

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 019377

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2014.03.31

(51) Int. Cl. A61B 5/04 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201170365

(22) Дата подачи заявки  
2009.08.13

---

(54) СПОСОБ И УСТРОЙСТВО ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ СВЕРХНИЗКОЙ ЧАСТОТЫ

---

(31) 61/091,100; 61/111,567

(56) US-A1-4955383

(32) 2008.08.22; 2008.11.05

US-A1-20060100488

(33) US

RU-C1-2159574

(43) 2011.10.31

RU-C2-2189172

(86) PCT/US2009/053669

(87) WO 2010/021898 2010.02.25

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:  
ФОПЕЛ МАРК Л. (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены новые способы и устройства для диагностики или скрининга патологических состояний в живых организмах с помощью измерения и анализа электромагнитных полей сверхнизкой частоты, в частности переменного тока сверхнизкой частоты. Измерение таких полей выполняется в одной единственной точке или в нескольких исследуемых точках на теле или внутри тела и производится сравнение с одним или несколькими эталонными значениями. Выполняется сбор информации в отношении изменяющегося во времени электромагнитного поля и последующая ее обработка по алгоритмам диагностики или скрининга для предоставления информации о патологическом состоянии оцениваемой ткани.

019377  
B1

B1  
—

019377  
—

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/111,567, поданной 5 ноября 2008 г., и предварительной заявке на патент США № 61/091,100, поданной 22 августа 2008 г., каждая из которых в полном объеме включена в настоящее описание путем ссылки.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Раскрыты новые способ и устройство для диагностики или скрининга патологических состояний в живых организмах с помощью измерения и анализа электромагнитных полей сверхнизкой частоты. Измерение таких полей выполняется в одной единственной точке или в нескольких исследуемых точках на теле или внутри тела и производится сравнение с одним или несколькими контрольными значениями. Выполняется сбор информации в отношении изменяющегося во времени электромагнитного поля и последующая ее обработка по алгоритмам диагностики или скрининга для предоставления информации о патологическом состоянии оцениваемой ткани.

### **Уровень техники**

Согласно принятой точке зрения биологическая активность организмов, систем органов и клеток порождает электромагнитную активность, поддающуюся измерениям. На одном конце спектра - высокочастотная активность (переменный ток) нервной ткани, а на другом конце - стационарная активность (постоянный ток), которая согласно гипотезе способна указывать на аномальный рост клеток или тканей. Например, медицинское применение измерений высокочастотных (AC) электромагнитных полей найдено в устройствах для снятия электроэнцефалограммы или электрокардиограммы. Позднее поля постоянного тока (DC) исследовались применительно к способу диагностики онкологических заболеваний. Например, в патенте США № 4,328,809 (B.H. Hirschowitz) и патенте США № 4,955,383 (M.L. Faupel) рассматриваются устройства и способы измерения и анализа DC-электропотенциалов в целях диагностики или скрининга патологического состояния. В этих изобретениях выделяется информация в диапазоне переменных токов (AC) сверхнизких частот посредством осреднения множества сигналов, полученных с течением времени. Данные на более высоких частотах отфильтровываются с использованием активных или пассивных цифровых или аналоговых фильтров. Другие раскрытия данного подхода представлены в патентах США №№ 4,407,300 (Davis) и 4,557,273 (Stroller и др.). Дэвис (Davis), например, раскрывает диагностирование злокачественного образования путем измерения электродвигущих сил, генерируемых между электродами, приложенными к субъекту исследования.

Если производятся измерения в нескольких исследуемых точках, как рассматривается в упомянутых патентах Hirschowitz и Faupel, а также в патентах США №№ 4,416,288 (Freeman) и 4,486,835 (Bai), сравнение осредненных DC-потенциалов на множестве исследуемых точек может представлять особый интерес. Кроме того, осредненные DC-напряжения могут быть дополнительно проанализированы с применением анализа дискриминантных функций, как раскрыто, в частности, в патенте Faupel.

В данных технологиях постановки диагноза заболевания, использующих только DC-электропотенциалы, часть информации опускается (например, низкочастотная AC-информация) из соображений упрощения обработки информации, которую позволяет провести единичное измерение с отфильтровыванием данных и/или осредненное измерение на каждом исследуемом участке на теле. К сожалению, такая потеря информации может снизить точность диагностики многих патологических состояний. Например, обнародование результатов клинических исследований, проведенных с использованием анализа DC-потенциалов, показывает, что если в отношении больших (пальпируемых) раковых образований можно достичь определенной степени точности диагностики, то в отношении небольших (непальпируемых) раковых образований тот же подход оказывается практически неэффективным. Поскольку хорошо известно, что раннее обнаружение патологического состояния дает пациенту больше шансов на выживание, потребность в усовершенствовании таких возможностей диагностики по сравнению с предшествующими публикациями очевидна. Более того, предшествующие технологии распознавания образов, используемые для анализа электропотенциальных полей, могут быть чрезмерно упрощенными в том плане, что не учитывают сложностей биологических систем и их патологических состояний. На данный момент известно, что биологические особенности и сопутствующая им электромагнитная активность, например, злокачественных опухолей изменяются во времени. С целью повышения своей эффективности новые технологии диагностики и скрининга, основанные на измерении электромагнитных полей, должны учитывать как краткосрочные изменения в электрической активности (например, сверхнизкочастотные AC-поля), так и более долгосрочные изменения, которые происходят по мере развития заболевания. Несспособность решить эту задачу приведет к серьезному дефициту информации, что ведет к неточной диагностике.

Например, изменения в переменном токе сверхнизкой частоты (ELFAC) для злокачественных и доброкачественных опухолей могут различаться, поскольку "механизмы пропускания", управляющие переносом ионов через слой эпителиальной ткани, могут быть различными в условиях заболевания или отсутствия заболевания, либо по иной причине. Известно, что злокачественные эпителиальные клетки в различной степени теряют способность транспортировать ионы и текущие среды через эпителиальный слой. Именно этот феномен, имеющий низкочастотную природу и изменяющийся во времени, не учитывается при ограничении анализа электрических сигналов осредненным и/или "отфильтрованным" DC-

компонентом.

Кроме того, изменения на более продолжительных отрезках времени указывают, что электромагнитное поведение небольших злокачественных опухолей может существенно отличаться от электромагнитного поведения больших опухолей, в которых, как было обнаружено, создаются редокс-потенциалы в результате деградации ткани в сердцевине опухоли. Еще одним фактором является то, что меньшие по размеру опухоли могут проявлять более высокую метаболическую активность, а потому быть относительно более деполяризованными, чем более крупные опухоли.

