭГ «Меднорд» и программного обеспечения. Автор участвовал в экспериментах по исследованию свертываемости крови, проводимых на базе ООО «Меднорд-Т», НИИ ФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», осуществлял обработку экспериментальных данных, проводил анализ пьезотромбоэластограмм. Также автор разрабатывал документы для регистрации медицинского изделия в Росздравнадзоре (технические условия, файл менеджмента риска, протоколы испытаний, фотоальбом), а также участвовал в подготовке к печати тезисов, статей и патентов. Постановка задач исследований осуществлялась совместно с научным руководителем Ф.А. Губаревым.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается высокой повторяемостью результатов, высокой степенью корреляции с результатами, полученными с применением стандартных методов исследования, обоснованностью наблюдаемых зависимостей с точки зрения теории гемостаза, а также применением современных средств измерения, разработки и отладки.

Апробация работы. Результаты работы представлены на следующих конференциях, симпозиумах и выставках: Научная сессии ТУСУР, г. Томск, 2020 г.; International Siberian Conference on Control and Communications (SIBCON), г. Томск, 2022 г.; Выставка научных достижений молодых ученых «РОСТ.ур – 2021», г. Томск, 2021 г.; Балтийские встречи, г. Калининград, 2022 г.

Публикации

Основное содержание диссертации изложено в 14 публикациях: 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS и входящих в перечень ВАК, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, 1 статья в прочих рецензируемых научных изданиях, 3 публикации в материалах докладов международных и всероссийских конференций, 1 патент РФ, 1 евразийский

патент, 1 свидетельство о регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации БД.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, списка литературы из 132 наименований, 4 приложений; изложена на 134 страницах, содержит 34 рисунка и 11 таблиц.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, реализация и внедрение результатов исследований, личный вклад автора, приведено краткое содержание работы.

В первой главе диссертации выполнен анализ существующих теорий свертывания крови и методов его исследования. Анализ показал, что на сегодня основными методами исследования системы гемостаза являются: коагулография, классическая тромбоэластография (TEG5000, Rotem Delta), низкочастотная пьезотромбоэластография (АРП-01М «Меднорд»). При этом устройства, позволяющие проводить анализ всех этапов фибринообразования у постели больного, на сегодня на рынке практически не представлены. Представленный на рынке отечественный АРП-01М «Меднорд» морально устарел и не отвечает современным требованиям к приборам оценки функционального состояния системы гемостаза. В связи с этим была поставлена задача разработать АПК, основанный на методе низкочастотной пьезотромбоэластографии, отвечающий трендам современного медицинского приборостроения, для лабораторной диагностики и персонализированной медицины. Разрабатываемое устройство должно объединить плюсы существующих методов исследования гемостаза и минимизировать их недостатки.

Проведенный анализ литературы и технических характеристик приборов, представленных на российском рынке, позволил сформулировать технические требования к разрабатываемому устройству.

1. Основным назначением разрабатываемого комплекса в прикроватных условиях является работа с цельной нестабилизированной нативной кровью.

2. Требуется термостатирование образца для обеспечения условий *ex vivo*, максимально приближенных к *in vivo*.

3. Процессы калибровки и настройки должны быть полностью автоматизированы.

4. Для увеличения мобильности устройства и минимизации количества проводов и соединений необходимо предусмотреть возможность беспроводной связи аппаратной части с персональным компьютером.

5. Процесс свертывания крови должен отображаться графически, например, в виде графика зависимости плотности сгустка от времени с автоматическим расчётом параметров (хронометрических, амплитудных и интегративных).

6. Необходимо наличие системы поддержки принятия решений в составе программного обеспечения АПК.

Во второй главе диссертации подробно рассмотрен метод низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) – стандартизированный тест с единой чувствительностью шкалы всех приборов, валидированной фирмой изготовителем по вязкости H_2O (const) и глицерину 95 % (const) при температуре 37 °С.

Основа метода НПТЭГ – анализ изменений вязкоупругих свойств исследуемого образца крови, происходящих в процессе гемокоагуляции, перехода крови от жидкого состояния в твердо-эластичное. Динамика исследуемого процесса определяется изменениями агрегатного состояния исследуемого образца и регистрируется в виде интегрированной кривой, каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы в определенный момент времени (T_i).

