



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 138 192** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 B 5/00, 1/00, G 01 N**  
**33/483**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 95103096/14, 06.03.1995

(24) Дата начала действия патента: 06.03.1995

(46) Дата публикации: 27.09.1999

(56) Ссылки: 1. US 5042494 A, 27.08.91. 2. US 4758081 A, 19.07.88. 3. JP 4-14973, 11.12.90.

(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3,  
Союзпатент, Патентному поверенному Томской  
Е.В.

(71) Заявитель:  
Полартекникс, Лтд. (AU)

(72) Изобретатель: Складнев Виктор Николаевич  
(AU),  
Виктор Малькольм Копплсон (AU), Беван Лесли  
Рейд (AU)

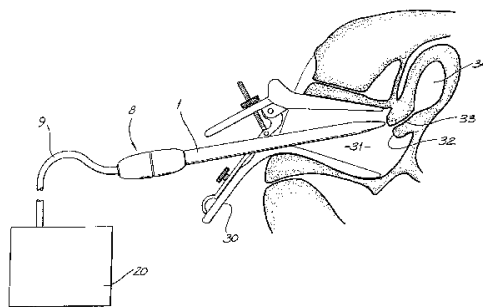
(73) Патентообладатель:  
Полартекникс, Лтд. (AU)

(54) СПОСОБ РАСПОЗНАВАНИЯ ТИПА ТКАНИ И АППАРАТ ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для диагностики как наружной поверхности кожи, так и внутренних органов, например для диагностики рака шейки матки. Описаны способ и устройство для распознавания ткани, в которой предполагаются физиологические изменения в результате предракового или ракового состояния. Устройство имеет в своем составе зонд, сконфигурированный для контакта с тканью и включающий в себя устройства для воздействия на ткань множеством различных раздражителей, таких как электрические, световые, тепловые, звуковые, магнитные, и определения множества физических откликов на эти раздражители. Зонд подсоединяется к аналоговому блоку, который служит буфером для сигналов между зондом и процессором. Для классификации тканей процессор обрабатывает отклики в определенных сочетаниях и затем с целью распознавания

тканей сравнивает классифицируемую ткань с каталогом ожидаемых видов тканей. Процесс обработки протекает в реальном времени, при этом тип ткани индицируется оператору. Техническим результатом изобретения является повышение эффективности использования для диагностики большого числа разновидностей тканей и рака в труднодоступных местах. 4 с. и 19 з.п. ф-лы, 18 ил.



Фиг.1

RU 2 138 192 C1

RU 2 138 192 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 138 192** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 B 5/00, 1/00, G 01 N**  
**33/483**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95103096/14, 06.03.1995  
 (24) Effective date for property rights: 06.03.1995  
 (46) Date of publication: 27.09.1999  
 (98) Mail address:  
 129010, Moskva, ul.B.Spasskaja 25, str.3,  
 Sojuzpatent, Patentnomu poverennomu Tomskoj  
 E.V.

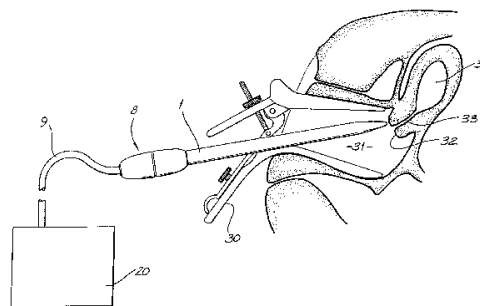
(71) Applicant:  
 Polartekniks, Ltd. (AU)  
 (72) Inventor: Skladnev Viktor Nikolaevich (AU),  
 Viktor Mal'kol'm Kopplson (AU), Bevan Lesli  
 Rejd (AU)  
 (73) Proprietor:  
 Polartekniks, Ltd. (AU)

(54) **METHOD OF IDENTIFICATION OF TISSUE TYPE AND APPARATUS FOR METHOD EMBODIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; applicable in diagnoses, both, of external surfaces of skin, and also of internal organs, for instance, in diagnosis of carcinoma of uterine cervix. SUBSTANCE: device for embodiment of claimed method includes probe with shape suitable for contact with tissue. Probe has devices for acting on tissue with numerous various stimulants such as electrical, light, heat, sound, magnetic, and determination of physical response actions to said stimulants. Probe is connected to analog unit which serves as buffer for signals between probe and processor. To classify tissues, processor processes responses in definite combinations, and then, compares classified tissue with catalogue of expected types of tissues to identify the examined

tissue. Processing of obtained data is carried out in real time, and type of tissue is indicated to operator. EFFECT: higher efficiency of use for diagnosis of a large number of tissue types and carcinoma in points difficult to access. 23 cl, 20 dwg



RU 2 138 192 C1

RU 2 138 192 C1

Изобретение относится к способу и устройству для диагностики различных типов тканей, включая раковые, предраковые, патологические, а также ткани, находящиеся в промежуточном состоянии.

Диагностика различных типов тканей осуществляется путем ряда измерений их физических свойств.

Настоящее изобретение относится, в частности, к диагностике таких типов тканей, как наружная поверхность кожи, а также тех, которые могут быть исследованы при помощи эндоскопических средств, позволяющих проникнуть непосредственно внутрь организма.

Специальное применение данного изобретения связано с диагностикой рака шейки матки.

Раннее обнаружение ракового или предракового состояния тканей очень важно для успешного лечения. Используемая в настоящее время диагностическая техника имеет низкую точность, зависит от ошибок оператора и отнимает много времени.

Наглядным примером этого служит способ диагностики шейки матки путем исследования пробы по Папаниколау (Pap Smear test).

Рентгенодиагностика, которая также может быть использована для диагностики прогрессирующих разновидностей рака, связана с вредным для здоровья облучением.

Положительный результат, полученный с помощью теста Папаниколау, обычно сопровождается визуальным осмотром с помощью кольпоскопа, который дает увеличенный вид шейки матки. Оценка подозреваемых областей шейки матки осуществляется опытным врачом, который дает субъективное заключение о состоянии исследуемой ткани.

Шейка матки состоит из многих типов тканей, некоторые из которых очень похожи и имеют аналогичные визуальные и структурные характеристики. Это существенно затрудняет клиническую диагностику и приводит к ошибкам.

Вышеупомянутая субъективная ошибка играет большую роль в определении и лечении других локализаций предопухолевых и опухолевых образований, таких, например, как меланома.

Для различения раковых тканей от нормальных были проведены работы по созданию способов и устройств, базирующихся на измерении физических характеристик ткани. Работа этих устройств основана на измерении электрических параметров кожи или ткани. Однако такие электрические измерения не позволяют получить информацию, необходимую для эффективной диагностики.

В патенте США N 4,537,203 описано устройство для определения аномальных клеток, имеющих два электрода, подсоединенных к участку тела.

Два напряжения на различных частотах прикладываются к двум электродам. Величина емкости, измеренная на двух частотах, служит индикатором наличия аномальных клеток.

В патенте США N 4,955,383 описаны способ и устройство для определения наличия или отсутствия патологии ткани.

Потенциалы поверхности кожи измеряются с помощью электродной

матрицы. В патенте США N 5,143,079 описаны устройства для определения опухоли ткани. Устройства содержат в своем составе средства для определения диэлектрической постоянной живой человеческой ткани. Удельное поверхностное сопротивление зависит от диэлектрической постоянной и проводимости ткани. Изменения сопротивления связаны с неоднородностью ткани.

Также известно об измерении физических характеристик ткани оптическими методами. Примером может служить устройство, описанное в патенте США N 5,036,853. Это устройство предназначено для распознавания ткани шейки матки, в которой предполагаются физиологические изменения, вызванные опухолевым или предопухолевым состоянием. В описываемом устройстве для предотвращения неправильных измерений требуется обеспечить правильное положение зонда относительно поверхности шейки матки. Как следует из патента, в приборе не предусмотрены средства, гарантирующие правильную установку зонда.

Известен способ диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающий воздействие на ткань энергетическими раздражителями, определение откликов ткани на каждый энергетический раздражитель, представляющих собой модифицированные тканью ответные энергетические сигналы, обработку откликов ткани, и анализ обработанных откликов ткани (патент США N 5042494).

В этом же патенте раскрыто устройство для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащее единственный зонд для воздействия на ткань энергетическими раздражителями, чувствительные элементы, каждый из которых выполнен с возможностью восприятия отклика ткани на соответствующий энергетический раздражитель, представляющего собой ответный энергетический сигнал, контроллер, соединенный с чувствительными элементами для получения указанных откликов ткани, и содержащее процессор для обработки указанных откликов ткани и сопоставления полученных результатов, и блок памяти.

Далее из патента США N 5042494 известен способ диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающий воздействие на ткань раздражителя в виде ее электромагнитного облучения несколькими длинами волн, с последующей обработкой откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, и анализом обработанных откликов ткани.

Наконец, из этого патента известно устройство для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащее источник электромагнитного излучения, выполненный с возможностью облучения ткани электромагнитным излучением по меньшей мере двух различных длин волн, подсоединенный к нему единственный зонд для передачи электромагнитного излучения к ткани и приема рассеянного ею излучения по соответствующим по меньшей мере двум различным длинам волн, приемное устройство, соединенное с зондом, и устройство сравнения для сравнения

откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, с известными значениями.

Изложенные выше способы и устройства обладают рядом недостатков. В частности, каждый из этих способов и устройств предназначен для диагностики применительно к конкретному виду рака, который представляется врачу в идеализированных условиях. Поэтому такие способы и устройства не могут быть эффективно использованы для большого числа разновидностей тканей и рака, таких как рак шейки матки, кожи, толстой кишки и т.д., и неудобны для обнаружения рака в отмеченных выше местах.

В основу настоящего изобретения положена задача создания способа диагностики предракового или ракового состояния ткани, который за счет выбора определенных раздражителей ткани позволяет быстро провести объективное распознавание типов ткани, включая как раковые, так и предраковые образования, применительно к различным локализациям как внутри, так и в других местах живой субстанции, а также задача создания устройства для осуществления способа.

Данная задача, согласно первому аспекту изобретения, решается посредством способа диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающего воздействие на ткань энергетическими раздражителями, определение откликов ткани на каждый энергетический раздражитель, представляющих собой модифицированные тканью ответные энергетические сигналы, обработку откликов ткани, и анализ обработанных откликов ткани, в котором, согласно изобретению, на ткань воздействуют по меньшей мере двумя раздражителями, обработку откликов ткани осуществляют посредством их комбинированной обработки для классификации ткани, а анализ обработанных откликов ткани проводят посредством сравнения полученной классификации ткани с известным классификатором ожидаемых типов ткани для ее распознавания.

Предпочтительно раздражители выбирают из группы, содержащей источники электрической энергии, источники световой энергии, источники акустической энергии, источники магнитной энергии и источники тепловой энергии.

Целесообразно, чтобы по меньшей мере один из раздражителей выбрали из группы, содержащей источники энергии, генерирующие непрерывный раздражающий сигнал, импульсно-модулированный раздражающий сигнал, частотно-модулированный раздражающий сигнал, фазомодулированный раздражающий сигнал и амплитудно-модулированный раздражающий сигнал.

Желательно, чтобы один или каждый выбранный раздражитель представлял собой световой источник энергии, генерирующий последовательность множества импульсных световых сигналов, каждый из которых имеет свою спектральную полосу частот, причем последовательность повторяли с возможностью по существу одновременного получения соответствующих откликов ткани.

Возможно, чтобы обработку каждого отклика осуществляли посредством одного или нескольких заданных шагов обработки с получением на одном или каждом шаге результата обработки, причем при наличии нескольких шагов обработки каждый результат обработки комбинировали заданным способом для классификации ткани.

Полезно, чтобы число шагов обработки было больше числа используемых раздражителей на величину, равную 1.

Предпочтительно, чтобы в качестве раздражителей использовали источники электрической энергии и источники световой энергии, позволяющие получить восемь результатов обработки.

Целесообразно, чтобы результаты обработки комбинировали посредством их взвешенного суммирования с заданным весовым коэффициентом для каждого результата обработки, основанном на типах ткани в классификаторе и на соответствии каждого результата обработки классификатору.

