

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491713** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.30

(51) Int. Cl. *A61B 5/021* (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.10

(54) **РЕКОНСТРУКЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТА МОРФОЛОГИИ
ФОРМЫ ВОЛНЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ
УДАЛЁННОГО НЕИНВАЗИВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ДАВЛЕНИЯ**

(86) **РСТ/IV2022/051194**

(72) Изобретатель:

(87) **WO 2023/152546 2023.08.17**

**Мирота Крыспин, Попель Изабела
(PL)**

(71) Заявитель:

**ХЕМОЛЕНС ДИАГНОСТИК
СПУЛКА З ОГРАНИЧОНОН
ОДПОВЕДЗЯЛЬНОСЦЁН (PL)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

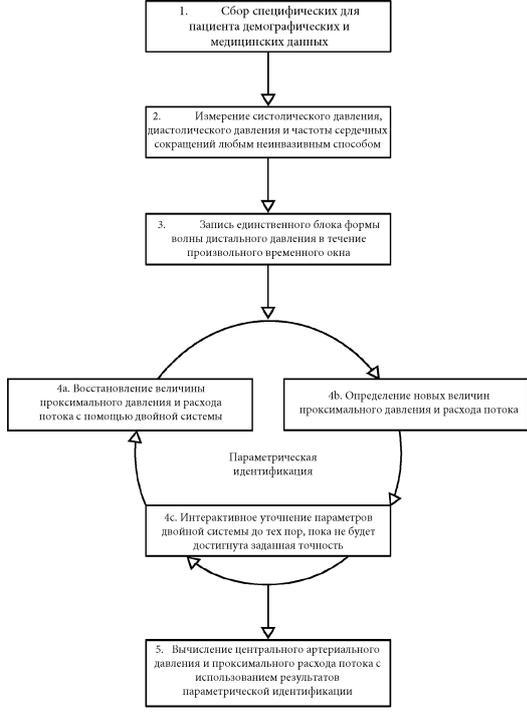
(57) Раскрыты способ, считываемый компьютером носитель и система для реконструкции специфической для пациента морфологии формы волны центрального аортального давления с использованием неинвазивного дистального измерения давления и неинвазивной записи формы волны дистального давления. Измерения систолического и диастолического давлений пациента, а также частоты сердечных сокращений пациента делают в дистальном положении, например, с использованием лучевой артерии. В изобретении используются специфические для пациента демографические и медицинские данные, например, пол, возраст и/или текущие лекарственные препараты. Специфическую для пациента морфологию формы волны центрального артериального давления вычисляют с использованием многополостной модели с сосредоточенными параметрами типа модели Виндкесселя [Windkessel]. Способ не предполагает структурной жесткости передаточного соотношения, но предполагает эволюционный закон, который обеспечивает соотношение между дистальным и проксимальным давлениями. Изобретение обеспечивает величины центрального артериального кровяного давления и проксимального расхода потока, которые полезны при диагностике повышенного сердечного давления или артериальной гипертензии или того и другого. Способ был проверен с использованием клинических испытаний. Способ согласно изобретению воспроизводит величины, полученные с использованием инвазивных способов при клинических испытаниях.

A1

202491713

202491713

A1



РЕКОНСТРУКЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТА МОРФОЛОГИИ ФОРМЫ ВОЛНЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ УДАЛЁННОГО НЕИНВАЗИВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ДАВЛЕНИЯ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к оценке параметров человеческого сердца для последующего анализа и диагностики пациента-человека. Более конкретно, изобретение относится к реконструкции морфологии сигнала артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению давления. Реконструированная морфология сигнала может использоваться при диагностике и лечении повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

Предпосылки создания изобретения

[0002] В каждом сердечном цикле человеческое сердце перекачивает приблизительно 100 миллилитров крови в систему циркуляции крови. Существенная часть ударного объема сердца сохраняется в упругих артериях, чтобы обеспечивать подачу в целевые области и органы во время фазы расслабления сердца. Это явление создает своего рода тонкое и динамическое равновесие, нарушение которого вызывает многие серьезные патологии, включая постоянное повышение кровяного давления. Повышение кровяного давления имеет некоторую связь с артериальной гипертензией. Существует много определений артериальной гипертензии, которые можно найти в литературе. Одно из них, сформулированное Центрами по контролю и профилактике заболеваний, определяет артериальную гипертензию как систолическое кровяное давление, превышающее или равное 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление, превышающее или равное 80 мм рт. ст., или состояние, при котором пациент в настоящее время принимает меры, чтобы снизить высокое кровяное давление (см. Osthega Y (2020). Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS data brief, (364), 1–8.). Согласно директивам Всемирной организации здравоохранения (WHO), артериальная гипертензия — или повышенное кровяное давление — является серьезным заболеванием, которое значительно увеличивает риск болезни сердца, мозга и/или почек, а также других болезней. Артериальная гипертензия может быть диагностирована с использованием определенных систолического и диастолического уровней кровяного давления или выявлена с помощью противогипертонических лекарств (см. World Health Organization (2021) Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults). Еще одно определение можно найдено в

отчете Американского колледжа кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology/American Heart Association). В нем разделяются две стадии гипертонии: первая стадия, которую идентифицируют, когда систолическое давление находится в пределах диапазона 130-139 мм рт. ст. или диастолическое давление находится в пределах диапазона 80-89 мм рт. ст., и вторая стадия, когда систолическое давление равно или превышает 140 мм рт. ст. или диастолическое давление равно или превышает 90 мм рт. ст. (см. Whelton PK (2018) 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension, 71:e13–e115). Аналогичное объяснение представлено Европейским гипертоническим обществом (European Society of Hypertension): артериальная гипертензия определяется как измеренное в кабинете систолическое кровяное давления выше 140 мм рт. ст. и/или диастолическое давление, равное или превышающее 90 мм рт. ст. Та же классификация используется для людей молодого, среднего и старшего возраста. Однако определенные процентиля кровяного давления используются для детей и подростков, для которых данные по интервенционистским испытаниям не доступны (см. Williams B (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal, 39(33), 3021–3104).

[0003] Распространение артериальной гипертензии связано с генетическим (например, полигенным влиянием) и экологическим факторами (например, диетой, физической активностью, потреблением натрия и калия и/или потреблением алкоголя). Частые причины вторичной артериальной гипертензии: почечная паренхиматозная болезнь, вазоренальная болезнь, первичный альдостеронизм, синдром обструктивного апноэ во сне и потребление наркотиков или алкоголя (см. Whelton PK (2018), цитированную выше).

[0004] Артериальная гипертензия может привести к левожелудочковой гипертрофии и заболеванию коронарной артерии (CAD). Левожелудочковая гипертрофия вызвана перегрузкой давления, которая приводит к увеличению мышечной массы и толщине стенок без увеличения объема желудочка. В результате диастолическая функция снижается, релаксация желудочка замедляется и заполнение задерживается. Левожелудочковая гипертрофия может вызвать внезапную смерть, поскольку является независимым фактором риска при сердечно-сосудистом заболевании (см. Aronow WS (2017) Hypertension and left ventricular hypertrophy. Annals of Translational Medicine, 5(15), 310). Не существует пороговой величины кровяного давления, с которой начинают происходить осложнения.

Эффекты артериальной гипертензии определяются серьезностью условий. Повышенное кровяное давление связано с повышением заболеваемости в целом диапазоне давлений крови. Хроническая артериальная гипертензия ускоряет заболевание коронарной артерии, приводит к миокардиальной ишемии и инфаркту миокарда и является важным фактором риска смерти от САД. Хроническая перегрузка давления приводит к сердечной недостаточности, она начинается как диастолическая дисфункция и прогрессирует в явную систолическую недостаточность с кардиальной перегрузкой. Серьезное следствие артериальной гипертензии — удар, который может последовать вследствие тромбоза, тромбоэмболии или внутричерепного кровотечения. Медленно прогрессирующим последствием артериальной гипертензии является почечное заболевание, которое первоначально проявляется в очевидном накоплении за эти годы микроколичества альбумина (согласно Foëx P (2004) Hypertension: pathophysiology and treatment. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 4(3), 71-75).

[0005] Кажется, что артериальная гипертензия связана также с общими несердечно-сосудистыми заболеваниями, включая деменцию, рак, остеопороз и болезни полости рта (см. Kokubo Y (2015) Higher blood pressure as a risk factor for diseases other than stroke and ischemic heart disease. Hypertension, 66(2), 254–259). Она увеличивает риск фибрилляции предсердий (тип хронической аритмии, см. Benjamin EJ (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA, 271(11), 840–844), она ответственна за снижение скорости клубочковой фильтрации и за развитие хронической болезни почек (см. Buckalew VM (1996) Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 28(6), 811–821). Артериальная гипертензия может привести к изменениям в кровотоке, целостности гематоэнцефалического барьера, или к изменениям мозга при деменции (см. Moretti R (2008) Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. Vascular health and risk management, 4(2), 395–402). Связь деменции и высоким кровяным давлением у пожилых людей спорна. Некоторые исследования описывают ассоциацию между деменцией и артериальной гипертензией (см. Gorelick PB (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 42(9), 2672–2713), тогда как другие связывают деменцию с гипотензией (см. Novak V (2010) The relationship between blood pressure and cognitive function. Nature reviews. Cardiology, 7(12), 686–698). Повышение кровяного давления приводит к повышению риска

заболеванию раком и смертности (см. Stocks T (2012) Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*, 59(4), 802–810). Однако необходимы дополнительные исследования из-за возможного наложения артериальной гипертензии и других метаболических и канцерогенных факторов. Было замечено, что здоровый образ жизни снижает риск как артериальной гипертензии, так и рака ((Kokubo Y (2015), цитированная выше).

[0006] Между 2017 и 2018 годами у 45% (величина вычислена как среднее значение для 51,0% мужчин и 39,7% женщин) взрослых американцев наблюдалась артериальная гипертензия. Распространенность увеличивается с возрастом: среди взрослых в возрасте 60 выше — у 75% (мужчин 75,2% и женщин 73,9%) была диагностирована артериальная гипертензия. Болезнь появлялась наиболее часто в группе неиспаноговорящих темнокожих мужчин и женщин (см. Ostchega Y (2020), цитированную выше).

Согласно WHO, у 1,28 миллиардов взрослых (в возрасте 30-79 лет) во всем мире имеется артериальная гипертензия, при этом 2/3 людей живет странах с низким и средним доходом. У сорока двух процентов взрослых болезнь диагностирована и проводится лечение, однако 46% взрослых не знают о своей болезни. Только приблизительно у 1 из 5 артериальная гипертензия находится под контролем (согласно World Health Organization (25 August 2021) Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>).

[0007] Измерения систолического и диастолического кровяного давления являются наиболее распространенными измерениями кровяного давления, используемыми в научных изысканиях и клинической практике. Они считаются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и их можно оценить непосредственно (см. Muntner P (2019) Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73(5), e35–e66).

[0008] В дополнение к величинам систолического и диастолического кровяного давления при диагностировании сердечно-сосудистых патологий также важна форма контура сигнала давления. Пониженная системная артериальная податливость, которая считается лучшим индикатором пониженной пульсирующей артериальной функции, может быть обнаружена путем анализа контура формы волны (согласно McVeigh GE (1999) Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*, 33(6), 1392–1398).

[0009] Анализ контура цифрового импульса объема обеспечивает простую, неинвазивную и воспроизводимую меру жесткости большой артерии (см. Millasseau SC (2002) Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour

analysis. *Clinical Science*, 103(4), 371–377). Индексы артериальной жесткости, которую можно измерена с использованием анализа формы сигнала, следующие: скорость пульсовой волны (которая представляет собой скоростью распространения импульса вдоль артерии), индекс аугментации (который равен разности между вторым и первым систолическими пиками, деленной на пульсовое давление), емкостная податливость (которая представляет собой отношение изменение давления к изменению объема во время экспоненциальной фазы падения диастолического давления) и колебательная податливость (которая представляет собой отношение изменения осциллирующего давления к осциллирующему изменению объема во время фазы экспоненциального падения диастолического давления) (см. Mackenzie IS (2002) Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 95(2), 67–74).

[0010] Аналогично, функциональное состояние сердца как важный определяющий фактор доставки кислорода также может быть оценено с использованием непрерывного анализа пульсовой волны (см. Saugel B (2021) Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 126(1), 67–76). Анализ импульсного контура представляет собой адекватный способ мониторинга кардиального индекса после операции на пациентах-детях с врожденным пороком сердца. Имеет место сильная корреляция между кардиальными индексами, вычисленными с использованием термодилуционного метода и анализа контура ($r^2=0.86$) (см. Fakler U (2007) Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), 224–228). Анализ формы артериальной волны позволяет вычислить такие производные параметры как ударный объем, функциональное состояние сердца, сосудистое сопротивление, изменение ударного объема и изменение пульсового давления (см. Esper SA (2014) Arterial waveform analysis. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 28(4), 363–380). Другими параметрами, которые можно извлечены из формы сигнала давления, является MPA и MNA (максимальные положительная и отрицательная амплитуды соответственно). MPA и MNA, при измерении их на указательных пальцах обеих рук с использованием фотоплетизмографии, являются важными параметрами для экранирования на ранней стадии стеноза мозговой артерии (см. Kang HG (2018) Identification of Cerebral Artery Stenosis Using Bilateral Photoplethysmography. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018, 3253519).

[0011] Риск коронарной и периферической артериальных, кардиопульмональных, цереброваскулярных болезней, а также почечных заболеваний можно оценить с помощью

мощного независимого фактора риска — кровяного давления. Точное измерение является критичным для классификации, оценки связанного с кровяным давлением риска и для планирования лечения (см. Pickering TG (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 45:142–161). Свидетельства связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и кровяным давлением представлены во многих эпидемиологических исследованиях. Согласно оценкам, люди со артериальной гипертензией кровяного давления в ~15% подвержены смерти, вызванной ишемической болезнью сердца (см. Miura K (2001) Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Archives of Internal Medicine*, 161(12), 1501–1508). Вариабельность кровяного давления — скорее принцип, а не исключение.

[0012] В течение почти 100 лет основным способом измерения кровяного давления был аускультативный способ. Несмотря на ограниченную точность, способ Короткова использовался без любого существенного улучшения. Однако этот способ заменяется новыми способами, которые более подходят для автоматических измерений.

Золотым стандартом для клинических измерений традиционно был ртутный сфигмоманометр. Его применение не сильно изменилось за последние 50 лет, за исключением того, что новые способы лучше защищены от разлива ртути в случае падения. Aneroidные сфигмоманометры используют механическую систему металлических мехов и рычагов. Недостатком этой системы является потеря стабильности и необходимость в регулярной калибровке. Точность aneroidных сфигмоманометров ниже, чем ртутного сфигмоманометра, и значительно различается у разных производителей. Гибридные сфигмоманометры — это устройства, объединяющие свойства как аускультативных, так и электронных устройств. Ртутный столбик заменен электронным манометром, как это сделано в осциллометрах. Гибридные устройства потенциально смогут заменить устройства со ртутью, когда электронные устройства станут более точными (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

Следующий способ измерения кровяного давления — осциллометрический метод, который впервые был представлен в 1876 году Marey (см. Marey EJ (1876) *Physiologie expérimentale: Travaux du Laboratoire de M. Marey*). Дальнейшие наблюдения в связи с этим способом показали, что точка максимальных осцилляций при измерении с использованием манжеты

соответствует среднему внутриартериальному давлению, зарегистрированному во время постепенного падения (см. Mauck G (1980) The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure--Part II. *Journal of Biomechanical Engineering*, 102(1), 28–33).

[0013] Осцилляции начинаются выше систолического давления и продолжаются ниже диастолического. В результате систолическое и диастолическое давления можно оценить косвенно с использованием алгоритма на основе эмпирических данных. Преимущества способа состоят в том, что размещение манжеты не существенно — нет никакой необходимости размещать датчик над плечевой артерией, способ менее чувствителен к внешним шумам, а манжета является съемной (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

[0014] Ограничение осциллометрического способа происходит из-за того, что осцилляции зависят не только от кровяного давления, но также и от нескольких других факторов, среди которых наиболее важный фактор — жесткость артерии. У пожилых людей с жесткими артериями может произойти недооценка величины среднего артериального давления. Кроме того, алгоритмы, измеряющие диастолическое и систолическое давления, не публикуются изготовителями, и это приводит к значительным различиям в измерениях при использовании устройств от различных изготовителей (см. Amoore JN (2000) Can simulators evaluate systematic differences between oscillometric non-invasive blood-pressure monitors? *Blood pressure monitoring*, 5(2), 81–89). Осциллометрические устройства демонстрируют достаточно хорошее согласие с внутриартериальным способом и измерением способом Короткова. Они также дешевле в сравнении устройствами, используемыми во внутриартериальном способе и способе Короткова, и это делает их подходящими для применения как в амбулаторном, так и в домашнем мониторинге (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

[0015] Другой способ — это способ пальчиковой манжеты, в котором используется принцип «разгруженной артериальной стенки». Артериальную пульсацию обнаруживает в пальце фотоплетизмограф под манжетой для измерения давления. Манжету наполняют до такого же давления, какое имеет место в артерии и далее, пока не наступит коллапс стенок, и трансмуральное давление близко к нулю. Вывод фотоплетизмографа используется в системе сервомеханизма, которая управляет давлением в манжете (см. Muntner P (2019), цитированная выше). Это решение было представлено Реñáz. В дополнение к артериям пальцев измерения возможны также на других артериях, которые могут быть легко просвечены (доступны с поверхности, лежат в мягких тканях на фоне, например, кости).

Типичные примеры — предплечье или височная область (Peñáz J (1988) Automatic noninvasive blood pressure monitor. U.S. Patent no. 4,869,261). В целом осциллометрические измерения с использованием манжет дают информацию только о величинах систолического и диастолического давлений.

[0016] Последняя группа — способы, в которых используется тонометрия. Принцип этих способов основан на сжатии или наложении шины на артерию напротив кости, чтобы результирующая пульсация была пропорциональна внутриартериальному давлению. Способ может использоваться для измерения сигнала давления в запястье, где лучевая артерия находится над лучевой костью. Измеренный сигнал чувствителен к положению, таким образом, датчик должен быть расположен непосредственно по центру артерии. Способ не подходит для использования в обычной клинической практике из-за потребности в калибровке для каждого пациента. В аппланационной тонометрии форма волны давления регистрируется над лучевой артерией единственным датчиком, удерживаемом вручную. Плечевая артерия используется для мониторинга систолического и диастолического давлений (см. Пикеринг TG (2005), цитированная выше).

[0017] Во время начального назначения кровяное давление следует измерять на каждой руке, чтобы выбрать руку с более высокой величиной кровяного давления. При последующих назначениях кровяное давление нужно измерять с использованием руки, выбранной во время начального назначения (см. Williams B (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104). Однако нет никакой четкой структуры в различиях между двумя руками, но было замечено, что различия приблизительно 10 мм рт. ст. имели место у 20% субъектов (согласно Lane D (2002) Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *Journal of Hypertension*, 20(6), 1089–1095). Рекомендуется использовать манжету с длиной камеры, которая составляет 80%, и шириной, которая составляет по меньшей мере 40% окружности руки. Первоначально манжета должна быть наполнена по меньшей мере до 30 мм рт. ст. выше точки исчезновения лучевого импульса. Скорость дефляции должна составлять 2–3 мм рт. ст. в секунду (см. Пикеринг TG (2005), процитированная выше). Измерение обычно делают сидя или лежа на спине, и эта альтернатива дает различные результаты. В сидячем положении измеренное давление оказывается приблизительно на 5 мм рт. ст. выше, чем при измерении в лежачем положении (см. Netea RT (2003) Influence of body and arm position on blood pressure readings: an overview. *Journal of Hypertension*, 21(2), 237–241). Систолическое давление на 8 мм рт. ст. выше в лежачем положении, чем в вертикальном положении, когда манжета находится у правого предсердия (см. Terént A (1994) Epidemiological perspective of

body position and arm level in blood pressure measurement. *Blood pressure*, 3(3), 156–163)).
 Диастолическое давление может быть на 6 мм рт. ст. выше, если у спины пациента нет упора (согласно Cushman, 1990). Скрещивание ног может привести к повышению систолического давления на 2-8 мм рт. ст. (Peters GL (1999) The effect of crossing legs on blood pressure: a randomized single-blind cross-over study. *Blood pressure monitoring*, 4(2), 97–101). Все эти соображения показывают неоднозначность результатов, полученных тонометрическими способами. В лучшем случае точность этих способов зависит от опыта человека, выполняющего измерения, даже если контур формы волны может быть получен с использованием аппланационной тонометрии.

[0018] Принятие во внимание всех перечисленных выше способов позволяет увидеть их ограничения. В этом случае для неинвазивного мониторинга кровяного давления (NIBP= noninvasive blood pressure) в клинических целях кажется оптимальным измерение формы волны. Устройства NIBP могут использовать пальцевую манжету с фотоплетизмографом или выполнять некий вид аппланационной тонометрии, в котором датчик не удерживается во время измерения, но помещен, например, в браслет, чтобы избежать смещения, связанного с пользователем (см. Lakhal K (2018). Noninvasive BP Monitoring in the Critically Ill: Time to Abandon the Arterial Catheter? *Chest*, 153(4), 1023–1039).

[0019] Имеются три основные стратегии получения давления центральной артерии по измерениям в лучевой, а именно: спектральное (частотное) представление сигналов и ресинтез, вариация авторегрессивной модели скользящего среднего и, наконец, модели сниженного порядка или смешанного параметра.

[0020] Спектральное представление (иногда также называемое частотным подходом определения центрального давления по лучевому) было непосредственно выведено на основе теории анализа и обработки сигналов. Способ был сформулирован коллегами Мустафы Караманоглу из австралийского Университета Нового Южного Уэльса в начале 1990-х (см. Karamanoglu (1993) M An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European Heart Journal*. Feb;14(2):160-7). Субъектами эксперимента были 14 пациентов. Для каждого из них волны давления плечевой и восходящей части дуги аорты регистрировались микроманометром, а давление лучевой артерии регистрировалось путем аппланационной тонометрии. Измерения волн давления были произведены в условиях спокойного состояния до и после назначения таблетки нитроглицерина. Передаточные функции были получены с использованием Фурье- анализа, и каждая передаточная функция определялась следующим уравнением:

$$H_{(A-B)} = \frac{P_B(\omega)}{P_A(\omega)}, \quad (1)$$

где $P_A(\omega)$ и $P_B(\omega)$ являются частотными представлениями давления в восходящей части дуги аорты и брахиального или артериального давлений соответственно.

Используя модуль и фазу представления сигнала давления, передаточная функция преобразуется в:

$$H_{(A-B)} = \frac{M_B(\omega) e^{j\varphi_B(\omega)}}{M_A(\omega) e^{j\varphi_A(\omega)}} = M_{A-B}(\omega) e^{j\varphi_{A-B}(\omega)}, \quad (2)$$

где

$M_{A-B}(\omega) = P_B(\omega)/P_A(\omega)$ модуль и $e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} = e^{j\varphi_B(\omega)} - e^{j\varphi_A(\omega)}$ фаза передающей функции.

Обобщенная передаточная функция была вычислена путем объединения отдельных передаточных функций и усреднения как модуля так и величины фазы в интервала 1 Гц и их умножения. Реконструкция аортального давления по брахиальному или лучевому давлению включает преобразование периферического давления в частотный интервал с использованием дискретного преобразования Фурье и деления его гармонического содержимого на гармоническое содержимое передаточной функции. Результаты были повторно преобразованы к временному интервалу обратным дискретным преобразованием Фурье:

$$P_{A'}(\omega) = \frac{P_B(\omega)}{GTF(\omega)}, \quad (3a)$$

$$P_{A'} = \mathcal{F}^{-1}(P_{A'}(\omega)). \quad (3b)$$

Контур и амплитуда волн давления в восходящей аорте по сравнению с волнами давления в плечевых и лучевых артериях существенно отличались. После назначения нитроглицерина различия стали еще больше. Несмотря на различия в контуре, гармонические компоненты передаточной функции были сходными. Для объединенных данных модуль и фаза по существу не отличались от полученных в контрольных условиях и полученных после назначения нитроглицерина. Чтобы получить передаточную функцию, которая работает в различных условиях, передаточные функции для нитроглицерина были усреднены с передаточными функциями для контрольных условий. Полученная усредненная передаточная функция была подобна вычисленным для контрольных условий и после назначения нитроглицерина. Согласно собственным результатам авторов, доверие к этому способу относительно высокое. Точность реконструкции центрального давления была оценена с использованием величин систолического давления. Сравнение между зарегистрированными аортальным и периферическим систолическими давлениями

показало существенные различия ($r^2 = 0.89$). Сравнение синтезированных и непосредственно зарегистрированных аортальных систолических давлений в различных условиях измерения показало незначительные различия ($r^2 = 0.95$).

Первым устройством, в котором использовался этот способ, был SphygmoCor®, который считался стандартом для оценки центрального кровяного давления. Тем не менее, валидация изучает принятую точность оценки для этого устройства только для оценок центрального систолического кровяного давления и центрального пульсового давления. Способ позволил получить полную форму волны, но оказался недостаточно точным, чтобы провести полный анализ контура формы волны (согласно Hope SA (2007) 'Generalizability' of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. *Journal of Hypertension*, 25(9), 1812–1820).

[0021] Модели, относящиеся ко второй группе (получившие название Авторегрессивные модели со скользящим средним (ARMA-type=Autoregressive moving average model-type) были сначала предложены и популяризированы работой Чен-Хуан Чена с соавторами (группа из Baltimore's Johns Hopkins University Medical Institution) в конце девяностых (см. Chen CH (1997) Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. Apr 1;95(7):1827-36). Базовая концепция этих моделей основана на вычислении отдельных передаточных функций (TF) между парами центрального и лучевого аортальных давлений с использованием модели ARMAX (Авторегрессивная модель со скользящим средним и экзогенным вводом) и обобщении отдельных передаточных функций для получения обобщенной передаточной функции (GTF). Основная критика спектрального способа заключается в том, что интерпациентская и интрапациентская вариабельность передаточных функций систематически не оценивалась. Цели Чена состояли в том, чтобы определить величину вариаций TF между волнами центрального и лучевого давления как при контрольных условиях, так и при физиологических вмешательствах, которые сильно меняли кровяное давление.

Для каждого из 20 пациентов аортальные давления были зарегистрированы микроманометром, а лучевые давления были зарегистрированы автоматизированным тонометрическим устройством. Записи данных были сделаны в стабильном состоянии в каждом субъекте, а затем во время по меньшей мере одного из нескольких гемодинамических переходных вмешательств. Передаточные функции между аортальным и лучевым давлениями были вычислены для каждого субъекта с использованием линейной модели ARMAX. Прямое соответствие передаточных функций физиологической системе

было получено, имея на входе аортальное давления, а на выходе сигнал лучевого тонометра:

$$T(t) = -a_1T(t-1) - a_2T(t-2) - \dots - a_{na}T(t-na) + b_1P(t-1) + \dots + b_{nb}P(t-nb) , \quad (4)$$

где $T(t)$ и $T(t-I)$ [$I=1,2 \dots na$] настоящее и предыдущее дискретные измерения лучевого давления, а $P(t-I)$ были предыдущими дискретными измерениями аортального давления. Параметрами модели были величины a, b ; порядок был представлен na, nb . В этом исследовании порядок был установлен произвольный [10,10].

Для осуществления реконструкции аортального давления по лучевому сигналу прямая передаточная функция была инвертирована:

$$P(t-1) = -\frac{b_2}{b_1P(t-2)} - \dots - \frac{b_{nb}}{b_1P(t-nb)} + \frac{1}{b_1T(t)} + \frac{a_1}{b_1T(t-1)} + \dots + \frac{a_{na}}{b_1T(t-na)} . \quad (5)$$

Параметрические модели ARMAX сравнивались с непараметрическим способом — спектральной оценкой с использованием ТФ, полученной путем преобразования Фурье. Эта параметрическая модель дала оценки, у которых было меньшее отличие по сравнению с полученными с использованием непараметрической модели для того же набора данных. Различие для обоих способов было сходным для больших наборов данных.