Таким образом, следует, что анализ важных электромагнитных изменений должен учитывать эти факторы для наиболее точного диагностирования и скрининга патологических состояний.

#### **Сущность изобретения**

Раскрыты новые усовершенствованные способ и устройство для интеграции электромагнитной информации на временном интервале в форме набора новых выходных данных распознавания образов для диагностики и скрининга патологических состояний. Важными диагностическими входными данными для распознавания образов в данном описании будем называть переменные токи сверхнизкой частоты (ELFACs). Такие способ и устройство рассчитаны на измерение и анализ электромагнитной активности областей пораженной ткани на поверхности или внутри живого организма.

Дополнительно раскрыты новые усовершенствованные способ и устройство для распознавания образов, в которых учитываются биологические изменения, проявляющиеся при развитии заболевания. Это достигается путем объединения информации, не связанной с электромагнитными полями (например, размер или величина области пораженной ткани указывается с помощью визуализирующего обследования или пальпации опухоли), с электромагнитной информацией.

Дополнительно раскрыто новое средство для идентификации и установки отличий диагностически важной ELFAC-активности от электромагнитной активности, связанной с помехами, возникающими на границе раздела между органической тканью и измерительным устройством. Это осуществляется путем постоянного измерения ELFAC-активности в точке, где может быть получен измеряемый сигнал, поступающий из организма, но регистрации и анализа лишь той части сигнала, которая указывает, что ELFAC-активность достигла состояния минимального уровня помех и, следовательно, является полезной с диагностической точки зрения. Поскольку ожидается, что будут происходить изменения у субъекта исследования в зависимости от состояния организма субъекта, в настоящем изобретении раскрыто новое средство определения режима работы с минимальным уровнем помех, используя распознавание образов.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает новые и усовершенствованные способ и устройство скрининга системы органов живого организма для определения состояния заболевания. В некоторых вариантах осуществления ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех регистрируются из различных местоположений системы органов, таких как предстательная железа или молочная железа. Итоговая информация анализируется с использованием нелинейной системы распознавания образов для определения того, существует ли заболевание в системе органов, для которой никакие другие симптомы заболевания не наблюдаются. Повышение точности скрининга может быть достигнуто путем объединения информации о переменных величинах субъекта, таких как хронологический возраст или характеристика органа (например, размер), с ELFAC-данными в скрининговой программе распознавания образов.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен новый и усовершенствованный способ ELFAC-диагностики злокачественных заболеваний. В данном варианте осуществления зарегистрированные ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех, полученные из местоположений на ткани или поблизости от ткани, предположительно имеющей злокачественную природу, анализируются с помощью специальных программ нелинейных расчетов по распознаванию образов, которые включают в свой состав ELFAC-данные с известной симптоматикой потенциально злокачественных тканей, например, размер опухоли, степень подозрения на онкологию по данным визуализирующего обследования, возраст субъекта и т.д. Задача настоящего подхода заключается в использовании взаимной связи между прогрессирующими биологическими изменениями, происходящими в процессе канцерогенеза, ростом опухоли, метастазами и происходящими в итоге электромагнитными изменениями. В тех случаях, когда с помощью измерительного устройства можно получить доступ к билатерально-симметричным органам, например, в случае молочных желез или конечностей, сравнение потенциально пораженной раком молочной железы или конечности со здоровой или противоположной молочной железой или конечностью может быть использовано для обеспечения набора внутренних контрольных показателей. Таким же образом контрольная или опорная точка может быть связана с внешним нормальным физиологическим раствором с любым смещением напряжения, откалиброванным вне измерительной системы.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показана блок-схема устройства согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения;

фиг. 2а и 2б - сечение электрода, предназначенного для устройства фиг. 1;

фиг. 3 - блок-схема алгоритма измерительных операций устройства на фиг. 1, выполненного с возможностью получения ELFAC-сигналов с минимальным уровнем помех;

фиг. 4 - блок-схема алгоритма, где представлены входные данные и выходные данные программы распознавания образов по заключению о заболевании;

на фиг. 5 - диаграмма, представляющая различие между мнимой электромагнитной активностью вследствие равновесия кожа/электрод и ELFAC-сигналами с минимальным уровнем помех;

на фиг. 6 - схема пассивного двухполюсного полосового фильтра, применяемого в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения;

на фиг. 7 - схема активного двухполюсного полосового фильтра, применяемого в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения;

на фиг. 8 - график, изображающий частотную характеристику полосового фильтра, применяемого в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения.

#### Подробное описание

Блок-схема устройства согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыта на фиг. 1. Устройство выполняет функции, необходимые для получения и проведения анализа ELFAC-данных, обладающих минимальным уровнем помех, и объединения этих данных с другой информацией для постановки диагноза заболевания. В иллюстративных целях устройство 10 будет рассматриваться как устройство, предназначеннное для диагностики рака кожи, хотя следует понимать, что способ и устройство могут быть переконфигурированы и равным образом использованы для скрининга или диагностирования других частей тела или органов живого человека или животного, таких как грудная железа, предстательная железа, толстая кишка, легкое, носоглотка или другие системы органов.

На фиг. 1 поверхность 12 кожи человека может иметь вызывающее подозрение патологическое изменение 14, зрительно различимое на правом предплечье. Клиническое обследование патологического изменения может дать неоднозначные результаты, и может потребоваться более точная диагностика. В этом случае месторасположение патологического изменения известно и матрицу 16 датчиков, состоящую из множества датчиков, прикладывают к вызывающей подозрение области, а в зеркально отображаемых местах на противоположном (левом) предплечье (не показано) прикладывают контрольный датчик. Следует понимать, что противоположное предплечье используется в качестве контрольного. В других случаях образцом для сравнения может являться раствор хлорида натрия или иной внешний эталон, либо непораженный участок того же органа, либо другая непораженная ткань пациента и т.д. В целях обсуждения предположим, однако, что область нахождения патологического изменения 14 не известна, как в случае скрининга по поводу рака груди. В этом случае следует использовать большую матрицу электродов 16 для идентификации любой вызывающей подозрение области, существующей на одной из грудных желез, на что указывает асимметрия ELFAC-активности между двумя грудными железами. Это показывает, что различные варианты осуществления устройства и способа согласно настоящему изобретению предполагают использование множества различных матриц электродов в зависимости от конкретного применения, а также от того, применяются ли они для скрининга или для диагностики патологического состояния. Таким же образом может различаться число регистрирующих датчиков 16b в зависимости от конкретного применения. Однако в обоих примерах серьезное заболевание можно обнаружить, используя распознавание образов ELFAC-данных в сочетании с другой клинической информацией. Аналоговые электромагнитные сигналы, после того как они получены, проходят через полосовой фильтр 18, преобразуются в цифровую форму на аналого-цифровом преобразователе 20, обрабатываются центральным процессором 22 с использованием ПЗУ 24 и ОЗУ 26 и в конечном итоге отображаются на дисплее 28. В процессе обработки измеренные значения сравниваются с контрольными значениями и при необходимости приводятся в соответствие с другими характеристиками. В случае проведения скрининга результат далее сравнивается с эталонным значением, чтобы сделать предположение о вероятности заболевания, а в случае постановки диагноза - с известными образами, чтобы предположить вероятность и тип патологического состояния. Реальные этапы, описывающие изобретения, далее будут раскрыты более конкретно в связи с рассмотрением фиг. 2, 3 и 4.