Желательно, чтобы результаты обработки комбинировали с использованием линейного программирования, взаимной корреляции или нейронных сетей.

Возможно, чтобы классификатор ожидаемых типов тканей создавали посредством перекрестного сопоставления исследованных вручную и классифицированных патологическими методами образцов распознаваемых типов тканей с обработанными откликами образцов ткани, полученными при воздействии на ткань раздражителей и комбинированной обработке откликов ткани на каждый раздражитель.

Полезно, чтобы исследовали одну или более разновидностей ткани шейки матки, груди, кожи, простаты или толстой кишки.

Предпочтительно, комбинированную обработку и сравнение классифицируемой ткани с классификатором производят в реальном масштабе времени, и используют статистические методы сравнения классифицируемой ткани с классификатором.

Целесообразно, чтобы исследовали ткань, являющуюся частью живого организма.

Желательно, чтобы в качестве раздражителей использовали, по меньшей мере, источники электрической энергии и источники магнитной энергии, и комбинированную обработку откликов ткани проводили посредством обработки амплитудного отклика, частотного отклика, абсолютной амплитудной детерминации, фазового отклика, спектрального отклика, отклика по коэффициенту первой производной по времени, или отклика по коэффициенту второй производной по времени.

Возможно, чтобы в качестве раздражителей использовали, по меньшей мере, источники световой энергии, и комбинированную обработку откликов ткани проводили посредством обработки амплитудного отклика, спектрального отклика или пространственного отклика.

Полезно, чтобы в качестве раздражителей использовали, по меньшей мере, источники акустической энергии, и комбинированную обработку откликов ткани проводили посредством обработки амплитудного

отклика, фазового отклика, или частотного отклика.

Данная задача, согласно следующему аспекту изобретения, решается посредством устройства для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащего единый зонд для воздействия на ткань энергетическими раздражителями, чувствительные элементы, каждый из которых выполнен с возможностью восприятия отклика ткани на соответствующий энергетический раздражитель, представляющего собой ответный энергетический сигнал, контроллер, соединенный с чувствительными элементами для получения указанных откликов ткани, и содержащее процессор для обработки указанных откликов ткани и сопоставления полученных результатов, и блок памяти, в котором, согласно изобретению, единый зонд для воздействия на ткань содержит множество источников энергии, а блок памяти выполнен с возможностью хранения известного классификатора ожидаемых типов ткани, процессор выполнен с возможностью комбинированной обработки откликов ткани на каждый раздражитель для классификации ткани и с возможностью сравнения полученной классификации ткани с известным классификатором ожидаемых типов ткани для ее распознавания.

Предпочтительно, контроллер содержит индикатор для индикации пользователю типа распознаваемой ткани.

Целесообразно, чтобы единый зонд являлся управляемым оператором зондом для контактирования с тканью, причем в зонд были встроены источники энергии и чувствительные элементы для исследования ткани внутри или на наружной поверхности живого организма.

Желательно, чтобы контроллер содержал средство идентификации подведения зондом раздражения к ткани для записи в цифровой форме каждого использования зонда и для автоматического ограничения числа повторных его использований.

Данная задача, согласно еще одному аспекту изобретения, решается посредством устройства для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащего источник электромагнитного излучения, выполненный с возможностью облучения ткани электромагнитным излучением, по меньшей мере, двух различных длин волн, подсоединенный к нему единый зонд для передачи электромагнитного излучения к ткани и приема рассеянного ею излучения по соответствующим по меньшей мере двум различным длинам волн, приемное устройство, соединенное с зондом и устройство сравнения для сравнения откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, с известными значениями, в котором, согласно изобретению, зонд содержит по меньшей мере один электрод для приложения электрических сигналов к ткани и соответствующее ему электрическое измерительное средство для измерения результирующего отклика ткани на электрические сигналы, а устройство сравнения выполнено с возможностью сравнения откликов ткани на

электромагнитное излучение ткани и результирующего отклика ткани на электрические сигналы с соответствующими известными значениями для идентификации типа ткани.

5 Данная задача, согласно последнему аспекту изобретения, решается посредством способа диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающего воздействие на ткань раздражителя в виде ее электромагнитного облучения несколькими длинами волн, с последующей обработкой откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, и анализом обработанных откликов ткани, в котором, согласно изобретению, электромагнитное облучение ткани проводят по меньшей мере двумя различными длинами волн, подводят к ткани электрические сигналы с измерением результирующего отклика ткани на электрические сигналы, комбинированно обрабатывают отклики ткани на электромагнитное излучение и результирующий отклик ткани на электрические сигналы, а диагностический анализ ткани осуществляют путем сравнения обработанных откликов ткани с заранее ожидаемыми откликами ткани.

20 25 Предпочтительно, чтобы на основе комбинированной обработки откликов ткани осуществляли ее классификацию и сравнивали классификацию ткани с имеющимся классификатором ожидаемых типов тканей для ее идентификации.

30 35 Следует заметить, что в тех случаях, когда термин "длина волны" используется в связи с источником электромагнитного излучения, ширина полосы пропускания такого источника должна быть ограничена.

Следует также обратить внимание на то, что излучение обратного рассеяния включает в себя излучение за счет отражения.

40 45 Варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны со ссылкой на следующие чертежи:

фиг. 1 иллюстрирует разрез одного из вариантов конструкции зонда;

фиг. 2 - схематическое изображение первого варианта осуществления зонда;

45 50 фиг. 3 - схематическое изображение второго варианта осуществления зонда;

фиг. 4 - график последовательности электрических импульсов, используемых в варианте осуществления, представленном на фиг. 2;

55 60 фиг. 5 - график последовательности электрических импульсов, используемых в варианте осуществления, представленном на фиг. 3;

фиг. 6 - блок-схема системы обнаружения одного из вариантов осуществления изобретения;

фиг. 7 - пример графического представления, показывающий группу типов тканей в виде функции трех дискриминант, полученных в результате электрических и оптических измерений;

60 65 фиг. 8 иллюстрирует применение варианта осуществления зонда, предназначенного для обнаружения предракового состояния шейки матки;

фиг. 9 иллюстрирует другой вариант осуществления зонда, предназначенного для обнаружения рака кожи или подобного ему;

фиг. 10 - вид в изометрии с частичным разрезом другого варианта осуществления изобретения для обнаружения рака кожи или подобного ему;

фиг. 11 - вид сбоку оптического датчика, включая шарообразную преломляющую головку;

фиг. 12 - вид другого варианта осуществления, который включает ультразвуковые преобразователи;

фиг. 13А и 13В - вид сзади и сбоку варианта осуществления зонда, который содержит тепловой и оптический стимуляторы;

фиг. 14А и 14В - вид сзади и сбоку варианта осуществления зонда, который содержит электрический, оптический и магнитный стимуляторы;

фиг. 15 и 16 иллюстрируют два устройства для калибровки зонда;

фиг. 17 иллюстрирует следующий вариант осуществления устройства для калибровки зонда;

фиг. 18 представляет блок-схему предпочтительного варианта осуществления аппарата для обнаружения.

Обнаружение рака с помощью оптического зондирования заключается в отображении исследуемого участка ткани на матрице датчиков. Такому способу присущ ряд ограничений.

Во-первых, при обнаружении рака передача через ткань и рассеивание тканью и прилегающими к ней участками более важно, чем отражение от поверхности ткани. Датчики же оптического изображения первоначально реагируют на отражение от поверхности ткани.

Во-вторых, опознаваемое изображение зависит от взаимного влияния ряда характеристик состояния ткани, таких как отражающая способность, излучательная способность, зеркальное отражение, жидкость на поверхности и окружающее освещение.

В-третьих, оптический сигнал, принятый каждым элементом изображения матрицы датчика, разлагается в камере только на несколько спектральных областей, соответствующих красному, зеленому и голубому (R G B) излучению.

В-четвертых, физически неосуществимо сделать одновременно электрические, магнитные или акустические измерения для каждого проектируемого элемента ткани. Считается, что такие измерения в сочетании с оптической информацией могут быть очень важны для различения ткани в указанной области.

В дополнение к изложенному заметим, что исследуемая область не всегда достаточно доступна для освещения и распознавания с помощью таких приборов, как камера.

Когда ткань осматривается невооруженным глазом или системой с формированием изображения, картина, которую мы наблюдаем, представляет собой свет, отраженный каждым мельчайшим участком ткани. Этот свет является результатом отражения от поверхности, и на него могут повлиять и даже подавить его имеющиеся на поверхности жидкости, окисляющие вещества и другие химикаты или явления, зависящие от pH поверхности, температуры, а также от вида и угла освещения. Свет, отраженный от клеток и

тканей, находящихся на поверхности или близлежащих к ней участках, несет в себе меньше информации, связанной с предраковым или раковым состоянием, по сравнению с клетками или тканями, лежащими глубже, видимости которых в значительной степени ослаблена за счет поверхностного отражения.

Поэтому крайне желательны устройства, позволяющие проникнуть, например, с помощью сигнала к оптическим свойствам глубоко расположенных клеток, исключив при этом отражения от клеток, расположенных на поверхности.

Средства, используемые в описываемой конструкции для достижения такого распознавания, основаны на управляемом пространственном разделении и оптической изоляции между участками ткани, где она облучается, и участком ткани, излучение которого анализируется.

Осмотр невооруженным глазом или с помощью обычной оптической системы обнаружения не эквивалентны описанным выше средствам при изучении передаточных свойств каждого элемента участка ткани.

Эти свойства являются следствием сложной динамики процессов передачи, поглощения, рассеивания и обратного отражения, конечный результат действия которых может сделать идентификацию ткани более достоверной по сравнению с использованием только поверхностного отражения.

Этот сложный процесс, представляемый термином "обратное рассеивание", лежит в основе базового варианта осуществления описываемого ниже устройства.

Когда информация от множества близлежащих участков, характеристика обратного рассеяния которых измерена, восстанавливается в виде оптического изображения (т. е. восстанавливается в том же пространственном порядке, в каком были произведены измерения), то формируется "изображение" обратно-рассеянных значений восстанавливаемой поверхности.

Такое изображение, названное "изображением обратного рассеяния", может дать ценное отображение, позволяющее различать виды клеток и тканей всего участка.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения представлены средства для создания таких обратно-рассеянных изображений.

Дополнение изложенного выше электрическими измерениями, отображающими диэлектрические свойства и полное сопротивление ткани каждого элемента изображения, позволяет создать многомерную картину изображения.

Описываемый механизм получения изображения методом обратного рассеяния основан на концепции измерения любого одного или нескольких электрических, магнитных акустических, ультразвуковых, тепловых, оптических и других подобных им физических параметров каждого элемента изображения, относящегося к описываемым образам.

Таким образом, каждый элемент рассеянного изображения может содержать характеристики разнообразных видов энергии и физических механизмов.

Хотя изменения сигнала обратного

рассеяния в основном отражают передаточные характеристики возбуждения/прием, не следует при определении изображения обратного рассеяния также исключать проведение измерений собственных характеристик каждого элемента изображения (таких как преобладающая температура, электростатический потенциал).

Так как при определении рака чрезвычайно важно асимптотически стремиться к получению нулевого ложного результата, то для распознавания опухолевых клеток весьма желательно использовать максимально возможное число независимых дискриминаторов.

Например, если при распознавании типов опухолевых клеток статистический вклад данного устройства для возбуждения/приема, включающего в себя независимый вид энергии, составляет 1%, а суммарный эффект, вносимый в статистическое распознавание другими видами энергии, например оптической или электрической), составляет 98%, то 1%-ный вклад, внесенный за счет магнитной энергии, сократит наполовину погрешность системы с  $(100\% - 98\%) = 2\%$  до  $(100\% - 99\%) = 1\%$  (для оптической, электрической и магнитной энергии). Таким образом, вклад независимой, незначительной на взгляд величины статистической способности распознавания позволяет значительно повысить показатели всей системы, что свидетельствует в пользу введения независимых видов энергии.

По этой причине многократные измерения, которые производятся применительно ко многим формам энергии и механизмам (хотя и более громоздким для исполнения или трудным для встраивания в маленький зонд из-за сложностей, связанных с микроминиатюризацией), весьма желательны для предпочтительной конструкции.