Наконец, только обобщенная инверсионная передаточная функция для стабильного состояния использовалась при анализе ресинтеза формы волны, потому что стабильная и переходная обобщенная передаточная функция были сходными.

[0022] Амплитуда импульса и контур предполагаемых форм волны в стабильном состоянии были подобны измеренным центральным формам волны, когда предполагаемые формы волны были получены с использованием индивидуальной или обобщенной обратной передаточной функции. Индивидуальная функция давала немного большую точность при оценке формы волны (указанную точность сравнивали с использованием измерения минимальной области для регрессий предполагаемого и измеренного графиков волны). Расчетные центральные артериальные давления отличались от измеренных значений $\leq 0.2 \pm 3,8$ мм рт. ст., когда вычисления проводились с использованием обобщенной передаточной функции. Различие для индивидуальной передаточной функции (ITF) составляло 0,9 мм рт. ст.

Сравнение индексов аугментации ($AI = \text{augmentation index}$) показало важное различие, поскольку величины AI для реконструированных волн были ниже, чем вычисленные на основе измеренных форм волны. GTF давала на $30 \pm 45\%$ более низкие значения AI , а использование ITF уменьшило различие в этой недооценке.

Ресинтез аортальных форм волны под переходным изменением нагрузки зависел от постоянства передаточной функции как для GTF, так и для ITF. В среднем функция TF была постоянной несмотря на то, что несколько пациентов продемонстрировали заметные изменения в TF во время переходного процесса, таким образом, давление не могло быть точно реконструировано. Эта степень интрапациентной вариабельности TF (коэффициент изменчивости для пиковой амплитуды $> 20\%$) имел место для 4 из 14 субъектов. Заключение авторов состояло в том, что GTF дает почти такие же надежные результаты, как ITF. Это подразумевает, что разветвление сосудов в верхней оконечности, которое приводит к усилению давления, является намного более сильным фактором, влияющим на TF, по сравнению с такими факторами, как возраст, пол или морфология тела.

Имеется также аналогичный способ — n -точечная модель со скользящим средним (NPMA= n -point moving average), которая работает цифровым фильтром нижних частот, используемым для сглаживания форм волны и для устранения высокочастотного шума. Однако оптимальный знаменатель скользящего среднего значения для этого способа определяют эмпирически с использованием данных валидации для выбранного населения. Как результат, точность способа не может быть лучше, чем полученная для спектрального способа (согласно Miyashita H (2012) *Clinical Assessment of Central Blood Pressure. Current hypertension reviews*, 8(2), 80–90).

[0023] Третья группа способов определения волны аортального давления базировалась на модели заполнения труб (tube-loads), предложенной Mukkamala (см. R Mukkamala (2019) *Methods and apparatus for determining a central aortic pressure waveform from a peripheral artery pressure waveform. U.S. Patent No. 10,251,566 B2*) или Gao (см. Gao M (2016) *A simple adaptive transfer function for deriving the central blood pressure waveform from a radial blood pressure waveform. Scientific Reports*, 6(1), 1-9). Последующее описание относится к способам, использующим подход Mukkamala, который разработан немного лучше. Математическое преобразование между формой волны аортального давления (AP) и периферийного давления (RAP) основано на распределенной модели, представляющей артериальное дерево, и на предположении о незначительном центральном аортальном потоке во время диастолы вследствие закрытия клапана аорты. Первый шаг — использование распределенной модели для определения передаточной функции между RAP и AP и между RAP и центральным артериальным потоком. Параметры модели оценивают, находя другую передаточную функцию, которая, когда относится измеренному RAP, минимизирует величину формы волны центрального артериального потока в условиях диастолы. Эти параметры вставляют в старую передаточную функцию, чтобы в конце преобразовать RAP

в АР. Передаточная функция обновляет свои параметры каждый раз, когда становится доступным новый сегмент формы волны.

[0024] Распределенная модель, представляющая артериальное дерево, включает параллельные сегменты, выполненные из универсальных труб (пути между аортой и периферической артерией), установленных последовательно с сосредоточенной параметрической конечной нагрузкой (артериальное ложе, дистальное по отношению к периферической артерии). Давление для передаточной функции давления дается следующим уравнением:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{B_i + j\omega} . \quad (6)$$

Давление для передаточной функции потока дано ниже:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{Z_{ci}(B_i + j\omega)} . \quad (7)$$

Неизвестные параметры T_{di} , A_i и B_i вычислялись для каждого сегмента формы волны PАР с использованием того факта, что центральный аортальный поток во время диастолы незначителен. Параметры давления для функции передачи потока были определены с использованием измеренного PАР и взятия за «0» величины центрального артериального потока во время диастолической фазы. Оценка параметра упрощалась с использованием неинвазивно измеренных значений T_{di} . Для каждого сегмента формы волны PАР и начальных (измеренных) величин T_{di} , были приблизительно найдены три параметра передаточных функций давление-поток.

[0025] Предшествующий патентный поиск выявил статьи, представляющие клиническую оценку описанных неинвазивных способов гемодинамического контроля. В одной из статей сравнивается неинвазивное измерение артериального давления, выполненное методом ClearSight™ (метод разгрузки сосудов) с инвазивным измерением, выполненным после подачи наркоза во время операции на сердце, то есть в то время, когда измерение среднего артериального давления необходимо. Вывод состоял в том, что, даже рассматривая такие ограничения, как синдром синего пальца, неинвазивное измерение оказалось ценной альтернативой. Использование неинвазивного измерения оказалось жизнеспособной альтернативой инвазивному измерению особенно для нервных пациентов или когда ожидаются трудности при пункции лучевой артерии (см. Frank P (2021) Noninvasive continuous arterial pressure monitoring during anesthesia induction in patients undergoing cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 24:281-7). Противоположная

позиция была представлена в обзорной статье Kim (см. Kim SH (2014) Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 120(5), 1080–1097). Исследователи провели всеобъемлющий обзор и метаанализ, которые включают сравнение непрерывного неинвазивного с инвазивным артериальным контролем давления. Непрерывные неинвазивные результаты мониторинга принимаются и рекомендуются Ассоциацией развития медицинского оборудования (Association for the Advancement of Medical Instrumentation), если объединенные оценки отклонения и стандартного отклонения не выше, чем 5 и 8 мм рт. ст. соответственно. Результаты исследования показали, что погрешность и неточность непрерывных неинвазивных устройств мониторинга артериального давления были выше, чем общеприняты. Следует отметить, что цель исследования состояла в том, чтобы оценить относительную точность неинвазивного мониторинга, а не потенциальной клинической полезности устройств, в которых использовался указанный мониторинг. В конце концов, клинический процесс принятия решений, конечный результат или безопасность требуют более калиброванного и точного измерительного прибора. Другой метаанализ (см. Saugel B (2020) Continuous noninvasive pulse wave analysis using finger cuff technologies for arterial blood pressure and cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 125(1), 25–37.) подтвердил результаты предыдущего. Этот анализ включал результаты нескольких исследований и указанных результатов, принятых взаимозаменяемо для артериального давления, функционального состояния сердца и кардиального индекса при измерении с использованием неинвазивных устройств с пальцевыми манжетами и инвазивных способов в качестве эталона. Однако объединенные результаты, представленные в этом метаанализе, показали, что неинвазивные и инвазивные способы не взаимозаменяемы. Это происходит из-за значительной неоднородности в исследованиях, которая обусловлена большой вариабельностью значений артериального давления, функционального состояния сердца и кардиального индекса. В целом неоднородность результатов вызвана несколькими факторами, связанными с пациентом (например, различное население), клиническими условиями (например, использование сосудосуживающих и инотропных средств) и приборным фактором (например, различные версии программного обеспечения, используемые для мониторинга). В этом обзоре анализируется только согласие между результатами изучаемых и эталонных способов, а не возможности отклонений, которые могут быть поняты как относительные изменения артериального давления или функционального состояния сердца и индекса со временем.

Имеются также отдельные статьи о клинической оценке устройства CNAP™ (Continuous Noninvasive Arterial Pressure; CNSystems Medizintechnik AG). Согласно одному из них (см. Pies C (2012) Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *British Journal of Anaesthesia*, 108(2), 202–210.) при нормотензивных условиях CNAP™ был взаимозаменяемым с инвазивным мониторингом для средних значений артериального давления. Результаты были различными для последующего наркоза — артериальное давление было низким и взаимозаменяемость достигнута не была. Вывод состоял в том, что CNAP™ не может быть статистически эквивалентен инвазивным способам в условиях анестезии, но может использоваться в качестве дополнительного устройства для мониторинга давления. Подобные заключения могут быть найдены в статье R. Hahn (см. Hahn R (2012) Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP™ 500) during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 108(4), 581-585.) – контрольное устройство CNAP™ показало многообещающее согласие с инвазивным устройством для измерения артериального давления, но неинвазивное устройство не удовлетворяло заранее заданным требованиям.

Процитированные известные документы подтверждают неточность согласия между инвазивными и неинвазивными измерениями. Вследствие многих преимуществ неинвазивных измерений (например, безопасность и простота использования), необходимо развивать математические способы для преобразования давления, полученное неинвазивным способом, в давление, полученное инвазивно.

[0026] Как показывают вышеуказанные обзоры известных работ, имеется много различных предложений по экстраполяции результатов от дистальных к проксимальным (центральным) измерениям давления. В самом традиционном подходе это способы «черного ящика» хорошо разработаны и очень широко распространены в практических применениях. Они обещают решить проблему посредством единственной простой и универсальной формулы независимо от пола, возраста или других специфических медицинских факторов состояния. Их противоположности — сложные распределенные модели с десятками неизвестных эмпирических параметров (которые, более или менее, связаны с физиологией).

[0027] Текущие модели взаимодействия кровеносных сосудов сердца включают высоко-размерные модели (например, 2D и 3D), а также низко-размерные модели (например, 1D, 0D и заполнения труб) (см. Zhou S, et al. A review on low-dimensional physics-based models of systemic arteries: application to estimation of central aortic pressure. *Biomedical*

Engineering Online. 2019;18(1):41,1-25). Высоко-размерные модели предназначены скорее для описания локальных явлений в специфической области циркуляции. Эти модели чаще всего выводятся из уравнения для массы и баланса в форме Эйлера и Навье-Строкса, иногда дополняемой конститутивными соотношениями сосудистой ткани (см. Morris PD, et al Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine, Heart 2016;102:18-28). Из-за сложности высоко-размерных моделей и из-за требований к вычислительной мощности, высоко-размерные модели могут применяться только к строго ограниченным областям циркуляции. Для более широкого применения высоко-размерные модели необходимо упростить. Это делается пошагово. На первом шаге уменьшают пространственные размеры, что приводит к одномерной (1D) модели (см. Raines JK, Jaffrin MY, Shapiro AH. A computer simulation of arterial dynamics in the human leg. Journal of Biomechanics. 1974;7(1):77-91, Formaggia L, Lamponi D, Tuveri M, Veneziani A. Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. 2006; 9(5):273-288) и пространственно разрывной модели заполнения труб (см. Swamy G, Mukkamala R, Olivier N. Estimation of the aortic pressure waveform from a peripheral artery pressure waveform via an adaptive transfer function. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2008:1385-1388).

[0028] Модели с сосредоточенными параметрами, несмотря на свою простоту, обеспечивают очень эффективный способ описания ключевого феномена, наблюдаемого в сердечно-сосудистой динамике (после Vlachopoulos Ch, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 6th Edition, CRC Press, 2011). Примеры указанных моделей даны на фиг.2. Диаграммы на Фиг.2 иллюстрируют каждую из трех базовых конфигураций модели Виндкесселя (Windkessel). Первая и самая ранняя — опубликованная в конце девятнадцатого века немецким физиологом Отто Франком — содержит только два компонента (фиг.2 (2WM)) в виде податливости (отношения $C = dV/dP$ изменения объема к изменению внутрисосудистого давления) и сопротивления (R_p как среднего давление к среднему потоку), моделируя растяжимость больших артерий и удельное сопротивление маленьких периферических сосудов (Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses. Zeitschrift für Biologie. 1899;37: 483-526). Несмотря на свою простоту, эта модель подходит для описания спада давления в аорте и может использоваться для оценки функционального состояния сердца или кровяного давления. Чтобы расширить объем применимости 2WM для высокочастотного диапазона, Николаас Вестерхоф предложил в 1969 дополнительный третий компонент — входная

инерционность (см. Westerhof N et al. Analog studies of the human systemic arterial tree. Journal of Biomechanics. 1969; 2(2):121-143). Трехэлементная модель Виндкесселя (фиг.2 (3WM)) смогла воспроизвести реалистическое давление и форму волны потока, а также соответствовала экспериментальным данным *в естественных условиях* измерения. Вероятно, модель 3WM Вестерхофа стала наиболее широко используемой и принятой для описания большого круга кровообращения.

[0029] Модель 3WM пренебрегает инерционными эффектами, которые были продемонстрированы Никосом Стергиопулосом в конце девяностых годов XX века, и это — ее основной недостаток (см. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the Windkessel model. Am J Physiol. 1999; 276(1):H81-88). Было показано, что быстрые изменения давления в центральной артерии, которые первоначально проявлялись в быстром ускорении масс крови в систолической фазе и затем их замедлением в диастоле, должны привести к инерционным эффектам. Для учета этих эффектов, как заявил Никос Стергиопулос, модель должна быть дополнена с дополнительным инерционным членом ($\Delta p \sim dq/dt$) (фиг.2 (4WM)).

[0030] Этот всесторонний обзор уровня техники подчеркивает потребность в точном неинвазивном способе, использующем модель, в которой учитываются все соответствующие эффекты, которая специфична для пациента и практическое внедрение которой позволяет использовать этот способ, например, во время мониторинга при клинической интенсивной терапии. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой потребности.

Краткое описание изобретения

[0031] Последующее описание предназначено для лучшего понимания принципа и преимуществ изобретения, сформулированного в прилагаемых пунктах формулы изобретения. Поэтому оно не имеет целью ограничить объем изобретения ни в каком смысле.

[0032] Цель изобретения состоит в том, чтобы предоставить информацию о параметрах формы волны центрального артериального давления как функцию времени с использованием одного или нескольких неинвазивных измерений. Предоставленная информация соответствует величинам, полученным посредством инвазивных измерений. Кроме того, изобретение имеет целью обеспечивать форму волны давления на основе неинвазивных измерений, при этом указанная форма волны давления соответствует форме волны, полученной посредством инвазивных измерений. Кроме того, изобретение имеет

целью обеспечить анализ контура цифрового импульса объема и функционального состояния сердца на основе одного или нескольких неинвазивных измерений, при этом указанный анализ, импульс и результат соответствуют полученным с использованием инвазивных измерений.

[0033] Таким образом, изобретение позволяет диагностировать заболевание человеческого сердца на основе только одного или нескольких неинвазивных измерений и, таким образом, без рисков, которые связаны с организацией и проведением инвазивных измерений. Оно позволяет поставить диагноз и лечение повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

[0034] Изобретение основано на специфическом подходе преобразования измеренной формы волны дистального давления к форме волны проксимального (центрального) давления, выполненного с использованием новой модели типа модели Виндкесселя.

[0035] Одним из ключевых моментов настоящего изобретения является причинная связь: дистальное давление, такое как лучевое давление, является эффектом вариабельности центрального аортального давления, а не наоборот. Несмотря на то, что измеряют дистальное давление, отправной точкой для построения соотношений должно быть человеческое сердце и главные кровеносные сосуды, связанные с сердцем. Другой ключевой момент — использование моделей на основе данных, специфических для пациента, а не следование универсальным формулам, которые не учитывают такие факторы как пол, возраст или другие специфические факторы медицинского состояния. В частности, изобретение не следует за моделями на основе неизвестных эмпирических параметров, которые в принципе используются только для достижения лучшей адаптации к экспериментальным данным.

[0036] В одном своем аспекте изобретение относится к способу реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению дистального давления. Способ может быть понят как изобретение с использованием компьютера.

[0037] Способ согласно изобретению включает сбор специфических для пациента демографических и медицинских данных, которые влияют на распространение пульсового колебания кровяного давления в теле. Данные, специфические для пациента, следует понимать как данные, полученные от конкретного пациента-человека. Специфические для пациента демографические и медицинские данные могут включать пол пациента, возраст, рост, общую физическую форму и/или текущие лекарственные средства. Текущие лекарственные средства включают, но этим не ограничиваются, бета-адренергические

блокирующие агенты, ингибиторы преобразования ангиотензин-фермент и/или антиаритмический агент. В целом можно учесть все лекарства, которые могут влиять на человеческое сердце.

[0038] Способ согласно изобретению включает также неинвазивное измерение или измерения систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента. Термин «неинвазивное измерение» означает измерение, которое не включает никакого типа хирургии и/или значительного риска для здоровья. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения указанное измерение не включает введение какого-либо зонда в тело пациента. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения способ не требует указанного измерения или измерений. Вместо этого способ включает предположение о систолическом давлении пациента, диастолическом давлении пациента и частоте сердечных сокращений пациента на основе постоянной регистрации формы волны дистального давления пациента.

[0039] Способ согласно изобретению также включает постоянную регистрацию формы волны дистального давления пациента, например, в дистальной артерии, при этом указанная регистрация включает весь сердечный цикл пациента и регистрация выполнена неинвазивно. В крайних случаях патологически медленной частоты дыхания (брадипноэ) может использоваться половина длины дыхательного цикла. Эта регистрация может включать измерение артериального кровяного давления датчиком, помещенным над лучевой артерией, использование способов, выбранных из фотоплетизмографии и/или аппланационной тонометрии. Кроме того, эта регистрация может быть выполнена на ряде последовательных сердечных циклов, которые находятся в единственном дыхательном цикле. Эта регистрация может также быть выполнена на любом количестве сердечных или дыхательных циклов. Термин «неинвазивное измерение» означает измерение, которое не включает никакого типа хирургии и/или значительного риска для здоровья. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения указанное измерение не включает введения какого-либо зонда в тело пациента.

[0040] Способ согласно изобретению включает также выполнение параметрической идентификации двойной системы, при этом система содержит модель с сосредоточенными параметрами для центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы и модель с сосредоточенными параметрами, которая ответственна за преобразование дистальное-проксимальное. Структура с двумя моделями в двойной системе обеспечивает, что преобразование измеренного дистального давления в проксимальное (центральное) давление выполнено точно и полученные результаты могут использоваться в последующем

анализе и диагностике человеческого сердца с точностью, приближающейся к результатам, полученным с использованием инвазивных измерений.

[0041] Дальнейшие признаки и преимущества будут очевиднее из подробного описания неограничивающих вариантов выполнения настоящего изобретения и сопровождающих чертежей. Следует понимать, что все варианты выполнения настоящего изобретения и все его признаки, представленные в описании и в формуле изобретения, если не указано иное, могут быть объединены в любом порядке и количестве с формированием новых вариантов выполнения настоящего изобретения, которые являются частью раскрытия.

Краткое описание чертежей

[0042] Ниже изобретение описано более подробно со ссылками на сопровождающие чертежи, где:

[0043] на фиг.1 показана в общем виде последовательность операций в способе согласно варианту выполнения настоящего изобретения,

[0044] на фиг.2 схематично показаны основные варианты монополостной модели с сосредоточенными параметрами для циркуляции: (2WM) двухэлементная модель Отто Франка, (3WM) трехэлементная модель Николаса Вестерхофа и (4WM) четырехэлементная модель Никоса Стергиопулоса,

[0045] фиг.3 представляет функциональный конструктивный блок полости (CRL) и обобщенную форму многополостной (n-CRL) модели Виндкесселя согласно предпочтительным вариантам выполнения настоящего изобретения,

[0046] на фиг.4 показаны модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости сердечно-сосудистой системы кровообращения и функциональные конструктивные блоки,

[0047] на фиг.5 показаны две данные в качестве примера полные записи непрерывных измерений у больных формы волны кровяного давления, которые были получены при клинических испытаниях с использованием инвазивного способа и полученные с использованием неинвазивного способа согласно изобретению,

[0048] на фиг.6 показана реконструкция формы волны центрального артериального давления в сравнении с эталонным сигналом от внутриаортального катетера в спокойном состоянии пациента и в гиперемированном состоянии — окно содержит пять циклов,

[0049] на фиг.7 показан процесс сходимости параметров модели с использованием локальных и общих алгоритмов минимизации согласно вариантам выполнения настоящего изобретения, и

[0050] на фиг.8 показана оценка точности реконструкций систолического и диастолического давлений, полученных с использованием вариантов способа согласно настоящему изобретению.

Подробное описание

[0051] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения реконструкция формы волны центрального артериального давления по результатам дистального неинвазивного измерения выполняется на основе блоков многополостной модели с сосредоточенными параметрами, показанной на фиг.3. Как показано на чертеже, многополостная модель построена с использованием функциональных блоков CRL (CRL — податливость (C_i), сопротивление (R_i) и инерционность (L_i)). Входные и выходные параметры связаны парой уравнений для давлений (p) и расходов потока (q):

$$q_{i-1} = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} + q_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta q_i = q_{i-1} - q_i = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} , \quad (8)$$

$$p_{i-1} = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} + p_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta p_i = p_{i-1} - p_i = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} , \quad (9)$$

поэтому, для единственного функционального блока CRL у нас есть следующее уравнение:

$$p_{i-1} = R_i \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + L_i \frac{d}{dt} \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + p_i . \quad (10)$$

Таким образом, для n-CRL блока в цепочке мы получаем следующие уравнения:

$$q_0 = C_0 \frac{dp_0}{dt} + q_1, q_1 = C_1 \frac{dp_1}{dt} + q_2, \dots, q_{n-1} = C_{n-1} \frac{dp_{n-1}}{dt} + q_n , \quad (11)$$

$$p_0 = R_1 q_1 + L_1 \frac{dq_1}{dt} + p_1, p_1 = R_2 q_2 + L_2 \frac{dq_2}{dt} + p_2, \dots, p_{n-1} = R_n q_n + L_n \frac{dq_n}{dt} + p_n . \quad (12)$$

Все вышеупомянутое приводит к более общему заключению, что проксимальное и дистальные давления всегда связаны выражением:

$$\underbrace{p_0}_{\text{proximal}} = \underbrace{\sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i}_{\Delta p} + \underbrace{p_n}_{\text{distal}} , \quad (13)$$

где требуется вычислить Δp , чтобы получить преобразование дистальное-проксимальное.

Проблема определения проксимального (центрального аортального) давления с использованием дистального (обычно лучевого) давления неинвазивным способом (или наоборот) требует определения неизвестной передаточной функции дистальное-проксимальное, которая может быть выражена как:

$$\Delta p = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i = \sum_{i=1}^{n-1} f(q_i(C_i, R_i, L_i)), \quad (14)$$

и которая указывает, что падение давления между выбранными местоположениями связано со скоростями (q_i) кровотока, которые выражены с использованием сегментов сосудистого дерева, включающих податливость (C_i), сопротивление (R_i) и/или инерционность (L_i). В частности, в простейшем варианте выполнения настоящего изобретения (фиг.3, 1-CRL) это сделано с использованием CRL с 1 полостью. В этом варианте выполнения настоящего изобретения передаточная функция для функции дистальное-проксимальное представляет собой соотношение с 1 уравнением, имеющим вид:

$$\Delta p = \left(L_1 \frac{dq_0}{dt} + R_1 q_0 - L_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} - R_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} \right). \quad (15)$$

В другом варианте выполнения настоящего изобретения используются 2 уравнения для CRL с 2 полостями (фиг.3, 2-CRL). В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения используются n -уравнений для CRL с n полостями (фиг.3, n -CRL).

[0052] Практическая реализация передаточной функции дистальное-проксимальное в форме (11), (12) и, в особенности, (15), помимо эмпирических параметров, специфических для пациента, таких как $\{C_i, R_i, L_i\}$, требуют точного знания расхода потока. Отметим: в случае $n = 1$ полостная модель (1-CRL) должна быть завершена вспомогательным $\{q_0\}$ со отношением для потока, в то время как для n -полостной — соотношениями $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$. Для отображения дистального и центрального давлений необходимо знать о центральной полости циркуляции или, по меньшей мере, знать о расходе центрального потока. В некоторых ситуациях может быть необходимо также знать о дополнительных расходах потока.

[0053] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, указанные центральный $\{q_0\}$ или полостные $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$ расходы потоков выражены с помощью примыкающей модели с сосредоточенными параметрами Виндкесселя. Поэтому, в противоположность многим упомянутым ранее попыткам поиска передаточной функции, мы не предполагаем структурной жесткости передаточного соотношения, но предполагаем эволюционный закон, который обеспечивает соотношение, необходимое для нахождения

гемодинамических параметров состояния. Это — одна из ключевых идей настоящего изобретения: мы отказываемся от концепций, которые требуют рассмотрения местоположения дистального измерения как части периферических областей циркуляции. Модель центральной полости обеспечивает лишь недостающие соотношения для (11) и (12) или (15), но не анализирует распределение крови в периферической области относительно аорты. Отметим, что, если мы будем вычислять недостающие расходы потока отдельно, а затем будем использовать их для построения передаточной функции для волны давления, мы придем к полностью несвязанным и сегрегированным феноменологическим моделям: распределение давления в центральной полости сведется к периферическому, а периферическое — слабо связано (если связано вообще) с центральным.

[0054] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения модель центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы построена с использованием по меньшей мере одного сосредоточенного параметрического функционального блока CRL (показанного на фиг.4 (a)). Функциональный блок CRL указанного сосредоточенного параметра может содержать клапан, который является диодом, моделирующим сердечный клапан. Этот диод следует понимать как модель потока с одним направлением, в соответствии с терминологией, используемой в этой области. Модель может включать или единственную схему с обратной связью (фиг.4 (d)), или две схемы с обратной связью (фиг.4 (c)). В этих вариантах выполнения настоящего изобретения модель центральной полости содержит по меньшей мере два функциональных блока CRL: первый представляет собой большие и средние эластичные сосуды, которые демонстрируют значительные инерционно-упругие эффекты, и второй, который представляет резистивно-емкостные эффекты. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения (фиг.4 (c)) модель содержит аналогию с правым кругом сердечного кровообращения (как суперпозицию двух стандартных блоков CRL: инерционно-упругий, определенный посредством $C_{i-1}=C_{pa}$, $R_i=R_{pa}$, $L_i=L_{pa}$, и резистивно-емкостной, определенный посредством $C_{i-1}=C_{pv}$, $R_i=R_{pv}$ и $L_i=0$), и аналогию левого круга сердечного кровообращения (вновь, инерционно-упругий блок CRL, где $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, и резистивно-емкостной с $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ и $L_i=0$). В еще одном предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения модель центральной полости с достаточной точностью может быть построена на основе одной схемы с обратной связью для большого круга кровообращения (как показано на фиг.4 (d)), где инерционно-упругий функциональный блок CRL определен как $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, а резистивно-емкостной блок определен как $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ and $L_i=0$). Эти варианты выполнения настоящего изобретения представлены в схемах (c) и (d)

на фиг.4, в то время как уравнения, входящие в указанные варианты выполнения настоящего изобретения, подчиняются уравнениям (8) и (9), раскрытым здесь. Вариант выполнения настоящего изобретения на фиг.4 (с) точнее по сравнению с вариантом, показанным на фиг.4 (d). Однако вариант, показанный на фиг.4 (d), обеспечивая достаточную точность, в состоянии обеспечить результаты намного быстрее по сравнению с вариантом, показанным на фиг.4 (с). В дальнейших вариантах выполнения настоящего изобретения, которые предоставляют еще более подробное описание центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы, L_i не равно «0». В других вариантах выполнения настоящего изобретения переменная во времени эластичность (E), используемая на фиг.4 (с) и фиг.4 (d), частично или полностью заменена напряжением и деформацией в миокардиальном волокне (MF).