ELFAC-сенсорные электроды могут прикладываться поодиночке либо в виде комплекта датчиков на клейкой гибкой подложке, что зависит от цели применения. В обоих случаях между электродами должен быть установлен эффективный зазор, так чтобы минимизировать взаимное наложение при измерениях. Например, расстояние между отдельными электродами 16b должно, по меньшей мере, вдвое превышать диаметр зоны датчика, находящейся в контакте с кожным покровом или другой тканью. Если датчики 16b прикладываются по отдельности, технический специалист должен уметь располагать датчики на должном расстоянии друг от друга. В идеале электроды 16b должны быть электродами, не вызывающими существенный "эффект батареи", связанный с реакцией разнородных металлов. Для большинства современных электродов используется твердый, а не жидкий гель, но твердый гель не проникает в роговой слой, так что отношение сигнал-шум не является оптимальным. Другой подход заключается в использовании сенсорного электрода, который состоит из серебряного или иного проводящего компонента 30, имеющего электрический вывод 32, соединенный с измерительным устройством 10. Это электрическое соединение крепится к серебряному компоненту 30 с помощью верхнего элемента 34. На поверхности серебряного компонента 30 нанесено покрытие из тонкого слоя хлорида серебра 36. Эта система встроена в непроводящие пластиковые пластины или пластиковые подложки 38. Промежуточным

звеном между тканью 12 органа и поверхностью 36 хлорида серебра в качестве границы раздела служит полужидкий электродный крем, паста или гель 40 известного типа, например, электродный крем Синапс (Synapse), производимый Rose Labs, Inc. Главная задача электродного крема 40 заключается в создании проводящего пути через электрически резистивный роговой слой кожи 12. В альтернативном варианте настоящего изобретения предусматривается, что в роговом слое кожи 12 может быть "образован проход" механически, либо путем использования отводящих мини- или микроэлектродов известных типов (например, Beckman Coulter, Inc. Fullerton CA), либо путем использования матрицы игольчатых электродов на листе-подложке, которые проникают непосредственно под роговой слой кожи 12, но имеют столь малый диаметр, что не вызывают повреждения ткани. Эта альтернативная конструкция электродов показана на фиг. 2В, позиция 42, и не требует использования электропроводящего крема, пасты или геля 40. В данном варианте осуществления проводящий компонент 30 содержит множество малых проникающих серебряных или платиновых электродов 42, причем каждый из этих электродов может быть соединен со своим выводом, который соединяется с измерительным устройством 10, или могут объединяться на одном выводе (не показан), присоединенном к измерительному устройству 10.

В альтернативном варианте роговой слой, создающий более 90% электрического сопротивления кожи, может быть удален с помощью контролируемого использования лазерного излучения или нагреваемой проволоки. При таком способе лазерное излучение в ближнем инфракрасном диапазоне спектра электромагнитных волн может быть сосредоточено на тонком слое красителя, который поглощает энергию излучения и рассеивает роговой слой, не проникая в слой дермы, расположенный ниже. Таким или любым другим пригодным способом может быть образовано одно или несколько отверстий различных размеров. После того как роговой слой избирательно разрушен подобным образом, на этот участок помещают электрод и измеряют ELFAC-потенциалы. В данном случае электрод 16 или несколько электродов могут размещаться непосредственно в отверстии или отверстиях, образованных таким образом, без необходимости в использовании электродного крема или геля 40 и без необходимости в применении игольчатого электрода 42.

Измерительное устройство 10 содержит множество регистрирующих входных элементов, имеющих выводы 32 электродов, которые крепятся на объекте 12. Контрольный вывод крепится к пациенту в не-пораженной области или в альтернативном варианте к внешнему физиологическому раствору либо другому эталону. Хотя в приведенном примере показано использование отдельного контрольного электрода, каждый отводящий электрод может служить дублером в качестве контрольного электрода для других электродов. В данном варианте осуществления каждый отводящий электрод кроме одного опрашивается в отношении оставшегося электрода. Кроме того, осуществляется автоматический выбор другого "отводящего" электрода в роли контрольного электрода, и этот процесс продолжается до тех пор, пока каждый отводящий электрод не отработает в качестве контрольного электрода. Поскольку это приведет к многочисленным измерениям для каждого из отводящих электродов, каждый канал регистрации может быть представлен средним арифметическим, медианным или наиболее вероятным значением величины.

В измерительном устройстве 10 может использоваться избирательный полосовой фильтр 18, позволяющий, например, проводить анализ ELFAC-сигналов в диапазоне частот от 0,01 Гц до 0,1 Гц. Хотя в данном примере диагностики рака могут использоваться сигналы конкретно в этом частотном диапазоне, настоящее изобретение предполагает также использование полосовых фильтров, чувствительных к другим низкочастотным диапазонам, в зависимости от типа заболевания, в отношении которого проводится диагностика или скрининг. Вообще диапазоны более высоких частот могут применяться в случаях, где существует более высокое электрическое сопротивление, создаваемое кожей, например, при распознавании рака груди. Раковые образования, имеющие место на выстилке внутри организма, относящиеся к пищеводу, легким или шейке матки, не имеют таких особенностей и могут диагностироваться в частотном диапазоне, более близком к постоянному току (т.е. при более низких частотах). До выполнения исследований фактические цифры мы не знаем. Полосовой фильтр 18 может включать в себя один или несколько фильтров известной конструкции, как описывается в соответствующих способах проведения измерений.

Полосовой фильтр в принципе может быть построен путем объединения фильтра низких частот и фильтра высоких частот при их последовательном включении. Такой фильтр показан на фиг. 6. Первая часть ( $C_1R_1$ ) будет пропускать высокочастотные сигналы, а вторая часть ( $C_2R_2$ ) будет пропускать низкие частоты (или не будет пропускать высокочастотные сигналы). Однако фильтр не может рассматриваться как простое последовательное соединение фильтра высоких частот и фильтра низких частот, поскольку вторая часть является нагрузкой для первой части. В результате общая передаточная функция не будет просто произведением отдельных передаточных функций секций, пропускающих сигналы высоких и низких частот.