Поэтому следует использовать такую конфигурацию зонда, которая позволяет иметь свободный доступ к требуемой поверхности ткани, а также обойти некоторые или все упомянутые выше ограничения.

При обнаружении рака в окрестности области, проникновение в которую осуществляется посредством физического зонда, важно иметь такой доступ к поверхности осматриваемой ткани, который позволяет иметь визуальную обратную связь, повышающую оперативность врача.

Поэтому конструкция, где используется датчик, должна быть придана такая форма, которая обеспечит максимальную видимость при минимальном затемнении, позволяя стимулирующим датчикам следовать за очертаниями исследуемой ткани. Точность, с которой тип ткани может быть определен вблизи поверхности, в значительной мере зависит от вышеупомянутых операций.

Управление ориентацией по отношению к поверхности ткани, давление на поверхность ткани, исключение нежелательных источников аппаратного шума, таких как световой фон, жидкости, паразитные электромагнитные или механические колебания - являются важными факторами, влияющими на достижение точных измерений.

Кроме того, эти факторы, ограничивающие точность измерений, находятся во взаимосвязи и зависят от способов передачи

стимулирующей энергии к и от поверхности ткани, безотносительно к тому, является ли энергия стимулов электрической, оптической, акустической, магнитной, тепловой или ультразвуковой.

С помощью датчика изображения следует накопить совокупность данных каждой области опрашиваемого пространства, так чтобы решение об области было основано не на одном, а на множестве  $N$  отсчетов.

Результат такой обработки выборки равноценен повышению точности пропорционально  $\sqrt{N}$ .

Также целесообразно иметь возможность установить сходство между результирующей "картиной" каждой клетки или каждого вида ткани изучаемой области и картинками на экране компьютера, извлекаемыми из системы формирования изображения. Для этого при построении устройств обнаружения предракового и ракового состояния, которые измеряют физические изменения, следует предусмотреть систему сбора данных, способную адаптироваться ко множеству типов зондов, каждый из которых имеет специфическую конструкцию, определяемую характером его применения. Поэтому зонды должны быть взаимозаменяемыми и автоматически калиброваться при замене.

Также важно обеспечить врача, проводящего тест, обратной связью для случаев неправильного применения зонда, дезориентации, несоответствий или наличия других условий, которые могут привести к ошибочным результатам в процессе проведения теста.

Такая информация должна поступать тотчас же или быть легко доступна вместе с другими предупредительными сигналами тревоги, связанными с мгновенным приближением зонда к предраковой или раковой ткани.

Во время испытаний действия врача вероятнее всего сконцентрированы на манипулировании зондом в области исследуемой ткани, и поэтому он не может сфокусировать внимание на экране компьютера или других устройствах отображения.

Системы, которые обеспечивают врачу адекватную обратную связь в реальном времени и в то же время позволяют хранить необходимые данные измерений, являются важными составными частями измерительного прибора для диагностики рака.

Так как датчики обычно работают в среде, содержащей жидкости, оптические и электрические характеристики которых варьируют, при калибровке передающего и приемного зондов, а также электрического канала возникают трудности, связанные с необходимостью отслеживать эти изменения.

Желательно, чтобы оптические измерения основывались на характеристиках передачи, поглощения и обратного рассеивания тела, а не на отражающей способности его поверхности.

Установка наконечника зонда нормально к эталону отражения для калибровки дает отклик главным образом за счет поверхностного отражения эталона. При такой калибровке отношение излучение/прием не будет монотонной функцией расстояния между эталоном отражения и активной частью

зонда и станет сильно зависеть от расстояния.

Таким образом, сложная задача воспроизводит действительные условия реальных измерений, проводимых в процессе калибровки.

В зонде, который управляется оператором и периодически контактирует с поверхностью ткани, температура полупроводников и других элементов будет меняться из-за разности между температурой ткани и окружающей среды. В частности, для элементов, которые содержат полупроводниковые переходы на активной поверхности зонда, изменения температуры могут привести к значительным изменениям в работе. Поэтому желательно, чтобы во время проведения измерений система обработки данных компенсировала эти температурные изменения.

В настоящее время основные механизмы, которые вызывают физически измеряемые различия между нормальной, предраковой и раковой типами тканей представляются только с точки зрения феноменологической модели.

Для произвольного типа рака никто не может предсказать точное значение каждого различаемого параметра. В результате, процесс калибровки прибора для обнаружения рака непосредственно связан с используемым алгоритмом различения и базовыми измерениями, на которые опирается этот алгоритм. Это означает, что алгоритм работы может быть правильно оптимизирован только тогда, когда сбор достоверных данных о раковом и предраковом состоянии осуществляется с помощью стабильного воспроизводимого зонда с требуемой геометрией и электрооптическими характеристиками (к примеру). Поэтому методы оптимизации алгоритма с помощью удачных итераций становятся частью процесса калибровки, и необходимые для этого средства реализуются с помощью различных устройств.

Для получения дискриминант различаемых типов тканей могут быть использованы один или несколько электродов. Когда используется один электрод, пациент заземляется посредством контакта с другой частью тела. Например, в кардиологии при использовании одного электрода для считывания данных одна рука находится в солевом растворе, или на ее запястье укрепляется манжетка.

Применение набора электродов дает возможность использовать их относительные показания для подтверждения того, что другие измерения, например, оптические, проведены корректно с помощью оптических преобразователей, которые правильно установлены по отношению к поверхности ткани. Асимметричные показания от асимметрично расположенных электродов указывают на асимметрию наконечника зонда по отношению к поверхности ткани.

Электроды могут быть выполнены в виде металлических дисков на лицевой части изолятора, что достигается путем использования проволоки с усеченной поверхностью.

Электроды могут иметь любую форму, в частности, круглую, эллиптическую, квадратную, прямоугольную, треугольную,

сегментов круга или сегментов кольца, и их ориентация может быть симметричной или асимметричной относительно центра массы участка исследуемой ткани.

5 Поверхность электрода, в свою очередь, может быть металлической или неметаллической. В частности, электрод может включать в себя полупроводниковый материал, например, силикон, графит или

10 двуокись титана, нанесенную на титан. В другом исполнении электрод может включать в себя электролитический элемент (например, серебро/хлористое серебро, или

15 ртуть/хлористая ртуть), связанный с тканью посредством соляного моста. Соляной мост представляет собой электролит, содержащий гель, губчатый или

20 пористый соединительный разъем, и может быть также использован совместно с металлическим электродом. Электроды могут применяться для измерения ряда электрических характеристик

таких как:  
- Проводимость, путем определения тока, протекающего при подаче на электроды

25 напряжения синусоидальной формы (в диапазоне частот);  
- Комплексное сопротивление системы в диапазоне частот;

- Ток, вытекающий в приложенные к ткани электроды, когда на них подается напряжение. Этот ток может анализироваться

30 временным или частотным методами (например, преобразование Фурье). Временной анализ может быть представлен в виде кривой зависимости формы тока от времени, параметров в уравнении кривой, или значений компонент эквивалентной электрической цепи.

35 - Ток, вытекающий из электродов ткани после прекращения действия импульса напряжения, приложенного к электродам. Здесь, как и в описанных выше примерах, анализ может быть выполнен как во

40 временной, так и в частотной областях.  
- Спад напряжения без протекания тока после снятия приложенного напряжения, которое до снятия поддерживалось постоянным достаточное для достижения

45 установившегося состояния время (т.е. спад напряжения при очень высоком сопротивлении).

Электронное устройство, применяемое для проведения вышеназванных измерений, может представлять собой аппаратные средства или компьютер, работающий под

50 управлением программного обеспечения. В последнем случае вид проводимых измерений может меняться в зависимости от результатов предыдущих измерений. Эти средства важны для выяснения того, что зонд

55 установлен на поверхности ткани точно, и поэтому показания, а также электрический, оптический и другие тракты могут считаться надежными.

60 Данные могут удаляться автоматически, если ориентация зонда выходит за допустимые пределы. Для совместимости с программным обеспечением могут быть выбраны различные конфигурации электродов и цепей для анализа сигналов.

Для некоторых типов тканей компьютер может оказаться не в состоянии дать однозначный диагноз, используя стандартный



режим измерений. В этом случае схема может быть изменена программным путем или другими средствами, с помощью которых могут быть сделаны дополнительные определения.

Зонд должен иметь возможность оперативно перемещаться по поверхности или внутри человеческого тела с использованием расширителя или других вспомогательных приспособлений, обеспечивающих врачу беспрепятственный обзор зондируемой ткани. Кроме того, должен быть обеспечен зазор, достаточный для проникновения яркого света, например, при проведении видеозаписи выборочных данных.

Для большинства случаев внутриполостных применений размеры поверхности, к которой прикладывается зонд для получения отклика, могут быть менее 2 мм в диаметре. Соответственно разрешающая способность зонда должна быть достаточной для разрешения предраковой ткани таких размеров.

Установив ряд предпочтительных критериев, которые могут быть полезны для определения предраковой и раковой тканей, приступим к описанию конкретных конструкций.

На фиг. 1 представлено устройство для диагностики предраковой и раковой ткани, включающее в себя зонд 1, связанный с контроллером 20 посредством кабеля 9, соединенного с зондом 1 через разъем 8. В этом устройстве зонд 1 используется для определения рака шейки матки. На фиг. 1 также изображен расширитель 30, который используется для того, чтобы раскрыть стенки влагалища 31 пациентки для воздействия наконечником зонда 1; шейка матки 32 завершает родовые пути 33, ведущие в матку 34.

Зонд 1 движется по всей поверхности шейки матки 32 для того, чтобы стимулировать ткань матки 32 и получить отклики на стимулы, которые могут быть обработаны контроллером 20.

Как показано на фиг. 2, зонд 1 включает в себя наружную трубку 2, которая обеспечивает электрическую изоляцию и создает механическую прочность. Расположенный внутри трубки 2 первый электрод 3 выполнен в виде электрической проволоки с усеченной поверхностью и расположен в центре пучка волоконной оптики 4.

Три других электрода 5, 6, 7 представляют собой сегменты цилиндрической металлической трубки, которые расположены смежно и упираются во внутреннюю поверхность внешней трубки 2. На фиг. 3 представлен второй вариант зонда 10, который используется в устройстве по фиг. 1. Этот вариант зонда 10 имеет более компактную конструкцию, которая реализуется с использованием только трех электродов 15, 16, 17, имеющих форму, отличную от электродов 5, 6, 7.

Форма электродов 15, 16, 17 обеспечивает проведение электрических и оптических измерений на одном и том же участке ткани.

Электроды 15, 16, 17 являются смежными и упираются во внешнюю трубку 12 вместе с кабелем из трех волоконно-оптических пучков 14, расположенных между ними.

Используя первый вариант зонда 1,

проводят три первоначальных электрических измерения между центральным первым электродом 3 и каждым из остальных электродов 5, 6, 7. Результаты этих измерений сравниваются, и если они значительно отличаются, то измерения отбрасываются, т.к. они указывают на неравномерный контакт наконечника зонда 1 с тканью.

В предпочтительном варианте конструкции для измерения электрических и оптических свойств используются импульсные методы, т.к. они уменьшают шум и взаимное влияние между измеряемыми сигналами. Поэтому в примерах изобретения, представленных на фиг. 4 и 5, используется последовательность электрических импульсов.

На фиг. 4 представлена последовательность электрических импульсов, которая может быть использована для зондов по фиг. 1 и фиг. 2.

Импульс напряжения U<sub>3,5</sub> прикладывается между электродами 3 и 5, при этом электроды 6 и 7 отключены.

За этим импульсом следует импульс U<sub>3,6</sub> между электродами 3 и 6 при отключенных электродах 5 и 7. Далее следует импульс U<sub>3,7</sub> между электродами 3 и 7 при отключенных электродах 5 и 6. Во время и немедленно после окончания каждого импульса U<sub>3,5</sub>, U<sub>3,6</sub> и U<sub>3,7</sub> проводятся измерения электрических откликов, которые потом запоминаются и сравниваются. Это описывается ниже. Если результаты измерений значительно различаются, они отбрасываются, т.к. это указывает на то, что наконечник зонда 1 имеет неравномерный контакт с тканью.