Изменение сопротивления исследуемого образца регистрируется иголь-резонатором, закрепленной на пьезоэлектрическом датчике (ПЭД). ПЭД выполняет две функции: преобразование входного напряжения низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на

иглу-резонатор, и преобразование механических колебаний в напряжение выходного сигнала.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для проверки нормальности распределения в исследуемых выборках использовались критерий Колмогорова–Смирнова и критерий Шапиро–Уилка. Для проверки нулевой гипотезы сравнение исследуемых независимых групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Количественные показатели представлены в виде $M_e [L_Q; U_Q]$, где M_e – медиана, L_Q (Q25) – нижний квартиль, U_Q (Q75) – верхний квартиль.

Во второй главе также рассмотрены методы разработки программного обеспечения – пользовательского ПО и ПО микроконтроллера.

В третьей главе диссертации представлены основные этапы разработки аппаратно-программного комплекса.

Для обеспечения удобства работы пользователя и соответствия требованиям эргономики и технической эстетики в устройстве используется интеллектуальный управляющий элемент – микроконтроллер. Использование микроконтроллера предполагает разработку не только аппаратной части, но и программной. Разработка аппаратной части предполагает проектирование схемотехнической части устройства, внешнего и внутреннего дизайна прибора. Процесс программирования также состоит из двух взаимосвязанных этапов. Необходимо разработать программу управления микроконтроллером в составе аппаратной части устройства и программу верхнего уровня для персонального компьютера, использование которой позволит пользователю повысить удобство и расширить функционал при обработке результатов исследований.

На рисунке 1 приведена структурная схема аппаратной части комплекса, которая включает в себя блок-регистратор (аппарат), обеспечивающий регистрацию процесса свертывания крови, и периферийные устройства: блок

питания, кабель USB, персональный компьютер. На рисунке 2 приведена фотография устройства.