Приведенные в качестве примеров фильтры называют пассивными фильтрами, поскольку в них не используются усилители. Одним из недостатков такого фильтра является отсутствие усиления, а также то, что нагрузочный резистор  $R_L$  оказывает влияние на передаточную характеристику. Более целесообразный путь построения фильтров для работы в диапазоне от низких до средних частот заключается в использовании операционных усилителей. Такие фильтры называют активными фильтрами. Преимущество

ством таких фильтров является возможность создания усиления, а также независимость характеристики фильтра от нагрузки.

Простой активный полосовой фильтр (двуухполюсная система) показан на фиг. 7. Его логарифмическая амплитудно-частотная характеристика (диаграмма Боде) представлена на фиг. 8.

Полосовой фильтр отдельно фильтрует сигналы на каждом из выводов 32 входных элементов, после чего каждый из отфильтрованных сигналов через отдельный канал поступает в многовходовой аналого-цифровой преобразователь 20. В альтернативном варианте полосовая фильтрация может происходить в цифровой области после аналого-цифрового преобразования. Кроме того, полосовой фильтр 18 может создавать индивидуальный механизм фильтрации для каждого канала, обеспечивающий фильтрацию только для этого канала, при этом каждый отфильтрованный сигнал поступает на вход аналого-цифрового преобразователя 20.

Аналого-цифровой преобразователь 20 в идеале должен быть способен мультиплексировать множество входных сигналов, например как преобразователь, производимый National Semiconductor, Inc. и называемый ADC808. Для очень больших массивов измерений, как в случае предусмотренных для скрининга рака груди, может понадобиться более одного многовходового аналого-цифрового преобразователя, при этом точное число преобразователей определяется пропускной способностью каналов преобразователя, а также количеством каналов, необходимых для конкретного применения.

Аналого-цифровой преобразователь 20 преобразует аналоговый сигнал каждого канала в цифровой сигнал, который передается посредством отдельного выходного канала на множество входов центрального процессорного блока 22. Центральный процессорный блок представляет собой компонент более крупной системы управления, которая также содержит ПЗУ 24 и ОЗУ 26. Программа, хранящаяся в центральном процессорном блоке 22, контролирует сбор сигналов и частоту выборки и далее обрабатывает цифровые входные данные для выдачи выходных данных для пользователя в отношении патологического состояния исследуемой ткани. Другие релевантные данные, такие как возраст пациента или размер патологического изменения, могут вводиться с использованием стандартной клавиатуры компьютера или сенсорного экрана традиционного типа, либо используя иные устройство или способ ввода. Центральный процессорный блок далее объединяет эту информацию с ELFAC-данными с использованием заданных алгоритмов распознавания образов. Выходная информация в окончательном виде, предназначенная для пользователя, поступает далее в устройство 28 отображения, такое как монитор компьютера или принтер. Выходные данные могут также храниться локально или удаленно в сети или другой системе памяти. Выходная информация может представлять собой численный ответ в отношении вероятности наличия патологического состояния, ответ "да/нет" в отношении того, существует ли рассматриваемое заболевание, либо скалярный результат, указывающий на степень тяжести заболевания, и/или псевдоцветное изображение, что зависит от конкретного применения.

Функционирование и порядок работы ELFAC-устройства станут понятны из двух примеров этапов, воплощающих базовую методологию. В первом примере кратко сформулирован способ скрининга заболеваний, в то время как второй пример характеризует изобретение в формате диагностики.

В случае скрининга положение и диспозицию патологического изменения идентифицировать невозможно, поскольку субъектом является пациент, не обнаруживающий симптомов заболеваний. В этом случае сравнительно большую матрицу электродов 16 размещают на поверхности 12 или исследуемом участке. Если вызывающему подозрение участку может быть дана оценка снаружи через кожу, тогда электроды можно разместить на коже. Если предписаны более инвазивные процедуры, электроды могут размещаться внутри на органе объекта или его участке. В случае скрининга рака груди предпочтительно проводить измерения на всей поверхности обеих грудных желез, поскольку пользователь не знает, существует ли злокачественная опухоль и где она находится. Когда матрица электродов 16 размещена, контрольный электрод помещают на непораженную область ткани или в эталонную среду. Далее непосредственно измеряют ELFAC-активность между контрольным электродом и каждым из измерительных электродов 16, данные подвергают полосовой фильтрации и обрабатывают с помощью заданного алгоритма, что определяет, получены ли полезные с диагностической точки зрения ELFAC-показания на данном исследуемом субъекте и когда именно. На этом этапе каждое отдельное показание напряжения в волновой форме сохраняется для распознавания образа. В этом состоит отличие от предшествующих технологий, при которых устройство отфильтровывает даже низкочастотные АС-данные за счет сочетания активной фильтрации и арифметического осреднения множества сигналов, полученных с течением времени. Подход, принятый в предшествующих раскрытиях, был нацелен на идентификацию только показательного компонента постоянного тока (DC) путем использования данной избирательной низкочастотной фильтрации и осреднения сигнала. Таким образом, терялась вся информация, содержащаяся в ELFAC-компоненте.

При диагностическом анализе датчик 16 помещают на участок, вызывающий подозрение, такой как патологическое изменение. Количество электродов и их позиционирование будут частично зависеть от размера вызывающего подозрение участка. Обычно требуется исследовать вызывающий подозрение участок и некоторые окружающие ткани. Так же как и при скрининге, контрольный электрод помещают либо на контрольный участок, либо в эталонную среду. Контрольный участок может представлять собой

соответствующий зеркально отраженный участок (например, левая рука по отношению к правой руке) либо непораженный участок того же органа или той же ткани, либо иную непораженную ткань. ELFAC-активность между контрольным электродом и каждым из измерительных электродов 16 измеряют и подвергают обработке аналогично тому, как описано выше в отношении скрининга.

