

АЛГОРИТМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНОМЕТРА

Аннотация. Создание артериального тонометра, способного без манжеты мониторировать уровень систолического и диастолического давления с медицинской точностью остаётся на сегодняшний день трудноразрешимой проблемой не только из-за отсутствия приемлемой конструкции датчика, дающего надежные показания пульсовых волн (ПВ), но и во многом по причине отсутствия изученных закономерностей взаимосвязи формы ПВ лучевой артерии с уровнем артериального давления (АД). Данная статья имеет целью описать возможные подходы при поиске алгоритмов взаимосвязи контура ПВ лучевой артерии и показателей АД.

Ключевые слова: Пульсовая волна, гипертония, волоконно-оптические датчики, кардиомеханосигналы, тонометр Короткова, сердечно-сосудистая система, артериальный тонометр, сфигмография высокого разрешения.

Длительные наработки, связанные с данными и легли в основу создания таблицы исследованием ПВ, привели к систематизации трафаретов, отображенной на рисунке 1.

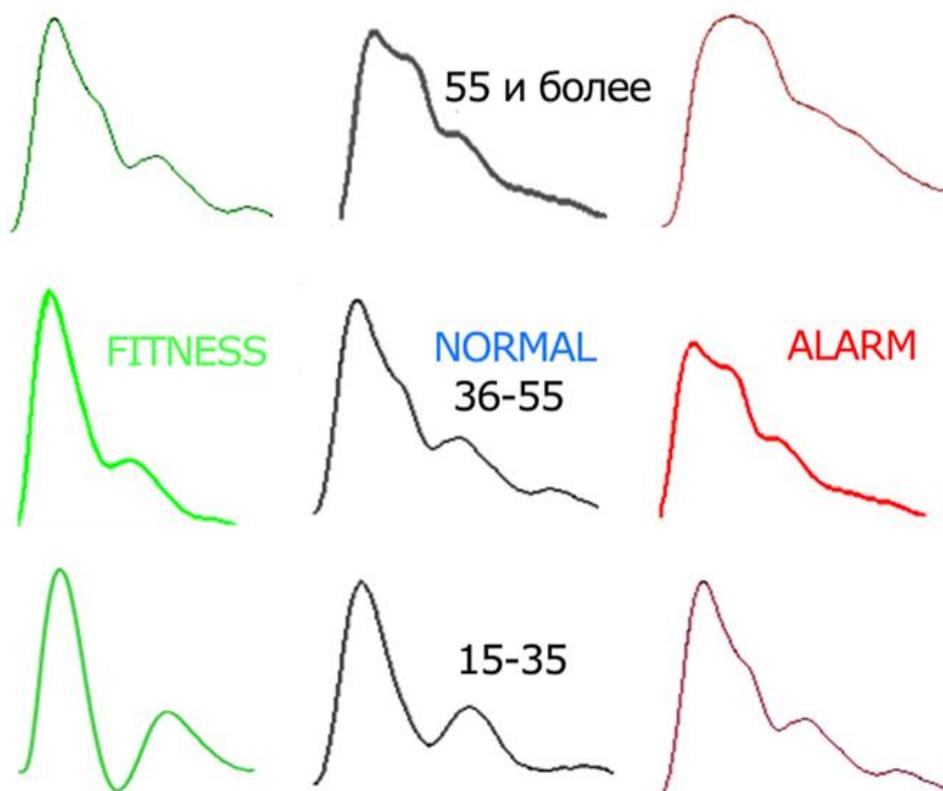


Рисунок 1 - Трафареты изменений формы ПВ лучевой артерии в зависимости от возраста и состояния человека

ПВ расположены по вертикали снизу вверх по признаку увеличения возрастного диапазона. По горизонтали слева направо - по признаку увеличения периферического сопротивления сосудов. Известно, что с возрастом большинство людей переходят в группу гипертоников. Поэтому одно из главных наблюдений сводится к тому, что признаком увеличения АД является изменение формы вершины ПВ от острой до более круглой. В районе лучевой артерии ПВ имеет характерную форму с двумя откликами на заднем скате, которые являются результатом множественного отражения главного пика и наложения (суперпозиции)

отраженных волн. Эти ПВ классической формы лежат на главной диагонали квадрата с наклоном влево и соответствуют представлениям об амплификации ПВ, в результате чего на лучевой артерии волны имеют большую крутизну переднего ската и большую амплитуду, чем соответствующие им волны сонного пульса. Это наблюдение легло в основу будущего алгоритма для определения АД, т.к. форма волны в районе вершины на контрольном расстоянии от максимума характеризуется соотношением величины реперов A_3/A_2 (рисунок 2 [1]).