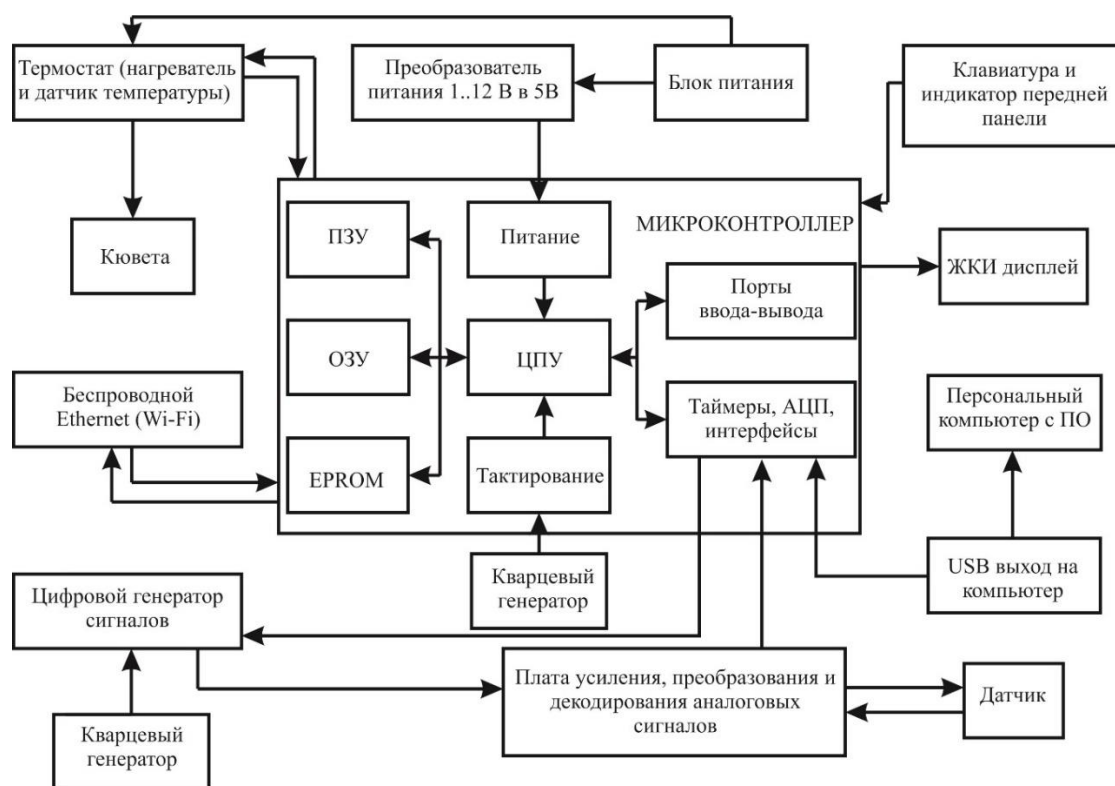


Рисунок 1. Структурная схема АПК

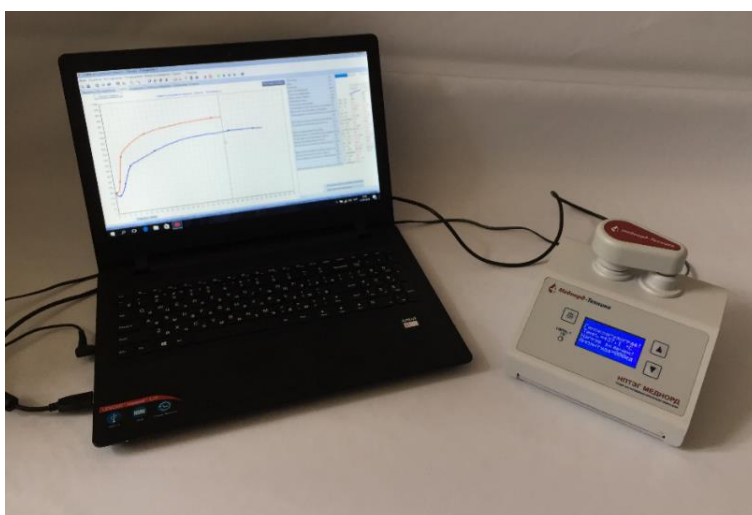
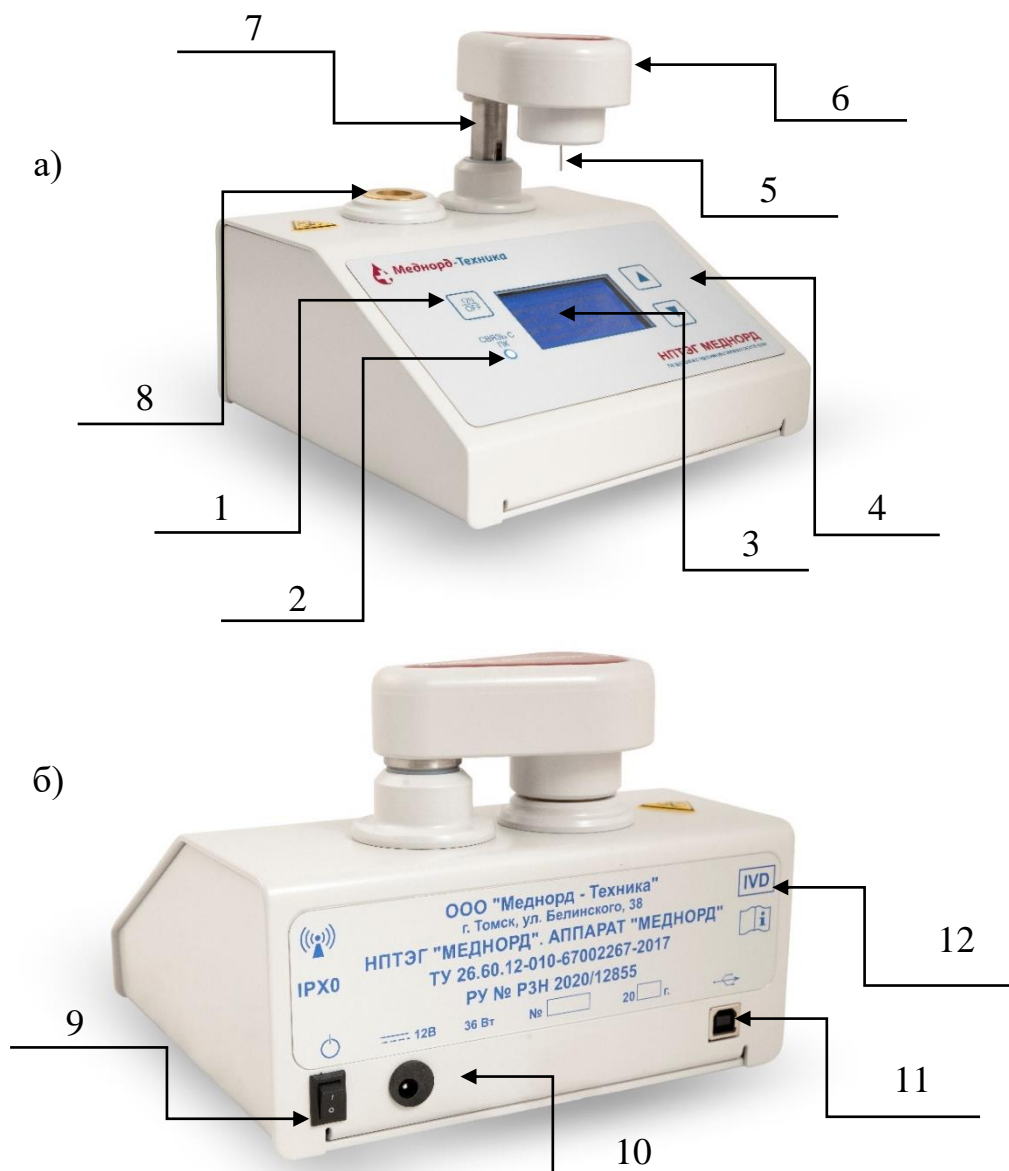