Для того чтобы определить, является ли уровень помех ELFAC-сигналов, полученных от заданного объекта, минимальным и когда он является минимальным, а значит, ELFAC-сигналы являются полезными для диагностики, регистрация этих сигналов должна выполняться непрерывно с момента, когда последний электрод помещен на объект, до тех пор, пока не будут получены репрезентативные ELFAC-сигналы. Известно, что помехи возникают на границе раздела кожи/электрод вследствие электрических резистивных характеристик рогового слоя кожи. Для того чтобы электроды на поверхности кожи могли быть эффективными преобразователями электромагнитных полей, генерируемых системами подповерхностных органов, преграда в виде рогового слоя должна быть преодолена. Однако даже с использованием электродных паст и гелей, обладающих самой высокой проводимостью, достижение равновесного состояния сигналов требует времени; для заданного субъекта - несколько минут или даже более. Еще более сложная проблема связана с тем, что время установления равновесия может существенно варьироваться в зависимости от индивида и даже у одного индивида в зависимости от времени и/или местоположения исследуемого участка. Это объясняется тем, что сопротивление кожи и другие факторы, связанные с трансдермальной активностью, изменяются в каждом отдельном случае. Ранее синхронизация и продолжительность измерения электромагнитного поля задавались и по существу являлись одинаковыми для всех объектов и, по существу, были механизированы. Это могло приводить к ошибкам в диагностике, поскольку измерения в отношении некоторых субъектов могли быть выполнены до достижения равновесия. В этих случаях измерялся скорее шумовой, чем полезный сигнал. Данное изобретение решает эту проблему путем непрерывного измерения и мониторинга ELFAC-активности. Это выполняется путем анализа каждого входящего сигнала на предмет устойчивости на индивидуальной основе. Например, типичным проявлением недостигнутого равновесного состояния сигнала является постепенное снижение (но не увеличение) электрического потенциала, наблюдаемое вскоре после приложения измерительного электрода, когда роговой слой пребывает в процессе проникновения в него электропроводящей пасты или геля. Со временем, когда равновесие достигнуто, можно наблюдать информативный сигнал в виде медленно повышающихся и снижающихся ELFAC-потенциалов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении регистрация и анализ электромагнитных сигналов не начинается, пока программное обеспечение распознавания образа в центральном процессорном блоке 22 не идентифицирует характеристические формы ELFAC-волн, указывающие на то, что равновесие достигнуто. Это означает, что время регистрации и продолжительность не являются предварительно установленными и одинаковыми для каждого объекта, при этом регистрация и анализ электромагнитной активности не будут выполняться, пока отношение сигнал-шум не будет максимальным для каждого исследуемого субъекта. Таким образом, каждый пациент и каждая процедура оцениваются индивидуально и независимо, чтобы получить данные с минимальным уровнем помех в каждом исследовании для каждого пациента. В некоторых вариантах осуществления сигналы, получаемые в процессе достижения равновесия, могут записываться, но не использоваться при проведении скринингового или диагностического анализа.

Как описано выше, как только идентифицированы ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех, они регистрируются и сохраняются в ОЗУ 26 для анализа. Далее программное обеспечение для проведения запрограммированного анализа использует известные нелинейные технологии распознавания образов, такие как искусственные нейронные сети или классификационные деревья решений (например, CART). А именно, все зарегистрированные величины напряжений в заданном частотном диапазоне заводятся в программу распознавания образов вместе с возможными дополнительными переменными данными субъекта, такими как возраст пациента, размер патологического изменения, семейный анамнез рака груди (или заболевания, в отношении которого проводится скрининг), результаты визуализирующих исследований и т.д. Настоящее изобретение предполагает применение различных программ распознавания образов в отношении подгрупп субъектов на основе этих и других ключевых переменных. Например, биологическая активность злокачественных опухолей груди может быть неодинаковой у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе в силу различий в гормональных средах в некоторых вариантах осуществления, и эти различия могут быть учтены при проведении анализа. Малые раковые образования в груди, которые не пальпируются, могут быть более метаболически активны, чем большие опухоли, сердцевина которых часто становится омертвленной. Таким же образом метаболическая активность патологических изменений на коже может быть связана с физическим внешним видом, при этом такие патологические изменения, проявляющиеся в виде более темных выступающих структур, похожих на родинку пятну, с большей вероятностью проявляют высокую метаболическую активность.

Блок-схема алгоритма на фиг. 3 представляет пример входных данных, централизованной обработки данных и выходных данных программы распознавания образов для диагностирования кожных образований. Пусковой переключатель 44 запускает центральный процессорный блок 22, инициирующий операции 46 по обработке данных. В процессе иницирования различные компоненты устройства 10 переводятся в рабочий режим, в том числе производится установка в исходное положение и активация ре-

гистров управления для считывания данных 48 из аналого-цифровых преобразователей 20. В отличие от устройств предшествующего уровня техники, в настоящем изобретении на этапе 48 не инициируется заданный составной период измерений. Вместо этого данные считаются непрерывно, пока не будет достигнуто равновесие на этапе 50 и идентифицированы полезные в плане диагностики ELFAC-данные для каждого канала регистрации. Непрерывная оценка данных на этапе 50 осуществляется в режиме повторных циклов через этап 48, пока не будет определено, что все каналы или большинство из них несут ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех.

На фиг. 5 представлены данные электромагнитных измерений как функции времени и амплитуды. ELFAC-сигналы, оцифрованные на этапе 48, на этапе 50 определяются как сигнал, содержащий помеху 112, или как сигнал, достигший состояния 114 минимального уровня помех. Только те сигналы, которые достигли состояния 114 минимального уровня помех, регистрируются (сохраняются) на этапе 52 и накапливаются для обработки на этапе 54.

Если существенное количество каналов определены как неспособные передавать ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех в течение разумного количества времени (например, около 15 мин), работа прекращается, и центральный процессорный блок 22 посредством внешнего устройства 28 отображения передаст для медицинского работника инструкции проверить места контактов или использовать другие способы выявления неполадок. В случае если некоторые каналы неспособны передавать ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех, будут использованы каналы, способные передавать такие сигналы, при условии что число "непередающих" каналов не существенно. Иными словами, если по существу все каналы являются передающими, будут использованы передающие каналы. Под выражением "по существу все" понимается, что по меньшей мере 90% всех каналов способны передавать ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех.