[0055] Для воспроизведения физиологических условий любая схема с обратной связью, как описанная здесь для центральной полости, предпочтительно формирует самовозбуждающийся осциллятор. Поэтому она заканчивается компонентом, который подражает гемодинамической работе сердца. Альтернативой указанному самовозбуждающемуся осциллятору является надлежащее использование граничных условий. Чтобы внедрить указанный осциллятор, мы применим следующие соображения. Внутренняя анатомия сердца демонстрирует четыре камеры (левое и правое предсердия и левый и правый желудочки) в форме полостей, заключенные в эндокардом из волокнистых стенок, эпикардом и намного большим количеством объемистого миокарда (как описано в работе Barrett K et al. (2019) Ganong's Review of Medical Physiology, McGraw-Hill Education, Pappano AJ, Wier WG (2019) Cardiovascular Physiology, Elsevier, Klabunde RE (2018) Cardiovascular Physiology Concepts, Lippincott Williams & Wilkin). Два предсердия принимают кровь, возвращающуюся к сердцу от тканей тела и от легких соответственно, в то время как желудочки качают кровь к легким и всем другим органам. Каждая из камер оборудована собственным клапаном, который обеспечивают однонаправленность потока. Каждый клапан открывается и закрывается (грубо говоря) пассивно, согласно различию в кровяном давлении на каждой стороне клапана. Поэтому поток через клапан и, таким образом, отток из камеры (согласно блоку, представленному на фиг.4 (B)), могут быть выражены как:

$$q_i = \frac{\langle p_{i-1} - p_i \rangle}{R_i} , \quad (16)$$

в то время как объем камеры может быть выражен как:

$$-\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1} \quad . \quad (17)$$

Мы могли бы легко расширить камерную модель как показано многочисленными публикациями (например, Kim HJ et al. On coupling a lumped parameter heart model and a three-dimensional finite element aorta model. *Annals of Biomedical Engineering*. 2009;37(11):2153-69, Itu L, Sharma P, Suciu C. (2017) Patient-specific hemodynamic computations: application to personalized diagnosis of cardiovascular pathologies. Springer, Hongtao L. et al. (2020) A numerical model applied to the simulation of cardiovascular hemodynamics and operating condition of continuous-flow left ventricular assist device. *J. Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(6): 7519-7543), чтобы улучшить качество прогнозов. Однако поскольку гемодинамическая активность отдельных камер сердца сильно не отличается — приблизительно за тот же временной интервал перекачивает аналогичный объем крови через клапан, — любое расширение не приводит к существенному улучшению качества. Отмечено, что, поскольку характеристики подаваемого потока (легочного) в правый и левый (большой круг) контуры значительно отличаются, то же имеет место для давления (см. Caro CG et al. (2012) *The Mechanics of the Circulation*, Cambridge University Press). В результате разумно искать общее представление для предсердных и желудочковых характеристик давление-объем в камере.

[0056] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения указанное соотношение давление-объем для сердечной камеры сформулировано с использованием эластичности (см. Suga H. (1969) Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various enddiastolic volume. *Jpn Heart J*. 1969;10(6):509-15, Walley KR (2016) Left ventricular function: time-varying elastance and left ventricular aortic coupling. *Critical Care* 20(270):1-11, Bozkurt S (2019) Mathematical modeling of cardiac function to evaluate clinical cases in adults and children. *PloS One*. 2019;14(10):e0224663, Li W (2020) Biomechanics of infarcted left ventricle: a review of modelling. *Biomedical Engineering Letters*. 10(3):387-417), которая может быть выражена следующим уравнением:

$$E(t_n) = E_{min} + E_n(t_n)(E_{max} - E_{min}) \quad , \quad \text{и} \quad t_n = \frac{t\%T}{t_{max}} \quad , \quad t_{max} = t@E(t) = E_{max} \quad , \quad (18)$$

поэтому

$$p(t) = E(t)(V(t) - V_0) \quad . \quad (19)$$

Переменную эластичность (E) легче осуществить, и она обеспечивает хороший баланс между временем, необходимым для выполнения способа, и точностью результатов.

[0057] В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения соотношение давление-объем в модели с сосредоточенными параметрами и обратной связью для центральной полости может быть выражено прямо с точки зрения напряжения и деформации в миокардиальном волокне (MF, см. Mirota K (2008) Constitutive Models of Vascular Tissue. Solid State Phenomena. Vol. 144, 100–105, Avazmohammadi R et al. A Contemporary Look at Biomechanical Models of Myocardium. Annual Review of Biomedical Engineering. 2019 Jun 4;21:417-442, Voigt JU, Cvijic M (2019) 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 12(9):1849-1863). В целом, для всех тонкостенных и (почти) вращательно симметричных конфигураций, напряжение (σ_f) в волокне меняется пропорционально модулю объемной упругости $1/V \cdot dp/dV \sim \sigma_f$, и поэтому — после интегрирования — отношение давления (p) в камере и напряжения (σ_f) в волокне выражается как:

$$\frac{p}{\sigma_f} = \frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_w}{V} \right). \quad (20)$$

Указанное соотношение давление-объем в сердечной камере, выраженное (19) или (20), завершает структуру модели центральной полости и, таким образом, завершает модель, которая обеспечивает преобразование дистальное-проксимальное.

Понятие напряжения и деформации в миокардиального волокна (MF) намного сложнее по сравнению с понятием переменной эластичности (E). Причина состоит в том, что оно охватывает деформацию и напряжение в миокардиальном мышечном волокне. Это понятие обеспечивает более детальное описание, которое в некоторых случаях дает более точные результаты.

[0058] На фиг.1 показан вариант выполнения способа согласно настоящему изобретению. Этот вариант выполнения настоящего изобретения будет использован для подробного описания изобретения. Способ в этом варианте выполнения настоящего изобретения включает пять шагов: 1) сбор специфических для пациента демографических и медицинских данных, 2) измерение систолического давления пациента, диастолического давления пациента, и частоты сердечных сокращений пациента выбранным неинвазивным способом, 3) запись одного блока формы волны дистального давления в выбранном временном окне, 4) выполнение параметрической идентификации модели с сосредоточенными параметрами, включая итерационную обработку моделей до достижения сходимости, и, наконец, 5) определение центрального (проксимального) давления и проксимального потока с использованием усовершенствованных моделей. В еще одном не проиллюстрированном на фиг.1 варианте выполнения настоящего

изобретения указанные величины давлений и частоты сердечных сокращений принимают с использованием измеренной формы волны дистального давления. Выбирают произвольное временное окно так, чтобы способ включал по меньшей мере один полный сердечный цикл. Однако в крайних случаях патологически медленной частоты дыхания (брадикардия) может использоваться половина длины дыхательного цикла. Специалисту очевидно, что такой выбор может быть сделан с использованием R волн. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения произвольное временное окно выбирают так, чтобы способ включал два, три, четыре, пять или более полных сердечных циклов.

[0059] На первом шаге собирают демографические и общие медицинские данные о пациенте, которые важны для распространения пульсового колебания кровяного давления в теле пациента. Хотя указанные данные используются только на шаге 4), который связан с параметрической идентификацией модели, указанные данные сильно влияют на эффективность способа. Эффективность может быть измерена по времени, необходимому для получения результатов способа. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения собирают данные, относящиеся к полу, возрасту, весу и росту (следуя Smulyan H et al. (1998) Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 31(5):1103-9, Christofaro DGD et al. (2017) Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 108(5):405-410, Evans JM et al. (2017) Body Size Predicts Cardiac and Vascular Resistance Effects on Men's and Women's Blood Pressure. *Front Physiol*. 9;8:561, Gallo C et al. (2021) Testing a Patient-Specific In-Silico Model to Noninvasively Estimate Central Blood Pressure. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 12(2):144-157). Методы медикаментозного лечения также могут влиять на распространение пульсовой волны в теле пациента. В частности, такое влияние может наблюдаться у пациентов, принимающих медикаменты из группы бета-адренергических блокирующих агентов (BBLOCK= beta-adrenergic blocking agents, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE=angiotensin-converting-enzyme inhibitor) и/или антиаритмический агент (AARR= antiarrhythmic agent) (см. Harris WS, Schoenfeld CD, Weissler AM (1967) Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man. *Journal of Clinical Investigation*. 46(11):1704-14, Morgan TO et al. (1974) A comparison of beta adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Postgraduate Medical Journal*. 50(583):253-259, Nyberg G (1976) Effect of beta-adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. *Drugs*. 11 SUPPL 1:185-95, Fitzpatrick MA, Julius S (1985) Hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in essential

hypertension: a review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 7 Suppl 1:S35-9, Ting CT et al (1993) Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 22(6):839-46, Jobs Aet al. (2019) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hemodynamic congestion: a meta-analysis of early studies. *Clinical Research in Cardiology*. 108(11):1240-1248, Block PJ, Winkle RA (1983) Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. *American Journal of Cardiology*. 52(6):14C-23C, Weiner B (1991) Hemodynamic effects of antidysrhythmic drugs. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 5(4):39-48). В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения методы медикаментозного лечения включены в способ; в других вариантах выполнения настоящего изобретения методы медикаментозного лечения включают упомянутые выше препараты. Другие препараты также могут влиять на распространение пульсовой волны в теле пациента, и в результате другие варианты выполнения настоящего изобретения включают другие методы медикаментозного лечения. Следует отметить, что методы медикаментозного лечения включают также различные режимы дозирования, а также дополнительные медицинские эффекты методов медикаментозного лечения. Каждый из вышеуказанных факторов может использоваться индивидуально или объединяться любым способом для получения лучших начальных значения (иницирование) для процесса идентификации модели в случае конкретного пациента. Лучшие начальные значения непосредственно влияют на эффективность способа согласно изобретению. Предполагается, что в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения собраны лишь специфичные для пациента данные, например, пол, возраст или выбранные лекарства.

[0060] На втором шаге в одном варианте выполнения настоящего изобретения, систолическое кровяное давление (SYS), диастолическое кровяное давление (DIA) и частота сердечных сокращений (HR) берутся на основе измерений формы волны дистального давления, выполненных в произвольных единицах (AU). Специалисту очевидно, как взять величины SYS, DIA и HR из измеренной формы волны дистального давления. Основная мотивация для этого подхода заключается в получении данных, которые а) поступают из источника, который независим от получения формы волны дистального давления и б) позволяют осуществить калибровку модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости. Это важно, потому что обычно предполагается, что измерения формы волны дистального давления дает информацию только о морфологии формы волны. В этом случае допускается, что результат неинвазивного измерения формы волны дистального давления выражен в произвольных единицах и не обязательно в единицах давления. Таким образом в одном варианте выполнения настоящего изобретения

неинвазивные измерения форм волны дистального давления выполнены с использованием произвольных единиц (AU). Некоторые устройства, которые используются для записи формы волны дистального давления, могут независимо измерять параметры SYS, DIA и HR — например, если они оборудованы плечевой манжетой, тогда результат таких измерений будет использован в качестве источника данных, указанных выше. Поэтому предполагается, что в других вариантах выполнения настоящего изобретения на втором шаге неинвазивные измерения форм волны дистального давления выполнены в единицах давления, и нет необходимости в каких-либо предположениях относительно величин SYS, DIA и HR, поскольку SYS, DIA и HR измеряется независимо тем же или другим устройством. В этих вариантах выполнения настоящего изобретения измерения, включая форму волны дистального давления, могут использоваться непосредственно в калибровке модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения может быть калибрована вся двойная система или калибрована только одна из моделей, входящих в двойную систему. В одном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения модель дистальное-проксимальное с сосредоточенными параметрами калибрована с использованием, например, результатов измерений на лучевой артерии, аорте и с использованием демографических и общих медицинских данных для пациента.

[0061] На третьем шаге производят неинвазивную непрерывную запись формы волны дистального давления. Большинство устройств, предлагающих возможности неинвазивного измерения и масштабирования формы волны дистального давления к величинам, выраженным в единицах давления (обычно выражаемых в миллиметрах ртутного столба, обозначенных здесь как mmHg или мм рт. ст.), но это в изобретении не обязательно. Измеренное дистальное давление может быть выражено в произвольных единицах (обозначенный здесь как AU), потому что критической является морфология самого сигнала. С учетом ограничений и предпочтений клинической практики при непрерывном неинвазивном измерении кровяного давления (CNBP= continuous non-invasive blood pressure), в предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения измерения дистального давления выполнены на лучевой артерии. Предпочтительная методология измерений включает фотоплетизмографию с использованием пальцевой манжеты и/или аппланационную тонометрию. Запись и анализ дистального давления могут быть выполнены в окне сигнальных блоков, охватывающем заранее заданное количество полных циклов, соответствующих систолически-диастолической работе сердца. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения анализируют окно

шириной, соответствующей длине дыхательного цикла (см. Rodríguez-Molinero A (2013) Normal respiratory rate and peripheral blood oxygen saturation in the elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61(12):2238-2240, Park C, Lee B (2014) Real-time estimation of respiratory rate from a photoplethysmogram using an adaptive lattice notch filter. *Biomedical Engineering Online*. 17;13:170, Scholkmann F, Wolf U (2019) The Pulse-Respiration Quotient: A Powerful but Untapped Parameter for Modern Studies About Human Physiology and Pathophysiology. *Front Physiol*. 9;10:371). В других вариантах выполнения настоящего изобретения, которые включают крайние случаи патологически медленной частоты дыхания (брадипноэ), используется половина длины дыхательного цикла.

[0062] На четвертом шаге выполняют процесс параметрической идентификации модели. Структура субъекта модели для параметрической идентификации определяется двумя отдельными системами, которая включает две различные модели: модель с сосредоточенными параметрами центральной полости системы кровообращения и модель с сосредоточенными параметрами преобразования дистальное-проксимальное. Весь процесс параметрической идентификации модели на этом шаге выполняют в три подшага. Первый: вычисляют проксимальное давление и расход потока с использованием модели с сосредоточенными параметрами с обратной связью для центральной полости системы кровообращения. Следует подчеркнуть, что в основном и предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения для самых подробных и точных результатов центральная полость модели кровообращения содержит большой круг кровообращения и малый круг кровообращения (т.е. левые и правые сердечные циклы). Однако центральная полость системы кровообращения может быть ограничена только большим кругом кровообращения без значительной потери точности прогноза. Величины начальных эмпирических параметров, описанных раньше, представлены с использованием демографических и общих медицинских данных о пациенте, собранных на первом шаге способа. Для повышения точности их вычисляют по указанным демографическим и общим медицинским данным для пациента и, в случае необходимости, с использованием литературных ссылок. Далее, определяют приближения дистальное-проксимальное для давления согласно модели с сосредоточенными параметрами дистальное-проксимальное. Так как обе модели, которые формируют двойную систему, проанализированы совместно, то функция ошибок определяется уравнением, приведенном ниже (где β — предполагаемый набор параметров модели):

$$\left\| p_0 - \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i - p_n \right\| = \ell(\beta) \leq \varepsilon(\beta) . \quad (21)$$

На третьем подшаге процесса вычисляют вектор ошибок согласно уравнению (21), чтобы модифицировать величины параметров модели на следующем шаге и выполнить другую итерацию, которая стремится минимизировать функцию ошибок. Литература по этому предмету дает большое количество полезных способов для быстрого и эффективного решения такой задачи (например, Walter E (1997) *Identification of Parametric Models: from Experimental Data*. Springer, Bock HG (2013) *Model Based Parameter Estimation*. Springer, Khoo M (2018) *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation* John Wiley & Sons Bittanti S (2019) *Model Identification and Data Analysis*. John Wiley & Sons).

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения обеспечение эмпирических параметров, описанных выше, сформулировано как задача оптимизации, которая может быть основана на способах минимизации (см. Villaverde AF et al. (2019) *Benchmarking optimization methods for parameter estimation in large kinetic models*. *Bioinformatics*. 35(5):830-838, Kreutz C (2019) *Guidelines for benchmarking of optimization-based approaches for fitting mathematical models*. *Genome Biol*.20(1):281, Schmiester L (2020) *Efficient parameterization of large-scale dynamic models based on relative measurements*. *Bioinformatics*. 36(2):594-602). Поэтому функция ошибок (21) используется в качестве функции потерь в алгоритме оптимизации. Этот подход к обеспечению эмпирических параметров намного более гибок, чем известные классические подходы параметрической идентификации. Поэтому в предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, структура способа включает алгоритм локального поиска (минимизации) на основе математической структуры двойной системы. Его задача состоит в том, чтобы непосредственно управлять процессом выбора эмпирических значений параметров на четвертом шаге способа и постепенно улучшать качество прогноза центрального артериального давления. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения могут использоваться три алгоритма локального поиска (минимизации) в качестве альтернатив или в любой комбинации. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения может использоваться относительно стабильный и умеренно сложный способ Нелдер—Мида (см. Nelder J, Mead R (1965) *A simplex method for function minimization*. *Computer Journal*, 7 (4): 308–313, Gao F, Han L (2010) *Implementing the Nelder-Mead simplex algorithm with adaptive parameters*. *Computational Optimization and Applications*, 51:1, 259-277). Способ не требует вычисления производных и использует только величины

целевой функции как n -мерный симплекс, который затем геометрически преобразуют. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения алгоритм локального поиска (минимизации) использует один из способов программирования метода наименьших квадратов (см. Kraft D (1988) A software package for sequential quadratic programming. DFVLR, Braunschweig, Köln) and/or Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (see Zhu C, Byrd RH, Nocedal J (1997). Algorithm 778. L-BFGSB: Fortran routines for large scale bound constrained optimization. ACM Transactions on Mathematical Software, 23(4), 550-560). В каждом из этих способов ищется пространство, определяющее направление \vec{p} на основе решений уравнения ньютоновского типа: $\nabla^2 f(x) \cdot \vec{p} = -\nabla f(x)$.

Что касается общего принципа, система дифференциальных уравнений, формирующая модель циркуляции, создает нелинейный самовозбуждающийся осциллятор с большой чувствительностью к начальным условиям. Поиск частного или предпочтительного решения в таких обстоятельствах чреват значительным риском неудачи. Намного более безопасная стратегия, несмотря на то, что она менее эффективна в вычислительном отношении, состоит в том, чтобы выполнить начальную идентификацию некоторого набора решений. Только после этого можно искать решение, которое лежит в локальном минимуме. Следовательно, в другом варианте выполнения настоящего изобретения локальный поиск дополняют общим поиском, например, в форме Адаптивного программирования памяти для общей оптимизации (AMPGO= Adaptive Memory Programming for Global Optimization) и/или Глобальной оптимизации симплицальной гомологии (SHGO= Simplicial Homology Global Optimization). В варианте выполнения настоящего изобретения, включающем AMPGO, на каждом шаге данную проблему решают локально любым из ранее упомянутых способов (то есть: последовательным программированием метода наименьших квадратов по Нелдеру-Миду или L-BFGSB). Однако локальный результат непосредственно на следующем шаге не используется, но подвергается фазе туннелирования (см. Lasdon L et al. (2010) Adaptive memory programming for constrained global optimization. Computers & Operations Research, 37(8):1500-1509). AMPGO чрезвычайно эффективен и очень надежен. Его значительный недостаток заключается в большом объеме вычислений и, следовательно, в высоких требованиях к вычислительной мощности. Для AMPGO типичная платформа аппаратных средств не может обеспечить соответствующую мощность и, таким образом, может создавать ограничения. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения основным алгоритмом является SHGO (см. Endres S (2017) A simplicial homology algorithm for Lipschitz optimization. Department of Chemical Engineering, University of Pretoria, Pretoria).

В этом варианте выполнения настоящего изобретения строится покрытие элементами цепи для гиперповерхности целевой функции, и локальные задачи решают с использованием последовательного симплицеального комплекса (см. Mirotu K (2008) Topological structure of finite element models of continuum mechanics. Bulletin of the Military University of Technology, LVII:2, 91-102)).

Независимо от используемого подхода, величины эмпирических параметров двойной системы могут быть итерационно уточнены относительно постоянных или измененных величин центрального артериального давления и/или расхода проксимального потока, пока не будет достигнута сходимость. У термина «итерационное уточнение» имеется установленное значение, и специалисту очевидно, что за ним скрывается. То же относится к термину «сходимость». В одном варианте выполнения настоящего изобретения сходимость может быть осуществлена как ограничение вариаций величин всех или только выбранных эмпирических параметров. В других вариантах выполнения настоящего изобретения сходимость может быть определена с точки зрения ошибок, например, средней абсолютной ошибки. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения сходимость может быть определена как ограничение изменения величин центрального артериального давления и/или расхода проксимального потока, или любого их параметрического представления. Для определения, достигнута ли сходимость, могут использоваться различные методы числового и статистического анализа, известные специалистам.

[0063] Наконец, пятый шаг используется, для вычисления величины центрального артериального давления и расхода проксимального потока на основе результатов шага параметрической идентификации. Для снятия сомнений результаты шага параметрической идентификации включают двойную систему с эмпирическими параметрами, точно настроенными для специфического пациента. Расчетные величины в способе могут быть получены любым подходящим способом и в любой форме. Знание об указанном проксимальном (центральном) артериальном давлении и указанного проксимального расхода потока в данном временном окне допускает реконструкцию морфологии формы волны центрального артериального давления. Это полезно при диагностировании и обработке повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

[0064] Различные варианты выполнения способа согласно настоящему изобретению были подробно оценены. Ниже приводятся результаты проверки варианта выполнения настоящего изобретения, осуществляющего модель на фиг.4(с) с $X=E$. Способ изобретения был проверен на основе медицинского эксперимента в многосторонних

нерандомизированных клинических исследований. Демографические и медицинские данные для пациентов, а также результаты измерений сведены ниже в Таблице 1 (измеренные значения выражены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение).

Таблица 1. Базовые характеристики населения, подвергнутого клиническим экспериментам

Параметр	Женщины	Мужчины	Все случаи
Количество случаев	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55 (100%)
Миокардиальная ишемия	8 (26,7%)	17 (68,0%)	25 (45,5%)
Возраст [лет]	68.57 \pm 8.49	67.12 \pm 8.96	67.91 \pm 8.65
Рост [см]	161.53 \pm 5.67	174.24 \pm 7.52	167.31 \pm 9.12
Вес [кг]	72.00 \pm 11.33	88.52 \pm 14.09	79.51 \pm 15.03
HR [1/минут]	68.30 \pm 5.06	68.72 \pm 6.02	68.49 \pm 5.47
SYS [мм рт. ст.]	131.83 \pm 11.03	136.72 \pm 13.46	134.05 \pm 12.32
DIA [мм рт. ст.]	79.47 \pm 9.93	82.56 \pm 8.09	80.87 \pm 9.19
HCT [мл/100 мл]	40.43 \pm 3.12	42.20 \pm 4.45	41.24 \pm 3.85
RBC [10^3 /мкл]	4.41 \pm 0.42	4.58 \pm 0.60	4.49 \pm 0.51
HGB [г/дл]	13.49 \pm 1.10	14.24 \pm 1.69	13.83 \pm 1.44
PLT [10^3 /мкл]	241.17 \pm 59.69	201.56 \pm 50.95	223.16 \pm 58.85
BBLOCK	21 (70,0%)	17 (68,0%)	38 (69,1%)
ACE	7 (23,3%)	12 (48%)	19 (34,5%)
AARR	22 (73,3%)	17 (68%)	39 (70,9%)

HR — частота сердечных сокращений, SYS и DIA — систолическое и диастолическое давление, HCT — гематокрит, RBC, HGB, PLT — количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в крови, BBLOCK — бета-адренергический блокирующий агент, ACE — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, AARR — антиаритмический агент

Обычно в этом исследовании у всех допущенных пациентов имелись клинические признаки заболевания коронарной артерии. Каждое непрерывное неинвазивное измерение

кровенного давления пациента (CNBP= non-invasive blood pressure measurements) выполнялись на лучевой артерии с темпом выборки 100 Гц. Кроме того, независимое неинвазивное измерение выполнялось на плечевой артерии с использованием осциллометрического способа

[0065] Так как пациенты перенесли инвазивную диагностику, результаты внутриаортальных измерений давления с использованием катетера использовались в качестве референсных данных. Сигнал давления, полученный с использованием инвазивных измерений, выбирался с частотой 200 Гц. В качестве примера на фиг.5 показаны полные записи давления для двух пациентов (обозначенные как СЛУЧАЙ А и СЛУЧАЙ В) с неинвазивной (сделанной с использованием метода фотоплетизмографии и пальцевой манжеты) в верхней части и инвазивной (сделанной использованием внутриартериального катетера) записи в нижней части.

[0066] Как показывают записи, имеющие отношение к СЛУЧАЮ В, имеются очевидные симптомы аритмии сердца (обратите внимание на нарушения в сердцебиении и дизритмию). Согласно клинической индивидуальной регистрационной карте (CRF= case report form), пациент принимал ААРР (антиаритмические) препараты.

[0067] На фиг.6 показаны результаты реконструкции центрального артериального давления относительно референсных данных для этих двух случаев, представленных на фиг.5. Хотя результат реконструкции полностью удовлетворительный для обоих случаев, отрицательный эффект аритмии в СЛУЧАЕ В виден явно.

[0068] Реконструкция центрального артериального давления может быть выполнена с использованием локальных или общих алгоритмов минимизации, или комбинации обоих типов алгоритмов минимизации.

[0069] Предпочтительный вариант выполнения способа реконструкции центрального артериального давления основан на локальном алгоритме минимизации включая, например, Nelder-Mead, SLAQP и/или L-BFGSB. На фиг.7 видна сходимость процесса минимизации, достигнутая с использованием метода Nelder-Mead, SLAQP или L-BFGSB (пациент с аритмией, СЛУЧАЙ В). Очевидно, что каждый локальный алгоритм минимизации успешно выполнил задачу реконструкции. Ошибка, измеренная как усредненная абсолютная ошибка (MAE= mean absolute error), составляла соответственно: 0,1196667, 0,1203333 и 0,1203333. Аналогично, вычисление среднеквадратичной ошибки (RMSE= root-mean-square error) дало: 0,1401587, 0,1407667 и 0,1408015. Однако природа сходимости сильно отличалась. В случае алгоритма Nelder-Mead итерационный процесс сходился довольно устойчиво, но очень медленно. Напротив, SLAQP и L-BFGSB сходились

намного быстрее, несмотря на то, что потребовались дополнительные усилия, чтобы подавить числовые осцилляции и достигнуть сходимости.

[0070] Альтернативно или дополнительно, можно использовать один или несколько общих алгоритмов минимизации. Нижняя часть на фиг.7 показывает результаты сходимости с использованием двух общих алгоритмов AMPGO и SHGO. Заключительная сводка результатов, полученных способом согласно настоящему изобретению с использованием общих алгоритмов, показана на фиг.8. На чертеже резюмированы величины систолического и диастолического давлений (левые и правые стороны чертежа соответственно), полученные из инвазивных измерений и из вычислений, осуществляющих способ согласно настоящему изобретению. Верхняя часть чертежа содержит графики корреляции, а нижняя часть — график Бланда-Альтмана (Bland-Altman) (график усредненных разностей Тьюки (Tukey)) для всех случаев, имевших место в клинических испытаниях, представленных в окне, включающем пять циклов. Больше чем 250 случаев валидации, представленных на фиг.8, ясно показывают очень хорошее согласие между результатами, полученными инвазивно, и результатами, полученными с использованием способа согласно изобретению. Следует отметить, что в способе можно использовать другие один или несколько общих алгоритмов минимизации совместно с алгоритмами AMPGO и/или SHGO или альтернативно им.