Чтобы иметь возможность получить большое число отсчетов, длительность импульса и длительность последовательности должны быть относительно короткими: типовые значения длительности импульса от десятков до сотен микросекунд при длительности последовательности единицы миллисекунд обеспечат получение полезной информации в реальном времени.

Если изложенные выше измерения показывают, что зонд 1 установлен правильно, проводится четвертое измерение с симметричным соединением электродов, т.е. импульс напряжения U<sub>3</sub> (5, 6, 7) прикладывается между электродом 3 и электродами 5, 6, 7.

На фиг. 5 представлена аналогичная последовательность электрических импульсов, используемая для варианта осуществления изобретения, представленного на фиг. 3. В этом варианте осуществления изобретения симметрирование электрического поля в данный момент проводиться не будет.

Три электрических импульса прикладываются между электродами: U<sub>15</sub> (16,17) прикладывается между электродом 15 и подключаемыми электродами 16 и 17, U<sub>16</sub> (17,15) прикладывается между электродом 16 и подключаемыми электродами 17 и 15 и U<sub>17</sub> (15,16) прикладывается между электродом 17 и подключаемыми электродами 15 и 16. Относительные величины измеряемых откликов указывают на корректность или некорректность установки зонда, что обеспечивает индикацию ошибки оператора.

В другом варианте осуществления изобретения допускается возможность использования в зонде только одного электрода, второе подсоединение к коже или ткани может быть осуществлено одним из многих приемлемых способов, например, с помощью токопроводящей манжетки, связанной с любой частью тела.

Используя зонд 1 или 10 описанного варианта осуществления изобретения, можно определить электрические свойства ткани многими способами. Например, прямоугольный электрический импульс может быть приложен к электродам так, как описано выше, и изменяющийся во времени ток, который втекает и вытекает из ткани, может быть измерен либо в форме тока в цепи, либо в форме изменяющейся во времени разности потенциалов между электродами, следующей за импульсом.

Форма этих изменяющихся по времени сигналов является мерой электрических характеристик ткани. Альтернативно электрические сигналы разных частот могут быть использованы для измерения электрических характеристик ткани. Уровень напряжения, приложенный к ткани во время измерений, должен быть достаточно большим, чтобы измеряемые сигналы превышали окружающие шумовые сигналы (которые могут присутствовать), но в общем случае они не должны превышать 2 В, чтобы не вызывать дискомфорт для пациента.

Оптические характеристики ткани могут быть измерены в диапазоне длин волн от ультрафиолетовых до инфракрасных.

Одно из оптических волокон в зондах 1 и 10 используется для того, чтобы направлять электромагнитное излучение от одного или нескольких источников к поверхности ткани, где энергия поглощается и рассеивается. Второе волокно, которое может быть смежным или находится рядом с первым волокном, направляет излучение от ткани к одному или ряду детекторов (не показаны). Амплитуда сигналов от детекторов служит мерой оптических характеристик ткани.

Источниками электромагнитного излучения могут служить светодиоды (не показаны) или твердотельные лазеры (не показаны).

Несколько длин волн могут быть направлены по одному волокну 4,14 или для каждой длины волны могут быть использованы отдельные волокна 4,14. Среди длин волн, которые считаются наиболее приемлемыми для диагностики, являются 540, 650, 660, 940 и 1300 нм.

Контроллер 20 включает в себя специализированную компьютерную систему 21 (фиг. 6) и может осуществлять управление устройствами предпочтительного варианта конструкции.

Система 21 содержит блок микропроцессора 22, который управляет через аналоговый блок 23 синхронизацией электрических сигналов, приложенных к электродам 3, 5, 6, 7, 15, 16, 17 зондов 1 и 10, соответственно и к оптическим излучателям (не показаны). Сигналы, поступающие с электрических и оптических детекторов, обрабатываются в микропроцессорном блоке 22, и результат обработки может быть представлен на дисплее 24 или может активизировать работу

других индикаторов: визуального, звукового, печатающего устройства. Для ввода команд в компьютерную систему 21 оператор может использовать клавиатуру 25.

Данные, собранные компьютерной системой 21, обрабатываются и сравниваются с данными, которые были заложены в ее памяти в виде данных изображений, специфичных для каждого типа ткани.

На фиг. 7 изображен полученный в результате электрических и оптических измерений типичный график вида ткани как функции трех дискриминант.

При построении фиг. 7 использованы три дискриминанты: две - результат измерения обратного рассеяния света ( $dsc1$ ,  $dsc2$  - каждый на соответствующей длине волны), и одна - результат измерений формы кривой электрической релаксации, полученной с помощью анализа Фурье ( $dsc3$ ).

Фиг. 7 показывает отличие нормальных видов тканей - врожденный чешуйчатый эпителий (OSE1, OSE2, OSE3), цилиндрическая (COL1, COL2) и незрелая метаплазия (P) от патологических - предраковая ткань типа Вирус бородавки человека (HPV), Атипия (ATVP) и предраковая (D1, D2, D3).

Результаты этих сравнений доводятся до оператора с помощью дисплея 24 или других подходящих средств. Для каждого пациента эти результаты могут быть запомнены в микропроцессорном блоке 22 и затем выбраны из памяти или распечатаны.

В представленных на фиг. 1-7 вариантах осуществления зонды 1 и 10, имеющие в определенных случаях удлиненную наружную трубку, могут быть выполнены с гибкой ручкой или зонд может быть встроен в капсулу путем введения в нее по принципу катетера.

На фиг. 8 представлен сконструированный для решения специфичной задачи зонд 40, имеющий форму, необходимую для исследования образцов тканей шейки матки 32 пациентки. В частности, зонд 40 для шейки матки имеет удлиненную ручку 41, за которую врач может держать зонд и которая соединяется кабелем (не показан) с системой управления. Ручка 41 ограничена основным корпусом 42, от которого отводится центральная часть 43 зонда, идущая в родовые пути 33 и окруженная кольцеобразным углублением 44, имеющим форму чашки шейки матки.

Вдоль поверхности зонда 43 и углубления 44 размещены повторяющиеся ряды элементов 45, осуществляющих стимуляцию/прием, которым придана необходимая форма для испытания физических характеристик ткани вдоль внутренних очертаний шейки матки 32.

Датчики 45 связаны с контроллером через ручку 41.

Так как многообразие видов энергии стимуляция/прием прикладывается ко множеству прилегающих друг к другу областей вдоль всех очертаний лицевой части зонда, то совокупная картина обратного рассеяния может быть получена путем простого вращения оператором ручки 41.

На фиг. 9 показан гибкий зонд, который сконструирован специально для кожи, в данном случае для кожи руки 36 пациента. Зонд 50 состоит из гибкой плоской печатной

платы 51, на которой расположен ряд датчиков. Датчики 52 соединены с кабелем 54 посредством печатных соединений 53. Кабель 54 соединяет зонд 50, как и в предыдущем варианте, осуществления с контроллером. Благодаря такому построению зонд 50 может быть приложен как к криволинейной, так и к плоской поверхности, что позволяет оценить относительно большие области в значительно более короткое время, чем то, которое требуется для зондов вариантов осуществления по фиг. 2, 3 или 8.

На фиг. 10 представлено дальнейшее развитие конструкции фиг. 9, но для полностью интегрированного детекторного узла. Детекторная сборка 60 включает в себя гибкую подложку 61, на которой, так же как и на зонде 50, устанавливается множество датчиков 62. Подложка 61 удерживается с помощью опоры 63, выполненной из пенопласта с открытыми порами и присоединенной к кожуху 64, внутри которого расположено устройство управления 65 детекторной сборки 60. Опора 63 позволяет подложке 61 изгибаться, чтобы соответствовать очертаниям ткани, и при этом поддерживается устройством управления 65. Устройство управления 65 подсоединяется к датчикам 62 и вводит в малагабаритный блок функции обработки данных, требуемые для определения вида наружной ткани.

Устройство управления 65 включает в себя источник питания 66, состоящий из набора батарей, и модуль процессора 67, секция ввод-вывод 68 которого подсоединена к датчикам 62 и модулю управление/дисплей 69. Индикаторы 70, соединенные с модулем управление/дисплей 69, обеспечивают визуальную или звуковую обратную связь с оператором и указывают тип ткани, когда совокупность датчиков 60 устанавливается на поверхность живой ткани.

Фиг. 11 иллюстрирует сферический преломляющий зонд 71, который включает в себя корпус ручки 72 и чистый (прозрачный) сферический преломляющий шар 73, установленный на периферии корпуса ручки 72. Внутри корпуса ручки 72 встроены источники света 74 (на фиг. 11 изображен только один из них), такие как светодиоды, излучающие в разных спектральных областях, и дополняющие их датчики 75 (на фиг. 11 для ясности изображен только один из них), такие как зависимые от освещенности сопротивления, PIN-диоды, или другие оптические сенсоры. Зонд 71 сконструирован таким образом, что шар 73 преломляет световые лучи, излучаемые каждым источником 74, формируя в основном сферическую форму волны, чтобы воздействовать на большие участки поверхности ткани 76, которые контактируют с шаром 73. Аналогичным образом обратно рассеянный от ткани 76 свет преломляется через шар 73 по направлению к датчику 75. Оптически непрозрачный барьер 80а предотвращает прямое освещение на пути от источника 78 к датчикам 79. Для того чтобы обеспечить контакт с тканью 76 с целью ее электрической стимуляции, на шаре 73 расположены два электрода 78. Сигналы между зондом 75 и контроллером (не показан) передаются через ряд проволочных проводников 80. Как видно из фиг. 11, область 80 ткани 76 освещается источниками

74, а область 81 ткани осматривается датчиками 75, которые обеспечивают индикацию светопередачи через ткань 76 между областями 80 и 81.

На фиг. 12 изображен ультразвуковой датчик 85, который установлен в верхней части ручки 86, в которую встроены четыре электрических датчика 87, спроектированные иначе, нежели в предыдущей конструкции. В частности, в зонде 85 установлены четыре ультразвуковых излучателя 88, каждый из которых может возбуждаться независимо, для того чтобы стимулировать ткань при контакте с ней. Когда любой из излучателей 88 стимулирует ткань, остальные три могут быть использованы для приема переданного ультразвукового излучения. Принятые ультразвуковые сигналы могут быть обработаны для определения различия характеристик, связанных с плотностью ткани и любыми изменениями плотности в любой части ткани, где индицируется кровоток. Это может быть осуществлено путем измерения времени пробега, так же, как это производится в известных акустических системах визуализации изображений, таких как эхолот или ультразвуковые медицинские приборы. Для того чтобы компенсировать изменения акустической связи, на поверхности зонда 85 установлен ряд температурных датчиков 89, которые могут быть использованы для определения температуры исследуемой ткани с целью компенсации изменения скорости ультразвука.

На фиг. 13А и 13В изображен зонд 90, использующий энергию тепла и света, который состоит из корпуса 91, выполненного в форме трубы, вдоль которой проходят оптические волокна 92.

Оптические волокна 92 используются для того, чтобы освещать исследуемую ткань и принимать отраженный от ткани свет. В зонд 90 также введен нагревательный элемент 93, сконструированный для избирательного нагрева зондируемой ткани, и датчик температуры 94, предназначенный для измерения температуры ткани как отклика на воздействие нагревательного элемента 93. Время отклика типа ткани на тепловое воздействие может быть определено с помощью контроллера, который обеспечивает показания о кровотоке в ткани, что может служить индикацией предраковых и раковых образований.

На фиг. 14А и 14В изображен магнитный зонд 100, который аналогично предыдущему варианту осуществления выполнен внутри трубообразного корпуса 101. Зонд 100 включает в себя ряд электродов 102, спроектированных по аналогии с предыдущим вариантом. Туда также введены четыре оптических передатчика 103, такие как светодиоды, предназначенные для передачи света на разных длинах волн таких как 1300, 440, 565 и 660 нм. Для приема света различных длин волн, таких как 1300 и 500-1000 нм установлены два оптических приемника 104. Кроме того введен передатчик 105 магнитного излучения, установленный по центру зонда 100, и три окружающих его приемника 106 магнитного излучения.