После того как ELFAC-сигналы с минимальным уровнем помех идентифицированы, осуществляется их сбор и хранение в блоке 54 памяти. В этом заключается отличие от устройств предшествующего уровня техники, в которых в блоке памяти сохраняются для обработки только осредненные DC-компоненты. Модуль 58 распознавания образов имеет в своем составе нелинейные программы распознавания образов известного типа, такие как искусственные нейронные сети или деревья решений, в которых объединяются ELFAC-данные и переменные 56 пациента, такие как возраст пациента, размер или форма патологического изменения, степень подозрения по результатам визуализирующих исследований и т.д., с целью получения результата 60 распознавания образов, по которому делается вероятностное заключение 62 в отношении того, является ли вызывающее подозрение образование злокачественным (что выполняется в режиме диагностики), или система органов может скрывать в себе злокачественное образование (что выполняется в режиме скрининга). Итоговое вероятностное заключение может использоваться для того, чтобы засвидетельствовать "рак" на этапе 64, если вероятностный уровень превышает определенную величину, например 0,05 (5%), или выдать заключение "рак не обнаружен", если данная величина не превышена, как представлено на этапе 66 на фиг. 4. Данное заключение или вероятностная оценка или иная форма интерпретации могут выводиться на устройство отображения, такое как монитор или принтер, и/или сохраняться в блоке памяти. Если настояще изобретение применяется в целях диагностики, вероятностная "точка отсечки" для указания на онкологическое заболевание может быть снижена, чтобы свести к минимуму ложноотрицательные результаты (т.е. пропущенный рак) в группах людей с выраженной симптоматикой, среди которых распространенность заболеваний априори высока. Если, с другой стороны, настояще изобретение применяется при скрининге, когда априорная распространенность заболевания относительно низка, способ обработки информации на этапе 76 может быть выведен для указания на рак при более высоком пороговом значении вероятности. В зависимости от конкретного применения выходные данные для пользователя на этапе 64 или 66 в дополнение к указанию "рак" или "рак не обнаружен" могут указывать вероятность или степень правдоподобия того, что диагноз поставлен правильно, либо выдавать скалярную величину, указывающую на степень тяжести заболевания. После того как выходные данные 64 или 66 сформированы, программа заканчивает работу на этапе 68.

Пример конфигурации модуля 58 распознавания образов представлен на фиг. 4. Программа распознавания образов начинает работу на этапе 70. Клиническая информация по субъекту, введенная с помощью стандартных устройств на этапе 56, таких как клавиатура, либо из меню на сенсорном экране, либо посредством любого устройства ввода, составляет начальные этапы в последовательности операций. Например, на этапе 72 порядок выполнения операций программы изменяется в зависимости от того, пребывает ли субъект в состоянии пременопаузы или постменопаузы; если объект в пременопаузе, тогда на этапе 74 вводится численное значение, соответствующее дню менструального цикла. Программа снова имеет расхождение на этапе 76, если объект находится в гормонально-активной фазе менструального цикла. Это объясняется тем, что, как известно, на болезненное состояние оказывают влияние систематические гормональные изменения. Если объект пребывает в гормонально-активной фазе, тогда программа распознавания образов может произвести "более сильное" взвешивание поточечных различий ELFAC-потенциалов между двумя зеркально отображаемыми системами органов или месторасположениями на этапе 78, например, между двумя конечностями или между двумя грудными железами. Если на этапе 78 обнаружены существенные различия, численное значение 60 результата распознавания образа (PRR)

укажет на более высокую вероятность рака, а если такие различия не наблюдаются, тогда исследуются характеристики 80 формы волны, такие как частота, электрический потенциал на гребне и/или во впадине ELFAC-волны, чтобы определить вероятностный результат на этапе 82 или 84. С другой стороны, если пациент не находится в гормонально-активной фазе менструального цикла, максимальные различия от участков размещения электродов рядом с областью проявления симптомов (например, на той же грудной железе или конечности) могут быть "более сильно" взвешены с помощью программы распознавания образов на этапе 86. Далее программа может перейти к выдаче вероятностной оценки на этапе 88, если получен положительный ответ, или перейти к этапу 80 для оценки формы волны и последующему выводу вероятностного результата. Результаты распознавания образов могут быть различными в зависимости от того, поступают ли входные данные с этапа 78 или 86.

Возвращаясь обратно к этапу 72 на фиг. 4, если пациент не в пременопаузе, то не имеет смысла вводить величину, соответствующую дню менструального цикла, как на этапе 74. В целях иллюстрации поток данных может поступать на основе того, является ли вызывающее подозрение исследуемое патологическое изменение пальпируемым или нет на этапе 92. Если можно получить более точную информацию о размере из визуализирующих обследований, такие данные также могут быть использованы. Если патологическое изменение не пальпируется, то программа может перейти к определению, указывают ли ELFAC-волны на общую деполяризацию в области вызывающего подозрение патологического изменения (относительно измерений, проведенных на другой грудной железе или конечности) на этапе 94 с окончательным выводом вероятностного результата на этапе 96 либо этапе 104 или 106 посредством этапа 98. С другой стороны, если образование является пальпируемым на этапе 92, тогда программа распознавания образов на этапе 100 даст весовую оценку максимальным ELFAC-различиям с участков размещения электродов рядом с областью проявления симптомов (например, на той же грудной железе или конечности) вместо взвешивания всего объема деполяризации по отношению к противоположной грудной железе или конечности.

Если ELFAC-различия превышают установленный порог, заданный запрограммированным алгоритмом на этапе 98, тогда на этапе 106 указывается повышенная вероятность заболевания. В каждом случае на этапе 94 и этапе 100 отрицательный результат приводит к анализу характеристик формы волны на этапе 98, при этом отрицательные результаты приводят к заключениям о меньшей степени вероятности заболевания на этапе 104, а положительные результаты - к заключениям о более высокой степени вероятности заболевания на этапе 106.

Хотя на фиг. 4 представлен один вариант осуществления блок-схемы алгоритма распознавания образов, настоящее изобретение предполагает, что в модуль 58 распознавания образов могут быть добавлены другие биологические переменные. Например, этап 92 определения пальпируемости патологического изменения может входить в состав последовательности операций по принятию решения также и для субъектов в пременопаузе. Кроме того, вероятностные заключения на этапах 80, 84, 86, 90, 96, 102, 104 и 106 могут быть объединены с "показателями" степени подозрения, полученными из других диагностических обследований или предшествующих ELFAC-исследований. Число и виды переменных будут зависеть от конкретного применения диагностики или скрининга заболеваний. Например, модуль распознавания образов при скрининге заболеваний не будет включать в себя характеристики патологического изменения, такие как пальпируемость или определение размера на этапе 92, представленного на фиг. 4. Вместо этого в большей степени будут использоваться демографические переменные, такие как возраст субъекта, или семейный анамнез в отношении заболевания, по поводу которого проводится скрининг.