[0071] В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения используются различные комбинации локальных и общих алгоритмов минимизации для получения, например, систолического и диастолического давления. Указанные различные комбинации используются для удовлетворения специфических потребностей реализации. В указанных вариантах выполнения настоящего изобретения один или несколько локальных алгоритмов минимизации (например, Nelder-Mead, SLAQP и/или L-BFGSB) могут использоваться до, после и/или как слои с одним или несколькими общими алгоритмами минимизации (например, AMPGO и/или SHGO). В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения может использоваться только один или несколько локальных алгоритмов минимизации. Так как указанные алгоритмы менее требовательны к вычислениям, они могут давать результаты быстрее, или же варианты выполнения настоящего изобретения, включающие только указанные алгоритмы, могут быть осуществлены на портативных устройствах, которые могут иметь более низкую вычислительную мощность. В других вариантах выполнения настоящего изобретения используется портативное устройство, связанное с сервером, сформированным для выполнения всех необходимых вычислений. Указанная связь может использовать локальную сеть или Интернет.

[0072] Любой шаг вычисления или подшаг способа согласно изобретению может быть осуществлен с использованием компьютера или компьютерной программы. В некоторых специфических вариантах выполнения настоящего изобретения некоторые или все вычисления выполнены с использованием компьютерной программы, хранящейся в компьютере или в любом типе запоминающего устройства или в обоих. В другом варианте выполнения настоящего изобретения некоторые или все вычисления в рамках способа могут быть выполнены удаленно, например, с использованием облачной инфраструктуры, которая может включать использование Интернета или локальной сети.

[0073] Хотя все способы измерения и алгоритмы минимизации, описанные здесь, предназначены для определения параметров изобретения и обеспечения ощутимых результатов по сравнению с клиническими испытаниями, они ни в коем случае этим не ограничены и даны в качестве примера. Такие слова, как «включающий или «содержащий», не являются ограничивающими, и, например, когда элемент А содержит другой элемент В, элемент А может включать и другой элемент или элементы в дополнение к элементу В. Использование единственной или множественной формы не ограничивает объема изобретения, и, например, часть описания, которая указывает, что элемент А содержит элемент В, эта часть также подразумевает, что в одном элементе А содержится множество элементов В, а множество элементов А содержится в одном элементе В, а также вариант выполнения настоящего изобретения, в котором множество элементов А содержит множество элементов В. После рассмотрения содержания настоящего раскрытия специалистам будет очевидно и множество других вариантов выполнения настоящего изобретения. Поэтому объем изобретения определяется пунктами формулы изобретения с полным объемом их эквивалентов.

РЕКОНСТРУКЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТА МОРФОЛОГИИ ФОРМЫ ВОЛНЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ УДАЛЁННОГО НЕИНВАЗИВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ДАВЛЕНИЯ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к оценке параметров человеческого сердца для последующего анализа и диагностики пациента-человека. Более конкретно, изобретение относится к реконструкции морфологии сигнала артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению давления. Реконструированная морфология сигнала может использоваться при диагностике и лечении повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

Предпосылки создания изобретения

[0002] В каждом сердечном цикле человеческое сердце перекачивает приблизительно 100 миллилитров крови в систему циркуляции крови. Существенная часть ударного объема сердца сохраняется в упругих артериях, чтобы обеспечивать подачу в целевые области и органы во время фазы расслабления сердца. Это явление создает своего рода тонкое и динамическое равновесие, нарушение которого вызывает многие серьезные патологии, включая постоянное повышение кровяного давления. Повышение кровяного давления имеет некоторую связь с артериальной гипертензией. Существует много определений артериальной гипертензии, которые можно найти в литературе. Одно из них, сформулированное Центрами по контролю и профилактике заболеваний, определяет артериальную гипертензию как систолическое кровяное давление, превышающее или равное 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление, превышающее или равное 80 мм рт. ст., или состояние, при котором пациент в настоящее время принимает меры, чтобы снизить высокое кровяное давление (см. Osthega Y (2020). Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS data brief, (364), 1–8.). Согласно директивам Всемирной организации здравоохранения (WHO), артериальная гипертензия — или повышенное кровяное давление — является серьезным заболеванием, которое значительно увеличивает риск болезни сердца, мозга и/или почек, а также других болезней. Артериальная гипертензия может быть диагностирована с использованием определенных систолического и диастолического уровней кровяного давления или выявлена с помощью противогипертензивных лекарств (см. World Health Organization (2021) Guideline for the

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

pharmacological treatment of hypertension in adults). Еще одно определение можно найдено в отчете Американского колледжа кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology/American Heart Association). В нем разделяются две стадии гипертензии: первая стадия, которую идентифицируют, когда систолическое давление находится в пределах диапазона 130-139 мм рт. ст. или диастолическое давление находится в пределах диапазона 80-89 мм рт. ст., и вторая стадия, когда систолическое давление равно или превышает 140 мм рт. ст. или диастолическое давление равно или превышает 90 мм рт. ст. (см. Whelton PK (2018) 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71:e13–e115). Аналогичное объяснение представлено Европейским гипертоническим обществом (European Society of Hypertension): артериальная гипертензия определяется как измеренное в кабинете систолическое кровяное давления выше 140 мм рт. ст. и/или диастолическое давление, равное или превышающее 90 мм рт. ст. Та же классификация используется для людей молодого, среднего и старшего возраста. Однако определенные процентиля кровяного давления используются для детей и подростков, для которых данные по интервенционистским испытаниям не доступны (см. Williams B (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104).

[0003] Распространение артериальной гипертензии связано с генетическим (например, полигенным влиянием) и экологическим факторами (например, диетой, физической активностью, потреблением натрия и калия и/или потреблением алкоголя). Частые причины вторичной артериальной гипертензии: почечная паренхиматозная болезнь, вазоренальная болезнь, первичный альдостеронизм, синдром обструктивного апноэ во сне и потребление наркотиков или алкоголя (см. Whelton PK (2018), цитированную выше).

[0004] Артериальная гипертензия может привести к левожелудочковой гипертрофии и заболеванию коронарной артерии (CAD). Левожелудочковая гипертрофия вызвана перегрузкой давления, которая приводит к увеличению мышечной массы и толщине стенок без увеличения объема желудочка. В результате диастолическая функция снижается, релаксация желудочка замедляется и заполнение задерживается. Левожелудочковая гипертрофия может вызвать внезапную смерть, поскольку является независимым фактором риска при сердечно-сосудистом заболевании (см. Aronow WS (2017) *Hypertension and left*

ventricular hypertrophy. *Annals of Translational Medicine*, 5(15), 310). Не существует пороговой величины кровяного давления, с которой начинают происходить осложнения. Эффекты артериальной гипертензии определяются серьезностью условий. Повышенное кровяное давление связано с повышением заболеваемости в целом диапазоне давлений крови. Хроническая артериальная гипертензия ускоряет заболевание коронарной артерии, приводит к миокардиальной ишемии и инфаркту миокарда и является важным фактором риска смерти от САД. Хроническая перегрузка давления приводит к сердечной недостаточности, она начинается как диастолическая дисфункция и прогрессирует в явную систолическую недостаточность с кардиальной перегрузкой. Серьезное следствие артериальной гипертензии — удар, который может последовать вследствие тромбоза, тромбоэмболии или внутримозгового кровотечения. Медленно прогрессирующим последствием артериальной гипертензии является почечное заболевание, которое первоначально проявляется в очевидном накоплении за эти годы микроколичества альбумина (согласно Foëx P (2004) Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 4(3), 71-75).

[0005] Кажется, что артериальная гипертензия связана также с общими несердечно-сосудистыми заболеваниями, включая деменцию, рак, остеопороз и болезни полости рта (см. Kokubo Y (2015) Higher blood pressure as a risk factor for diseases other than stroke and ischemic heart disease. *Hypertension*, 66(2), 254–259). Она увеличивает риск фибрилляции предсердий (тип хронической аритмии, см. Benjamin EJ (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study. JAMA*, 271(11), 840–844), она ответственна за снижение скорости клубочковой фильтрации и за развитие хронической болезни почек (см. Buckalew VM (1996) Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 28(6), 811–821). Артериальная гипертензия может привести к изменениям в кровотоке, целостности гематоэнцефалического барьера, или к изменениям мозга при деменции (см. Moretti R (2008) Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vascular health and risk management*, 4(2), 395–402). Связь деменции и высоким кровяным давлением у пожилых людей спорна. Некоторые исследования описывают ассоциацию между деменцией и артериальной гипертензией (см. Gorelick PB (2011) *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.*

Stroke, 42(9), 2672–2713), тогда как другие связывают деменцию с гипотензией (см. Novak V (2010) The relationship between blood pressure and cognitive function. Nature reviews. Cardiology, 7(12), 686–698). Повышение кровяного давления приводит к повышению риска заболеванию раком и смертности (см. Stocks T (2012) Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension, 59(4), 802–810). Однако необходимы дополнительные исследования из-за возможного наложения артериальной гипертензии и других метаболических и канцерогенных факторов. Было замечено, что здоровый образ жизни снижает риск как артериальной гипертензии, так и рака ((Kokubo Y (2015), цитированная выше).

[0006] Между 2017 и 2018 годами у 45% (величина вычислена как среднее значение для 51,0% мужчин и 39,7% женщин) взрослых американцев наблюдалась артериальная гипертензия. Распространенность увеличивается с возрастом: среди взрослых в возрасте 60 выше — у 75% (мужчин 75,2% и женщин 73,9%) была диагностирована артериальная гипертензия. Болезнь появлялась наиболее часто в группе неиспаноговорящих темнокожих мужчин и женщин (см. Ostchega Y (2020), цитированную выше).

Согласно WHO, у 1,28 миллиардов взрослых (в возрасте 30-79 лет) во всем мире имеется артериальная гипертензия, при этом 2/3 людей живет странах с низким и средним доходом. У сорока двух процентов взрослых болезнь диагностирована и проводится лечение, однако 46% взрослых не знают о своей болезни. Только приблизительно у 1 из 5 артериальная гипертензия находится под контролем (согласно World Health Organization (25 August 2021) Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>).

[0007] Измерения систолического и диастолического кровяного давления являются наиболее распространенные измерениями кровяного давления, используемыми в научных изысканиях и клинической практике. Они считаются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и их можно оценить непосредственно (см. Muntner P (2019) Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension, 73(5), e35–e66).

[0008] В дополнение к величинам систолического и диастолического кровяного давления при диагностировании сердечно-сосудистых патологий также важна форма контура сигнала давления. Пониженная системная артериальная податливость, которая считается лучшим индикатором пониженной пульсирующей артериальной функции, может быть обнаружена путем анализа контура формы волны (согласно McVeigh GE (1999) Age-

related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*, 33(6), 1392–1398).

[0009] Анализ контура цифрового импульса объема обеспечивает простую, неинвазивную и воспроизводимую меру жесткости большой артерии (см. Millasseau SC (2002) Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science*, 103(4), 371–377). Индексы артериальной жесткости, которую можно измерена с использованием анализа формы сигнала, следующие: скорость пульсовой волны (которая представляет собой скоростью распространения импульса вдоль артерии), индекс аугментации (который равен разности между вторым и первым систолическими пиками, деленной на пульсовое давление), емкостная податливость (которая представляет собой отношение изменение давления к изменению объема во время экспоненциальной фазы падения диастолического давления) и колебательная податливость (которая представляет собой отношение изменения осциллирующего давления к осциллирующему изменению объема во время фазы экспоненциального падения диастолического давления) (см. Mackenzie IS (2002) Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 95(2), 67–74).

[0010] Аналогично, функциональное состояние сердца как важный определяющий фактор доставки кислорода также может быть оценено с использованием непрерывного анализа пульсовой волны (см. Saugel B (2021) Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 126(1), 67–76). Анализ импульсного контура представляет собой адекватный способ мониторинга кардиального индекса после операции на пациентах-детях с врожденным пороком сердца. Имеет место сильная корреляция между кардиальными индексами, вычисленными с использованием термодилуционного метода и анализа контура ($r^2=0.86$) (см. Fakler U (2007) Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), 224–228). Анализ формы артериальной волны позволяет вычислить такие производные параметры как ударный объем, функциональное состояние сердца, сосудистое сопротивление, изменение ударного объема и изменение пульсового давления (см. Esper SA (2014) Arterial waveform analysis. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 28(4), 363–380). Другими параметрами, которые можно извлечены из формы сигнала давления, является MPA и MNA (максимальные положительная и отрицательная амплитуды соответственно). MPA и MNA, при измерении их на

указательных пальцах обеих рук с использованием фотоплетизмографии, являются важными параметрами для экранирования на ранней стадии стеноза мозговой артерии (см. Kang HG (2018) Identification of Cerebral Artery Stenosis Using Bilateral Photoplethysmography. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018, 3253519).

[0011] Риск коронарной и периферической артериальных, кардиопульмональных, цереброваскулярных болезней, а также почечных заболеваний можно оценить с помощью мощного независимого фактора риска — кровяного давления. Точное измерение является критичным для классификации, оценки связанного с кровяным давлением риска и для планирования лечения (см. Pickering TG (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 45:142–161). Свидетельства связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и кровяным давлением представлены во многих эпидемиологических исследованиях. Согласно оценкам, люди со артериальной гипертензией кровяного давления в ~15% подвержены смерти, вызванной ишемической болезнью сердца (см. Miura K (2001) Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Archives of Internal Medicine*, 161(12), 1501–1508). Вариабельность кровяного давления — скорее принцип, а не исключение.

[0012] В течение почти 100 лет основным способом измерения кровяного давления был аускультативный способ. Несмотря на ограниченную точность, способ Короткова использовался без любого существенного улучшения. Однако этот способ заменяется новыми способами, которые более подходят для автоматических измерений.

Золотым стандартом для клинических измерений традиционно был ртутный сфигмоманометр. Его применение не сильно изменилось за последние 50 лет, за исключением того, что новые способы лучше защищены от разлива ртути в случае падения. Анероидные сфигмоманометры используют механическую систему металлических мехов и рычагов. Недостатком этой системы является потеря стабильности и необходимость в регулярной калибровке. Точность анероидных сфигмоманометров ниже, чем ртутного сфигмоманометра, и значительно различается у разных производителей. Гибридные сфигмоманометры — это устройства, объединяющие свойства как аускультативных, так и электронных устройств. Ртутный столбик заменен электронным манометром, как это

сделано в осциллометрах. Гибридные устройства потенциально смогут заменить устройства со ртутью, когда электронные устройства станут более точными (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

Следующий способ измерения кровяного давления — осциллометрический метод, который впервые был представлен в 1876 году Marey (см. Marey EJ (1876) *Physiologie expérimentale: Travaux du Laboratoire de M. Marey*). Дальнейшие наблюдения в связи с этим способом показали, что точка максимальных осцилляций при измерении с использованием манжеты соответствует среднему внутриартериальному давлению, зарегистрированному во время постепенного падения (см. Mauck G (1980) *The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure--Part II. Journal of Biomechanical Engineering*, 102(1), 28–33).

[0013] Осцилляции начинаются выше систолического давления и продолжаются ниже диастолического. В результате систолическое и диастолическое давления можно оценить косвенно с использованием алгоритма на основе эмпирических данных. Преимущества способа состоят в том, что размещение манжеты не существенно — нет никакой необходимости размещать датчик над плечевой артерией, способ менее чувствителен к внешним шумам, а манжета является съемной (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

[0014] Ограничение осциллометрического способа происходит из-за того, что осцилляции зависят не только от кровяного давления, но также и от нескольких других факторов, среди которых наиболее важный фактор — жесткость артерии. У пожилых людей с жесткими артериями может произойти недооценка величины среднего артериального давления. Кроме того, алгоритмы, измеряющие диастолическое и систолическое давления, не публикуются изготовителями, и это приводит к значительным различиям в измерениях при использовании устройств от различных изготовителей (см. Amoore JN (2000) *Can simulators evaluate systematic differences between oscillometric non-invasive blood-pressure monitors? Blood pressure monitoring*, 5(2), 81–89). Осциллометрические устройства демонстрируют достаточно хорошее согласие с внутриартериальным способом и измерением способом Короткова. Они также дешевле в сравнении устройствами, используемыми во внутриартериальном способе и способе Короткова, и это делает их подходящими для применения как в амбулаторном, так и в домашнем мониторинге (см. Pickering TG (2005), цитированную выше).

[0015] Другой способ — это способ пальчиковой манжеты, в котором используется принцип «разгруженной артериальной стенки». Артериальную пульсацию обнаруживает в пальце фотоплетизмограф под манжетой для измерения давления. Манжету наполняют до такого же давления, какое имеет место в артерии и далее, пока не наступит коллапс стенок, и трансмуральное давление близко к нулю. Вывод фотоплетизмографа используется в системе сервомеханизма, которая управляет давлением в манжете (см. Muntner P (2019), цитированная выше). Это решение было представлено Peñáz. В дополнение к артериям пальцев измерения возможны также на других артериях, которые могут быть легко просвечены (доступны с поверхности, лежат в мягких тканях на фоне, например, кости). Типичные примеры — предплечье или височная область (Peñáz J (1988) Automatic noninvasive blood pressure monitor. U.S. Patent no. 4,869,261). В целом осциллометрические измерения с использованием манжет дают информацию только о величинах систолического и диастолического давлений.

[0016] Последняя группа — способы, в которых используется тонометрия. Принцип этих способов основан на сжатии или наложении шины на артерию напротив кости, чтобы результирующая пульсация была пропорциональна внутриартериальному давлению. Способ может использоваться для измерения сигнала давления в запястье, где лучевая артерия находится над лучевой костью. Измеренный сигнал чувствителен к положению, таким образом, датчик должен быть расположен непосредственно по центру артерии. Способ не подходит для использования в обычной клинической практике из-за потребности в калибровке для каждого пациента. В аппланационной тонометрии форма волны давления регистрируется над лучевой артерией единственным датчиком, удерживаемом вручную. Плечевая артерия используется для мониторинга систолического и диастолического давлений (см. Пикеринг TG (2005), цитированная выше).

[0017] Во время начального назначения кровяное давление следует измерять на каждой руке, чтобы выбрать руку с более высокой величиной кровяного давления. При последующих назначениях кровяное давление нужно измерять с использованием руки, выбранной во время начального назначения (см. Williams B (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104). Однако нет никакой четкой структуры в различиях между двумя руками, но было замечено, что различия приблизительно 10 мм. рт. ст. имели место у 20% субъектов (согласно Lane D (2002) Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *Journal of Hypertension*, 20(6), 1089–1095). Рекомендуется использовать манжету с длиной камеры,

которая составляет 80%, и шириной, которая составляет по меньшей мере 40% окружности руки. Первоначально манжета должна быть наполнена по меньшей мере до 30 мм рт. ст. выше точки исчезновения лучевого импульса. Скорость дефляции должна составлять 2–3 мм рт. ст. в секунду (см. Пикеринг TG (2005), процитированная выше). Измерение обычно делают сидя или лежа на спине, и эта альтернатива дает различные результаты. В сидячем положении измеренное давление оказывается приблизительно на 5 мм рт. ст. выше, чем при измерении в лежачем положении (см. Netea RT (2003) Influence of body and arm position on blood pressure readings: an overview. *Journal of Hypertension*, 21(2), 237–241). Систолическое давление на 8 мм рт. ст. выше в лежачем положении, чем в вертикальном положении, когда манжета находится у правого предсердия (см. Terént A (1994) Epidemiological perspective of body position and arm level in blood pressure measurement. *Blood pressure*, 3(3), 156–163)). Диастолическое давление может быть на 6 мм рт. ст. выше, если у спины пациента нет упора (согласно Cushman, 1990). Скрещивание ног может привести к повышению систолического давления на 2-8 мм рт. ст. (Peters GL (1999) The effect of crossing legs on blood pressure: a randomized single-blind cross-over study. *Blood pressure monitoring*, 4(2), 97–101). Все эти соображения показывают неоднозначность результатов, полученных тонометрическими способами. В лучшем случае точность этих способов зависит от опыта человека, выполняющего измерения, даже если контур формы волны может быть получен с использованием аппланационной тонометрии.

[0018] Принятие во внимание всех перечисленных выше способов позволяет увидеть их ограничения. В этом случае для неинвазивного мониторинга кровяного давления (NIBP= noninvasive blood pressure) в клинических целях кажется оптимальным измерение формы волны. Устройства NIBP могут использовать пальцевую манжету с фотоплетизмографом или выполнять некий вид аппланационной тонометрии, в котором датчик не удерживается во время измерения, но помещен, например, в браслет, чтобы избежать смещения, связанного с пользователем (см. Lakhil K (2018). Noninvasive BP Monitoring in the Critically Ill: Time to Abandon the Arterial Catheter? *Chest*, 153(4), 1023–1039).

[0019] Имеются три основные стратегии получения давления центральной артерии по измерениям в лучевой, а именно: спектральное (частотное) представление сигналов и ресинтез, вариация авторегрессивной модели скользящего среднего и, наконец, модели сниженного порядка или смешанного параметра.

[0020] Спектральное представление (иногда также называемое частотным подходом определения центрального давления по лучевому) было непосредственно выведено на

основе теории анализа и обработки сигналов. Способ был сформулирован коллегами Мустафы Караманоглу из австралийского Университета Нового Южного Уэльса в начале 1990-х (см. Karamanoglu (1993) M An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. European Heart Journal. Feb;14(2):160-7). Субъектами эксперимента были 14 пациентов. Для каждого из них волны давления плечевой и восходящей части дуги аорты регистрировались микроманометром, а давление лучевой артерии регистрировалось путем аппланационной тонометрии. Измерения волн давления были произведены в условиях спокойного состояния до и после назначения таблетки нитроглицерина. Передаточные функции были получены с использованием Фурье-анализа, и каждая передаточная функция определялась следующим уравнением:

$$H_{(A-B)} = \frac{P_B(\omega)}{P_A(\omega)}, \quad (1)$$

где $P_A(\omega)$ и $P_B(\omega)$ являются частотными представлениями давления в восходящей части дуги аорты и брахиального или артериального давлений соответственно.

Используя модуль и фазу представления сигнала давления, передаточная функция преобразуется в:

$$H_{(A-B)} = \frac{M_B(\omega) e^{j\varphi_B(\omega)}}{M_A(\omega) e^{j\varphi_A(\omega)}} = M_{A-B}(\omega) e^{j\varphi_{A-B}(\omega)}, \quad (2)$$

где $M_{A-B}(\omega) = P_B(\omega)/P_A(\omega)$ модуль и $e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} = e^{j\varphi_B(\omega)} - e^{j\varphi_A(\omega)}$ фаза передающей функции.

Обобщенная передаточная функция была вычислена путем объединения отдельных передаточных функций и усреднения как модуля так и величины фазы в интервала 1 Гц и их умножения. Реконструкция аортального давления по брахиальному или лучевому давлению включает преобразование периферического давления в частотный интервал с использованием дискретного преобразования Фурье и деления его гармонического содержимого на гармоническое содержимое передаточной функции. Результаты были повторно преобразованы к временному интервалу обратным дискретным преобразованием Фурье:

$$P_{A'}(\omega) = \frac{P_B(\omega)}{GTF(\omega)}, \quad (3a)$$

$$P_{A'} = \mathcal{F}^{-1}(P_{A'}(\omega)). \quad (3b)$$

Контур и амплитуда волн давления в восходящей аорте по сравнению с волнами давления в плечевых и лучевых артериях существенно отличались. После назначения нитроглицерина различия стали еще больше. Несмотря на различия в контуре,

гармонические компоненты передаточной функции были сходными. Для объединенных данных модуль и фаза по существу не отличались от полученных в контрольных условиях и полученных после назначения нитроглицерина. Чтобы получить передаточную функцию, которая работает в различных условиях, передаточные функции для нитроглицерина были усреднены с передаточными функциями для контрольных условий. Полученная усредненная передаточная функция была подобна вычисленным для контрольных условий и после назначения нитроглицерина. Согласно собственным результатам авторов, доверие к этому способу относительно высокое. Точность реконструкции центрального давления была оценена с использованием величин систолического давления. Сравнение между зарегистрированными аортальным и периферическим систолическими давлениями показало существенные различия ($r^2 = 0.89$). Сравнение синтезированных и непосредственно зарегистрированных аортальных систолических давлений в различных условиях измерения показало незначительные различия ($r^2 = 0.95$).

Первым устройством, в котором использовался этот способ, был SphygmoCor®, который считался стандартом для оценки центрального кровяного давления. Тем не менее, валидация изучает принятую точность оценки для этого устройства только для оценок центрального систолического кровяного давления и центрального пульсового давления. Способ позволил получить полную форму волны, но оказался недостаточно точным, чтобы провести полный анализ контура формы волны (согласно Hope SA (2007) 'Generalizability' of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. *Journal of Hypertension*, 25(9), 1812–1820).

[0021] Модели, относящиеся ко второй группе (получившие название Авторегрессивные модели со скользящим средним (ARMA-type=Autoregressive moving average model-type) были сначала предложены и популяризированы работой Чен-Хуан Чена с соавторами (группа из Baltimore's Johns Hopkins University Medical Institution) в конце девяностых (см. Chen CH (1997) Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. Apr 1;95(7):1827-36). Базовая концепция этих моделей основана на вычислении отдельных передаточных функций (TF) между парами центрального и лучевого аортальных давлений с использованием модели ARMAX (Авторегрессивная модель со скользящим средним и экзогенным вводом) и обобщении отдельных передаточных функций для получения обобщенной передаточной функции (GTF). Основная критика спектрального способа заключается в том, что интерпациентская и

интрапациентская вариабельность передаточных функций систематически не оценивалась. Цели Чена состояли в том, чтобы определить величину вариаций TF между волнами центрального и лучевого давления как при контрольных условиях, так и при физиологических вмешательствах, которые сильно меняли кровяное давление.

Для каждого из 20 пациентов аортальные давления были зарегистрированы микроманометром, а лучевые давления были зарегистрированы автоматизированным тонометрическим устройством. Записи данных были сделаны в стабильном состоянии в каждом субъекте, а затем во время по меньшей мере одного из нескольких гемодинамических переходных вмешательств. Передаточные функции между аортальным и лучевым давлениями были вычислены для каждого субъекта с использованием линейной модели ARMAX. Прямое соответствие передаточных функций физиологической системе было получено, имея на входе аортальное давления, а на выходе сигнал лучевого тонометра:

$$T(t) = -a_1T(t-1) - a_2T(t-2) - \dots - a_{na}T(t-na) + b_1P(t-1) + \dots + b_{nb}P(t-nb) , \quad (4)$$

где $T(t)$ и $T(t-I)$ [$I=1,2 \dots na$] настоящее и предыдущее дискретные измерения лучевого давления, а $P(t-I)$ были предыдущими дискретными измерениями аортального давления. Параметрами модели были величины a , b ; порядок был представлен na , nb . В этом исследовании порядок был установлен произвольный [10,10].

Для осуществления реконструкции аортального давления по лучевому сигналу прямая передаточная функция была инвертирована:

$$P(t-1) = -\frac{b_2}{b_1P(t-2)} - \dots - \frac{b_{nb}}{b_1P(t-nb)} + \frac{1}{b_1T(t)} + \frac{a_1}{b_1T(t-1)} + \dots + \frac{a_{na}}{b_1T(t-na)} . \quad (5)$$

Параметрические модели ARMAX сравнивались с непараметрическим способом — спектральной оценкой с использованием TF, полученной путем преобразования Фурье. Эта параметрическая модель дала оценки, у которых было меньшее отличие по сравнению с полученными с использованием непараметрической модели для того же набора данных. Различие для обоих способов было сходным для больших наборов данных.

Наконец, только обобщенная инверсионная передаточная функция для стабильного состояния использовалась при анализе ресинтеза формы волны, потому что стабильная и переходная обобщенная передаточная функция были сходными.

[0022] Амплитуда импульса и контур предполагаемых форм волны в стабильном состоянии были подобны измеренным центральным формам волны, когда предполагаемые

формы волны были получены с использованием индивидуальной или обобщенной обратной передаточной функции. Индивидуальная функция давала немного большую точность при оценке формы волны (указанную точность сравнивали с использованием измерения минимальной области для регрессий предполагаемого и измеренного графиков волны). Расчетные центральные артериальные давления отличались от измеренных значений $\leq 0.2 \pm 3,8$ мм рт. ст., когда вычисления проводились с использованием обобщенной передаточной функции. Различие для индивидуальной передаточной функции (ITF) составляло 0,9 мм рт. ст.