Рисунок 2. Внешний вид разрабатываемого АПК

В структуре аппаратной части АПК для оценки ФССГ уникальной разработкой является блок-регистратор (рисунок 3). Остальные технические средства реализуются на базе унифицированных устройств (персонального компьютера).



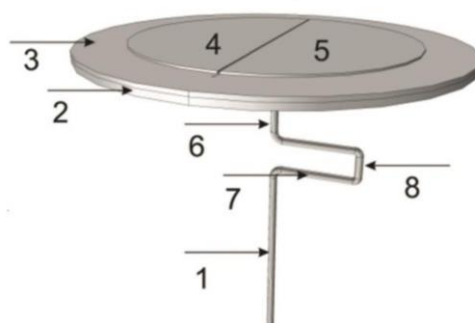
а) лицевая сторона, б) задняя сторона

Рисунок 3. Внешний вид разрабатываемого аппарата (НПТЭГ Меднорд)

Назначение элементов следующее: 1 – кнопка включения/выключения термостата «ON/OFF»; 2 – индикатор соединения с ПЭВМ – «СВЯЗЬ С ПК»; 3 – дисплей; 4 – кнопки регулировки температуры термостата «◀▶»; 5 – игла-

резонатор; 6 – корпус пьезоэлектрического датчика; 7 – подъемный механизм; 8 – термостат, в который помещается кювета; 9 – тумблер включения/выключения аппарата; 10 – разъем для подключения блока питания; 11 – разъем для подключения к ПК с помощью кабеля USB; 12 – шильда с маркировками, согласно требованиям федерального закона № 323-ФЗ.

Ключевым компонентом блока-регистратора является пьезоэлектрический датчик, обеспечивающий необходимый уровень чувствительности для оценки всех звеньев системы гемостаза. Результатом проведенной опытно-конструкторской работы стало: разработан датчик, обладающий необходимыми характеристиками: высокая чувствительность, стабильность, надежность, цена. Исследование различных форм иглы-резонатора показали, что оптимальным вариантом является форма резонатора, представленная на рисунке 4.



1 – игла-резонатор; 2 – латунное кольцо; 3 – латунный диск; 4, 5 – пьезоэлектрические полукруглые пластины; 6–9 – цилиндрические участки стержня с прямоугольной петлей

Рисунок 4. Пьезоэлектрический датчик

Датчик регистрирует изменение упругого сопротивления крови резонансным колебаниям иглы-резонатора в процессе свёртывания. Игла-резонатор закреплена на пьезоэлектрическом элементе, который представляет собой латунную основу, покрытую пьезокерамическим слоем и разделенную на два полукруглых сегмента (в последнем варианте). На верхнюю поверхность керамики нанесено серебряное покрытие. Игла-резонатор изогнута посередине в виде петли. Второй незакрепленный конец иглы погружается в кювету с кровью пациента. Частота колебаний иглы-резонатора в воздухе и жидкости

поддерживается одинаковой. Рабочий диапазон частот составляет 2600–3100 Гц. Разница между амплитудами колебаний в воздухе и жидкости является полезным сигналом

Ключевым элементом сбора данных является микроконтроллер ATmega2560-16AU, управляемый программой, хранящейся в его энергонезависимой памяти.

В дополнение к микроконтроллеру в состав измерительной системы входят: узел питания, пленочная клавиатура с индикаторами, дисплей, генераторы сигнала, модуль Wi-Fi, термостат, измерительная плата. Для электропитания прибора разработан отдельный узел, обеспечивающий стабильное выходное напряжение +5 В.