Таким образом, требуются точки отсечения или подмодули (например, нейронные сети и деревья решений) для принятия решений, такие как 78, 82, 88, 94, 98 и 100 на фиг. 4, для различных ситуаций биологического характера с целью максимального повышения эффективности применения электромагнитных полей для диагностики и скрининга заболеваний. Способ и устройство согласно настоящему изобретению выполнены с возможностью обеспечения более высокой точности при диагностировании и скрининге патологических состояний с использованием распознавания образов, учитывающих биологические особенности, на основе сигналов переменного тока сверхнизкой частоты (ELFAC). Сигналы измеряются на множестве различных участков тела, включающих в себя известный пораженный участок или участок, вызывающий подозрение. Результаты сравнения информативных аспектов сигналов, поступивших от различных участков, например периодичность, максимальные и минимальные значения, угол наклона кривой и другая информация, учитываются совместно с переменными субъекта для обеспечения повышения точности при детектировании и диагностировании патологических состояний, таких как эпителиальные злокачественные образования.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ проведения скрининга или диагностирования патологического состояния в исследуемом субъекте, содержащий этапы, на которых

получают электромагнитные частотные сигналы между исследуемым участком и контрольным участком посредством по меньшей мере одного сенсорного электрода и по меньшей мере одного контроль-

ного электрода;

осуществляют полосовую фильтрацию сигналов, полученных сенсорным электродом, для выдачи сенсорных сигналов переменного тока сверхнизкой частоты (ELFAC);

осуществляют полосовую фильтрацию сигналов, полученных контрольным электродом, для выдачи контрольных ELFAC-сигналов;

определяют вероятность наличия заболевания на основе упомянутых ELFAC-сигналов.

2. Способ по п.1, в котором упомянутые ELFAC-сигналы поступают в блок обработки данных для использования на этапе определения, при этом упомянутый блок обработки данных выводит определенный результат на устройство отображения.

3. Способ по п.1, в котором упомянутый этап определения содержит сравнение одного или более результатов измерений параметров формы волны ELFAC- поля, отобранных из параметров периодичности, частоты, максимальных значений, минимальных значений, угла наклона кривой, фрактальной размерности и неупорядоченности.

4. Способ по п.3, в котором упомянутый этап сравнения дополнительно содержит корреляцию схожих сенсорных и контрольных данных с малым риском существования патологического состояния и корреляцию несхожих сенсорных и контрольных данных с повышенным риском существования патологического состояния.

5. Способ по п.1, в котором контрольный электрод помещен на исследуемый субъект в месте, комплементарном или симметричном упомянутому исследуемому участку.

6. Способ по п.1, в котором контрольный электрод находится в контакте с контрольным эталонным раствором.

7. Способ по п.1, в котором для упомянутого этапа определения используются ELFAC-данные с минимальным уровнем помех, при этом статус минимального уровня помех устанавливается путем непрерывного измерения форм сигналов ELFAC на упомянутом сенсорном электроде и упомянутом контрольном электроде в течение периода достижения равновесного состояния, причем упомянутый период достижения равновесного состояния заканчивается и достигаются данные с минимальным уровнем помех, когда, по существу, все измеренные ELFAC- поля достигают равновесного состояния.

8. Способ по п.7, в котором этап сравнения не выполняют до тех пор, пока не будут получены ELFAC-данные с минимальным уровнем помех.

9. Способ по п.7, в котором ELFAC-данные с минимальным уровнем помех объединяют с биологическими переменными субъекта, вводимыми пользователем, и сравнивают с использованием технологий распознавания образов, при этом вероятность наличия патологического состояния определяют по результату распознавания образов.

10. Способ по п.9, в котором упомянутые биологические переменные субъекта отбирают из переменных возраста субъекта, этапа менопаузы, дня менструального цикла, пальпируемости вызывающего подозрение образования, размера вызывающего подозрение образования, параметров вызывающего подозрение образования, а также их сочетания.

11. Способ по п.9, в котором биологическая переменная субъекта представляет собой этап менопаузы субъекта, на основании чего определяют технологию распознавания образов и величины формы сигнала, которые должны быть использованы для данного субъекта.

12. Способ по п.9, в котором биологическая переменная субъекта представляет собой день менструального цикла субъекта, на основании чего определяют технологию распознавания образов и величины формы сигнала, которые должны быть использованы для данного субъекта.

13. Способ по п.9, в котором биологическая переменная субъекта представляет собой пальпируемость вызывающего подозрение образования, на основании чего определяют технологию распознавания образов и величины формы сигнала, которые должны быть использованы для данного субъекта.

14. Способ по п.9, в котором размер или параметры вызывающего подозрение образования определяют технологию распознавания образов и величины формы сигнала, которые должны быть использованы для данного субъекта.

15. Способ по п.9, в котором возраст субъекта определяет технологию распознавания образов и величины формы сигнала, которые должны быть использованы для данного субъекта.

16. Способ по п.9, включающий в себя этапы, на которых детектируют и анализируют ELFAC-волновые данные в упомянутом субъекте, по меньшей мере, между одним местоположением, удаленным от исследуемого участка, и упомянутым контрольным участком и сравнивают зависимость между ELFAC-данными, полученными на удаленном участке измерения, и ELFAC-данными, измеренными по меньшей мере от одного сенсорного электрода, расположенного на исследуемом участке, что включает в себя определение наличия или отсутствия патологического состояния путем сравнения упомянутых ELFAC-данных.

17. Способ по п.16, в котором упомянутый сенсорный электрод (сенсорные электроды) в удаленном местоположении на субъекте находится на расстоянии от исследуемого участка.

18. Способ по п.1, в котором измерения электрических потенциалов выполняют последовательно из одного или нескольких местоположений на теле или в теле обследуемого субъекта.

19. Способ по п.1, в котором измерения электрических потенциалов выполняют одновременно или параллельно из одного или нескольких местоположений на теле или в теле человека или животного.

20. Способ по п.7, дополнительно содержащий этапы, на которых группируют ELFAC-сигналы для каждого возможного сочетания сенсорный электрод/контрольный электрод;

вычисляют среднее значение упомянутых сигналов, полученное из ELFAC-измерений с минимальным уровнем помех;

сравнивают упомянутые средние значения с целью диагностики и скрининга заболеваний.

21. Способ по п.1, дополнительно содержащий этап, на котором удаляют роговой слой по меньшей мере на одном упомянутом исследуемом участке и упомянутом контрольном участке путем концентрированного направления лазерного излучения на слой красителя, помещенный на поверхность кожи, чтобы способствовать контакту электрода.

22. Устройство обнаружения патологии или диагностики на исследуемом участке на обследуемом субъекте или внутри него, при этом упомянутое устройство содержит

по меньшей мере один сенсорный электрод, выполненный с возможностью контакта с исследуемым участком;

по меньшей мере один контрольный электрод для контакта с контрольным участком;

полосовой фильтр, позволяющий проходить переменным токам сверхнизкой частоты (ELFACs) в частотном диапазоне от 0,001 до 0,1 Гц;

средство обработки данных, выполненное с возможностью сбора, анализа и хранения данных, полученных с электродов;

при этом упомянутые сенсорный электрод и контрольный электрод функционально связаны со средством обработки данных посредством полосового фильтра.