Передатчик 105 и приемник 106 магнитного излучения содержат магнитный сердечник с обмоткой, при этом передатчик

магнитного излучения 105 создает небольшое магнитное поле, простирающееся от конца зонда 100. Изменения магнитного поля обнаруживаются приемниками 106, которые могут осуществлять сравнение путем дисбаланса между сигналами, принятыми каждым из приемников 106, что позволяет определять магнитную аномалию в ткани.

Хотя в то время, когда пишутся эти материалы, точный смысл магнитных стимулов не выяснен, полагают, что локализованные аномалии магнитного отклика ткани вызваны нарушениями равновесия электрического заряда, возникающими в результате изменений в разделяющих слоях внутри клеток ткани. Заметим, что окружение ядра ткани представляет собой ряд отделенных друг от друга оболочек, и полагают, что связь между ними ограничивает рост нормальных клеток. Однако в случае раковых клеток ограничение связи между оболочками представляется именно тем ограничением, которое прямо связано с беспрепятственным ростом раковых клеток. Поэтому дисбаланс в распределении электрического заряда, который может быть определен или изменен с помощью магнитного поля, может служить показателем ограниченной связи и, следовательно, ракового состояния. Для разных типов зондов желательно использовать общее устройство управления, и поэтому уместно, чтобы там, где зонды взаимозаменяются, они и/или контроллер могли бы быть прокалиброваны таким образом, чтобы обеспечить надежное и согласованное исследование образцов.

Быстрый рост микроминиатюризации увеличивает возможности реализации в едином зонде значительного числа ранее упомянутых форм энергии стимуляция/прием, что повышает число различаемых параметров, требуемых для определения рака и предрака.

На фиг. 15 изображена первая конструкция для калибровки 120, где зонд 122, связанный с контроллером 121, контактирует с искусственным заменителем ткани 123. Материал 123 имитирует вполне определенные известные характеристики ткани, например, обратное рассеяние и другие энергетические характеристики, связанные с излучением/приемом, такие как электрические, при этом контроллер 121 может быть установлен в режим автоматического обнуления, при котором выход стимулирующих импульсов с зонда 122 и принятый сигнал могут быть в пределах нормы или подстроены так, чтобы они вернулись в пределы установленных границ. Будучи однажды прокалиброван, зонд 122 может быть использован для работы, а искусственный заменитель ткани 123 с целью предотвращения биологической опасности должен быть простерилизован.

На фиг. 16 представлена вторая конструкция 125, которая является полностью активной в противоположность полуактивной конструкции фиг. 15. На фиг. 16 изображен наконечник зонда 126, контактирующий с дополняющей его матрицей 127, которая формирует часть контроллера 128, имеющего связь с зондом 126. Таким образом, передатчики и приемники каждого из наконечников зонда 126 и матрицы 127 могут быть возбуждены, и так как выходной сигнал

матрицы 127 зонда известен и согласован с точно калиброванной конфигурацией драйвера 129, выходные сигналы драйвера 129 могут быть определены контроллером 130 калибратора, который может изменять конфигурацию драйвера наконечника зонда 126. Третье устройство калибровки 135 представлено на фиг. 17, где зонд 136 имеет токопроводящие провода 137, идущие от датчика (не показан) и присоединенные к контроллеру 141. В зонд 136 встроено программируемое постоянное запоминающее устройство - ППЗУ (PROM) 138, в которое введены данные о специальных калибровочных величинах, связанных с датчиками зонда 136. ППЗУ 138 непосредственно связано с модулем калибровки 140 через провода 139. Модуль калибровки 140 имеет выходы 142 для регулировки усиления, связанные с матрицей усилителей 143, к которой подсоединены провода 137, идущие к датчикам и от них. Таким образом, усиление каждого усилителя 143 регулируется в соответствии с данными, заложенными в ППЗУ 138, чтобы компенсировать различия между датчиками разных зондов 136. Цепи ППЗУ 138 допускают также цифровую электронную стандартизацию зонда и позволяют осуществлять слежение, когда зонд используется совместно с компьютером. Введение ППЗУ 138 в зонд 136 позволяет осуществлять электронное распознавание зондов, при этом каждое использование зонда 136 фиксируется; при необходимости, число повторных использовании зонда 136 ограничивается априори автоматически.

Перейдем теперь к фиг. 18, где схематически показана предпочтительная конструкция системы обнаружения 150, которая включает зонд 151, связанный через аналоговую плату 152 с платой процессора 153. Плата процессора 153 со стороны выхода соединена с дисплеем 154 и имеет входы для пользователя, связь с которыми осуществляется посредством управляющих клавиш 155 и цифровой специализированной клавиатуры 156. Компьютерный вид связи осуществляется через соединение RS-232 (интерфейс для медленных устройств) 157 или порт IEEE 488 (интерфейс для устройств со средней скоростью передачи данных), или COM# порт, или прямой доступ к памяти (DMA); напряжение питающей сети поступает через разъем 158.

Зонд 151 содержит устройства, создающие множество разных физических стимулов. В частности, светодиоды 159 обеспечивают оптическую стимуляцию. Электроды 160 обеспечивают электрическую стимуляцию ткани, которая может быть использована как для определения значения дискриминант, так и для оценки положения зонда 151 относительно ткани. Дополнительные устройства (не показаны) для расширения количества дискриминант стимуляция/прием могут быть введены по аналогии с описанными. Для повышения возможностей ориентирования зонда 151 используются тензодатчики 161, которые обеспечивают индикацию положения зонда 151 относительно ткани. Датчик 161 также содержит индикаторы 162, которые могут быть звуковыми и/или оптическими и обеспечивают обратную связь в реальном

времени между врачом и исследуемым видом ткани. Фотодиоды 163 обеспечивают электрооптическое восприятие света, излученного светодиодами 159 и отраженного от ткани. В связи с низким уровнем выходного сигнала фотодиодов 163 в зонд 151 введены предусилители 164. Зонд 151 связан с аналоговой платой 152, которая содержит усилитель мощности и управляющий усилитель, связанные с каждым из элементов зонда 151. Плата процессора 153 включает в себя контроллер, использующий центральное процессорное устройство (CPU) 178, которое снабжено цифровым блоком ввод/вывод (1/0) 176 и последовательным блоком ввод/вывод (1/0) 178. Центральное процессорное устройство инициирует стимулы, которые поступают на выход через последовательный блок ввод/вывод 178 к цифроаналоговому преобразователю 174. Сигнал с выхода цифроаналогового преобразователя поступает к усилителю мощности и управляющему усилителю 165 светодиодов. Усилитель мощности и управляющий усилитель 165 светодиодов используется для возбуждения светодиодов 159, при этом на другой его вход подаются цифровые сигналы с цифрового блока ввод/вывод 176. Выход цифрового блока ввод/вывод 176 подсоединен к блоку возбуждения 166, который связан с электродами 160 и подает на них стимулирующие импульсы, которые подводятся к ткани. Усилитель 167 усиливает выходные сигналы электродов 160, которые следуют через блок защиты 172 к аналого-цифровому преобразователю 177 для оценки центральным процессорным устройством (CPU) 178. Выход каждого из фотодиодных усилителей 164 подсоединяется к усилителю 171 оптического детектора, выход которого преобразуется в цифровую форму с помощью аналого-цифрового преобразователя 177 для обращения к центральному процессорному устройству (CPU) 178. В качестве альтернативы могут быть также введены излучатели стимуляция/прием. Драйвер тензодатчика 168 использует сигнал постоянного тока от мощного преобразователя постоянного тока 180 и подает его на тензодатчик 161, выход которого связан с усилителем 169 тензодатчика. Выходы усилителя 169 через блок защиты 172 идут к аналого-цифровому преобразователю 177 для измерения величин сил, с которыми зонд действует на ткань. Выходы цифрового блока ввод/вывод 176 подсоединены к усилителю 170 индикатора, который возбуждает индикатор. Центральное процессорное устройство 178 содержит устройство сброса 181, часы 182, а также выходы, соединенные с контрольным гнездом 183. Упомянутый ранее зонд 151 может быть снабжен программируемым постоянным запоминающим устройством (PROM, не показан), чтобы осуществить калибровку, упростить стандартизацию и сделать запись о данных зонда. При использовании программируемого постоянного запоминающего устройства последнее может быть непосредственно подсоединено к цифровому блоку ввод/вывод 176. Во время работы аппарата базовая модель стимуляции программируется или выбирается из памяти 179 с помощью центрального процессорного

устройства 178 и используется для возбуждения светодиодов 159 и электродов 160. Ряд данных записывается с помощью центрального процессорного устройства 178 и хранится в памяти 179, где они преобразуются в различные дискриминанты. Для каждой родственной серии взятых образцов многочисленны дискриминанты затем объединяются в соответствии с определенным алгоритмом, чтобы обеспечить классификацию видов тканей. Эта классификация сравнивается затем с классификацией, хранящейся в энергонезависимой части памяти (запоминающее устройство, сохраняющее информацию при выключении электропитания) 179, где происходит сопоставление; классификация позволяет определить, является ли ткань нормальной, предраковой или раковой и обеспечить врача необходимой индикацией. В тех случаях, когда тип ткани не определен, к врачу поступает соответствующая индикация, которая побуждает врача проводить дальнейшие исследования этой части ткани. Когда обрабатывается ряд опознаваемых данных, следует выбирать те признаки, которые не связаны с изменениями, которые имеют место от пациента к пациенту. Это может включать обработку физических параметров, таких как электрические и оптические характеристики во временной и частотной областях, чтобы обеспечить частотные и временные портреты электрических характеристик. Частотные составляющие могут быть получены путем преобразования Фурье или измерения на разных частотах. Временные характеристики определяют амплитуду отклика, вызванного энергией, подводимой к ткани. Качение частоты возбуждения создает спектральный отклик, что позволяет на основании комплексного сопротивления рассмотреть тип ткани, включающий девять или более отдельных параметров, каждый из которых имеет соответствующую спектральную характеристику. Электрическая временная характеристика может быть получена путем последовательного наблюдения исследуемого отклика на известное электрическое воздействие типа ступенчатая функция или импульс.

Как отмечалось выше, в оптических устройствах абсолютная величина обратного рассеяния образца может быть определена наряду с крутизной и скоростью изменения отклика, это позволяет использовать в качестве переменных первую и вторую производные как функцию длины волны или времени для спектральной или временной характеристик соответственно.

Так как при передаче ультразвука изменение влияет на амплитуду и эффект Доплера, то возможны различные комбинации, которые могут быть проанализированы с помощью техники анализа изображений. Для магнитных стимулов могут быть определены аномалии на определенных частотах. Для каждого типа ткани могут быть использованы различные комбинации стимулов.

Например, для рака шейки матки предпочтительны виды стимулов - оптические и электрические. Для ткани кожи - оптические, электрические, магнитные,

акустические и тепловые. Для определения конкретного типа исследуемой ткани полученные физические данные и различные дискриминанты следует скомбинировать по определенному алгоритму. Это может быть выполнено с использованием техники дискриминантного анализа, линейного программирования, взаимной корреляции или нейронной сети.

Предпочтительным является тот вариант дискриминантного анализа, когда мнение эксперта или эмпирически полученная корреляция используется применительно к данным, между которыми существует связь, чтобы оптимизировать значения величин дискриминант. Для каждой переменной оценивают различные коэффициенты и определяют, как следует изменить переменные для того, чтобы они были отображены в соответствующем виде классификации.

В предпочтительном устройстве для определения рака шейки матки используются восемь дискриминант, основанных на электрическом и оптическом опознавании. Этими дискриминантами являются обратное рассеяние света на волнах длиной 540, 660, 940, 1300 нм и четыре формы кривой затухания напряжения. Для проведения классификации ткани применяется алгоритмический метод, и при определении ракового и предракового состояния шейки матки, используя вышеупомянутые идентификационные дискриминанты, имеем

$$P_i = A \sum_{j=1}^n (A_{ij} \cdot VAR_j),$$

где  $VAR_j$  - переменная в реальном времени, связанная с положением  $j$  в линейном уравнении,  $A_{ij}$  - постоянный коэффициент при переменной  $i$  и  $P_i$  - относительная вероятность  $i$ -й классификации ткани.