Сравнение индексов аугментации (AI= augmentation index) показало важное различие, поскольку величины AI для реконструированных волн были ниже, чем вычисленные на основе измеренных форм волны. GTF давала на $30 \pm 45\%$ более низкие значения AI, а использование ITF уменьшило различие в этой недооценке.

Ресинтез аортальных форм волны под переходным изменением нагрузки зависел от постоянства передаточной функции как для GTF, так и для ITF. В среднем функция TF была постоянной несмотря на то, что несколько пациентов продемонстрировали заметные изменения в TF во время переходного процесса, таким образом, давление не могло быть точно реконструировано. Эта степень интрапациентной вариабельности TF (коэффициент изменчивости для пиковой амплитуды $> 20\%$) имел место для 4 из 14 субъектов. Заключение авторов состояло в том, что GTF дает почти такие же надежные результаты, как ITF. Это подразумевает, что разветвление сосудов в верхней оконечности, которое приводит к усилению давления, является намного более сильным фактором, влияющим на TF, по сравнению с такими факторами, как возраст, пол или морфология тела.

Имеется также аналогичный способ — n-точечная модель со скользящим средним (NPMA= n-point moving average), которая работает цифровым фильтром нижних частот, используемым для сглаживания форм волны и для устранения высокочастотного шума. Однако оптимальный знаменатель скользящего среднего значения для этого способа определяют эмпирически с использованием данных валидации для выбранного населения. Как результат, точность способа не может быть лучше, чем полученная для спектрального способа (согласно Miyashita H (2012) *Clinical Assessment of Central Blood Pressure. Current hypertension reviews*, 8(2), 80–90).

[0023] Третья группа способов определения волны аортального давления базировалась на модели заполнения труб (tube-loads), предложенной Mukkamala (см. R Mukkamala (2019) *Methods and apparatus for determining a central aortic pressure waveform from a peripheral artery*

pressure waveform. U.S. Patent No.10,251,566 B2) или Gao (см. Gao M (2016) A simple adaptive transfer function for deriving the central blood pressure waveform from a radial blood pressure waveform. Scientific Reports, 6(1), 1-9). Последующее описание относится к способам, использующим подход Mukkamala, который разработан немного лучше. Математическое преобразование между формой волны аортального давления (AP) и периферийного давления (RAP) основано на распределенной модели, представляющей артериальное дерево, и на предположении о незначительном центральном аортальном потоке во время диастолы вследствие закрытия клапана аорты. Первый шаг — использование распределенной модели для определения передаточной функции между RAP и AP и между RAP и центральным артериальным потоком. Параметры модели оценивают, находя другую передаточную функцию, которая, когда относится измеренному RAP, минимизирует величину формы волны центрального артериального потока в условиях диастолы. Эти параметры вставляют в старую передаточную функцию, чтобы в конце преобразовать RAP в AP. Передаточная функция обновляет свои параметры каждый раз, когда становится доступным новый сегмент формы волны.

[0024] Распределенная модель, представляющая артериальное дерево, включает параллельные сегменты, выполненные из универсальных труб (пути между аортой и периферической артерией), установленных последовательно с сосредоточенной параметрической конечной нагрузкой (артериальное ложе, дистальное по отношению к периферической артерии). Давление для передаточной функции давления дается следующим уравнением:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{B_i + j\omega} . \quad (6)$$

Давление для передаточной функции потока дано ниже:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{Z_{ci}(B_i + j\omega)} . \quad (7)$$

Неизвестные параметры T_{di} , A_i и B_i вычислялись для каждого сегмента формы волны RAP с использованием того факта, что центральный аортальный поток во время диастолы незначителен. Параметры давления для функции передачи потока были определены с использованием измеренного RAP и взятия за «0» величины центрального артериального потока во время диастолической фазы. Оценка параметра упрощалась с использованием неинвазивно измеренных значений T_{di} . Для каждого сегмента формы волны RAP и

начальных (измеренных) величин T_{di} , были приблизительно найдены три параметра передаточных функций давление-поток.

[0025] Предшествующий патентный поиск выявил статьи, представляющие клиническую оценку описанных неинвазивных способов гемодинамического контроля. В одной из статей сравнивается неинвазивное измерение артериального давления, выполненное методом ClearSight™ (метод разгрузки сосудов) с инвазивным измерением, выполненным после подачи наркоза во время операции на сердце, то есть в то время, когда измерение среднего артериального давления необходимо. Вывод состоял в том, что, даже рассматривая такие ограничения, как синдром синего пальца, неинвазивное измерение оказалось ценной альтернативой. Использование неинвазивного измерения оказалось жизнеспособной альтернативой инвазивному измерению особенно для нервных пациентов или когда ожидаются трудности при пункции лучевой артерии (см. Frank P (2021) Noninvasive continuous arterial pressure monitoring during anesthesia induction in patients undergoing cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 24:281-7). Противоположная позиция была представлена в обзорной статье Kim (см. Kim SH (2014) Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 120(5), 1080–1097). Исследователи провели всеобъемлющий обзор и метаанализ, которые включают сравнение непрерывного неинвазивного с инвазивным артериальным контролем давления. Непрерывные неинвазивные результаты мониторинга принимаются и рекомендуются Ассоциацией развития медицинского оборудования (Association for the Advancement of Medical Instrumentation), если объединенные оценки отклонения и стандартного отклонения не выше, чем 5 и 8 мм рт. ст. соответственно. Результаты исследования показали, что погрешность и неточность непрерывных неинвазивных устройств мониторинга артериального давления были выше, чем общеприняты. Следует отметить, что цель исследования состояла в том, чтобы оценить относительную точность неинвазивного мониторинга, а не потенциальной клинической полезности устройств, в которых использовался указанный мониторинг. В конце концов, клинический процесс принятия решений, конечный результат или безопасность требуют более калиброванного и точного измерительного прибора. Другой метаанализ (см. Saugel B (2020) Continuous noninvasive pulse wave analysis using finger cuff technologies for arterial blood pressure and cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 125(1), 25–37.) подтвердил результаты предыдущего. Этот

анализ включал результаты нескольких исследований и указанных результатов, принятых взаимозаменяемо для артериального давления, функционального состояния сердца и кардиального индекса при измерении с использованием неинвазивных устройств с пальцевыми манжетами и инвазивных способов в качестве эталона. Однако объединенные результаты, представленные в этом метаанализе, показали, что неинвазивные и инвазивные способы не взаимозаменяемы. Это происходит из-за значительной неоднородности в исследованиях, которая обусловлена большой вариабельностью значений артериального давления, функционального состояния сердца и кардиального индекса. В целом неоднородность результатов вызвана несколькими факторами, связанными с пациентом (например, различное население), клиническими условиями (например, использование сосудосуживающих и инотропных средств) и приборным фактором (например, различные версии программного обеспечения, используемые для мониторинга). В этом обзоре анализируется только согласие между результатами изучаемых и эталонных способов, а не возможности отклонений, которые могут быть поняты как относительные изменения артериального давления или функционального состояния сердца и индекса со временем. Имеются также отдельные статьи о клинической оценке устройства CNAP™ (Continuous Noninvasive Arterial Pressure; CNSystems Medizintechnik AG). Согласно одному из них (см. Pies C (2012) Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *British Journal of Anaesthesia*, 108(2), 202–210.) при нормотензивных условиях CNAP™ был взаимозаменяемым с инвазивным мониторингом для средних значений артериального давления. Результаты были различными для последующего наркоза — артериальное давление было низким и взаимозаменяемость достигнута не была. Вывод состоял в том, что CNAP™ не может быть статистически эквивалентен инвазивным способам в условиях анестезии, но может использоваться в качестве дополнительного устройства для мониторинга давления. Подобные заключения могут быть найдены в статье R. Hahn (см. Hahn R (2012) Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP™ 500) during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 108(4), 581-585.) – контрольное устройство CNAP™ показало многообещающее согласие с инвазивным устройством для измерения артериального давления, но неинвазивное устройство не удовлетворяло заранее заданным требованиям.

Процитированные известные документы подтверждают неточность согласия между инвазивными и неинвазивными измерениями. Вследствие многих преимуществ

неинвазивных измерений (например, безопасность и простота использования), необходимо развивать математические способы для преобразования давления, полученное неинвазивным способом, в давление, полученное инвазивно.

[0026] Как показывают вышеуказанные обзоры известных работ, имеется много различных предложений по экстраполяции результатов от дистальных к проксимальным (центральным) измерениям давления. В самом традиционном подходе это способы «черного ящика» хорошо разработаны и очень широко распространены в практических применениях. Они обещают решить проблему посредством единственной простой и универсальной формулы независимо от пола, возраста или других специфических медицинских факторов состояния. Их противоположности — сложные распределенные модели с десятками неизвестных эмпирических параметров (которые, более или менее, связаны с физиологией).

[0027] Текущие модели взаимодействия кровеносных сосудов сердца включают высоко-размерные модели (например, 2D и 3D), а также низко-размерные модели (например, 1D, 0D и заполнения труб) (см. Zhou S, et al. A review on low-dimensional physics-based models of systemic arteries: application to estimation of central aortic pressure. *Biomedical Engineering Online*. 2019;18(1):41,1-25). Высоко-размерные модели предназначены скорее для описания локальных явлений в специфической области циркуляции. Эти модели чаще всего выводятся из уравнения для массы и баланса в форме Эйлера и Навье-Строкса, иногда дополняемой конститутивными соотношениями сосудистой ткани (см. Morris PD, et al *Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine*, *Heart* 2016;102:18-28). Из-за сложности высоко-размерных моделей и из-за требований к вычислительной мощности, высоко-размерные модели могут применяться только к строго ограниченным областям циркуляции. Для более широкого применения высоко-размерные модели необходимо упростить. Это делается пошагово. На первом шаге уменьшают пространственные размеры, что приводит к одномерной (1D) модели (см. Raines JK, Jaffrin MY, Shapiro AH. A computer simulation of arterial dynamics in the human leg. *Journal of Biomechanics*. 1974;7(1):77-91, Formaggia L, Lamponi D, Tuveri M, Veneziani A. Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2006; 9(5):273-288) и пространственно разрывной модели заполнения труб (см. Swamy G, Mukkamala R, Olivier N. Estimation of the aortic pressure waveform from a peripheral artery pressure waveform via an adaptive transfer function. *Annual*

International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2008:1385-1388).

[0028] Модели с сосредоточенными параметрами, несмотря на свою простоту, обеспечивают очень эффективный способ описания ключевого феномена, наблюдаемого в сердечно-сосудистой динамике (после Vlachopoulos Ch, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 6th Edition, CRC Press, 2011). Примеры указанных моделей даны на фиг.2. Диаграммы на Фиг.2 иллюстрируют каждую из трех базовых конфигураций модели Виндкесселя (Windkessel). Первая и самая ранняя — опубликованная в конце девятнадцатого века немецким физиологом Отто Франком — содержит только два компонента (фиг.2 (2WM)) в виде податливости (отношения $C = dV/dP$ изменения объема к изменению внутрисосудистого давления) и сопротивления (R_p как среднего давление к среднему потоку), моделируя растяжимость больших артерий и удельное сопротивление маленьких периферических сосудов (Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses. Zeitschrift für Biologie. 1899;37: 483-526). Несмотря на свою простоту, эта модель подходит для описания спада давления в аорте и может использоваться для оценки функционального состояния сердца или кровяного давления. Чтобы расширить объем применимости 2WM для высокочастотного диапазона, Николаас Вестерхоф предложил в 1969 дополнительный третий компонент — входная инерционность (см. Westerhof N et al. Analog studies of the human systemic arterial tree. Journal of Biomechanics. 1969; 2(2):121-143). Трехэлементная модель Виндкесселя (фиг.2 (3WM)) смогла воспроизвести реалистическое давление и форму волны потока, а также соответствовала экспериментальным данным *в естественных условиях* измерения. Вероятно, модель 3WM Вестерхофа стала наиболее широко используемой и принятой для описания большого круга кровообращения.

[0029] Модель 3WM пренебрегает инерционными эффектами, которые были продемонстрированы Никосом Стергиопулосом в конце девяностых годов XX века, и это — ее основной недостаток (см. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the Windkessel model. Am J Physiol. 1999; 276(1):H81-88). Было показано, что быстрые изменения давления в центральной артерии, которые первоначально проявлялись в быстром ускорении масс крови в систолической фазе и затем их замедлением в диастоле, должны привести к инерционным эффектам. Для учета этих эффектов, как заявил Никос Стергиопулос, модель должна быть дополнена с дополнительным инерционным членом ($\Delta p \sim dq/dt$) (фиг.2 (4WM)).

[0030] Этот всесторонний обзор уровня техники подчеркивает потребность в точном неинвазивном способе, использующем модель, в которой учитываются все соответствующие эффекты, которая специфична для пациента и практическое внедрение которой позволяет использовать этот способ, например, во время мониторинга при клинической интенсивной терапии. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой потребности.

Заявка на патент США 2016/196384 относится к сердечно-сосудистой системе, которая составлена из кардиальной электромеханической модели, объединенной с моделью циркуляции во всем теле. Система требует получения сердечно-сосудистых изображений, сигналов и данных, включая по меньшей мере одно медицинское изображение пациента, полученное посредством электрокардиограммы, и систолическое и диастолическое давления в манжете. Геометрия сердца построена с использованием изображений. Модель требует данных по измерению давления, а данные о давлении включают давление, измеренные с помощью манжеты для измерения давления. Параметры для модели с сосредоточенными параметрами персонализированы с использованием результатов измерений или оценены непосредственно по результатам измерений.

В заявке на патент США 2009/287097 измеряется форма волны давления с супра-систолической манжетой и по этим измерениям оценивается форма центральной волны давления. Этот документ относится к модели преобразования от одной формы волны к другой форме волны и в нем используется модифицированное акустическое волновое уравнение. Это позволяет использовать супра-систолическую форму волны при реконструкции формы волны аортального давления с использованием двух параметров.

Целью заявки на патент США 2011/137183 является восстановление формы волны кровяного давления по форме волны периферического давления крови. Это сделано с использованием передаточной функции, которая преобразует одну форму волны в другую. Передача (реконструкция) требует использования предварительно выбранного параметра, который включает измеренные значения, например, частоты сокращений сердца. Форму волны периферического давления крови измеряют неинвазивно, например, с использованием пальцевой манжеты.

Заявка WO 2020/048642 относится к вычислению гемодинамических параметров, связанных с коронарными артериями. Это достигается с помощью анатомических данных, которые используются для генерирования анатомической модели, и с постоянно записываемой формой волны кровяного давления, которая используется для определения

граничных условий для моделирования симуляции вычислительной динамики жидкости (CFD) в кровотоке в рамках указанной анатомической модели.

Краткое описание изобретения

[0031] Последующее описание предназначено для лучшего понимания принципа и преимуществ изобретения, сформулированного в прилагаемых пунктах формулы изобретения. Поэтому оно не имеет целью ограничить объем изобретения ни в каком смысле.

[0032] Цель изобретения состоит в том, чтобы предоставить информацию о параметрах формы волны центрального артериального давления как функцию времени с использованием одного или нескольких неинвазивных измерений. Предоставленная информация соответствует величинам, полученным посредством инвазивных измерений. Кроме того, изобретение имеет целью обеспечивать форму волны давления на основе неинвазивных измерений, при этом указанная форма волны давления соответствует форме волны, полученной посредством инвазивных измерений. Кроме того, изобретение имеет целью обеспечить анализ контура цифрового импульса объема и функционального состояния сердца на основе одного или нескольких неинвазивных измерений, при этом указанный анализ, импульс и результат соответствуют полученным с использованием инвазивных измерений.

[0033] Таким образом, изобретение позволяет диагностировать заболевание человеческого сердца на основе только одного или нескольких неинвазивных измерений и, таким образом, без рисков, которые связаны с организацией и проведением инвазивных измерений. Оно позволяет поставить диагноз и лечение повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

[0034] Изобретение основано на специфическом подходе преобразования измеренной формы волны дистального давления к форме волны проксимального (центрального) давления, выполненного с использованием новой модели типа модели Виндкесселя.

[0035] Одним из ключевых моментов настоящего изобретения является причинная связь: дистальное давление, такое как лучевое давление, является эффектом variability центрального аортального давления, а не наоборот. Несмотря на то, что измеряют дистальное давление, отправной точкой для построения соотношений должно быть человеческое сердце и главные кровеносные сосуды, связанные с сердцем. Другой ключевой момент — использование моделей на основе данных, специфических для

пациента, а не следование универсальным формулам, которые не учитывают такие факторы как пол, возраст или другие специфические факторы медицинского состояния. В частности, изобретение не следует за моделями на основе неизвестных эмпирических параметров, которые в принципе используются только для достижения лучшей адаптации к экспериментальным данным.

[0036] В одном своем аспекте изобретение относится к способу реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению дистального давления. Способ может быть понят как изобретение с использованием компьютера.

[0037] Способ согласно изобретению включает сбор специфических для пациента демографических и медицинских данных, которые влияют на распространение пульсового колебания кровяного давления в теле. Данные, специфические для пациента, следует понимать как данные, полученные от конкретного пациента-человека. Специфические для пациента демографические и медицинские данные могут включать пол пациента, возраст, рост, общую физическую форму и/или текущие лекарственные средства. Текущие лекарственные средства включают, но этим не ограничиваются, бета-адренергические блокирующие агенты, ингибиторы преобразования ангиотензин-фермент и/или антиаритмический агент. В целом можно учесть все лекарства, которые могут влиять на человеческое сердце.

[0038] Способ согласно изобретению включает также неинвазивное измерение или измерения систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента. Термин «неинвазивное измерение» означает измерение, которое не включает никакого типа хирургии и/или значительного риска для здоровья. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения указанное измерение не включает введение какого-либо зонда в тело пациента. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения способ не требует указанного измерения или измерений. Вместо этого способ включает предположение о систолическом давлении пациента, диастолическом давлении пациента и частоте сердечных сокращений пациента на основе постоянной регистрации формы волны дистального давления пациента.

[0039] Способ согласно изобретению также включает постоянную регистрацию формы волны дистального давления пациента, например, в дистальной артерии, при этом указанная регистрация включает весь сердечный цикл пациента и регистрация выполнена неинвазивно. В крайних случаях патологически медленной частоты дыхания (брадипноэ)

может использоваться половина длины дыхательного цикла. Эта регистрация может включать измерение артериального кровяного давления датчиком, помещенным над лучевой артерией, использование способов, выбранных из фотоплетизмографии и/или аппланационной тонометрии. Кроме того, эта регистрация может быть выполнена на ряде последовательных сердечных циклов, которые находятся в единственном дыхательном цикле. Эта регистрация может также быть выполнена на любом количестве сердечных или дыхательных циклов. Термин «неинвазивное измерение» означает измерение, которое не включает никакого типа хирургии и/или значительного риска для здоровья. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения указанное измерение не включает введения какого-либо зонда в тело пациента.

[0040] Способ согласно изобретению включает также выполнение параметрической идентификации двойной системы, при этом система содержит модель с сосредоточенными параметрами для центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы и модель с сосредоточенными параметрами, которая ответственна за преобразование дистальное-проксимальное. Структура с двумя моделями в двойной системе обеспечивает, что преобразование измеренного дистального давления в проксимальное (центральное) давление выполнено точно и полученные результаты могут использоваться в последующем анализе и диагностике человеческого сердца с точностью, приближающейся к результатам, полученным с использованием инвазивных измерений.

[0041] Дальнейшие признаки и преимущества будут очевиднее из подробного описания неограничивающих вариантов выполнения настоящего изобретения и сопровождающих чертежей. Следует понимать, что все варианты выполнения настоящего изобретения и все его признаки, представленные в описании и в формуле изобретения, если не указано иное, могут быть объединены в любом порядке и количестве с формированием новых вариантов выполнения настоящего изобретения, которые являются частью раскрытия.

Краткое описание чертежей

[0042] Ниже изобретение описано более подробно со ссылками на сопровождающие чертежи, где:

[0043] на фиг.1 показана в общем виде последовательность операций в способе согласно варианту выполнения настоящего изобретения,

[0044] на фиг.2 схематично показаны основные варианты монополостной модели с сосредоточенными параметрами для циркуляции: (2WM) двухэлементная модель Отто Франка, (3WM) трехэлементная модель Николаса Вестерхофа и (4WM) четырехэлементная модель Никоса Стергиопулоса,

[0045] фиг.3 представляет функциональный конструктивный блок полости (CRL) и обобщенную форму многополостной (n-CRL) модели Виндкесселя согласно предпочтительным вариантам выполнения настоящего изобретения,

[0046] на фиг.4 показаны модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости сердечно-сосудистой системы кровообращения и функциональные конструктивные блоки,

[0047] на фиг.5 показаны две данные в качестве примера полные записи непрерывных измерений у больных формы волны кровяного давления, которые были получены при клинических испытаниях с использованием инвазивного способа и полученные с использованием неинвазивного способа согласно изобретению,

[0048] на фиг.6 показана реконструкция формы волны центрального артериального давления в сравнении с эталонным сигналом от внутриаортального катетера в спокойном состоянии пациента и в гиперемированном состоянии — окно содержит пять циклов,

[0049] на фиг.7 показан процесс сходимости параметров модели с использованием локальных и общих алгоритмов минимизации согласно вариантам выполнения настоящего изобретения, и

[0050] на фиг.8 показана оценка точности реконструкций систолического и диастолического давлений, полученных с использованием вариантов способа согласно настоящему изобретению.

Подробное описание

[0051] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения реконструкция формы волны центрального артериального давления по результатам дистального неинвазивного измерения выполняется на основе блоков многополостной модели с сосредоточенными параметрами, показанной на фиг.3. Как показано на чертеже, многополостная модель построена с использованием функциональных блоков CRL (CRL — податливость (C_i), сопротивление (R_i) и инерционность (L_i)). Входные и выходные параметры связаны парой уравнений для давлений (p) и расходов потока (q):

$$q_{i-1} = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} + q_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta q_i = q_{i-1} - q_i = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} , \quad (8)$$

$$p_{i-1} = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} + p_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta p_i = p_{i-1} - p_i = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} , \quad (9)$$

поэтому, для единственного функционального блока CRL у нас есть следующее уравнение:

$$p_{i-1} = R_i \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + L_i \frac{d}{dt} \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + p_i . \quad (10)$$

Таким образом, для n-CRL блока в цепочке мы получаем следующие уравнения:

$$q_0 = C_0 \frac{dp_0}{dt} + q_1, q_1 = C_1 \frac{dp_1}{dt} + q_2, \dots, q_{n-1} = C_{n-1} \frac{dp_{n-1}}{dt} + q_n , \quad (11)$$

$$p_0 = R_1 q_1 + L_1 \frac{dq_1}{dt} + p_1, p_1 = R_2 q_2 + L_2 \frac{dq_2}{dt} + p_2, \dots, p_{n-1} = R_n q_n + L_n \frac{dq_n}{dt} + p_n . \quad (12)$$

Все вышеупомянутое приводит к более общему заключению, что проксимальное и дистальные давления всегда связаны выражением:

$$\underbrace{p_0}_{\text{proximal}} = \underbrace{\sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i}_{\Delta p} + \underbrace{p_n}_{\text{distal}} , \quad (13)$$

где требуется вычислить Δp , чтобы получить преобразование дистальное-проксимальное.

Проблема определения проксимального (центрального аортального) давления с использованием дистального (обычно лучевого) давления неинвазивным способом (или наоборот) требует определения неизвестной передаточной функции дистальное-проксимальное, которая может быть выражена как:

$$\Delta p = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i = \sum_{i=1}^{n-1} f(q_i(C_i, R_i, L_i)) , \quad (14)$$

и которая указывает, что падение давления между выбранными местоположениями связано со скоростями (q_i) кровотока, которые выражены с использованием сегментов сосудистого дерева, включающих податливость (C_i), сопротивление (R_i) и/или инерционность (L_i). В частности, в простейшем варианте выполнения настоящего изобретения (фиг.3, 1-CRL) это сделано с использованием CRL с 1 полостью. В этом варианте выполнения настоящего изобретения передаточная функция для функции дистальное-проксимальное представляет собой соотношение с 1 уравнением, имеющим вид:

$$\Delta p = \left(L_1 \frac{dq_0}{dt} + R_1 q_0 - L_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} - R_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} \right) . \quad (15)$$

В другом варианте выполнения настоящего изобретения используются 2 уравнения для CRL с 2 полостями (фиг.3, 2-CRL). В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения используются n-уравнений для CRL с n полостями (фиг.3, n-CRL).

[0052] Практическая реализация передаточной функции дистальное-проксимальное в форме (11), (12) и, в особенности, (15), помимо эмпирических параметров, специфических для пациента, таких как $\{C_i, R_i, L_i\}$, требуют точного знания расхода потока. Отметим: в случае $n = 1$ полостная модель (1-CRL) должна быть завершена вспомогательным $\{q_0\}$ со отношением для потока, в то время как для n-полостной — соотношениями $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$. Для отображения дистального и центрального давлений необходимо знать о центральной полости циркуляции или, по меньшей мере, знать о расходе центрального потока. В некоторых ситуациях может быть необходимо также знать о дополнительных расходах потока.

[0053] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, указанные центральный $\{q_0\}$ или полостные $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$ расходы потоков выражены с помощью примыкающей модели с сосредоточенными параметрами Виндкесселя. Поэтому, в противоположность многим упомянутым ранее попыткам поиска передаточной функции, мы не предполагаем структурной жесткости передаточного соотношения, но предполагаем эволюционный закон, который обеспечивает соотношение, необходимое для нахождения гемодинамических параметров состояния. Это — одна из ключевых идей настоящего изобретения: мы отказываемся от концепций, которые требуют рассмотрения местоположения дистального измерения как части периферических областей циркуляции. Модель центральной полости обеспечивает лишь недостающие соотношения для (11) и (12) или (15), но не анализирует распределение крови в периферической области относительно аорты. Отметим, что, если мы будем вычислять недостающие расходы потока отдельно, а затем будем использовать их для построения передаточной функции для волны давления, мы приходим к полностью несвязанным и сегрегированным феноменологическим моделям: распределение давления в центральной полости сведется к периферическому, а периферическое — слабо связано (если связано вообще) с центральным.

[0054] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения модель центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы построена с использованием по меньшей мере одного сосредоточенного параметрического

функционального блока CRL (показанного на фиг.4 (а)). Функциональный блок CRL указанного сосредоточенного параметра может содержать клапан, который является диодом, моделирующим сердечный клапан. Этот диод следует понимать как модель потока с одним направлением, в соответствии с терминологией, используемой в этой области. Модель может включать или единственную схему с обратной связью (фиг.4 (d)), или две схемы с обратной связью (фиг.4 (с)). В этих вариантах выполнения настоящего изобретения модель центральной полости содержит по меньшей мере два функциональных блока CRL: первый представляет собой большие и средние эластичные сосуды, которые демонстрируют значительные инерционно-упругие эффекты, и второй, который представляет резистивно-емкостные эффекты. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения (фиг.4 (с)) модель содержит аналогию с правым кругом сердечного кровообращения (как суперпозицию двух стандартных блоков CRL: инерционно-упругий, определенный посредством $C_{i-1}=C_{pa}$, $R_i=R_{pa}$, $L_i=L_{pa}$, и резистивно-емкостной, определенный посредством $C_{i-1}=C_{pv}$, $R_i=R_{pv}$ и $L_i=0$), и аналогию левого круга сердечного кровообращения (вновь, инерционно-упругий блок CRL, где $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, и резистивно-емкостной с $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ и $L_i=0$). В еще одном предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения модель центральной полости с достаточной точностью может быть построена на основе одной схемы с обратной связью для большого круга кровообращения (как показано на фиг.4 (d)), где инерционно-упругий функциональный блок CRL определен как $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, а резистивно-емкостной блок определен как $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ and $L_i=0$). Эти варианты выполнения настоящего изобретения представлены в схемах (с) и (d) на фиг.4, в то время как уравнения, входящие в указанные варианты выполнения настоящего изобретения, подчиняются уравнениям (8) и (9), раскрытым здесь. Вариант выполнения настоящего изобретения на фиг.4 (с) точнее по сравнению с вариантом, показанным на фиг.4 (d). Однако вариант, показанный на фиг.4 (d), обеспечивая достаточную точность, в состоянии обеспечить результаты намного быстрее по сравнению с вариантом, показанным на фиг.4 (с). В дальнейших вариантах выполнения настоящего изобретения, которые предоставляют еще более подробное описание центральной полости сердечно-сосудистой кровеносной системы, L_i не равно «0». В других вариантах выполнения настоящего изобретения переменная во времени эластичность (E), используемая на фиг.4 (с) и фиг.4 (d), частично или полностью заменена напряжением и деформацией в миокардиальном волокне (MF).