23. Устройство по п.22, в котором контрольные электроды являются электродами того же типа, что и сенсорные электроды, и размещены в местоположении на удалении от исследуемого участка на обследуемом субъекте или в обследуемом субъекте.

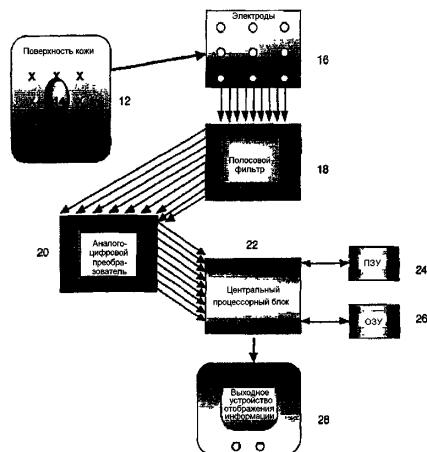
24. Устройство по п.22, в котором контрольные электроды выполнены с возможностью контактирования с физиологическим раствором или другим искусственным контрольным материалом.

25. Устройство по п.22, дополнительно содержащее компонент в виде аналого-цифрового преобразователя, выполненного с возможностью приема каждого ELFAC-сигнала от каждого упомянутого сенсорного электрода и упомянутого контрольного электрода, при этом упомянутое средство обработки данных выполнено с возможностью приема каждого цифрового сигнала, причем упомянутое средство обработки данных выполнено с возможностью сравнения упомянутых цифровых ELFAC-сигналов для вывода диагноза заболевания или индикатора его вероятности.

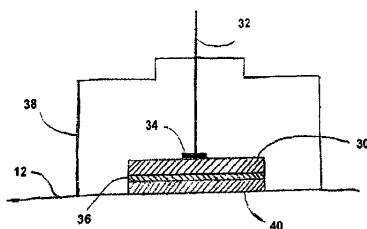
26. Устройство по п.22, в котором по меньшей мере один из упомянутых сенсорных электродов или упомянутых контрольных электродов содержит клейкий наружный участок, который закрепляет электрод на поверхности исследуемого или контрольного участка, внутренний участок, дополнительно содержащий один или несколько микро- или миниэлектродов, имеющих длину, достаточную для прохождения сквозь роговой слой кожи или наружный слой системы органов на исследуемом участке, при этом каждый микро- или миниэлектрод функционально связан со средством обработки данных.

27. Устройство по п.22, в котором упомянутое средство обработки данных содержит модуль контроля равновесного состояния, при этом каждый ELFAC-сигнал анализируется на достижение состояния равновесия, так что дальнейший анализ выполняется только в том случае, если достигнуто равновесное состояние.

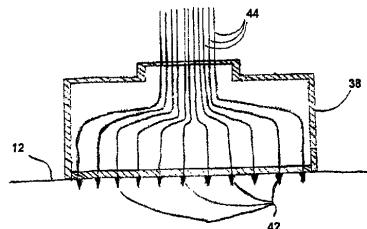
28. Устройство по п.22, в котором упомянутое средство обработки данных содержит модуль распознавания образов, при этом сенсорные ELFAC-данные сравниваются с контрольными ELFAC-данными и устанавливается взаимосвязь со степенью вероятности наличия патологического состояния.



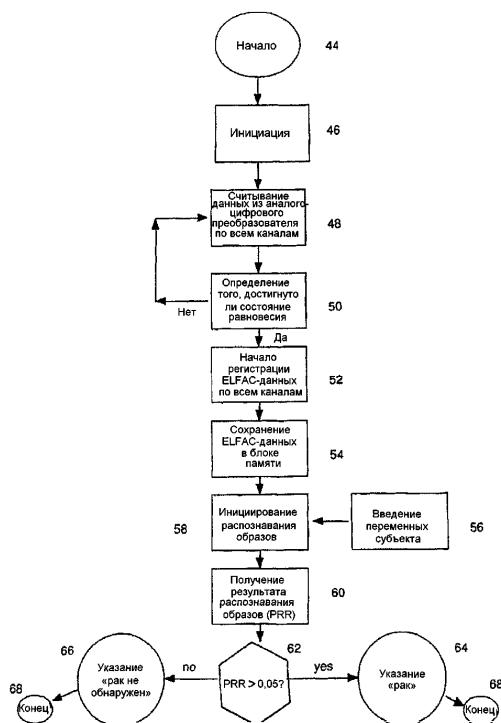
Фиг. 1



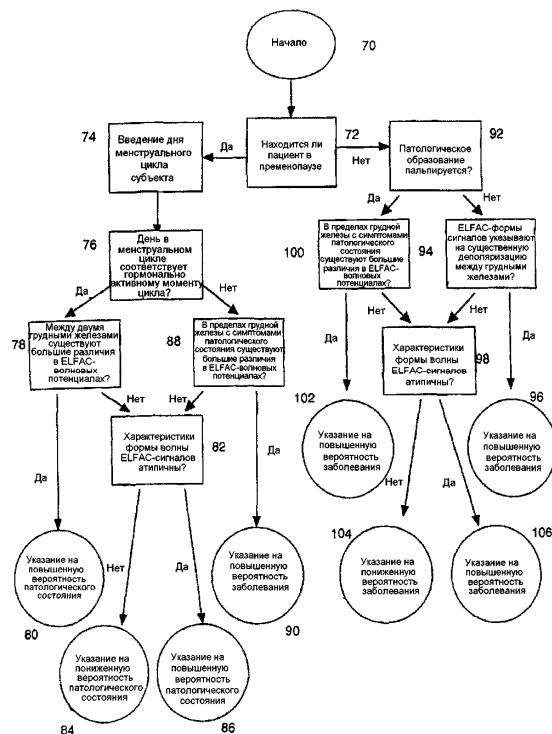
Фиг. 2А



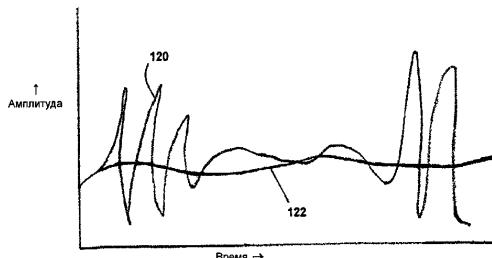
Фиг. 2В



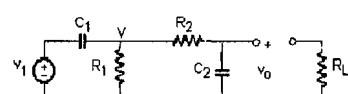
Фиг. 3



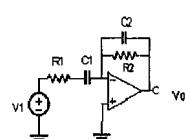
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2