Индикация измерений и вывод служебной информации происходит на ЖК-дисплее. Для использования прибора при плохом освещении предусмотрена возможность включения подсветки дисплея. Для связи с компьютером предусмотрен стандартный порт USB. Специальных драйверов не требуется. В дополнение к кабельному USB-соединению прибор оснащен модулем Wi-Fi для беспроводного обмена данными со стационарным ПК или ноутбуком.

Для обеспечения условий *ex vivo*, максимально приближенных к *in vivo*, реализовано термостатирование измерительной кюветы. Для автоматизированного управления термостатированием измеряемого образца в приборе присутствует нагревательный элемент и цифровой датчик температуры. Микроконтроллер поддерживает температуру термостата на установленном значении.

Плата усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов (рисунок 1), к которой подключается датчик, выполнена с использованием микросхемы цифрового DDS-генератора сигналов (AD9833BRMZ), управляемой командами от микроконтроллера. Данная микросхема генерирует синусоидальный сигнал в диапазоне +0,04...0,65 В с перестраиваемой частотой, который преобразуется из однополярного в двухполярный переменный сигнал, усиливается и подаётся на одну из половин пьезоэлемента датчика. Снимаемый

со второй половины пьезодатчика сигнал поступает в узел аналоговой обработки, в котором происходит усиление, преобразование из двуполярного переменного в постоянный сигнал, амплитуда которого пропорциональна максимальной амплитуде исходного сигнала. Полученное постоянное напряжение измеряется АЦП микроконтроллера, производится пересчёт значения напряжения с требуемыми коэффициентами для получения значений в нужном диапазоне. При запросе программы с ПК (каждые 6 секунд) микроконтроллер передаёт требуемое значение через порт USB, по полученным значениям строится график на экране ПК.

Для разработки пользовательского программного обеспечения «Гемо-5» для ПЭВМ использовались инструменты Embarcadero RAD Studio. Основными функциями ПО являются: обмен данными с аппаратной частью (получение и сохранение информации от аппарата, калибровка и настройка), сохранение ФИО пациентов и их исследований в БД, онлайн запись исследования. В качестве системы управления базой данных был выбран Microsoft Access.

Для удобства навигации по программе интерфейс выполнен в виде быстрых вкладок (рисунок 5).

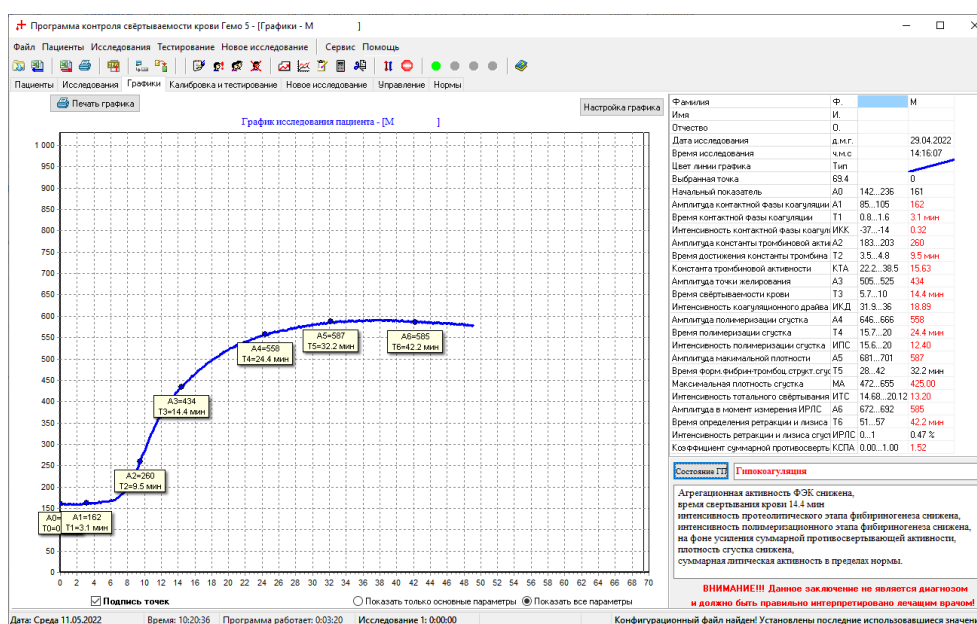


Рисунок 5. Скриншот интерфейса ПО «Гемо-5». Вкладка «Графики»

В четвертой главе диссертации описываются клинические испытания разработанного комплекса.