[0055] Для воспроизведения физиологических условий любая схема с обратной связью, как описанная здесь для центральной полости, предпочтительно формирует самовозбуждающийся осциллятор. Поэтому она заканчивается компонентом, который подражает гемодинамической работе сердца. Альтернативой указанному самовозбуждающемуся осциллятору является надлежащее использование граничных условий. Чтобы внедрить указанный осциллятор, мы применим следующие соображения. Внутренняя анатомия сердца демонстрирует четыре камеры (левое и правое предсердия и левый и правый желудочки) в форме полостей, заключенные в эндокардом из волокнистых стенок, эпикардом и намного большим количеством объемистого миокарда (как описано в работе Barrett K et al. (2019) *Ganong's Review of Medical Physiology*, McGraw-Hill Education, Pappano AJ, Wier WG (2019) *Cardiovascular Physiology*, Elsevier, Klabunde RE (2018) *Cardiovascular Physiology Concepts*, Lippincott Williams & Wilkin). Два предсердия принимают кровь, возвращающуюся к сердцу от тканей тела и от легких соответственно, в то время как желудочки качают кровь к легким и всем другим органам. Каждая из камер оборудована собственным клапаном, который обеспечивают однонаправленность потока. Каждый клапан открывается и закрывается (грубо говоря) пассивно, согласно различию в кровяном давлении на каждой стороне клапана. Поэтому поток через клапан и, таким образом, отток из камеры (согласно блоку, представленному на фиг.4 (B)), могут быть выражены как:

$$q_i = \frac{\langle p_{i-1} - p_i \rangle}{R_i} , \quad (16)$$

в то время как объем камеры может быть выражен как:

$$-\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1} . \quad (17)$$

Мы могли бы легко расширить камерную модель как показано многочисленными публикациями (например, Kim HJ et al. On coupling a lumped parameter heart model and a three-dimensional finite element aorta model. *Annals of Biomedical Engineering*. 2009;37(11):2153-69, Itu L, Sharma P, Suciu C. (2017) *Patient-specific hemodynamic computations: application to personalized diagnosis of cardiovascular pathologies*. Springer, Hongtao L. et al. (2020) A numerical model applied to the simulation of cardiovascular hemodynamics and operating condition of continuous-flow left ventricular assist device. *J. Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(6): 7519-7543), чтобы улучшить качество прогнозов. Однако поскольку гемодинамическая активность отдельных камер сердца сильно не отличается — приблизительно за тот же временной интервал перекачивает

аналогичный объем крови через клапан, — любое расширение не приводит к существенному улучшению качества. Отмечено, что, поскольку характеристики подаваемого потока (легочного) в правый и левый (большой круг) контуры значительно отличаются, то же имеет место для давления (см. Caro CG et al. (2012) *The Mechanics of the Circulation*, Cambridge University Press). В результате разумно искать общее представление для предсердных и желудочковых характеристик давление-объем в камере.

[0056] В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения указанное соотношение давление-объем для сердечной камеры сформулировано с использованием эластичности (см. Suga H. (1969) Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various enddiastolic volume. *Jpn Heart J.* 1969;10(6):509-15, Walley KR (2016) Left ventricular function: time-varying elastance and left ventricular aortic coupling. *Critical Care* 20(270):1-11, Bozkurt S (2019) Mathematical modeling of cardiac function to evaluate clinical cases in adults and children. *PloS One.* 2019;14(10):e0224663, Li W (2020) Biomechanics of infarcted left ventricle: a review of modelling. *Biomedical Engineering Letters.* 10(3):387-417), которая может быть выражена следующим уравнением:

$$E(t_n) = E_{min} + E_n(t_n)(E_{max} - E_{min}) \text{ , и } t_n = \frac{t\%T}{t_{max}} \text{ , } t_{max} = t@E(t) = E_{max} \text{ , } (18)$$

поэтому

$$p(t) = E(t)(V(t) - V_0) \text{ . } (19)$$

Переменную эластичность (E) легче осуществить, и она обеспечивает хороший баланс между временем, необходимым для выполнения способа, и точностью результатов.

[0057] В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения соотношение давление-объем в модели с сосредоточенными параметрами и обратной связью для центральной полости может быть выражено прямо с точки зрения напряжения и деформации в миокардиальном волокне (MF, см. Mirota K (2008) *Constitutive Models of Vascular Tissue. Solid State Phenomena. Vol. 144, 100–105*, Avazmohammadi R et al. *A Contemporary Look at Biomechanical Models of Myocardium. Annual Review of Biomedical Engineering.* 2019 Jun 4;21:417-442, Voigt JU, Cvijic M (2019) 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 12(9):1849-1863). В целом, для всех тонкостенных и (почти) вращательно симметричных конфигураций, напряжение (σ_f) в волокне меняется пропорционально модулю объемной упругости $1/V \cdot dp/dV \sim \sigma_f$, и поэтому — после интегрирования — отношение давления (p) в камере и напряжения (σ_f) в волокне выражается как:

$$\frac{p}{\sigma_f} = \frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_w}{V} \right). \quad (20)$$

Указанное соотношение давление-объем в сердечной камере, выраженное (19) или (20), завершает структуру модели центральной полости и, таким образом, завершает модель, которая обеспечивает преобразование дистальное-проксимальное.

Понятие напряжения и деформации в миокардиального волокна (MF) намного сложнее по сравнению с понятием переменной эластичности (E). Причина состоит в том, что оно охватывает деформацию и напряжение в миокардиальном мышечном волокне. Это понятие обеспечивает более детальное описание, которое в некоторых случаях дает более точные результаты.

[0058] На фиг.1 показан вариант выполнения способа согласно настоящему изобретению. Этот вариант выполнения настоящего изобретения будет использован для подробного описания изобретения. Способ в этом варианте выполнения настоящего изобретения включает пять шагов: 1) сбор специфических для пациента демографических и медицинских данных, 2) измерение систолического давления пациента, диастолического давления пациента, и частоты сердечных сокращений пациента выбранным неинвазивным способом, 3) запись одного блока формы волны дистального давления в выбранном временном окне, 4) выполнение параметрической идентификации модели с сосредоточенными параметрами, включая итерационную обработку моделей до достижения сходимости, и, наконец, 5) определение центрального (проксимального) давления и проксимального потока с использованием усовершенствованных моделей. В еще одном не проиллюстрированном на фиг.1 варианте выполнения настоящего изобретения указанные величины давлений и частоты сердечных сокращений принимают с использованием измеренной формы волны дистального давления. Выбирают произвольное временное окно так, чтобы способ включал по меньшей мере один полный сердечный цикл. Однако в крайних случаях патологически медленной частоты дыхания (брадипноэ) может использоваться половина длины дыхательного цикла. Специалисту очевидно, что такой выбор может быть сделан с использованием R волн. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения произвольное временное окно выбирают так, чтобы способ включал два, три, четыре, пять или более полных сердечных циклов.

[0059] На первом шаге собирают демографические и общие медицинские данные о пациенте, которые важны для распространения пульсового колебания кровяного давления в теле пациента. Хотя указанные данные используются только на шаге 4), который связан с

параметрической идентификацией модели, указанные данные сильно влияют на эффективность способа. Эффективность может быть измерена по времени, необходимому для получения результатов способа. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения собирают данные, относящиеся к полу, возрасту, весу и росту (следуя Smulyan H et al. (1998) Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 31(5):1103-9, Christofaro DGD et al. (2017) Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 108(5):405-410, Evans JM et al. (2017) Body Size Predicts Cardiac and Vascular Resistance Effects on Men's and Women's Blood Pressure. *Front Physiol*. 9;8:561, Gallo C et al. (2021) Testing a Patient-Specific In-Silico Model to Noninvasively Estimate Central Blood Pressure. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 12(2):144-157). Методы медикаментозного лечения также могут влиять на распространение пульсовой волны в теле пациента. В частности, такое влияние может наблюдаться у пациентов, принимающих медикаменты из группы бета-адренергических блокирующих агентов (BBLOCK= beta-adrenergic blocking agents, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE=angiotensin-converting-enzyme inhibitor) и/или антиаритмический агент (AARR= antiarrhythmic agent) (см. Harris WS, Schoenfeld CD, Weissler AM (1967) Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man. *Journal of Clinical Investigation*. 46(11):1704-14, Morgan TO et al. (1974) A comparison of beta adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Postgraduate Medical Journal*. 50(583):253-259, Nyberg G (1976) Effect of beta-adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. *Drugs*. 11 SUPPL 1:185-95, Fitzpatrick MA, Julius S (1985) Hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in essential hypertension: a review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 7 Suppl 1:S35-9, Ting CT et al (1993) Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 22(6):839-46, Jobs A et al. (2019) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hemodynamic congestion: a meta-analysis of early studies. *Clinical Research in Cardiology*. 108(11):1240-1248, Block PJ, Winkle RA (1983) Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. *American Journal of Cardiology*. 52(6):14C-23C, Weiner B (1991) Hemodynamic effects of antidysrhythmic drugs. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 5(4):39-48). В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения методы медикаментозного лечения включены в способ; в других вариантах выполнения настоящего изобретения методы медикаментозного лечения включают упомянутые выше препараты. Другие

препараты также могут влиять на распространение пульсовой волны в теле пациента, и в результате другие варианты выполнения настоящего изобретения включают другие методы медикаментозного лечения. Следует отметить, что методы медикаментозного лечения включают также различные режимы дозирования, а также дополнительные медицинские эффекты методов медикаментозного лечения. Каждый из вышеуказанных факторов может использоваться индивидуально или объединяться любым способом для получения лучших начальных значения (иницирование) для процесса идентификации модели в случае конкретного пациента. Лучшие начальные значения непосредственно влияют на эффективность способа согласно изобретению. Предполагается, что в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения собраны лишь специфичные для пациента данные, например, пол, возраст или выбранные лекарства.

[0060] На втором шаге в одном варианте выполнения настоящего изобретения, систолическое кровяное давление (SYS), диастолическое кровяное давление (DIA) и частота сердечных сокращений (HR) берутся на основе измерений формы волны дистального давления, выполненных в произвольных единицах (AU). Специалисту очевидно, как взять величины SYS, DIA и HR из измеренной формы волны дистального давления. Основная мотивация для этого подхода заключается в получении данных, которые а) поступают из источника, который независим от получения формы волны дистального давления и б) позволяют осуществить калибровку модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости. Это важно, потому что обычно предполагается, что измерения формы волны дистального давления дает информацию только о морфологии формы волны. В этом случае допускается, что результат неинвазивного измерения формы волны дистального давления выражен в произвольных единицах и не обязательно в единицах давления. Таким образом в одном варианте выполнения настоящего изобретения неинвазивные измерения форм волны дистального давления выполнены с использованием произвольных единиц (AU). Некоторые устройства, которые используются для записи формы волны дистального давления, могут независимо измерять параметры SYS, DIA и HR — например, если они оборудованы плечевой манжетой, тогда результат таких измерений будет использован в качестве источника данных, указанных выше. Поэтому предполагается, что в других вариантах выполнения настоящего изобретения на втором шаге неинвазивные измерения форм волны дистального давления выполнены в единицах давления, и нет необходимости в каких-либо предположениях относительно величин SYS, DIA и HR, поскольку SYS, DIA и HR измеряется независимо тем же или другим

устройством. В этих вариантах выполнения настоящего изобретения измерения, включая форму волны дистального давления, могут использоваться непосредственно в калибровке модели с сосредоточенными параметрами для центральной полости.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения может быть калибрована вся двойная система или калибрована только одна из моделей, входящих в двойную систему. В одном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения модель дистальное-проксимальное с сосредоточенными параметрами калибрована с использованием, например, результатов измерений на лучевой артерии, аорте и с использованием демографических и общих медицинских данных для пациента.

[0061] На третьем шаге производят неинвазивную непрерывную запись формы волны дистального давления. Большинство устройств, предлагающих возможности неинвазивного измерения и масштабирования формы волны дистального давления к величинам, выраженным в единицах давления (обычно выражаемых в миллиметрах ртутного столба, обозначенных здесь как mmHg или мм рт. ст.), но это в изобретении не обязательно. Измеренное дистальное давление может быть выражено в произвольных единицах (обозначенный здесь как AU), потому что критической является морфология самого сигнала. С учетом ограничений и предпочтений клинической практики при непрерывном неинвазивном измерении кровяного давления (CNBP= continuous non-invasive blood pressure), в предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения измерения дистального давления выполнены на лучевой артерии. Предпочтительная методология измерений включает фотоплетизмографию с использованием пальцевой манжеты и/или аппланационную тонометрию. Запись и анализ дистального давления могут быть выполнены в окне сигнальных блоков, охватывающем заранее заданное количество полных циклов, соответствующих систолически-диастолической работе сердца. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения анализируют окно шириной, соответствующей длине дыхательного цикла (см. Rodríguez-Molinero A (2013) Normal respiratory rate and peripheral blood oxygen saturation in the elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61(12):2238-2240, Park C, Lee B (2014) Real-time estimation of respiratory rate from a photoplethysmogram using an adaptive lattice notch filter. *Biomedical Engineering Online*. 17;13:170, Scholkmann F, Wolf U (2019) The Pulse-Respiration Quotient: A Powerful but Untapped Parameter for Modern Studies About Human Physiology and Pathophysiology. *Front Physiol*. 9;10:371). В других вариантах выполнения настоящего

изобретения, которые включают крайние случаи патологически медленной частоты дыхания (брадипноэ), используется половина длины дыхательного цикла.

[0062] На четвертом шаге выполняют процесс параметрической идентификации модели. Структура субъекта модели для параметрической идентификации определяется двумя отдельными системами, которая включает две различные модели: модель с сосредоточенными параметрами центральной полости системы кровообращения и модель с сосредоточенными параметрами преобразования дистальное-проксимальное. Весь процесс параметрической идентификации модели на этом шаге выполняют в три подшага. Первый: вычисляют проксимальное давление и расход потока с использованием модели с сосредоточенными параметрами с обратной связью для центральной полости системы кровообращения. Следует подчеркнуть, что в основном и предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения для самых подробных и точных результатов центральная полость модели кровообращения содержит большой круг кровообращения и малый круг кровообращения (т.е. левые и правые сердечные циклы). Однако центральная полость системы кровообращения может быть ограничена только большим кругом кровообращения без значительной потери точности прогноза. Величины начальных эмпирических параметров, описанных раньше, представлены с использованием демографических и общих медицинских данных о пациенте, собранных на первом шаге способа. Для повышения точности их вычисляют по указанным демографическим и общим медицинским данным для пациента и, в случае необходимости, с использованием литературных ссылок. Далее, определяют приближения дистальное-проксимальное для давления согласно модели с сосредоточенными параметрами дистальное-проксимальное. Так как обе модели, которые формируют двойную систему, проанализированы совместно, то функция ошибок определяется уравнением, приведенном ниже (где β — предполагаемый набор параметров модели):

$$\left\| p_0 - \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i - p_n \right\| = \ell(\beta) \leq \varepsilon(\beta) . \quad (21)$$

На третьем подшаге процесса вычисляют вектор ошибок согласно уравнению (21), чтобы модифицировать величины параметров модели на следующем шаге и выполнить другую итерацию, которая стремится минимизировать функцию ошибок. Литература по этому предмету дает большое количество полезных способов для быстрого и эффективного решения такой задачи (например, Walter E (1997) Identification of Parametric Models: from Experimental Data. Springer, Bock HG (2013) Model Based Parameter Estimation. Springer,

Khoo M (2018) *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation* John Wiley & Sons
Bittanti S (2019) *Model Identification and Data Analysis*. John Wiley & Sons).

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения обеспечение эмпирических параметров, описанных выше, сформулировано как задача оптимизации, которая может быть основана на способах минимизации (см. Villaverde AF et al. (2019) Benchmarking optimization methods for parameter estimation in large kinetic models. *Bioinformatics*. 35(5):830-838, Kreutz C (2019) Guidelines for benchmarking of optimization-based approaches for fitting mathematical models. *Genome Biol.*20(1):281, Schmiester L (2020) Efficient parameterization of large-scale dynamic models based on relative measurements. *Bioinformatics*. 36(2):594-602). Поэтому функция ошибок (21) используется в качестве функции потерь в алгоритме оптимизации. Этот подход к обеспечению эмпирических параметров намного более гибок, чем известные классические подходы параметрической идентификации. Поэтому в предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения, структура способа включает алгоритм локального поиска (минимизации) на основе математической структуры двойной системы. Его задача состоит в том, чтобы непосредственно управлять процессом выбора эмпирических значений параметров на четвертом шаге способа и постепенно улучшать качество прогноза центрального артериального давления. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения могут использоваться три алгоритма локального поиска (минимизации) в качестве альтернатив или в любой комбинации. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения может использоваться относительно стабильный и умеренно сложный способ Нелдер—Мида (см. Nelder J, Mead R (1965) A simplex method for function minimization. *Computer Journal*, 7 (4): 308–313, Gao F, Han L (2010) Implementing the Nelder-Mead simplex algorithm with adaptive parameters. *Computational Optimization and Applications*, 51:1, 259-277). Способ не требует вычисления производных и использует только величины целевой функции как n -мерный симплекс, который затем геометрически преобразуют. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения алгоритм локального поиска (минимизации) использует один из способов программирования метода наименьших квадратов (см. Kraft D (1988) A software package for sequential quadratic programming. DFVLR, Braunschweig, Köln) and/or Broyden—Fletcher—Goldfarb—Shanno (see Zhu C, Byrd RH, Nocedal J (1997). Algorithm 778. L-BFGSB: Fortran routines for large scale bound constrained optimization. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 23(4), 550-560). В каждом из этих

способов ищется пространство, определяющее направление \vec{p} на основе решений уравнения ньютоновского типа: $\nabla^2 f(x) \cdot \vec{p} = -\nabla f(x)$.

Что касается общего принципа, система дифференциальных уравнений, формирующая модель циркуляции, создает нелинейный самовозбуждающийся осциллятор с большой чувствительностью к начальным условиям. Поиск частного или предпочтительного решения в таких обстоятельствах чреват значительным риском неудачи. Намного более безопасная стратегия, несмотря на то, что она менее эффективна в вычислительном отношении, состоит в том, чтобы выполнить начальную идентификацию некоторого набора решений. Только после этого можно искать решение, которое лежит в локальном минимуме. Следовательно, в другом варианте выполнения настоящего изобретения локальный поиск дополняют общим поиском, например, в форме Адаптивного программирования памяти для общей оптимизации (AMPGO= Adaptive Memory Programming for Global Optimization) и/или Глобальной оптимизации симплицальной гомологии (SHGO= Simplicial Homology Global Optimization). В варианте выполнения настоящего изобретения, включающем AMPGO, на каждом шаге данную проблему решают локально любым из ранее упомянутых способов (то есть: последовательным программированием метода наименьших квадратов по Нелдеру-Миду или L-BFGSB). Однако локальный результат непосредственно на следующем шаге не используется, но подвергается фазе туннелирования (см. Lasdon L et al. (2010) Adaptive memory programming for constrained global optimization. *Computers & Operations Research*, 37(8):1500-1509). AMPGO чрезвычайно эффективен и очень надежен. Его значительный недостаток заключается в большом объеме вычислений и, следовательно, в высоких требованиях к вычислительной мощности. Для AMPGO типичная платформа аппаратных средств не может обеспечить соответствующую мощность и, таким образом, может создавать ограничения. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения основным алгоритмом является SHGO (см. Endres S (2017) A simplicial homology algorithm for Lipschitz optimization. Department of Chemical Engineering, University of Pretoria, Pretoria). В этом варианте выполнения настоящего изобретения строится покрытие элементами к-цепи для гиперповерхности целевой функции, и локальные задачи решают с использованием последовательного симплицального комплекса (см. Mirota K (2008) Topological structure of finite element models of continuum mechanics. *Bulletin of the Military University of Technology*, LVII:2, 91-102)).

Независимо от используемого подхода, величины эмпирических параметров двойной системы могут быть итерационно уточнены относительно постоянных или измененных величин центрального артериального давления и/или расхода проксимального потока, пока не будет достигнута сходимость. У термина «итерационное уточнение» имеется установленное значение, и специалисту очевидно, что за ним скрывается. То же относится к термину «сходимость». В одном варианте выполнения настоящего изобретения сходимость может быть осуществлена как ограничение вариаций величин всех или только выбранных эмпирических параметров. В других вариантах выполнения настоящего изобретения сходимость может быть определена с точки зрения ошибок, например, средней абсолютной ошибки. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения сходимость может быть определена как ограничение изменения величин центрального артериального давления и/или расхода проксимального потока, или любого их параметрического представления. Для определения, достигнута ли сходимость, могут использоваться различные методы числового и статистического анализа, известные специалистам.

[0063] Наконец, пятый шаг используется, для вычисления величины центрального артериального давления и расхода проксимального потока на основе результатов шага параметрической идентификации. Для снятия сомнений результаты шага параметрической идентификации включают двойную систему с эмпирическими параметрами, точно настроенными для специфического пациента. Расчетные величины в способе могут быть получены любым подходящим способом и в любой форме. Знание об указанном проксимальном (центральном) артериальном давлении и указанного проксимального расхода потока в данном временном окне допускает реконструкцию морфологии формы волны центрального артериального давления. Это полезно при диагностировании и обработке повышенного кровяного давления и/или артериальной гипертензии.

[0064] Различные варианты выполнения способа согласно настоящему изобретению были подробно оценены. Ниже приводятся результаты проверки варианта выполнения настоящего изобретения, осуществляющего модель на фиг.4(с) с $X=E$. Способ изобретения был проверен на основе медицинского эксперимента в многосторонних нерандомизированных клинических исследованиях. Демографические и медицинские данные для пациентов, а также результаты измерений сведены ниже в Таблице 1 (измеренные значения выражены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение).

Таблица 1. Базовые характеристики населения, подвергнутого клиническим экспериментам

Параметр	Женщины	Мужчины	Все случаи
Количество случаев	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55 (100%)
Миокардиальная ишемия	8 (26,7%)	17 (68,0%)	25 (45,5%)
Возраст [лет]	68.57±8.49	67.12±8.96	67.91±8.65
Рост [см]	161.53±5.67	174.24±7.52	167.31±9.12
Вес [кг]	72.00±11.33	88.52±14.09	79.51±15.03
HR [1/минут]	68.30±5.06	68.72±6.02	68.49±5.47
SYS [мм рт. ст.]	131.83±11.03	136.72±13.46	134.05±12.32
DIA [мм рт. ст.]	79.47±9.93	82.56±8.09	80.87±9.19
HCT [мл/100 мл]	40.43±3.12	42.20±4.45	41.24±3.85
RBC [10^3 /мкл]	4.41±0.42	4.58±0.60	4.49±0.51
HGB [г/дл]	13.49±1.10	14.24±1.69	13.83±1.44
PLT [10^3 /мкл]	241.17±59.69	201.56±50.95	223.16±58.85
BBLOCK	21 (70,0%)	17 (68,0%)	38 (69,1%)
ACE	7 (23,3%)	12 (48%)	19 (34,5%)
AARR	22 (73,3%)	17 (68%)	39 (70,9%)
<p>HR — частота сердечных сокращений, SYS и DIA — систолическое и диастолическое давление, HCT — гематокрит, RBC, HGB, PLT — количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в крови, BBLOCK — бета-адренергический блокирующий агент, ACE — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, AARR — антиаритмический агент</p>			

Обычно в этом исследовании у всех допущенных пациентов имелись клинические признаки заболевания коронарной артерии. Каждое непрерывное неинвазивное измерение кровяного давления пациента (CNBP= non-invasive blood pressure measurements) выполнялись на лучевой артерии с темпом выборки 100 Гц. Кроме того, независимое неинвазивное измерение выполнялось на плечевой артерии с использованием осциллометрического способа

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0065] Так как пациенты перенесли инвазивную диагностику, результаты внутриаортальных измерений давления с использованием катетера использовались в качестве референсных данных. Сигнал давления, полученный с использованием инвазивных измерений, выбирался с частотой 200 Гц. В качестве примера на фиг.5 показаны полные записи давления для двух пациентов (обозначенные как СЛУЧАЙ А и СЛУЧАЙ В) с неинвазивной (сделанной с использованием метода фотоплетизмографии и пальцевой манжеты) в верхней части и инвазивной (сделанной использованием внутриартериального катетера) записи в нижней части.

[0066] Как показывают записи, имеющие отношение к СЛУЧАЮ В, имеются очевидные симптомы аритмии сердца (обратите внимание на нарушения в сердцебиении и дизритмию). Согласно клинической индивидуальной регистрационной карте (CRF= case report form), пациент принимал ААРР (антиаритмические) препараты.

[0067] На фиг.6 показаны результаты реконструкции центрального артериального давления относительно референсных данных для этих двух случаев, представленных на фиг.5. Хотя результат реконструкции полностью удовлетворительный для обоих случаев, отрицательный эффект аритмии в СЛУЧАЕ В виден явно.

[0068] Реконструкция центрального артериального давления может быть выполнена с использованием локальных или общих алгоритмов минимизации, или комбинации обоих типов алгоритмов минимизации.

[0069] Предпочтительный вариант выполнения способа реконструкции центрального артериального давления основан на локальном алгоритме минимизации включая, например, Nelder-Mead, SLAQP и/или L-BFGSB. На фиг.7 видна сходимость процесса минимизации, достигнутая с использованием метода Nelder-Mead, SLAQP или L-BFGSB (пациент с аритмией, СЛУЧАЙ В). Очевидно, что каждый локальный алгоритм минимизации успешно выполнил задачу реконструкции. Ошибка, измеренная как усредненная абсолютная ошибка (MAE= mean absolute error), составляла соответственно: 0,1196667, 0,1203333 и 0,1203333. Аналогично, вычисление среднеквадратичной ошибки (RMSE= root-mean-square error) дало: 0,1401587, 0,1407667 и 0,1408015. Однако природа сходимости сильно отличалась. В случае алгоритма Nelder-Mead итерационный процесс сходиллся довольно устойчиво, но очень медленно. Напротив, SLAQP и L-BFGSB сходились намного быстрее, несмотря на то, что потребовались дополнительные усилия, чтобы подавить числовые осцилляции и достигнуть сходимости.

[0070] Альтернативно или дополнительно, можно использовать один или несколько общих алгоритмов минимизации. Нижняя часть на фиг.7 показывает результаты сходимости с использованием двух общих алгоритмов AMPGO и SHGO. Заключительная сводка результатов, полученных способом согласно настоящему изобретению с использованием общих алгоритмов, показана на фиг.8. На чертеже резюмированы величины систолического и диастолического давлений (левые и правые стороны чертежа соответственно), полученные из инвазивных измерений и из вычислений, осуществляющих способ согласно настоящему изобретению. Верхняя часть чертежа содержит графики корреляции, а нижняя часть — график Бланда-Альтмана (Bland-Altman) (график усредненных разностей Тьюки (Tukey)) для всех случаев, имевших место в клинических испытаниях, представленных в окне, включающем пять циклов. Больше чем 250 случаев валидации, представленных на фиг.8, ясно показывают очень хорошее согласие между результатами, полученными инвазивно, и результатами, полученными с использованием способа согласно изобретению. Следует отметить, что в способе можно использовать другие один или несколько общих алгоритмов минимизации совместно с алгоритмами AMPGO и/или SHGO или альтернативно им.