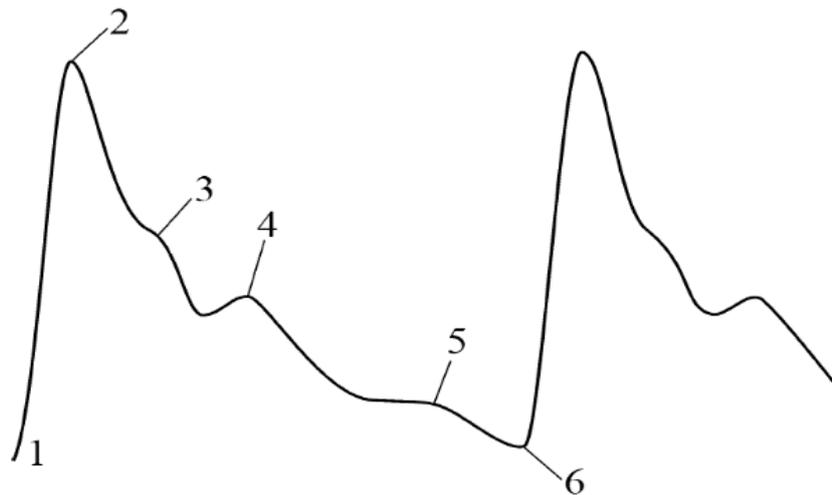


Рисунок 2 – ПВ лучевой артерии

Вторым фактором, влияющим на АД безусловно является изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, в первом приближении алгоритм представлял собой полином из двух членов, являющихся сомножителями функций от значения периферического сопротивления сосудов (A_3/A_2) и относительного изменения ЧСС. Естественно, алгоритм реагировал только на изменение АД и требовал первоначальной калибровки с обычного тонометра. Для проверки точности показаний прибора, созданного на основе одноточечного датчика ПВ был использован международный стандарт DIN EN 1060-4. Впервые испытания были проведены совместно с немецкой фирмы «Медисана» в 2009 и 2010 гг. и дали положительные результаты при проверке по тонометру Короткова. Группа испытуемых составляла в Хилдене 16 чел. Параллельно испытания проводились в Москве. Московская группа составила 14 чел. Первые положительные результаты привели к созданию мобильных медицинских устройств, которые были предназначены для придания «Умным» часам функции измерения АД с медицинской точностью. Однако следует отметить, что соответствие точности при испытаниях по стандарту DIN EN 1060-4 не удовлетворило некоторых будущих инвесторов проекта, т.к. указанный стандарт нацелен в основном на испытания тонометров – осциллометров, которые принципиально не дают

точных показаний при повторении замеров. Артериальный тонометр, напротив, дает очень стабильные показания при повторе замеров. Поэтому возникли сомнения в плане стабильности сохранения калибровки при более длительных испытаниях. Действительно, при более тщательных исследованиях оказалось, что первичная калибровка со временем может меняться и показания начинают расходиться.

В результате работа была продолжена и привела к созданию адаптивного алгоритма, требующего дополнительных калибровок, во время которых первичный полином приспособлялся (адаптировался) под особенности конкретного пользователя. Вторичные калибровки проводились примерно раз в неделю при длительном пользовании артериальным тонометром и выражались в итерационных процедурах с целью попадания в допуск, назначенный стандартом. После этого замеры продолжались уже с подновленным полиномом.

Прибор с адаптивным алгоритмом прошел валидацию на площадке ФГБУ РК НПК в 2016 г. Результаты испытаний сведены в таблицу 1а. В экспериментах приняли участие 5 добровольцев различного возраста, пола и с различным гипертоническим статусом. Эксперименты проводили по схеме, задаваемой упомянутым выше стандартом. Как следует из таблицы 1а **все измерения находятся в допуске, задаваемом стандартом.**

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ НА ТОЧНОСТЬ

а) 2016 г.