Забор крови у добровольцев осуществлялся из кубитальной вены без наложения жгута в трехкомпонентный силиконированный шприц ($V=1$ мл) для разовой кюветы из медицинского пластика ($V=0,45$ мл) с немедленным (10–12 с) началом исследования. Перед началом исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Клинические испытания проходили в НИИ Фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (ФиРМ), г. Томск. В рамках клинико-лабораторных испытаний АПК НПТЭГ «Меднорд» ТУ 26.60.12-010-67002267-2017 были получены референтные значения условно здоровых добровольцев – от 100 условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения в исследования.

С целью доказательства сравнимости полученных результатов по оценке характеристик процесса свертывания крови при использовании испытуемого аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» и референтной методике измерений – аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд», было произведено статистическое сравнение двух выборок – при уровне значимости $p < 0,001$ статистически значимых различий выявлено не было.

В рамках клинических испытаний были проведены сравнительные лабораторные исследования чувствительности и воспроизводимости полученных результатов на анализируемом аппаратно-программном комплексе НПТЭГ «Меднорд» и референтном устройстве – аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд». Проведены исследования состояния гемостатического потенциала до и через 4 часа после медикаментозной гипокоагуляции (рисунок б), вызванной:

1. 5000 Ед гепарината натрия п/к ($n=50$),
2. 10 мг ривароксабана р/о ($n=50$).

Сравнение групп до и после приема препаратов, как в первом, так и во втором случае, – показало наличие статистически значимых различий, как по временным (Т), так и по амплитудным параметрам (А) ($p < 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод о высокой чувствительности разработанного комплекса к изменениям в системе гемостаза.

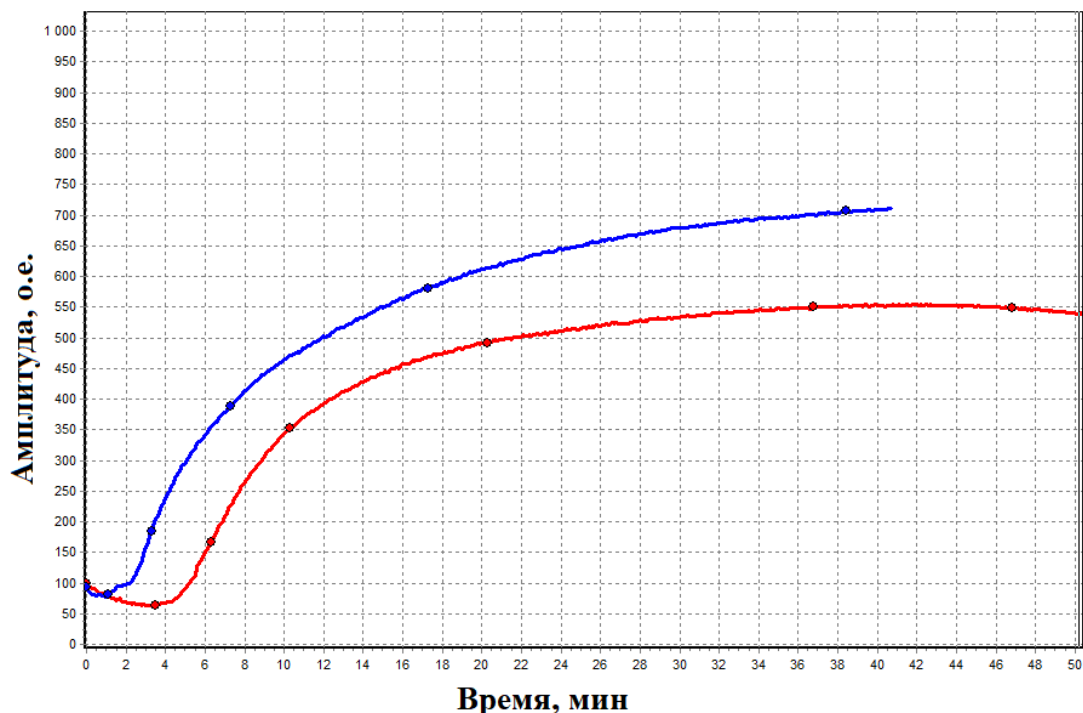


Рисунок 6. Исследование до (синий график) и через 4 часа (красный график) после приема 10 мг ривароксабана

Так как разрабатываемый комплекс может работать только на цельной венозной крови, а система гемостаза очень динамична (состояние системы гемостаза у одного и того же пациента даже в течение часа может значительно различаться), воспроизводимость полученных результатов проверялась путем одномоментной пробопостановки анализа (нативной крови) на три комплекса, полученной от добровольцев с различным состоянием системы гемостаза ($n=21$).