Для того чтобы обеспечить точность результатов испытаний, требуется большая база данных, посредством которой известные отклики конкретных типов раковой и предраковой ткани могли бы быть связаны. Например, при создании устройства для определения рака шейки матки были проведены исследования 2000 человек, каждый из которых был проанализирован кольпоскопистом и в особых случаях гистологом, который обеспечивал эталонными данными для важнейших классов тканей. Каждый из этих людей был также исследован с помощью зонда с устройством, выполненным в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления конструкции, так что отклики предпочтительного варианта осуществления изобретения на конкретные типы тканей, которые были классифицированы вручную, могут быть сопоставлены с классификацией, которая была также выполнена вручную. Так формируется база данных для конкретного типа рака, поэтому когда датчик применяется для другого пациента, отклики этого пациента после обработки методом дискриминантного анализа могут быть сопоставлены с базой данных, что позволит идентифицировать конкретный тип ткани.

Аналогичные эксперименты были проведены для рака груди, кожи, прямой

кишки и простаты, и для этих случаев была разработана база данных.

Каждый новый вид рака приводит к новым проблемам при разработке базы данных. В частности, для рака шейки матки могут быть проведены исследования *in vivo*, для рака груди, прямой кишки и простаты необходимы результаты биопсии, и поэтому база данных разрабатывается на основании данных *in vitro*. В случае рака кожи могут быть использованы результаты как дерматологических исследований, так и биопсии. Заключение о состоянии образцов дается путем сопоставления результатов, полученных с помощью зонда, с результатами распознавания *in vivo*, которые дают эталонные характеристики для каждого, опознаваемого зондом типа ткани. Исследования эксплуатационных данных предпочтительного варианта осуществления изобретения показали, что система обнаружения 150 (фиг. 18) для рака шейки матки обеспечивает от 85 до 99% соответствия между кольпоскопией/гистологией и диагностикой с помощью зонда, зависящей от степени отклонений от нормы (хорошо развитые изменения вируса папилломы человека, незначительная атипия или внутриэпителиальная неоплазия шейки матки первой степени), 90% при высокой степени отклонений от нормы (внутриэпителиальная чешуйчатая неоплазия шейки матки 2-й или 3-й степени), до 99% при инвазивном раке. Статистический анализ и экстраполяция этих результатов дают основание предположить, что при использовании предпочтительного варианта осуществления устройства с зондом соотношение ложных положительных и ложных отрицательных оценок порядка 10%, и поэтому для рака шейки матки предлагаемая конструкция зонда является значительным продвижением вперед по сравнению с 50-60%-ной точностью, свойственной традиционным методам, основанным на тесте Папаниколау. Выше описаны только некоторые варианты осуществления изобретения и их модификации, которые очевидны для специалистов в данной области техники и могут быть выполнены в рамках настоящего изобретения.

#### Формула изобретения:

1. Способ диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающий воздействие на ткань энергетическими раздражителями, определение откликов ткани на каждый энергетический раздражитель, представляющих собой модифицированные тканью ответные энергетические сигналы, обработку откликов ткани и анализ обработанных откликов ткани, отличающийся тем, что на ткань воздействуют по меньшей мере двумя раздражителями, обработку откликов ткани осуществляют посредством их комбинированной обработки для классификации ткани, а анализ обработанных откликов ткани проводят посредством сравнения полученной классификации ткани с известным классификатором ожидаемых типов ткани для ее распознавания.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что раздражители выбирают из группы, содержащей источники электрической энергии, источники световой энергии,

источники акустической энергии, источники магнитной энергии и источники тепловой энергии.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что по меньшей мере один из раздражителей выбирают из группы, содержащей источники энергии, генерирующие непрерывный раздражающий сигнал, импульсно-модулированный раздражающий сигнал, частотно-модулированный раздражающий сигнал, фазомодулированный раздражающий сигнал и амплитудно-модулированный раздражающий сигнал.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что один или каждый выбранный раздражитель представляет собой световой источник энергии, генерирующий последовательность множества импульсных световых сигналов, каждый из которых имеет свою спектральную полосу частот, причем последовательность повторяют с возможностью по существу одновременного получения соответствующих откликов ткани.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что обработку каждого отклика осуществляют посредством одного или нескольких заданных шагов обработки с получением на одном или каждом шаге результата обработки, причем при наличии нескольких шагов обработку каждый результат обработки комбинируют заданным способом для классификации ткани.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что число шагов обработки больше числа используемых раздражителей на величину, равную 1.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве раздражителей используют источники электрической энергии и источник световой энергии, позволяющие получить восемь результатов обработки.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что результаты обработки комбинируют посредством из взвешенного суммирования с заданным весовым коэффициентом для каждого результата обработки, основанным на типах ткани в классификаторе и на соответствии каждого результата обработки классификатору.

9. Способ по п.5, отличающийся тем, что результаты обработки комбинируют с использованием линейного программирования, взаимной корреляции или нейронных сетей.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что классификатор ожидаемых типов тканей создают посредством перекрестного сопоставления исследованных вручную и классифицированных патологическими методами образцов распознаваемых типов тканей с обработанными откликами образцов ткани, полученными при воздействии на ткань раздражителей и комбинированной обработке откликов ткани на каждый раздражитель.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что исследуют одну или более разновидностей ткани шейки матки, груди, кожи, простаты или толстой кишки.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что комбинированную обработку и сравнение классифицируемой ткани с классификатором производят в реальном масштабе времени и используют статистические методы сравнения классифицируемой ткани с классификатором.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что исследует ткань, являющуюся частью живого организма.

14. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве раздражителей используют по меньшей мере источники электрической энергии и источники магнитной энергии, комбинированную обработку откликов ткани проводят посредством обработки амплитудного отклика, частотного отклика, абсолютной амплитудной детерминации, фазового отклика, спектрального отклика, отклика по коэффициенту первой производной по времени или отклика по коэффициенту второй производной по времени.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве раздражителей используют по меньшей мере источники световой энергии и комбинированную обработку откликов ткани проводят посредством обработки амплитудного отклика, спектрального отклика или пространственного отклика.

16. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве раздражителей используют по меньшей мере источники акустической энергии и комбинированную обработку откликов ткани проводят посредством обработки амплитудного отклика, фазового отклика или частотного отклика.

17. Устройство для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащее единый зонд для воздействия на ткань энергетическими раздражителями, чувствительные элементы, каждый из которых выполнен с возможностью восприятия отклика ткани на соответствующий энергетический раздражитель, представляющего собой ответный энергетический сигнал, контроллер, соединенный с чувствительными элементами для получения указанных откликов ткани, и содержащее процессор для обработки указанных откликов ткани и сопоставления полученных результатов, и блок памяти, отличающееся тем, что единый зонд для воздействия на ткань содержит множество источников энергии, а блок памяти выполнен с возможностью хранения известного классификатора ожидаемых типов ткани, процессор выполнен с возможностью комбинированной обработки откликов ткани на каждый раздражитель для классификации ткани и с возможностью сравнения полученной классификации ткани с известным классификатором ожидаемых типов ткани для ее распознавания.

18. Устройство по п.17, отличающееся тем, что контроллер содержит индикатор для индикации пользователю типа распознаваемой ткани.

19. Устройство по любому из пп.17 и 18, отличающееся тем, что единый зонд является управляемым оператором зондом для контактирования с тканью, причем в зонд встроены источники энергии и чувствительные элементы для исследования ткани внутри или на наружной поверхности живого организма.

20. Устройство по п.19, отличающееся тем, что контроллер содержит средство идентификации подведения зондом раздражения к ткани для записи в цифровой форме каждого использования зонда и для автоматического ограничения числа

повторных его использований.

21. Устройство для диагностики предракового или ракового состояния ткани, содержащее источник электромагнитного излучения, выполненный с возможностью облучения ткани электромагнитным излучением по меньшей мере двух различных длин волн, подсоединенный к нему единый зонд для передачи электромагнитного излучения к ткани и приема рассеянного ею излучения по соответствующим по меньшей мере двум различным длинам волн, приемное устройство, соединенное с зондом и устройство сравнения для сравнения откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, с известными значениями, отличающееся тем, что зонд содержит по меньшей мере один электрод для приложения электрических сигналов к ткани и соответствующее ему электрическое измерительное средство для измерения результирующего отклика ткани на электрические сигналы, а устройство сравнения выполнено с возможностью сравнения откликов ткани на электромагнитное излучение ткани и результирующего отклика ткани на электрические сигналы с соответствующими известными значениями для идентификации

типа ткани.

22. Способ диагностики предракового или ракового состояния ткани, включающий воздействие на ткань раздражителя в виде ее электромагнитного облучения несколькими длинами волн, с последующей обработкой откликов ткани на электромагнитное излучение, представляющих собой рассеянное тканью ответное излучение, и анализом обработанных откликов ткани, отличающийся тем, что электромагнитное облучение ткани проводят по меньшей мере двумя различными длинами волн, подводят к ткани электрические сигналы с измерением результирующего отклика на электрические сигналы, комбинированно обрабатывают отклики ткани на электромагнитное излучение и результирующий отклик ткани на электрические сигналы, а диагностический анализ ткани осуществляют путем сравнения обработанных откликов ткани с заранее ожидаемыми откликами ткани.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что на основе комбинированной обработки откликов ткани осуществляют ее классификацию и сравнивают классификацию ткани и имеющимся классификатором ожидаемых типов тканей для ее идентификации.