№№	Пациент		Откл. АДв (мм.рт.ст.)	Откл. АДн (мм.рт.ст.)	Допуск (мм.рт.ст.)
1.	Р.А.Н., 67 лет, нормотоник	средн.ар.	4,2	-0,6	±5
		стандарт	6,7	5,57	8
2.	Б.Н.Д., 64 года, гипертоник	средн.ар.	2,8	-0,8	±5
		стандарт	5,14	6,54	8
3.	Я.И.С., 65 лет, гипертоник	средн.ар.	-0,6	-2,6	±5
		стандарт	7,84	5,5	8
4.	С.М.В., 50 лет, гипотоник	средн.ар.	3,8	-1,6	±5
		стандарт	7,09	4,69	8
5.	Г.О.Н., 43 года, гипотоник	средн.ар.	0	0,2	±5
		стандарт	4,43	7,96	8

б) 2017 г.

№№	Пациент		Откл. АДв (мм.рт.ст.)	Откл. АДн (мм.рт.ст.)	Допуск (мм.рт.ст.)
1.	Ж.А.В., 39 лет, гипертоник	средн.ар.	-2,83	-1,42	±5
		стандарт	8,44	3,45	8
2.	Ф.В.И., 60 лет, гипертоник	средн.ар.	2,50	-2,67	±5
		стандарт	9,92	3,70	8
3.	М.Д.А., 65 лет, гипертоник	средн.ар.	-5,67	0,68	±5
		стандарт	6,89	3,10	8
4.	Ф.Ю.А., 76 лет, гипертоник	средн.ар.	2,42	3,25	±5
		стандарт	6,75	4,50	8

Следующий этап работы был вызван предложением Ульяновского Центра Трансфера Технологий (УЦТТ) проверить стабильность сохранения калибровки с обязательным разрывом по времени испытаний не менее суток. Вновь испытания проводили на площадке ФГБУ РК НПК уже в 2017г. Последовательность испытаний следующая: проводятся 3 замера АД тонометром Короткова. Затем 4-й замер по Короткову становится калибровочным для испытуемого прибора.

На первом этапе проводили подряд 6 замеров артериальным тонометром с контролем по Короткову (соответственно они имеют №№ 4-9). При этом разрешается одна дополнительная калибровка на замере №6. Замер №9 предусматривает переустановку артериального тонометра на руке с целью выявления влияния позиционирования датчика. **На втором этапе** (он проводится в другой день) замеры №№ 10-12 делают с сохранением калибровки 1-го этапа. Замер №13 сопровождается дополнительной калибровкой, затем следуют замеры №№14,15. После этого производится выдача отчета. Всего

испытаниям подверглись 4 добровольца с различным возрастом и гипертоническим статусом. По результатам испытаний составлена таблица 1б. Из таблицы следует, что из 16 результатов 13 находятся в допуске, а остальные имеют очень небольшие отклонения.

Следует отметить, что алгоритм в этих испытаниях был модифицирован по принципу пересчета показателей при адаптации только в данном и последующих замерах, тогда как раньше при каждой калибровке пересчитывались все показания, включая и ранее измеренные. Сравнение данных испытаний 2016 г. и 2017г. показывают, что основной проблемой артериального тонометра является возможное отклонение первоначальной калибровки.

Дополнительно был подготовлен модуль, учитывающий фактор изменения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), т.к. в отдельных случаях была отмечена ситуация сохранения формы вершины ПВ при изменении АД. Разрыв испытаний по времени при этом составил 3 часа (см. рисунок 3).

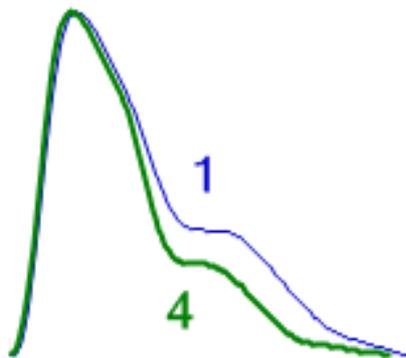


Рисунок 3 – Изменение ПВ лучевой артерии при замере с интервалом 3 часа.

ПВ №1 соответствует АД 107/74 мм рт. ст.; ПВ №4 соответствует АД 144/97 мм рт. ст.