Испытания показали отсутствие статистически значимых различий между результатами, полученными на разных комплексах – 7 серий по три исследования ($p < 0,001$) (рисунок 7).

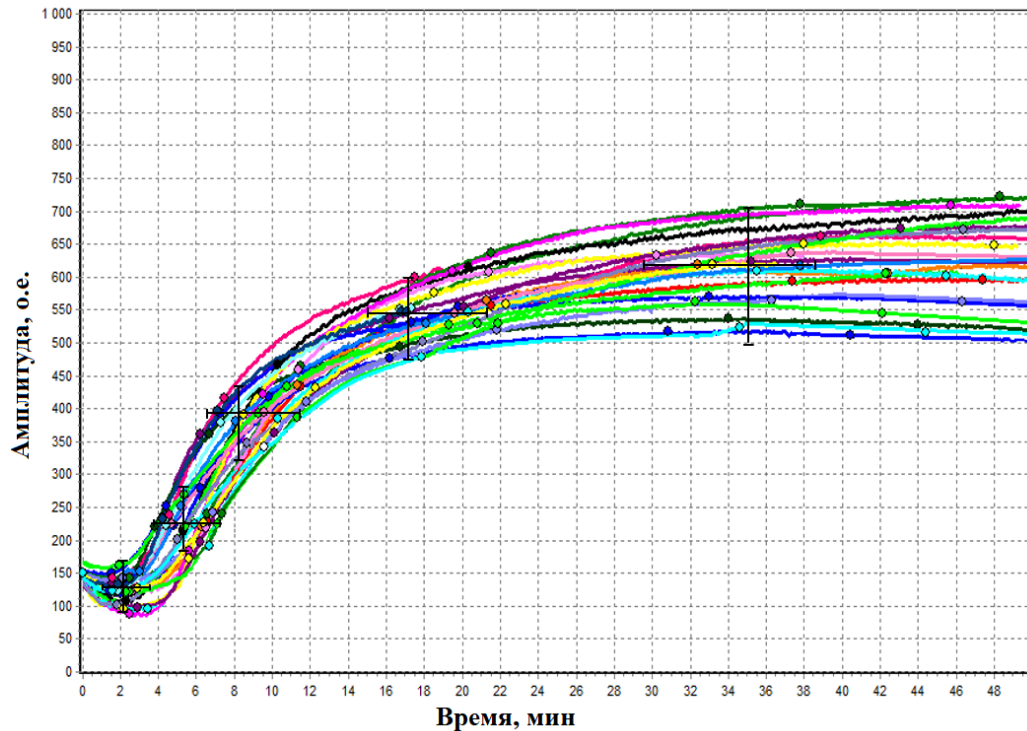


Рисунок 7. Пример параллельной записи исследования на трёх комплексах (n=21)

В заключении сформулированы основные результаты работы:

1. Проведенный анализ существующих методов исследования системы гемостаза показал необходимость создания современного тромбоэластографа, основанного на пьезоэлектрическом эффекте, и позволил сформулировать требования к пьезотромбоэластографу, позволяющему проводить исследования нативной крови у постели больного и оценивать все этапы фибринообразования.
2. Разработан пьезоэлектрический датчик и аппарат на его основе, позволяющие получать объективные данные о состоянии системы гемостаза и оценивать все этапы фибринообразования от инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и его лизиса.
3. Разработано ПО для ПК, позволяющее получать, обрабатывать и обмениваться данными с аппаратом, в том числе графически отображать пьезотромбоэластограммы в режиме реального времени и вычислять характерные значения параметров.

4. Разработана информационная система поддержки принятия решений, позволяющая на основе совокупности пьезотромбоэластограмм пациентов формировать рекомендации для медицинского персонала для оперативного воздействия на ФССГ.

5. Разработанный аппаратно-программный комплекс отвечает требованиям, предъявляемым к современному медицинскому оборудованию, что подтверждается его регистрацией в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР).

6. Результаты клинических испытаний разработанного АПК НПТЭГ «Меднорд» показали его конкурентоспособность и перспективность использования в палатах реанимации, в том числе в период нестабильной эпидемиологической обстановки.

7. НПТЭГ «Меднорд» внедрен в медицинскую практику и используется более чем в 50 медицинских учреждениях на территории России и стран СНГ.