5

10

15

20

25

30

35

40

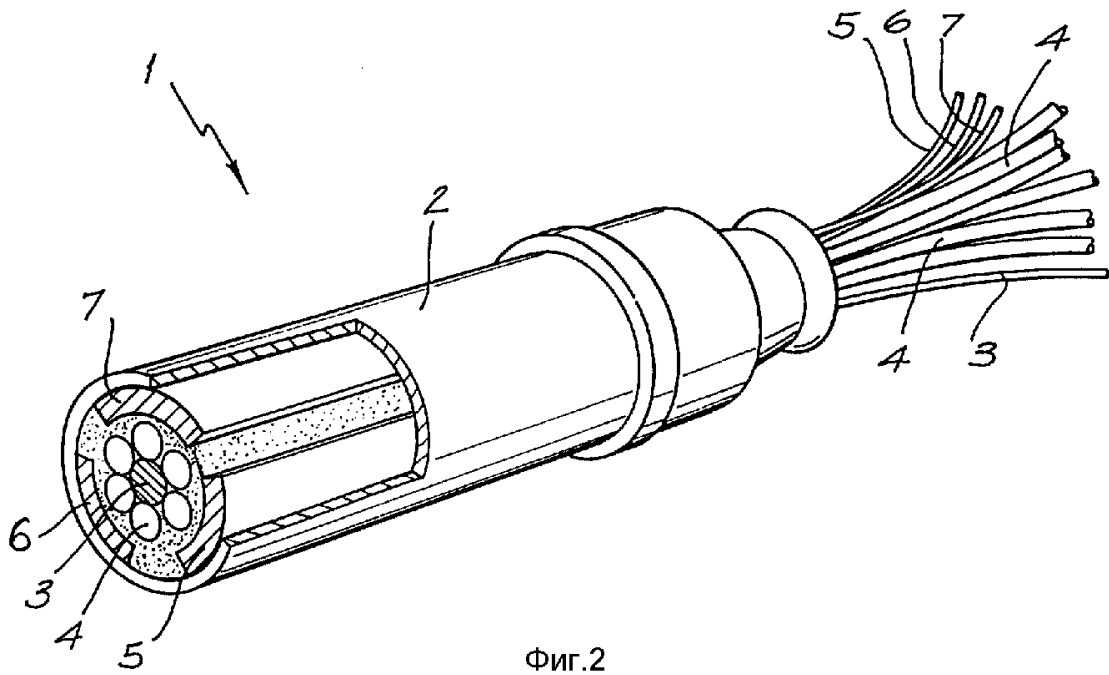
45

50

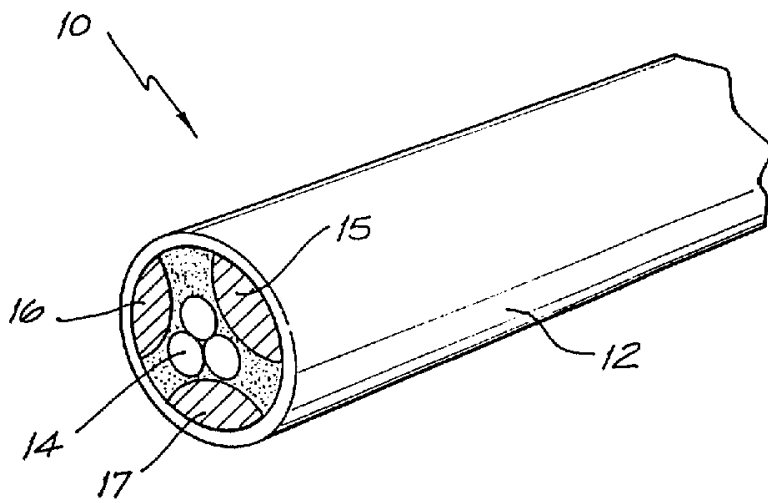
55

60

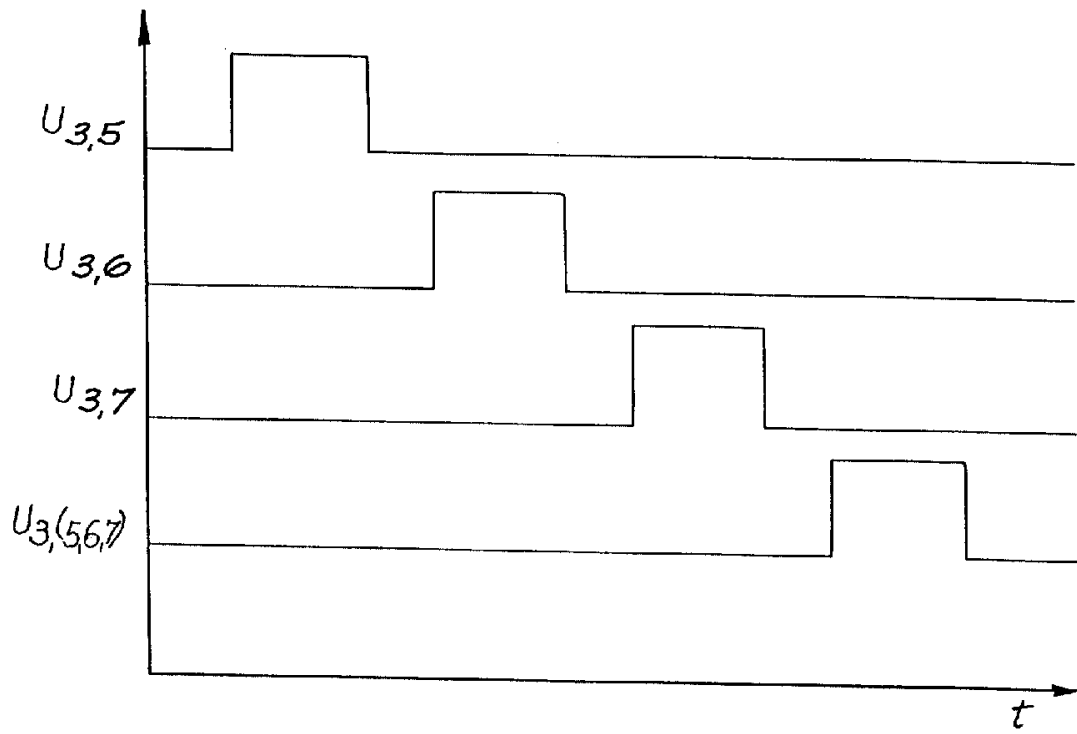




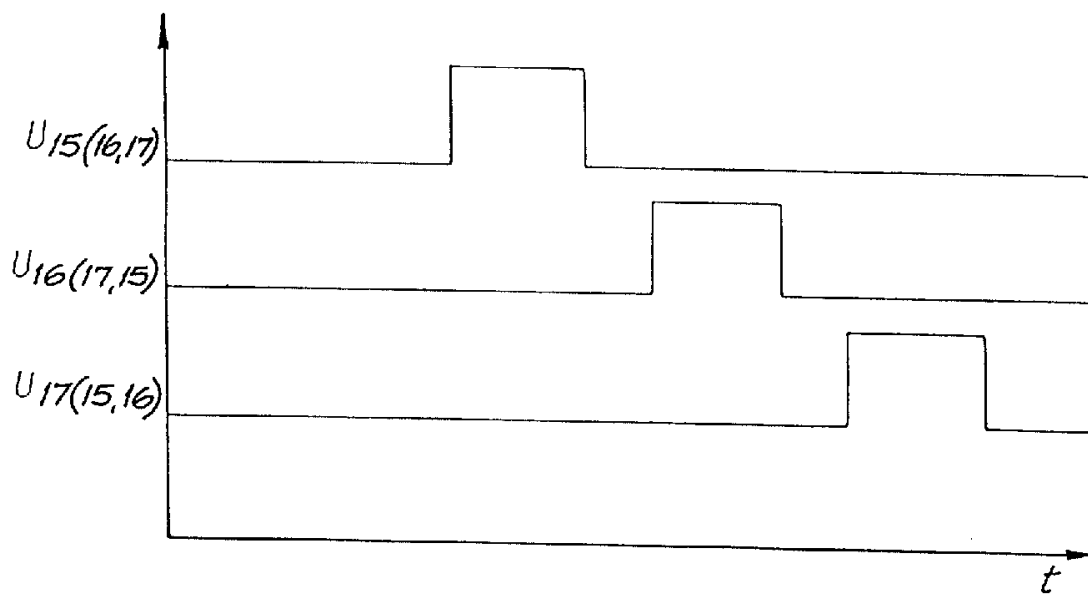
Фиг.2



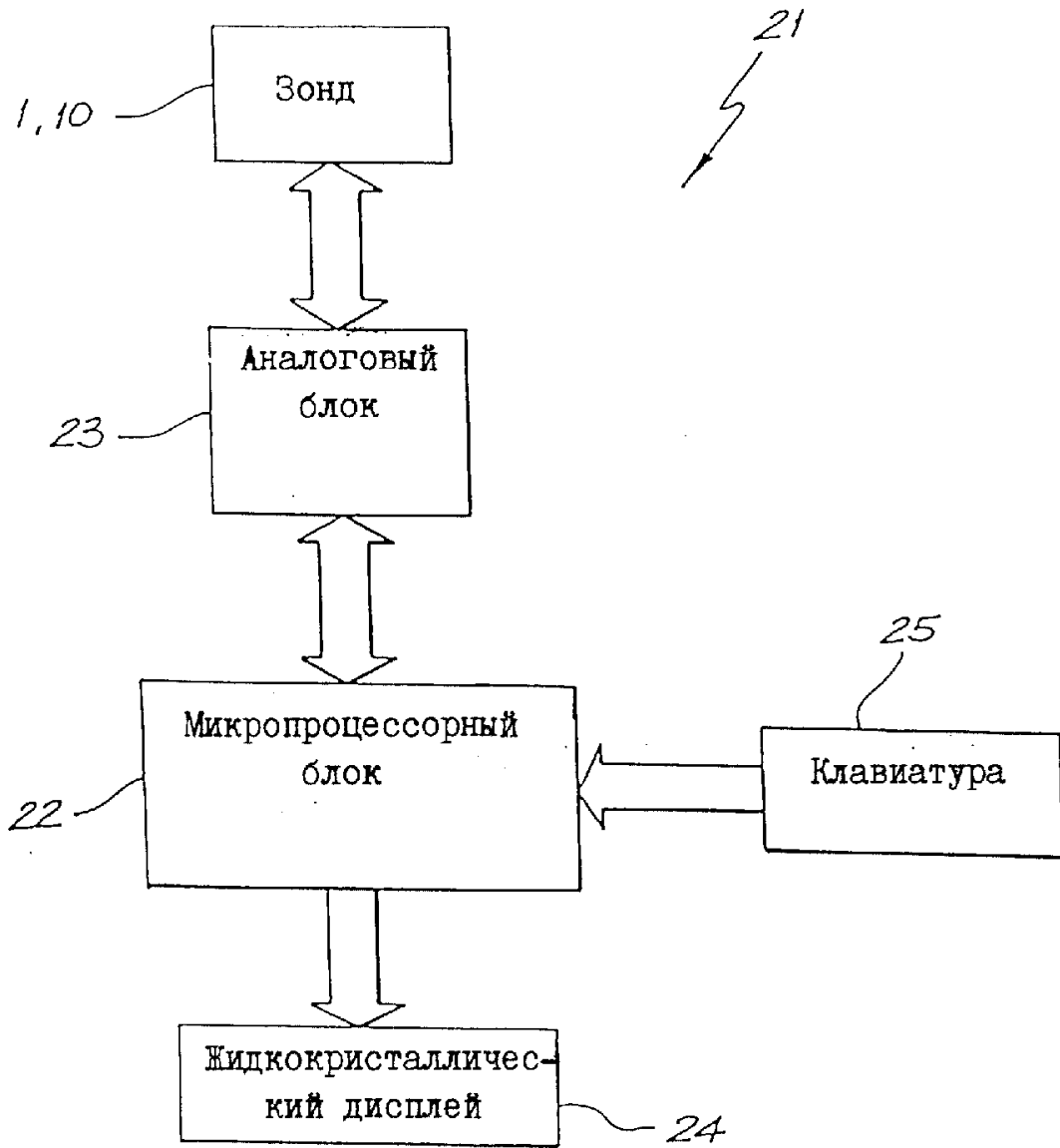
Фиг.3



Фиг.4



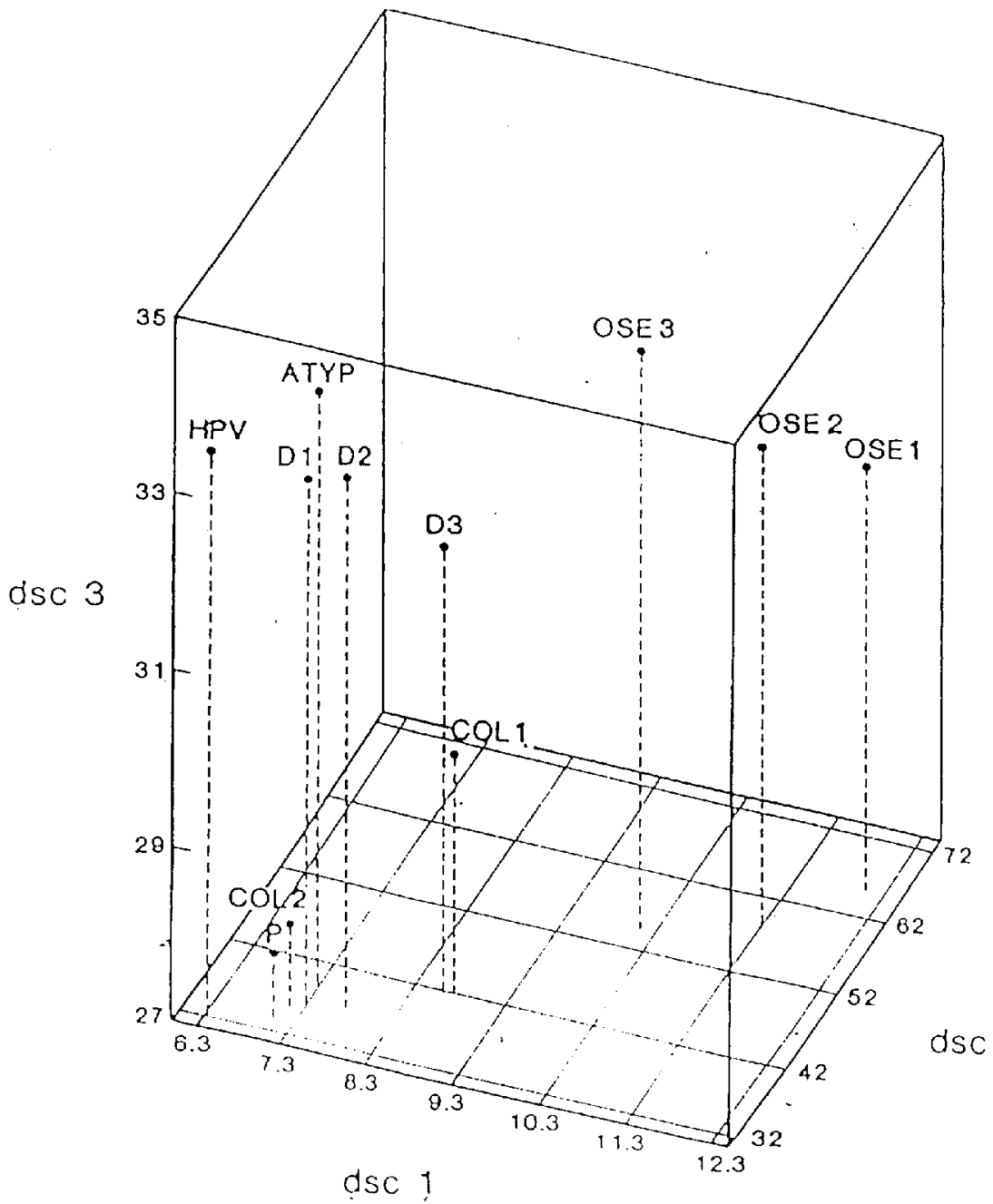