[0071] В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения используются различные комбинации локальных и общих алгоритмов минимизации для получения, например, систолического и диастолического давления. Указанные различные комбинации используются для удовлетворения специфических потребностей реализации. В указанных вариантах выполнения настоящего изобретения один или несколько локальных алгоритмов минимизации (например, Nelder-Mead, SLAQP и/или L-BFGSB) могут использоваться до, после и/или как слои с одним или несколькими общими алгоритмами минимизации (например, AMPGO и/или SHGO). В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения может использоваться только один или несколько локальных алгоритмов минимизации. Так как указанные алгоритмы менее требовательны к вычислениям, они могут давать результаты быстрее, или же варианты выполнения настоящего изобретения, включающие только указанные алгоритмы, могут быть осуществлены на портативных устройствах, которые могут иметь более низкую вычислительную мощность. В других вариантах выполнения настоящего изобретения используется портативное устройство, связанное с сервером, сформированным для выполнения всех необходимых вычислений. Указанная связь может использовать локальную сеть или Интернет.

[0072] Любой шаг вычисления или подшаг способа согласно изобретению может быть осуществлен с использованием компьютера или компьютерной программы. В некоторых специфических вариантах выполнения настоящего изобретения некоторые или все вычисления выполнены с использованием компьютерной программы, хранящейся в компьютере или в любом типе запоминающего устройства или в обоих. В другом варианте выполнения настоящего изобретения некоторые или все вычисления в рамках способа могут быть выполнены удаленно, например, с использованием облачной инфраструктуры, которая может включать использование Интернета или локальной сети.

[0073] Хотя все способы измерения и алгоритмы минимизации, описанные здесь, предназначены для определения параметров изобретения и обеспечения ощутимых результатов по сравнению с клиническими испытаниями, они ни в коем случае этим не ограничены и даны в качестве примера. Такие слова, как «включающий или «содержащий», не являются ограничивающими, и, например, когда элемент А содержит другой элемент В, элемент А может включать и другой элемент или элементы в дополнение к элементу В. Использование единственной или множественной формы не ограничивает объема изобретения, и, например, часть описания, которая указывает, что элемент А содержит элемент В, эта часть также подразумевает, что в одном элементе А содержится множество элементов В, а множество элементов А содержится в одном элементе В, а также вариант выполнения настоящего изобретения, в котором множество элементов А содержит множество элементов В. После рассмотрения содержания настоящего раскрытия специалистам будет очевидно и множество других вариантов выполнения настоящего изобретения. Поэтому объем изобретения определяется пунктами формулы изобретения с полным объемом их эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления для пациента-человека по дистальному неинвазивному непрерывному измерению давления, включающий следующие шаги:

- выполнение параметрической идентификации двойной системы с использованием специфических для пациента демографических и медицинских данных и с использованием измеренного или предполагаемого систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента, где специфические для пациента демографические и медицинские данные влияют на распространение пульсового колебания кровяного давления в теле пациента, при этом двойная система содержит центральную полость модели с сосредоточенными параметрами сердечно-сосудистой системы кровообращения и модели с сосредоточенными параметрами преобразования дистальное-проксимальное, при этом предположение о систолическом давлении пациента, диастолическом давлении пациента и частоте сердечных сокращений пациента делают с использованием зарегистрированной формы волны дистального давления пациента, при этом указанную регистрацию формы волны дистального давления пациента производят постоянно и во временном окне, которое включает по меньшей мере один полный сердечный цикл пациента или половину полного дыхательного цикла пациента, и при этом указанную регистрацию выполняют неинвазивно; и

- вычисление центрального артериального давления и проксимального расхода потока с использованием результатов указанной параметрической идентификации.

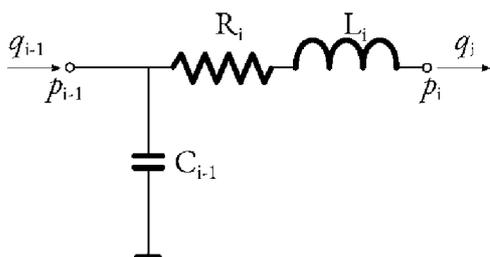
2. Способ по п.1, в котором специфические для пациента демографические и медицинские данные включают пол, возраст, рост, общую физическую форму и/или текущие лекарственные средства, при этом текущие лекарственные средства включают, но этим не ограничиваются, бета-адренергические блокирующие агенты, ингибиторы преобразования ангиотензин-фермент и/или антиаритмический агент.

3. Способ по п.1 или 2, в котором непрерывная регистрация формы волны давления выполняется на дистальной артерии и/или включает измерение артериального кровяного

давления датчиком, помещенным выше лучевой артерии, с использованием способов, выбранных из фотоплетизмографии и/или аппланационной тонометрии.

4. Способ по любому из п.п.1–3, в котором временное окно содержит последовательность последовательных полных сердечных циклов, которые находятся в пределах единственного дыхательного цикла, при этом указанная последовательность включает два, три, четыре, пять или больше последовательных сердечных циклов пациента, которые находятся в указанном единственном дыхательном цикле.

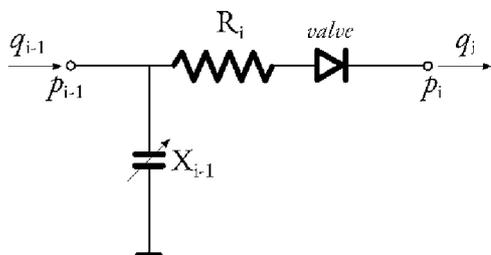
5. Способ по любому из п.п.1–4, в котором модель центральной полости содержит по меньшей мере один функциональный блок с сосредоточенными параметрами, при этом указанный функциональный блок с сосредоточенными параметрами выбран из группы, которая содержит функциональный блок сосудистой полости и функциональный блок сердечной камеры, при этом указанный функциональный блок сосудистой полости имеет следующую структуру:



где

C_i — податливость, R_i — сопротивление, L_i — инерционность, q_i — расход потока, p_i — давление, и i — номер полости,

и где указанный функциональный блок сердечной камеры имеет следующую структуру:



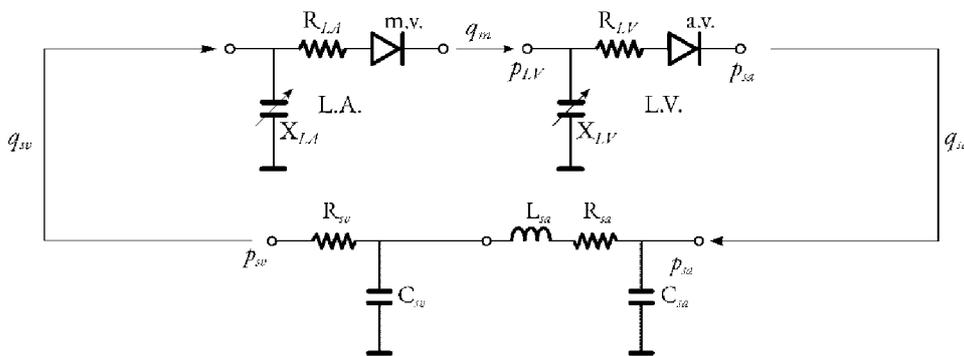
где:

X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF), R_i — сопротивление, $valve$ — диод, моделирующий сердечный клапан, q_i — расход потока, p_i — давление, и i — номер полости.

кровообращения), *sa* - аорта (большой круг кровообращения), и *sv* — вены (большой круг кровообращения).

9. Способ по любому из п.п.5–6, в котором модель центральной полости содержит единственную схему с обратной связью для большого круга кровообращения, при этом инерционно-эластичный функциональный блок определен как $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, а резистивно-емкостной функциональный блок определен как $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ и $L_i=0$.

10. Способ по любому из п.п.5–6 или 9, в котором модель центральной полости содержит следующую структуру:



где:

p — давление, q — расход потока, R — сопротивление, L - инерционность, C — податливость, X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF), $L.A.$, $L.V.$ — левое предсердие и желудочек, $m.v.$ — митральный (предсердно-желудочковый) клапан, $a.v.$ — аортальный (желудочковый) клапан, pv — вены (малый круг кровообращения), sa — аорта (большой круг кровообращения) и sv — вены (большой круг кровообращения).

11. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает следующие условия:

$$q_i = \frac{p_{i-1} - p_i}{R_i} \quad \text{и} \quad -\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1} .$$

12. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает отношение внутрижелудочковое давление—объем, сформулированное с использованием переменной эластичности (E).

13. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает отношение внутрижелудочковое давление—объем, сформулированное с использованием напряжения и деформации в миокардиальном волокне (MF).

14. Способ по любому из п.п.1–13, в котором параметрическая идентификация двойной системы включает:

- вычисление начальных значений эмпирических параметров двойной системы с использованием указанных демографических и медицинских данных пациента;
- решение уравнений двойной системы с использованием указанных начальных значений эмпирических параметров для вычисления приближенной величины центрального артериального давления и/или проксимального расхода потока в выбранном временном окне; и
- итерационное уточнение величин эмпирических параметров двойной системы с учетом постоянных или измененных величин центрального артериального давления и/или проксимального расхода потока, пока не будет достигнута сходимость.

15. Способ по п.14, в котором указанное вычисление начальных значений эмпирических параметров двойной системы выполняют только для центральной полости модели с сосредоточенными параметрами сердечно-сосудистой кровеносной системы.

16. Способ по любому из п.п.14–15, в котором указанные эмпирические параметры включают податливость, сопротивление и/или инерционность и/или в котором указанные эмпирические параметры включают параметры переменной во времени эластичности или параметры напряжения и деформации. в миокардиальном волокне.

17. Способ по любому из п.п.14–16, в котором указанное итерационное уточнение включает по меньшей мере один алгоритм минимизации, при этом каждый указанный алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из локального алгоритма минимизации и общего алгоритма минимизации.

18. Способ по п.17, в котором локальный алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из метода Nelder-Mead, последовательного метода наименьших квадратов и метода Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno.

19. Способ по любому из п.п.16–18, в котором общий алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из Адаптивного программирования памяти для

общей оптимизации (AMPGO) и/или Глобальной оптимизации симплицальной гомологии (SHGO).

20. Способ по любому из п.п.16–19, в котором указанное итерационное уточнение включает шаг уточнения, который осуществляет общий алгоритм минимизации, за которым следует шаг уточнения, который осуществляет локальный алгоритм минимизации.

21. Считываемый компьютером носитель [хранилище], содержащий инструкции, которые, при выполнении их компьютером, заставляют компьютер выполнить шаги способа по любому из п.п.1–20.

22. Система для реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению дистального давления, содержащая:

- регистрирующее средство для неинвазивной непрерывной регистрации формы волны давления у пациента-человека;

- измерительное средство для неинвазивного измерения систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента; и

- компьютер, адаптированный для выполнения шагов способа по любому из п.п.1–20.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления для пациента-человека по дистальному неинвазивному непрерывному измерению давления, включающий следующие шаги:

- выполнение (4) параметрической идентификации двойной системы с использованием специфических для пациента демографических и медицинских данных и с использованием предполагаемого систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента, где специфические для пациента демографические и медицинские данные влияют на распространение пульсового колебания кровяного давления в теле пациента, при этом двойная система содержит центральную полость модели с сосредоточенными параметрами сердечно-сосудистой системы кровообращения и модели с сосредоточенными параметрами преобразования дистальное-проксимальное, при этом предположение о систолическом давлении пациента, диастолическом давлении пациента и частоте сердечных сокращений пациента делают с использованием зарегистрированной формы волны дистального давления пациента, при этом указанную регистрацию формы волны дистального давления пациента производят постоянно и во временном окне, которое включает по меньшей мере один полный сердечный цикл пациента или половину полного дыхательного цикла пациента, и при этом указанную регистрацию выполняют неинвазивно; и

- вычисление (5) центрального артериального давления и проксимального расхода потока с использованием результатов указанной параметрической идентификации.

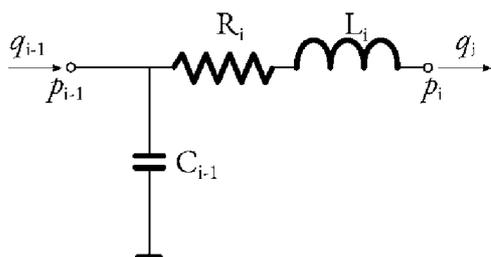
2. Способ по п.1, в котором специфические для пациента демографические и медицинские данные включают пол, возраст, рост, общую физическую форму и/или текущие лекарственные средства, при этом текущие лекарственные средства включают, но этим не ограничиваются, бета-адренергические блокирующие агенты, ингибиторы преобразования ангиотензин-фермент и/или антиаритмический агент.

3. Способ по п.1 или 2, в котором непрерывная регистрация формы волны давления выполняется на дистальной артерии и/или включает измерение артериального кровяного

давления датчиком, помещенным выше лучевой артерии, с использованием способов, выбранных из фотоплетизмографии и/или аппланационной тонометрии.

4. Способ по любому из п.п.1–3, в котором временное окно содержит последовательность последовательных полных сердечных циклов, которые находятся в пределах единственного дыхательного цикла, при этом указанная последовательность включает два, три, четыре, пять или больше последовательных сердечных циклов пациента, которые находятся в указанном единственном дыхательном цикле.

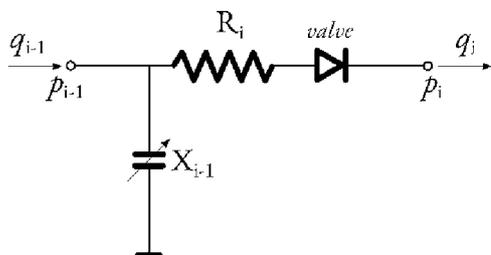
5. Способ по любому из п.п.1–4, в котором модель центральной полости содержит по меньшей мере один функциональный блок с сосредоточенными параметрами (CRL), при этом указанный функциональный блок с сосредоточенными параметрами (CRL) выбран из группы, которая содержит функциональный блок сосудистой полости (CRL) и функциональный блок сердечной камеры, при этом указанный функциональный блок сосудистой полости (CRL) имеет следующую структуру:



где

C_i — податливость, R_i — сопротивление, L_i — инерционность, q_i — расход потока, p_i — давление, и i — номер полости,

и где указанный функциональный блок сердечной камеры имеет следующую структуру:



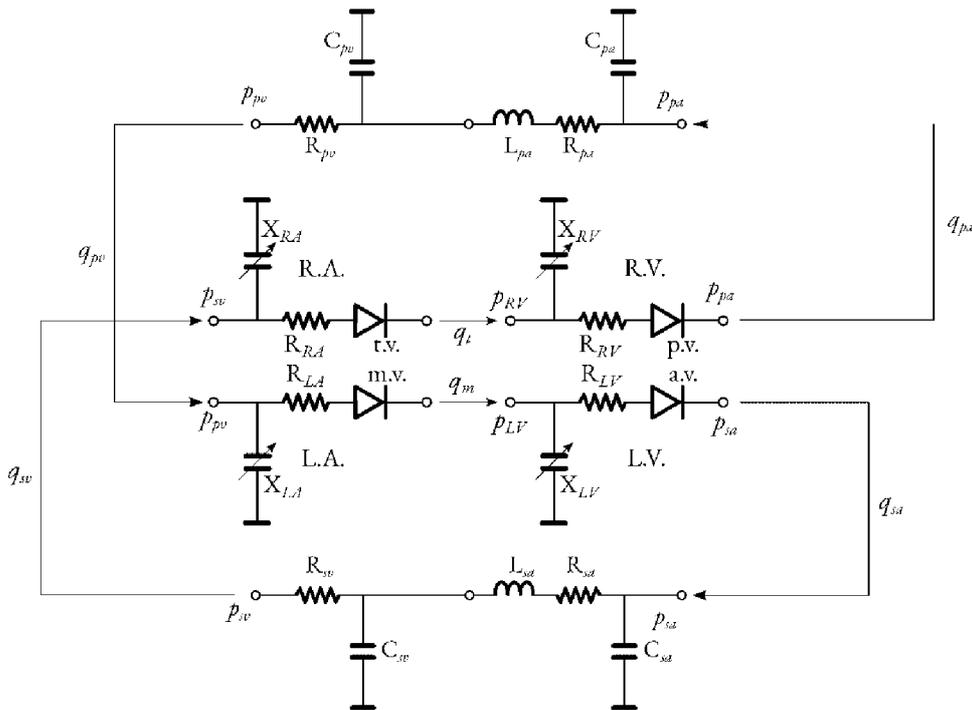
где:

X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF), R_i — сопротивление, $valve$ — диод, моделирующий сердечный клапан, q_i — расход потока, p_i — давление, и i — номер полости.

6. Способ по п.5, в котором модель центральной полости содержит по меньшей мере два указанных функциональных блока (CRL), где первый представляет большие и средние эластичные сосуды, которые демонстрируют значительные инерционно-эластичные эффекты, а второй представляет резистивно-емкостные эффекты.

7. Способ по п.6, в котором модель центральной полости содержит правый круг кровообращения в форме суперпозиции двух указанных функциональных блоков (CRL), где инерционно-эластичный функциональный блок определен соотношениями $C_{i-1}=C_{pa}$, $R_i=R_{pa}$, $L_i=L_{pa}$, а резистивно-емкостный функциональный блок определен как $C_{i-1}=C_{pv}$, $R_i=R_{pv}$ и $L_i=0$.

8. Способ по любому из п.п.5–7, в котором модель центральной полости содержит следующую структуру:



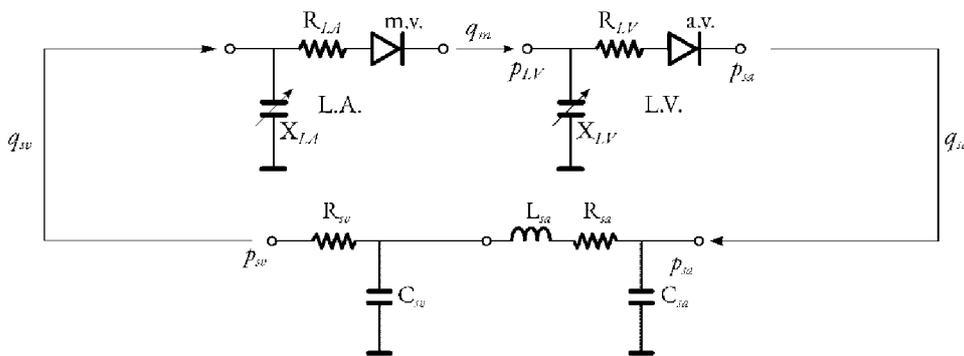
где:

p — давление, q — расход потока, R — сопротивление, L — инерционность, C — податливость, X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF), $R.A.$, $R.V.$ — правое предсердие и желудочек, $L.A.$, $L.V.$ — левое предсердие и желудочек, $t.v.$ — трехстворчатый (предсердно-желудочковый) клапан, $p.v.$ — легочный (желудочковый) клапан, $m.v.$ — митральный (предсердно-желудочковый) клапан, $a.v.$ — аортальный (желудочковый) клапан, pa — артерии (малый круг кровообращения), pv — вены (малый круг

кровообращения), *sa* - аорта (большой круг кровообращения), и *sv* — вены (большой круг кровообращения).

9. Способ по любому из п.п.5–6, в котором модель центральной полости содержит единственную схему с обратной связью для большого круга кровообращения, при этом инерционно-эластичный функциональный блок определен как $C_{i-1}=C_{sa}$, $R_i=R_{sa}$, $L_i=L_{sa}$, а резистивно-емкостной функциональный блок определен как $C_{i-1}=C_{sv}$, $R_i=R_{sv}$ и $L_i=0$.

10. Способ по любому из п.п.5–6 или 9, в котором модель центральной полости содержит следующую структуру:



где:

p — давление, q — расход потока, R — сопротивление, L - инерционность, C — податливость, X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF), $L.A.$, $L.V.$ — левое предсердие и желудочек, $m.v.$ — митральный (предсердно-желудочковый) клапан, $a.v.$ — аортальный (желудочковый) клапан, pv — вены (малый круг кровообращения), sa — аорта (большой круг кровообращения) и sv — вены (большой круг кровообращения).

11. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает следующие условия:

$$q_i = \frac{(p_{i-1} - p_i)}{R_i} \quad \text{и} \quad -\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1} \quad .$$

12. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает отношение внутрижелудочковое давление—объем, сформулированное с использованием переменной эластичности (E).

13. Способ по любому из п.п.5–10, в котором модель центральной полости включает отношение внутрижелудочковое давление—объем, сформулированное с использованием напряжения и деформации в миокардиальном волокне (MF).

14. Способ по любому из п.п.1–13, в котором параметрическая идентификация (4) двойной системы включает:

- вычисление начальных значений эмпирических параметров двойной системы с использованием указанных демографических и медицинских данных пациента;
- решение уравнений двойной системы с использованием указанных начальных значений эмпирических параметров для вычисления приближенной величины центрального артериального давления и/или проксимального расхода потока в выбранном временном окне; и
- итерационное уточнение (4с) величин эмпирических параметров двойной системы с учетом постоянных или измененных величин центрального артериального давления и/или проксимального расхода потока, пока не будет достигнута сходимость.

15. Способ по п.14, в котором указанное вычисление начальных значений эмпирических параметров двойной системы выполняют только для центральной полости модели с сосредоточенными параметрами сердечно-сосудистой кровеносной системы.

16. Способ по любому из п.п.14–15, в котором указанные эмпирические параметры включают податливость, сопротивление и/или инерционность и/или в котором указанные эмпирические параметры включают параметры переменной во времени эластичности или параметры напряжения и деформации. в миокардиальном волокне.

17. Способ по любому из п.п.14–16, в котором указанное итерационное уточнение включает по меньшей мере один алгоритм минимизации, при этом каждый указанный алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из локального алгоритма минимизации и общего алгоритма минимизации.

18. Способ по п.17, в котором локальный алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из метода Nelder-Mead, последовательного метода наименьших квадратов и метода Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno.

19. Способ по любому из п.п.16–18, в котором общий алгоритм минимизации выбран из группы, которая состоит из Адаптивного программирования памяти для

общей оптимизации (AMPGO) и/или Глобальной оптимизации симплицальной гомологии (SHGO).

20. Способ по любому из п.п.16–19, в котором указанное итерационное уточнение включает шаг уточнения, который осуществляет общий алгоритм минимизации, за которым следует шаг уточнения, который осуществляет локальный алгоритм минимизации.

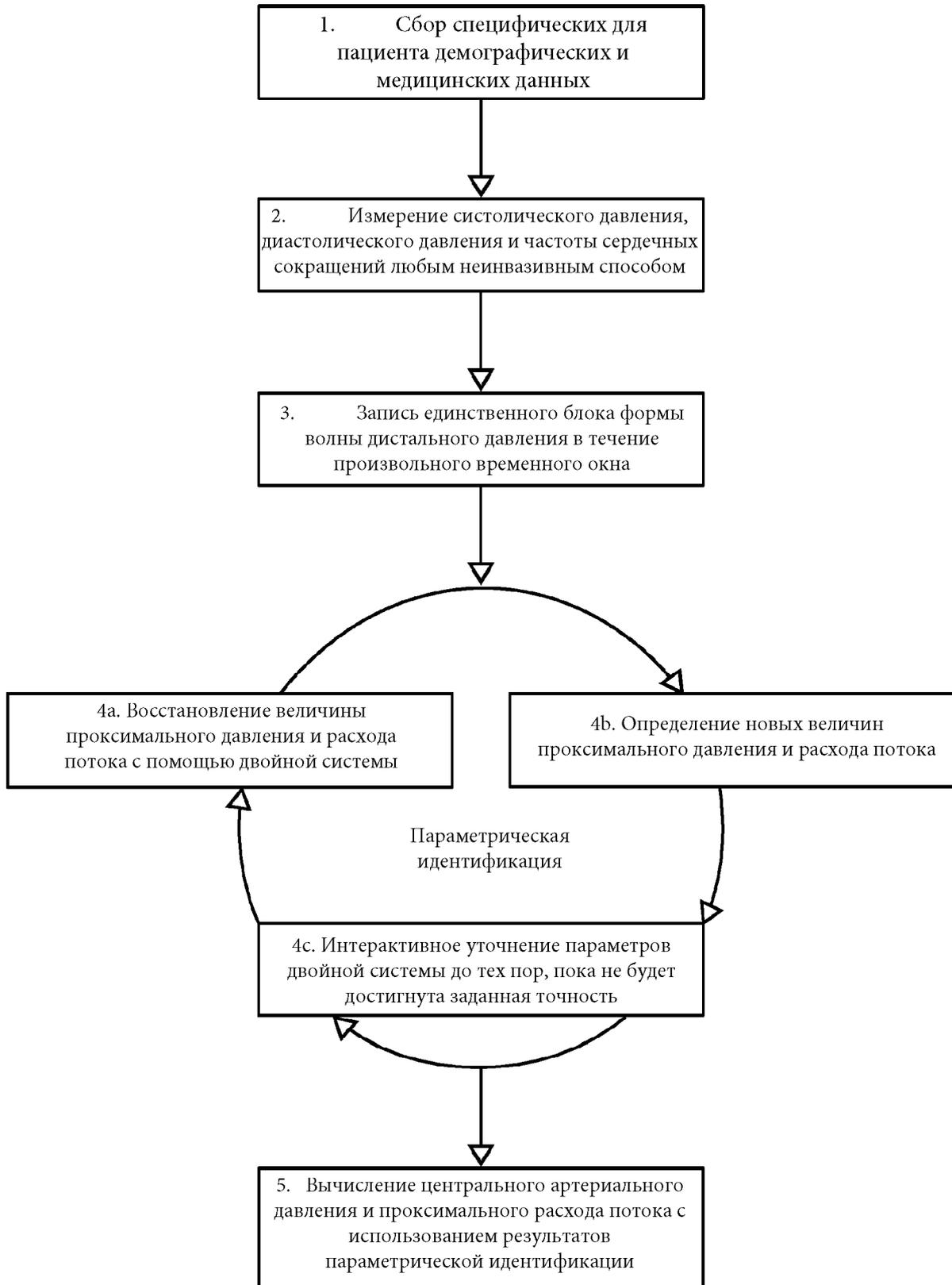
21. Считываемый компьютером носитель [хранилище], содержащий инструкции, которые, при выполнении их компьютером, заставляют компьютер выполнить шаги способа по любому из п.п.1–20.

22. Система для реконструкции морфологии формы волны центрального артериального давления по неинвазивному непрерывному измерению дистального давления, содержащая:

- регистрирующее средство для неинвазивной непрерывной регистрации формы волны давления у пациента-человека;

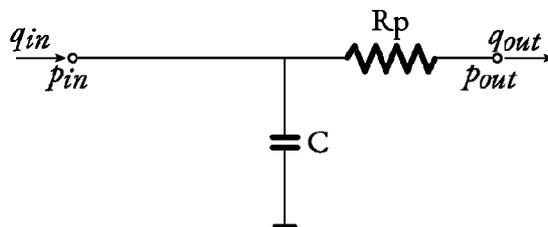
- измерительное средство для неинвазивного измерения систолического давления пациента, диастолического давления пациента и частоты сердечных сокращений пациента; и

- компьютер, адаптированный для выполнения шагов способа по любому из п.п.1–20.