В приложении 1 представлены сборочные чертежи прибора, в приложении 2 – акты внедрения, в приложении 3 – клинические примеры, приложение 4 – сравнительный анализ различных методов исследования функционального состояния системы гемостаза.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus или Web of Science

1. Тютрин И.И. Значимость персонифицированного мониторинга гемостатического потенциала у пациентки с сочетанием комбинированной тромбофилии и тромбоцитопатии в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения / И.И. Тютрин, В.Ф. Клименкова, Д.С. Слизевич, О.Г. Шитикова, Е.А. Борзов // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – С. 249–254.

2. Люшневская Ю.Д. Портативный оптический прибор для оценки агрегационной активности тромбоцитов / Ю.Д. Люшневская, Ф.А. Губарев, Д.С. Слизевич // *Медицинская техника*. – 2022. – № 3. – С. 8–11.

3. Тютрин И.И. Система принятия решения онлайн оценки гемостатического потенциала на основе нейронных сетей / И.И. Тютрин, В.В. Удут, Д.С. Слизевич, В.Ф. Клименкова, М.Н. Шписман, Л.С. Котловская, Е.Л. Жуков, Н.И. Гуляев, Д.А. Момот, О.А. Тарабрин // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 68–75.

4. Слизевич Д. С. Прикроватный аппаратно-программный комплекс для оценки функционального состояния системы гемостаза / Д.С. Слизевич, Ф.А. Губарев, И.И. Тютрин // Медицинская техника. - 2020. - № 3. - С. 10–13.

В российских журналах из перечня ВАК РФ

5. Тютрин И.И. Персонализированная коррекция расстройств системы гемостаза у пациентов с COVID-19 / И.И. Тютрин, О.Г. Шитикова, Д.С. Слизевич, Е.А. Борзов, В.Ф. Клименкова, В.В. Удут // Клиническая и экспериментальная фармакология. – 2021. – № 11. – С. 3–8.

6. Слизевич Д.С. Программное обеспечение для тромбоэластографа «НПТЭГ Меднорд» / Д.С. Слизевич, Ф.А. Губарев, Е.Л. Жуков // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 8–22.

Статьи в прочих рецензируемых научных изданиях

7. Тарабрин О.О. Ефективність персоніфікованого моніторингу гемостатичного потенціалу у пацієток з тромбофіліями при невиношуванні вагітності в протоколах екстракорпорального запліднення / О.О. Тарабрин, В.Ф. Клименкова, И.И. Тютрин, Е.О. Борзов, Д.С. Слизевич, Д.С. Володичев // Clinical Anesthesiology & Intensive Care». – 2020. – № 2 (16). – С. 10–15.

Публикации в материалах докладов международных и всероссийских научных конференций

8. Tyutrin I.I. New technology for assessing platelet aggregation activity / I.I. Tyutrin, Lin Li, F.A. Gubarev, E.L. Zhukov, D.S. Slizevich, Y.D. Liushnevskaya, I.S. Kalganov // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – 2021. –

Vol. 1019: 14th International Forum on Strategic Technology (IFOST 2019). – Tomsk, Russia, October 14–17, 2019. – 5 p.

9. Слизович Д.С. Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза // Сборник избранных статей научной сессии ТУСУР. – Томск, 13–30 мая 2020. в 2 частях. – Томск: В-Спектр, 2020. – Ч. 1. – 332 с.

10. Slizevich D. Portable analytical device for bedside monitoring of the functional state of the hemostasis system / D. Slizevich, E. Zhukov, F. Gubarev // 2022 International Siberian Conference on Control and Communications (SIBCON). – Tomsk, Russian Federation, 2022. – P. 1–5. DOI: 10.1109/SIBCON56144.2022.10003017.

Патенты и свидетельства

11. Патент № 2693939 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/86 (2006.01). Устройство и способ для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза: 2018130863: заявл. 27.08.2018: опубл. 08.07.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С. – 21 с.

12. Евразийский патент на изобретение № 037466, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/86(2006.01). Устройство и способ для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза: 2018130863: заявл. 27.08.2018: опубл. 23.08.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С. – 11 с.

13. Свидетельство о регистрации № 2019615166. Система поддержки принятия решений «Вектор»: 2019613454: заявл. 01.04.2019: опубл. 19.04.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С. – 1 с.

14. Свидетельство о регистрации № 2019620555. База данных показателей, характеризующих состояние гемостатического потенциала условно здоровых добровольцев сибирской популяции: 2019620455: заявл. 01.04.2019: опубл. 10.04.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С. – 1 с.