Ситуация, соответствующая рисунку 3, была отмечена на испытуемом 36 лет с гипертоническим статусом, находящемся под воздействием медикаментов. АД после перерыва 3 часа существенно увеличилось (как следует из подписи к рисунку 3), тогда как артериальный тонометр показания не изменил ввиду сохранения формы вершины ПВ и ЧСС. Однако прибор зарегистрировал изменение СРПВ от 5,89 м/с до 6,01 м/с. Введение в алгоритм дополнительного множителя, учитывающего СРПВ, привело к получению удовлетворительного совпадения по точности АД. Методика определения СРПВ только по одному каналу ПВ была ранее разработана авторами и описана в статье [2]. Существенную роль в развитии алгоритмики сыграла задача определения с помощью замеров ПВ наиболее важного для диагностики параметра центрального аортального систолического выброса (CASP). Лидером в этой области считается австралийская фирма «Сфигмокор». Однако прибор этой фирмы представляет собой датчик карандашного типа, который следует держать рукой. Другой недостаток заключается в отсутствии беспроводных аппаратных решений. Датчик фирмы «Сфигмокор» является одноточечным и проблема его позиционирования решается кустарным способом переустановки датчика. Качество съемки ПВ абсолютно идентично нашей разработке. Для проверки алгоритма определения CASP по

методике разработанной в ИМАШ РАН, была проведена валидация нашего прибора по аппаратуре фирмы «Сфигмокор». Результаты и методика описаны в статье [3]. В отличие от методики «Сфигмокор» нами применялся не единый пересчетный функционал, а функционал, зависящий от СРПВ.

Далее работа строилась по пути, отражающему пожелания всех сторонников проекта артериального тонометра, а именно: разработать такой алгоритм расчета АД, который бы не нуждался в калибровке по обычному тонометру. Это направление было заложено еще в 2009г. во время совместных испытаний на фирме «Медисана» и фактически продолжается и сейчас.

Существенную информацию по определению гипертонического статуса сердечно-сосудистой системы человека может дать статистический анализ взаимосвязей с АД таких данных как возраст, рост, вес, пол пациента. Дополнив эти данные результатами измерения пульсовых волн (коэффициент периферического сопротивления сосудов, скорость пульсовой волны и индекс эластичности сосудов), можно говорить о разработке безманжетного метода неинвазивного определения АД без предварительной калибровки тонометром.

Начнем с влияния возраста на АД. Для этого обратимся к результатам, известным в клинической практике еще из классических источников [4]. Графическая зависимость приведена на рисунке 4.

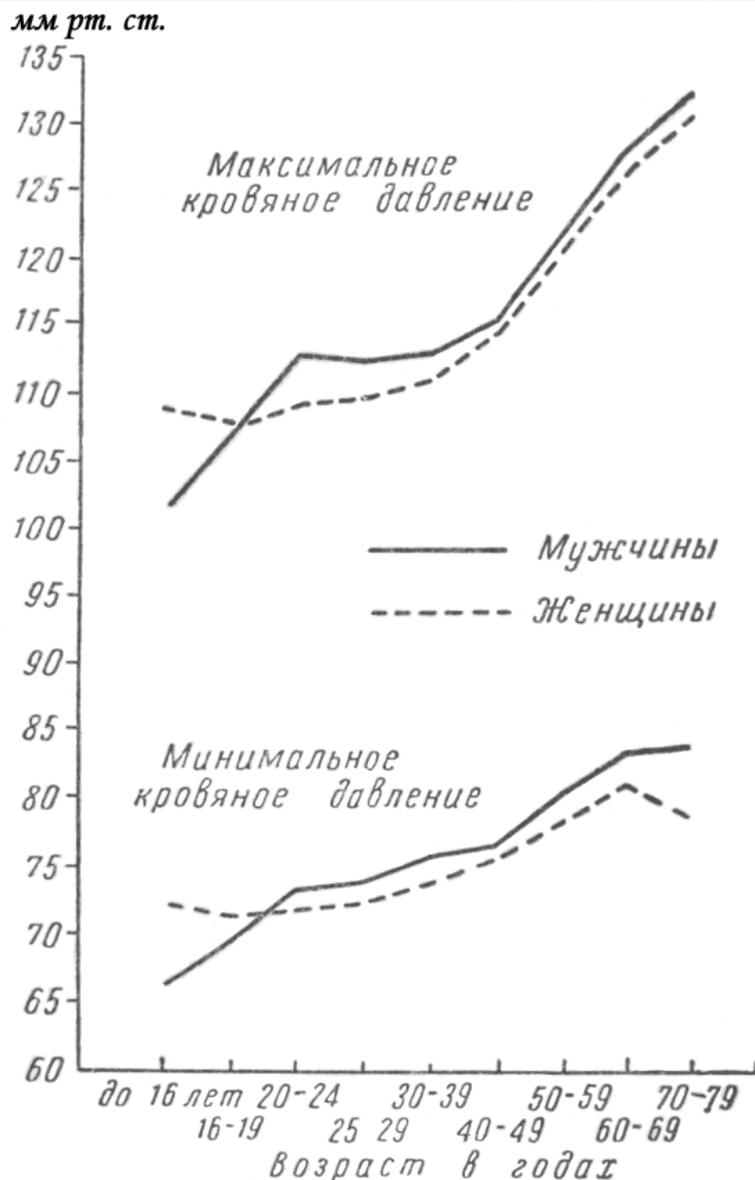


Рисунок 4 - Средние нормы максимального и минимального артериального давления по возрастам (данные Института терапии АМН СССР)