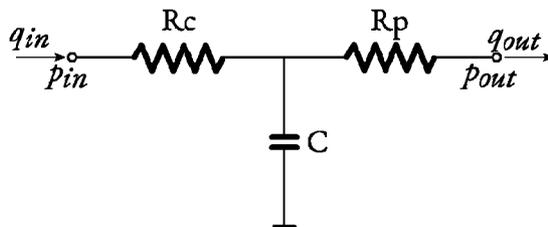
Фиг. 1

2WM: двухэлементная модель
Виндкесселя Отто Франка



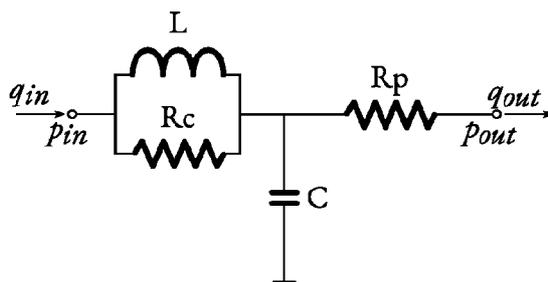
Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses .
Zeitschrift für Biologie. 1899;37: 483-526

3WM: трехэлементная модель Виндкесселя
Николаса Вестерхофа



Westerhof N et al. Analog studies of the human systemic arterial tree.
J Biomech. 1969; 2(2):121-143

4WM: четырехэлементная модель Виндкесселя
Никоса Стергиопулоса

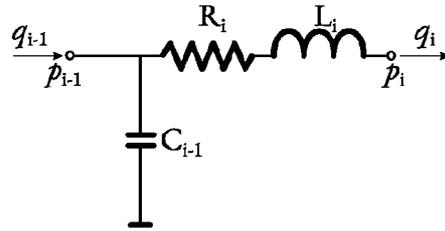


Stergiopoulos N et al. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model.
Am J Physiol. 1999; 276(1):H81-88

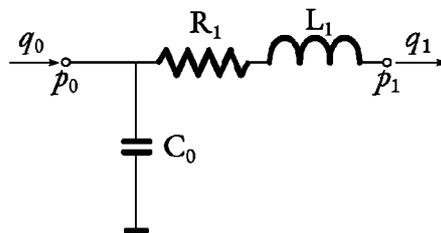
p_{in} , q_{in} — давление и расход потока на входе в полость
 p_{out} , q_{out} — давление и расход потока на выходе полости
 R_c , R_p , C , L — проксимальное и дистальное
сопротивление, податливость и инерционность

Фиг. 2

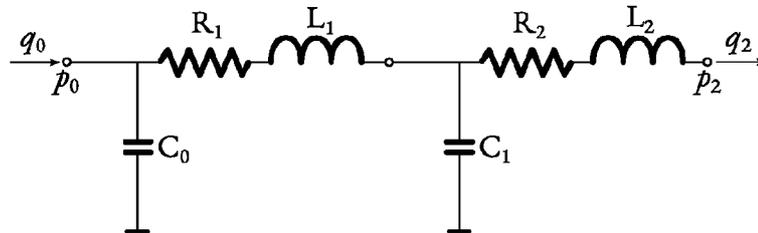
CRL: конструктивный блок модели с сосредоточенными параметрами



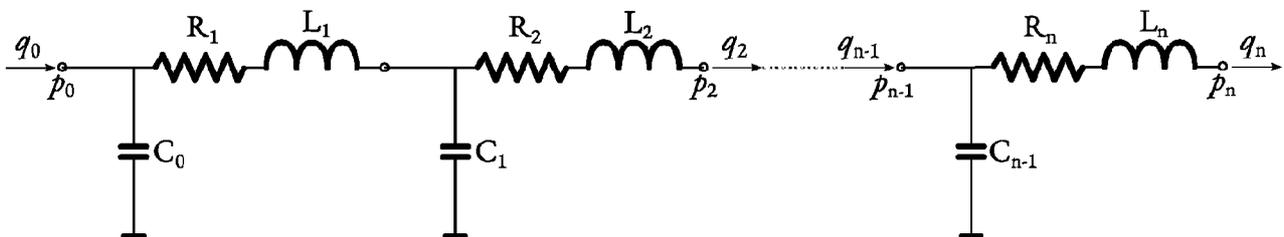
1-CRL: модель с сосредоточенными параметрами CRL с 1 полостью



2-CRL: модель с сосредоточенными параметрами CRL с 2 полостями



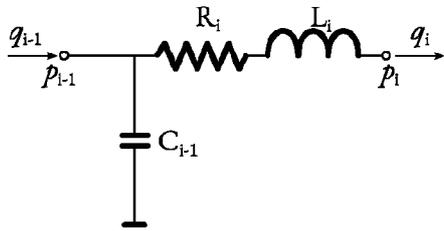
n-CRL: модель с сосредоточенными параметрами CRL с n полостями



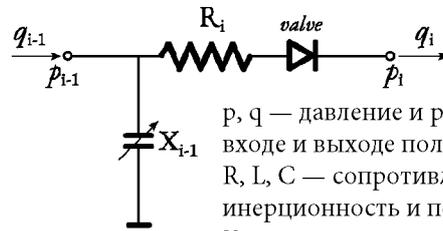
p, q — давление и расход потока на входе и выходе полостей
 R, L, C — сопротивление, инерционность и податливость

Фиг. 3

(a) функциональный блок сосудистой полости

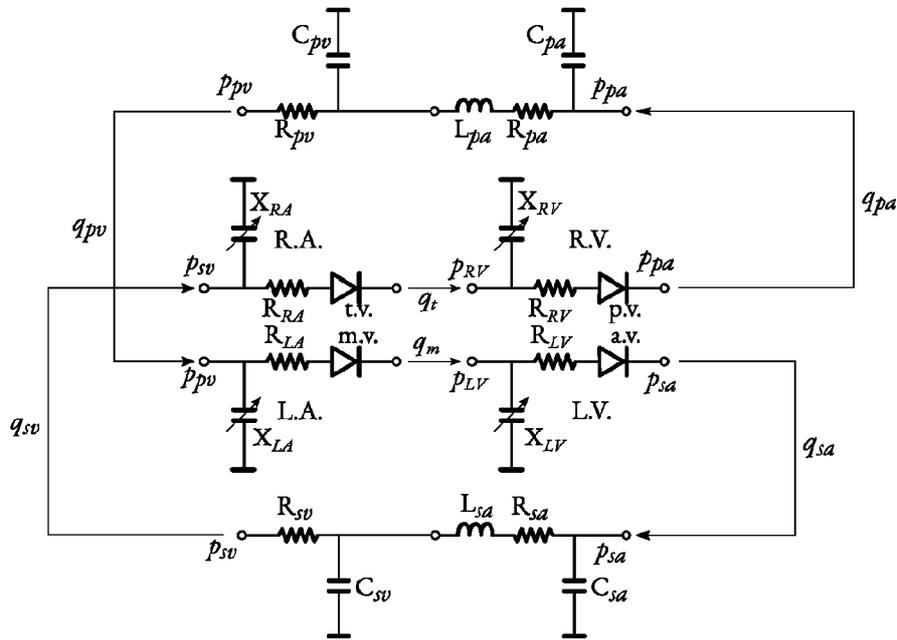


(b) функциональный блок сердечной камеры

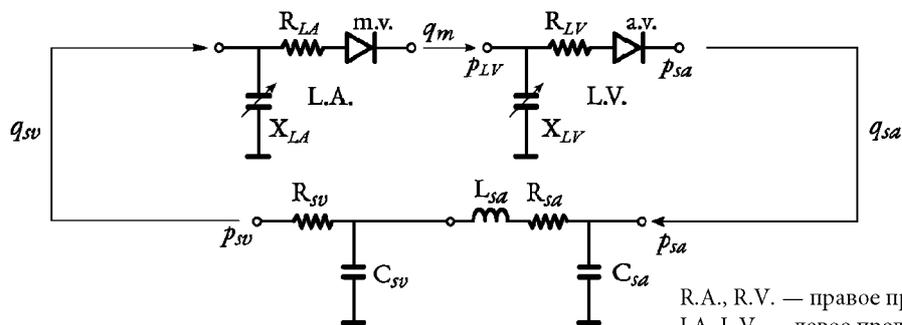


p, q — давление и расход потока на входе и выходе полостей
 R, L, C — сопротивление, инерционность и податливость
 X — переменная во времени эластичность (E) или напряжение и деформация в миокардиальном волокне (MF) сердечной камеры

(c) двойная схема центральной полости с обратной связью



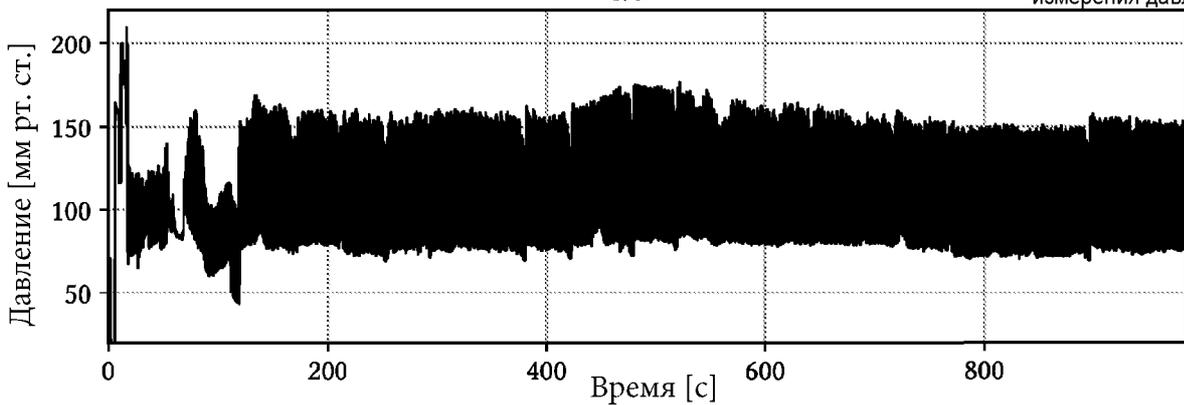
(d) единичная схема центральной полости с обратной связью



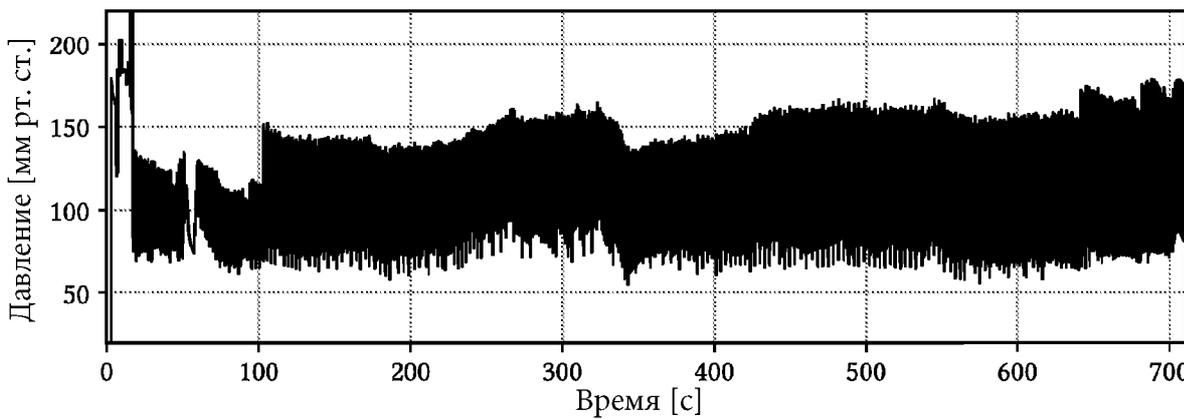
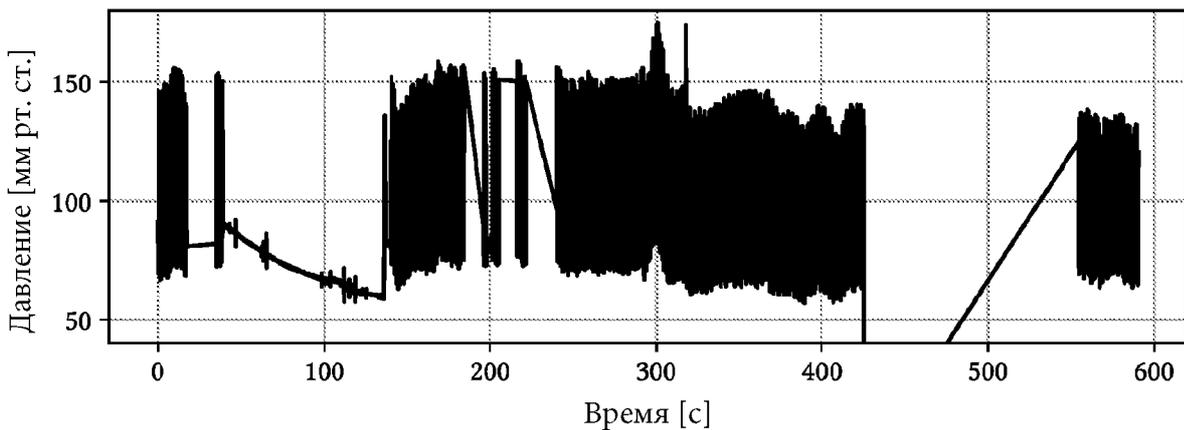
R.A., R.V. — правое предсердие и желудочек
L.A., L.V. — левое предсердие и желудочек
t.v. — трехстворчатый (предсердно-желудочковый) клапан
p.v. — легочный (желудочковый) клапан
m.v. — митральный (предсердно-желудочковый) клапан
a.v. — аортальный (желудочковый) клапан
ra — артерии (малый круг кровообращения) клапан
rv — вены (малый круг кровообращения)
sa — аорта (большой круг кровообращения)
sv — вены (большой круг кровообращения)

Фиг. 4

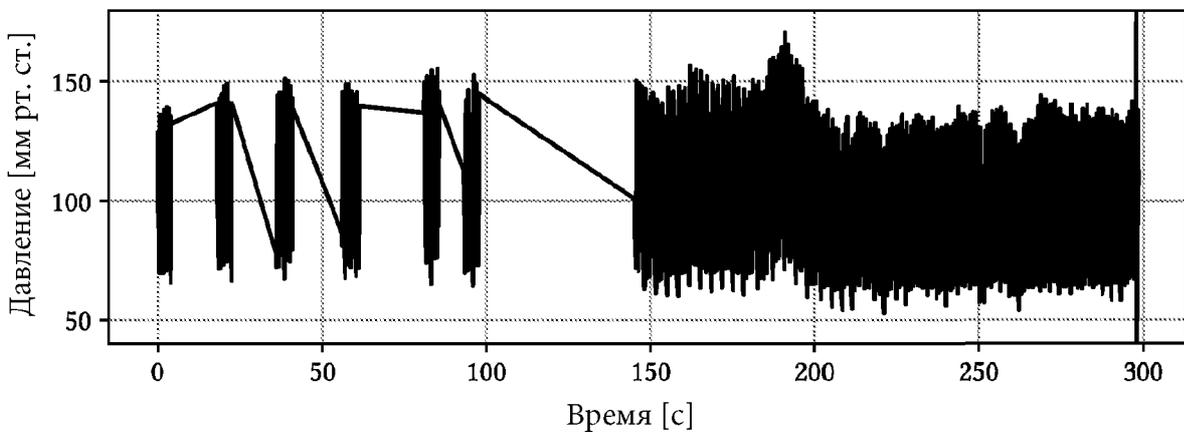
5/8



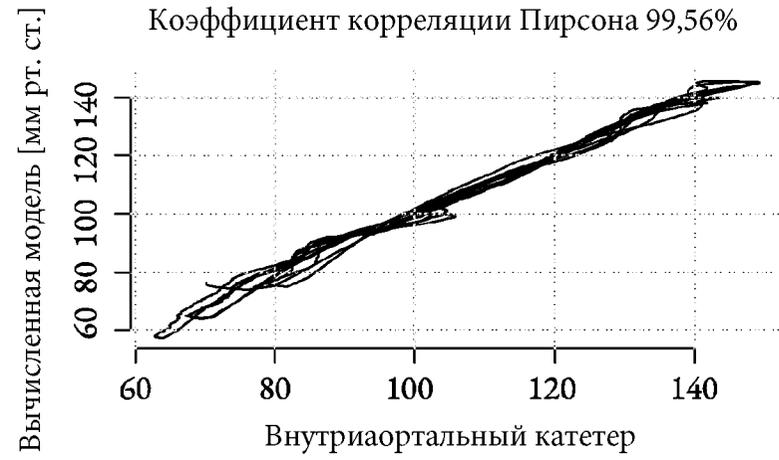
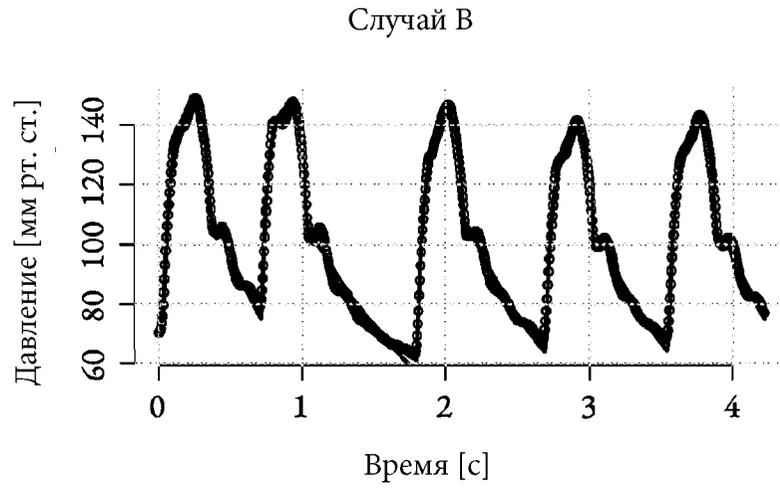
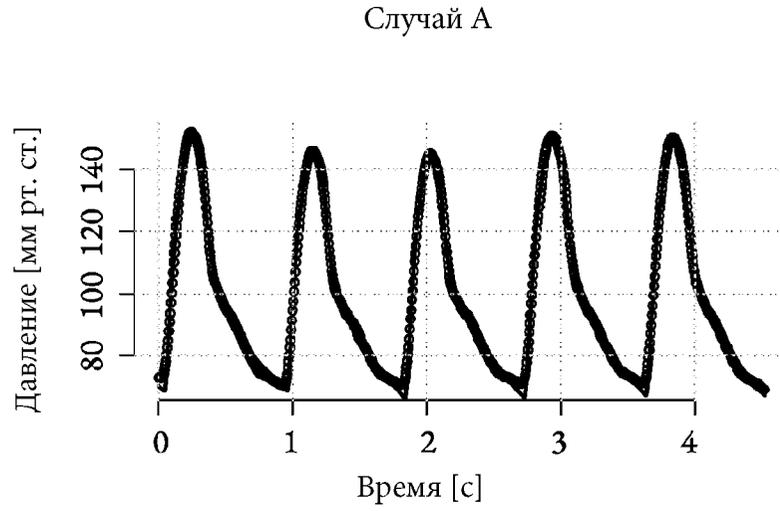
Случай А



Случай В

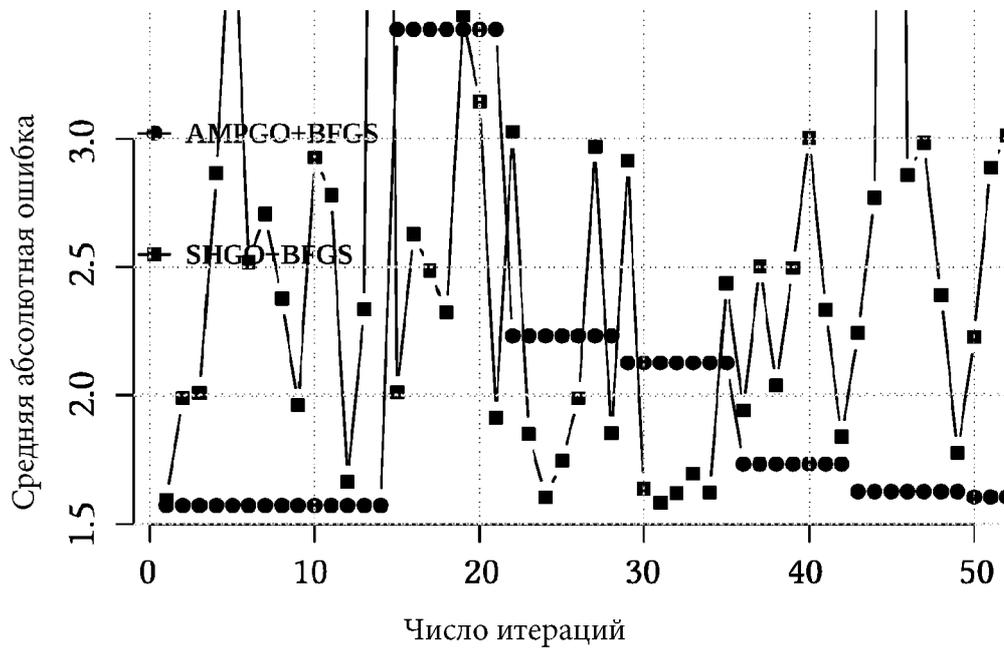


Фиг. 5

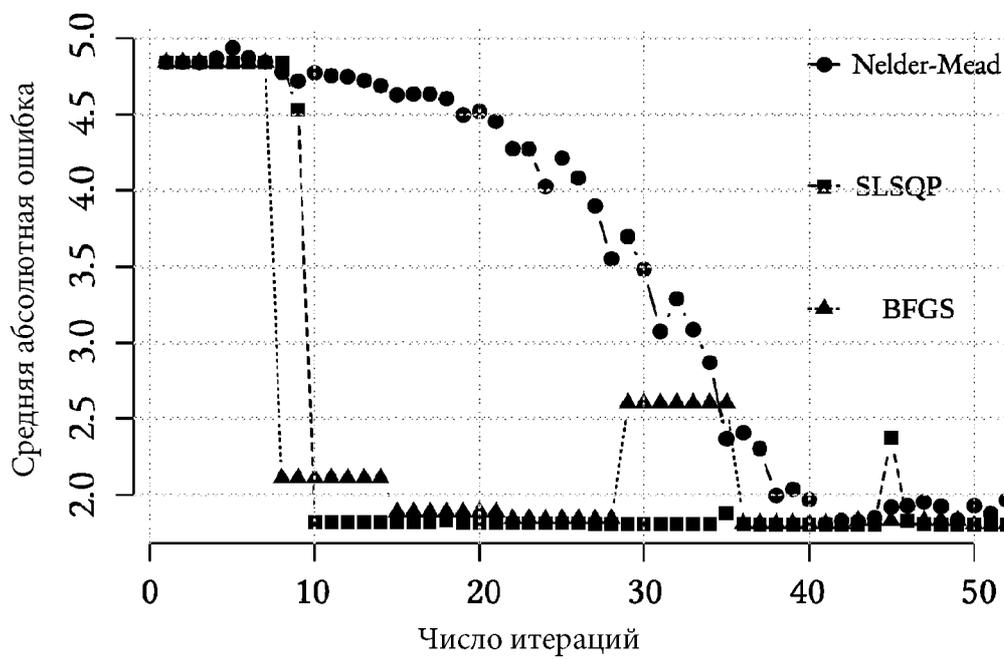


Фиг. 6

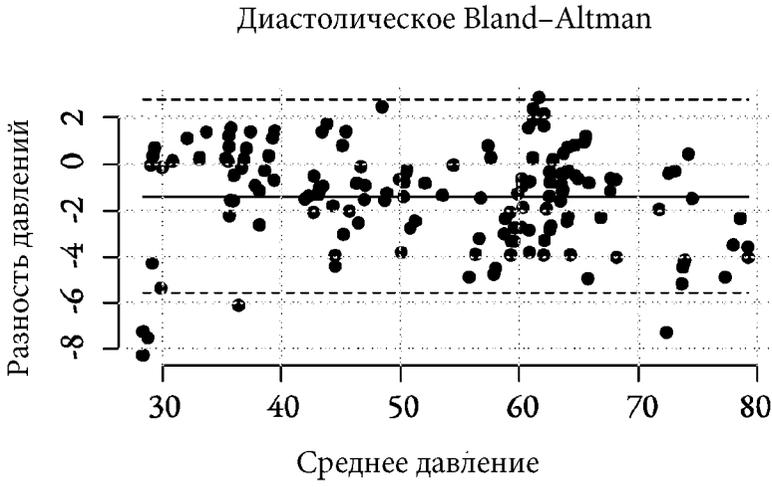
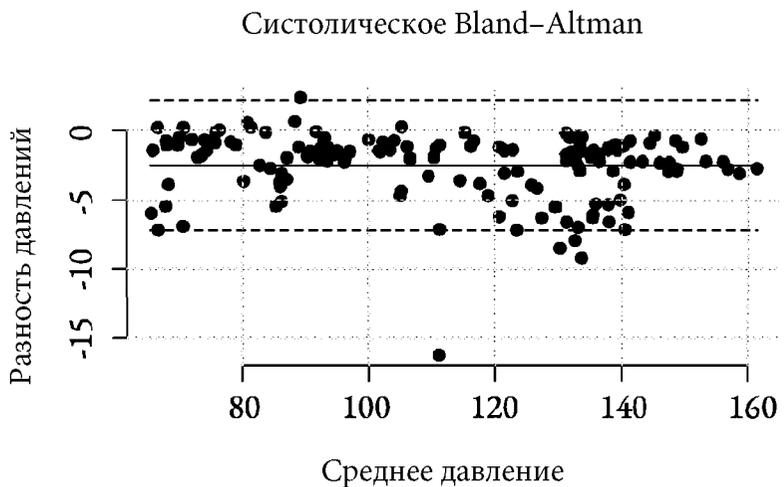
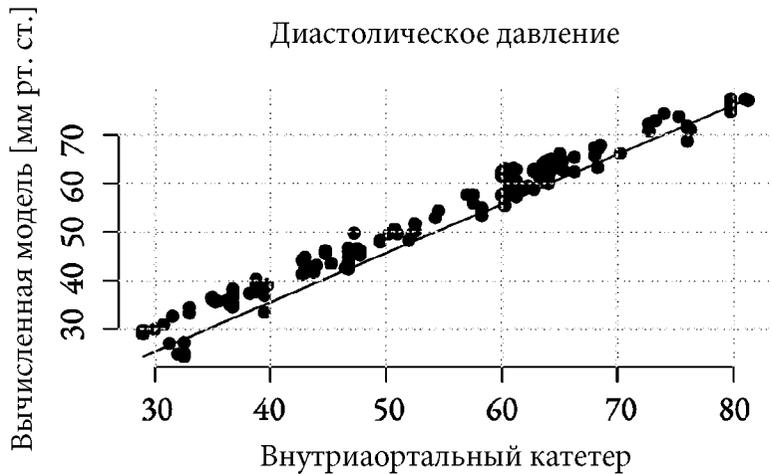
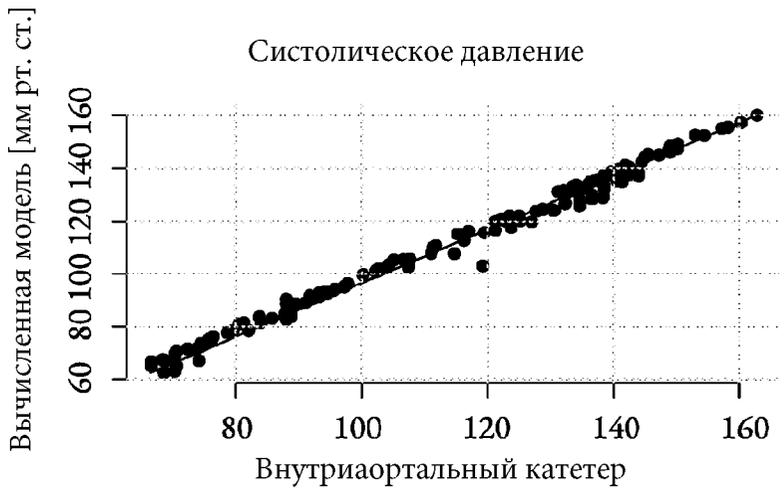
Сходимость глобального способа реконструкции центрального давления



Сходимость локального способа реконструкции центрального давления



Фиг. 7



Фиг. 8