Аппроксимация зависимости верхнего АД от возраста может быть приблизительно выражена следующим членом полиномиального ряда.

$(YO / 54,5)^j$, где: YO - возраст, лет; j - степень данного члена полинома.

Аналогично учтем и другие факторы. При этом конечный полином для определения верхнего АД ($АД_в$) будет выглядеть следующим образом:

$$АД_в = 120 \left(\frac{YO}{54,5} \right)^2 \left(\frac{P}{L-100} \right)^n S^h \left(\frac{14}{S} \right)^i (1,43K_p)^r,$$

где: p-вес, кг; L-рост, см; n-эмпирический показатель степени; S=1 (для мужчин); S=0,96 (для женщин); h=1; S-индекс скорости распространения пульсовой волны (расстояние между точками 2 и 4 на рисунке 2); i-эмпирический показатель степени; K_p -коэффициент ригидности сосудов (определяется по методике, изложенной в источнике [1]); r-эмпирический показатель степени, при этом нижнее АД ($АД_н$) подлежит расчету по формуле:

$$АД_н = 0,66 АД_в$$

На группе из 23 человек был проведен цикл исследований, посвященный проверке данного алгоритма. Группа состояла из добровольцев с различным гипертоническим статусом: гипотоников (7 человек), нормотоников (8 человек) и гипертоников (8 человек). Эксперименты проводили в Москве (ИМАШ РАН) и Хилдене (Германия). Контрольные тонометры типа ХГД и МТП, а также специалисты по замеру артериального давления профессиональными тонометрами были любезно предоставлены немецкой фирмой «Медисана». Для расчета погрешностей определения АД применяли методику, изложенную в стандарте «DIN EN 1060-4». Эта методика включает в себя определение случайной и систематической погрешностей при испытании стандартного и контрольного тонометров путем последовательного измерения давления на одном пациенте, как для верхнего, так и для нижнего давления. В соответствии со

стандартом сравниваются отклонения средних арифметических показателей для выборки 5-15 замеров. Допуск на отклонение соответствует ± 5 мм рт. ст. Затем вычисляют систематическую погрешность («стандарт») по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (x_i - x)^2}$$

Допуск по систематической погрешности составляет 8 мм рт. ст. Поскольку в нашем случае отклонения показателей различных пациентов

носят по своей природе случайных характер, расчет систематической погрешности смысла не имеет. Поэтому проводили расчет только случайной погрешности по совпадению данных артериального тонометра и показаний тонометра Короткова. Результаты сравнения и расчет погрешности приведен ниже в таблице 2.

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО РАСЧЕТУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЗАМЕРАМ ТОНОМЕТРОМ КОРОТКОВА

Группы	№№	Тонометр Короткова	Артериальный тонометр	Разница по АД _в	Разница по АД _н
№1 Гипо- Тоники	1	104/70	95/63	-9	-7
	2	114/68			
	3	97/64	94/62	-3	-2
	4	110/75	114/76	4	1
	5	106/75	110/74	4	-1
	6	110/64			
	7	105/74			
№2 Нормо- тоники	8	120/80	109/73	-11	-7
	9	122/80	96/64	-26	-16
	10	114/71			
	11	128/75	125/83	-3	8
	12	116/77			
	13	119/76	122/82	3	6
	14	119/71			
№3 Гипер- тоники	16	134/78	121/81	-13	3
	17	146/103			
	18	169/95			
	19	165/114	133/90	-32	-24
	20	153/91	164/110	11	19
	21	161/99	140/94	-21	-4
	22	178/84			
23	150/100	140/94	-10	-6	
Отклонение по среднему арифметическому				-8,15	-2,31
Допуск				± 5	± 5

В соответствии с таблицей 2 сопоставимые данные имеются у 13 пациентов. Расчет дает в случае систолического артериального давления отклонение от -8 до 15 мм рт. ст., в случае диастолического -2,31 мм рт. ст. В обоих случаях результаты можно считать удовлетворительным, т. к. при допуске ± 5 мм рт. ст. отклонение невелико (всего 3,15 мм рт. ст.).

Такой результат можно считать обнадеживающим и при наборе большей статистики артериальный тонометр может претендовать на медицинскую точность при измерении АД без предварительной калибровки обычным тонометром.

Вывод.

Качественная съемка сигнала пульсовой волны (сфигмография высокого разрешения) позволяет

подойти к созданию мобильного медицинского устройства, способного определять параметры АД комфортным способом без пережатия сосудистого русла манжетой [5]. При этом особую роль при разработке алгоритмов пересчета играет возможность гибкого подхода при учете большого количества нелинейных эффектов и полученных заранее статистических зависимостей. Повидимому, дальнейшее усовершенствование методов расчета позволит не только повысить точность при измерении АД, но и вплотную подойти к разработке артериального тонометра, не требующего калибровки.

Литература

1. Явелов И.С., Рогоза А.Н. О новых возможностях сфигмографии высокого разрешения. // Функциональная диагностика, 2009, № 2, с.82-86.

2. Явелов И.С., Рочагов А.В., Явелов О.И. К вопросу об измерении скорости распространения центральной пульсовой волны (СРПВ). // Биомедицинская радиоэлектроника, 2017, № 3, с.66-70.

3. Явелов И.С., Рогоза А.Н., Малыгин А.В., Рочагов А.В., Федянин В.И. Точность измерения аортального систолического давления с помощью волоконно-оптического сфигмографа высокого разрешения. // Биомедицинская радиоэлектроника, 2016, №1, с.70-75.

4. Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: МЕДГИЗ, 1957. - с. 307 (484 с.).

5. Явелов И.С. Способ измерения артериального давления и устройство для его осуществления. Пат. РФ №2685470 от 18.04.2019 г.

Дашинамжилов Ж.Б.

*Институт общей и
экспериментальной биологии СО РАН,
Доктор Медицинских Наук,*

Лаборатория безопасности биологически активных веществ

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *SERRATULA CENTAUROIDES L.* (ASTERACEAE) НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС САМЦОВ

Аннотация. В экспериментах на крысах изучено влияние экстракта сухой серпухи васильковой на репродуктивную функцию крыс самцов.

Установлено, что экстракт сухой *Serratula centauroides L.*, разведенный в воде очищенной в дозе 100 и 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг стимулирует разные аспекты полового поведения и повышает репродуктивную функцию крыс - самцов.

Ключевые слова: экстракт сухой *Serratula centauroides L.*, репродуктивная функция, крысы самцы

Исследование функционирования половой системы и возможности ее регуляции представляет не только фундаментальный интерес, но имеет большое практическое значение, поскольку репродуктивное здоровье является важным фактором, определяющим качество жизни человека. Наиболее перспективным направлением в этом отношении является разработка адаптогенных препаратов на основе сырья природного происхождения, обладающих рядом преимуществ по сравнению с синтетическими средствами: содержат, как правило, широкий спектр биологически активных веществ; обладают несколькими видами фармакологической активности; характеризуются плавным нарастанием фармакологического эффекта [5]. Немаловажным свойством препаратов природного происхождения является низкая токсичность и отсутствие неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме, что имеет особое значение в виду широкого распространения лекарственной болезни [7].

В связи с вышесказанным в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН разработан экстракт сухой *Serratula centauroides L.*

Целью настоящего исследования явилось определение влияния *Serratula centauroides L.* на процессы репродукции крыс самцов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лекарственное растительное сырье было собрано в летний период 2017 г. в Агинском и Моготуйском районах Забайкальского края. При их сборе учитывали требования Государственной фармакопеи [4] по заготовке растительного сырья, собранное сырье подвергали сушке в хорошо проветриваемом помещении. Влажность высушенного сырья определяли по методике, рекомендованной Государственной фармакопеей [4].

Объектом исследования служил экстракт сухой из надземной части серпухи васильковой (*Serratula centauroides L.*), полученный методом трехкратной экстракции этиловым спиртом с последующим выпариванием, ультразвуковой сушкой и измельчением. Экстракт представляет собой сумму экстрактивных веществ, относящихся к различным классам химических соединений: экистероидам, флавоноидам, сапонином, полисахаридам, аминокислотам, дубильным веществам, витаминам и др.

При исследовании острой токсичности использовался метод [2, 18-22]. Водный раствор