Фиг.5



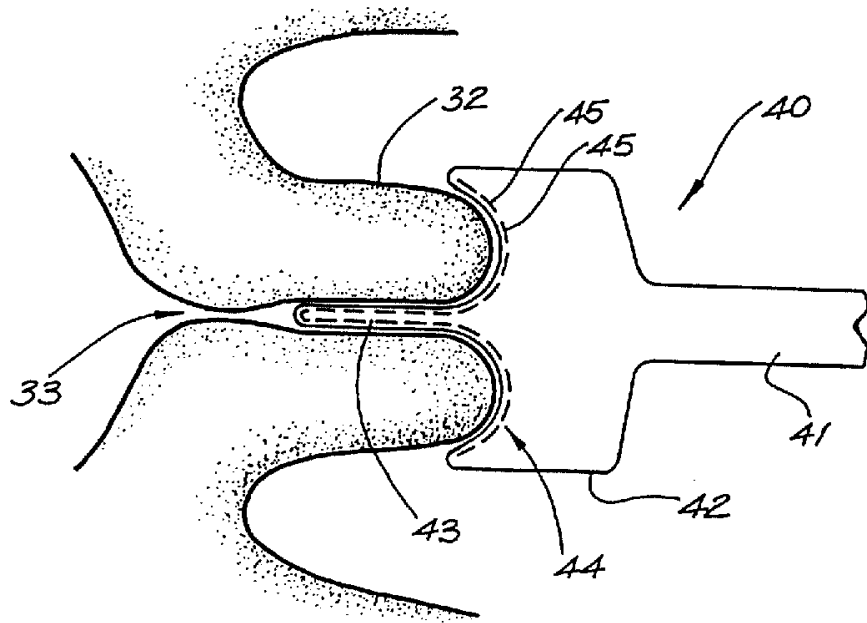
Фиг.6

RU 2138192 C1

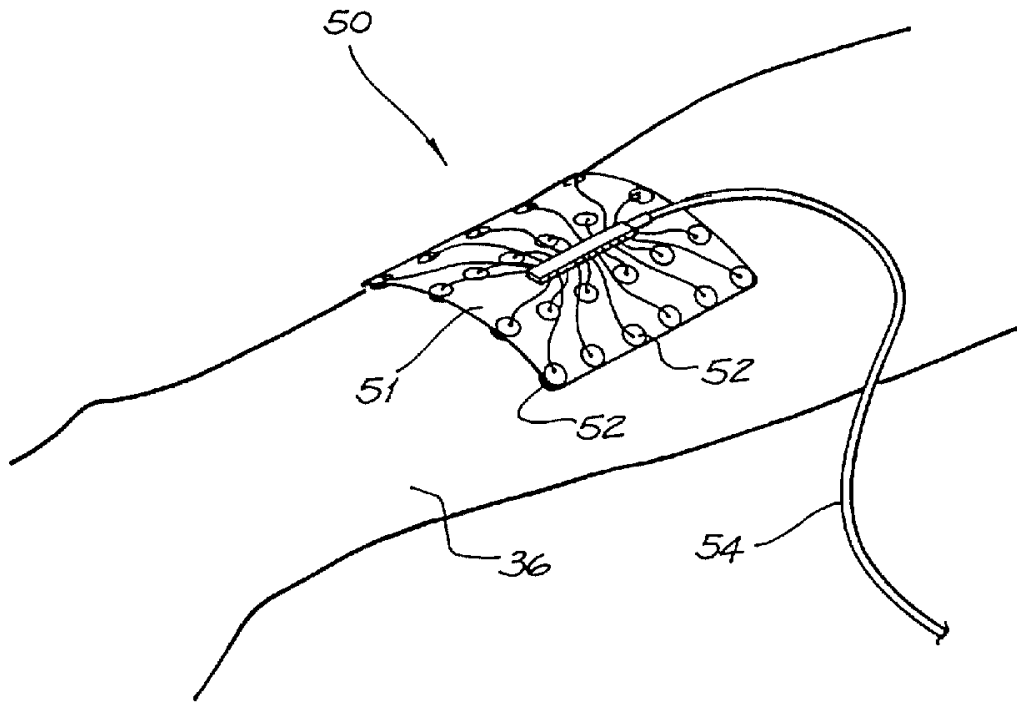
RU 2138192 C1



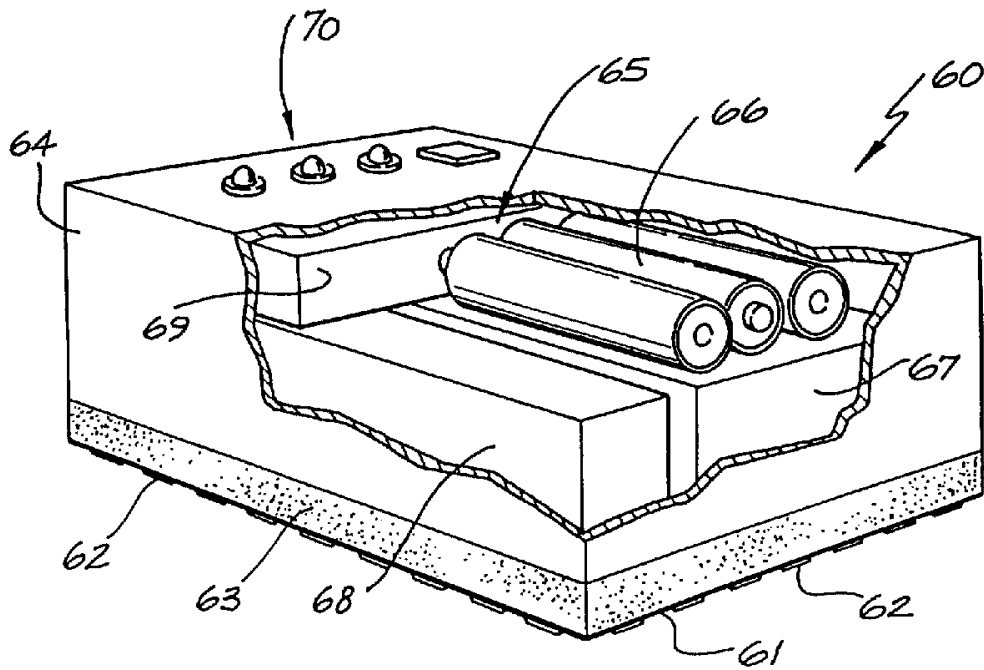
Фиг. 7



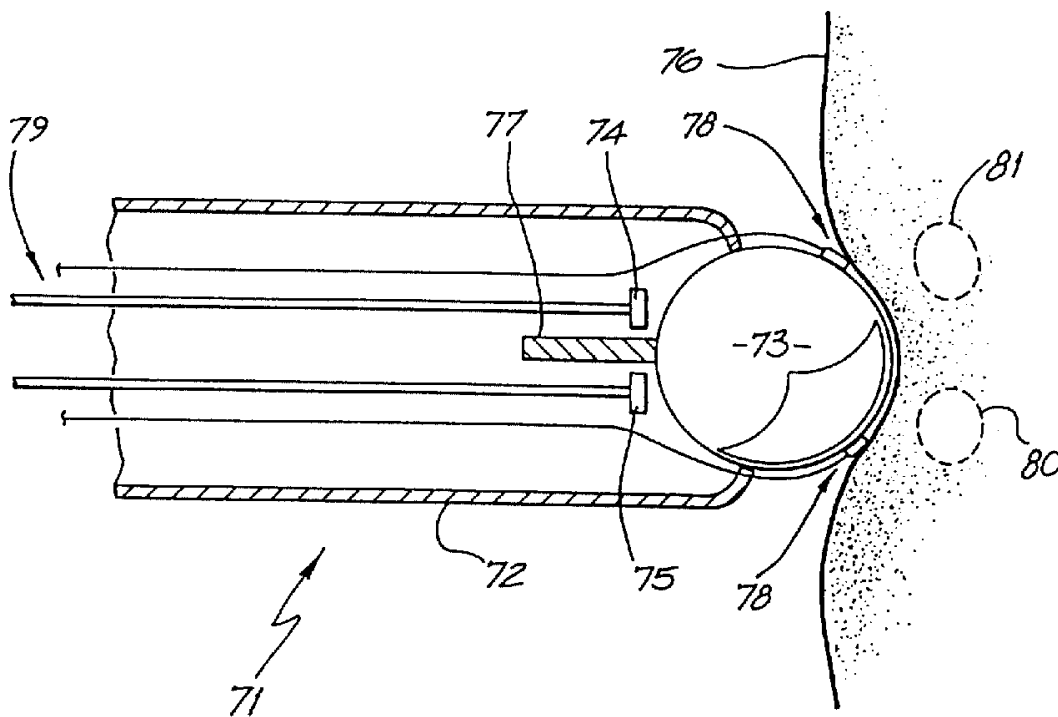
Фиг.8



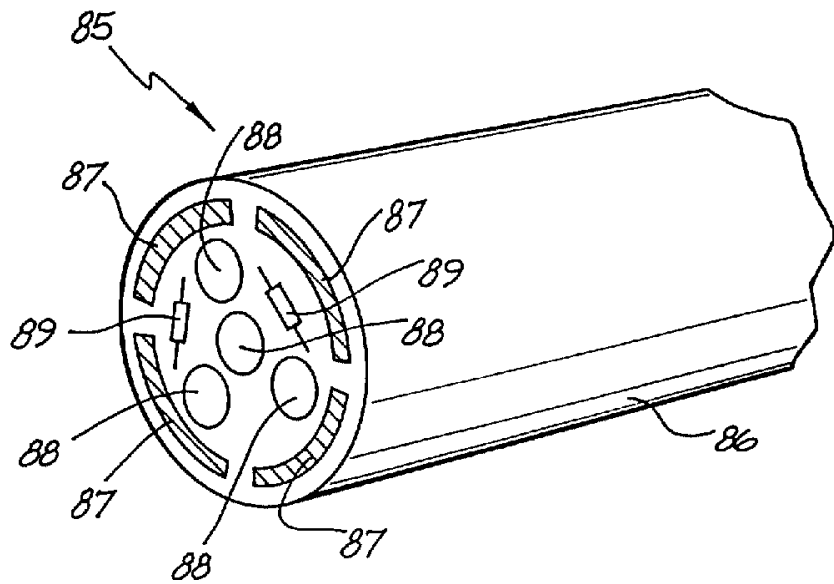
Фиг.9



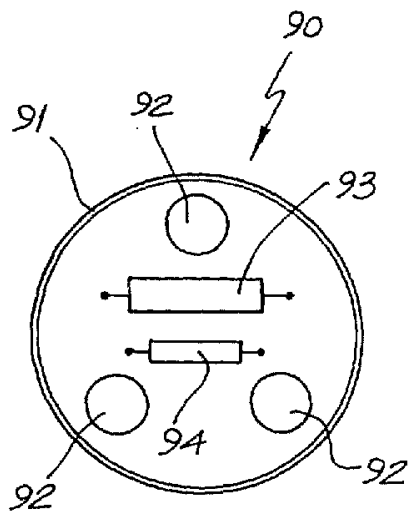
Фиг.10



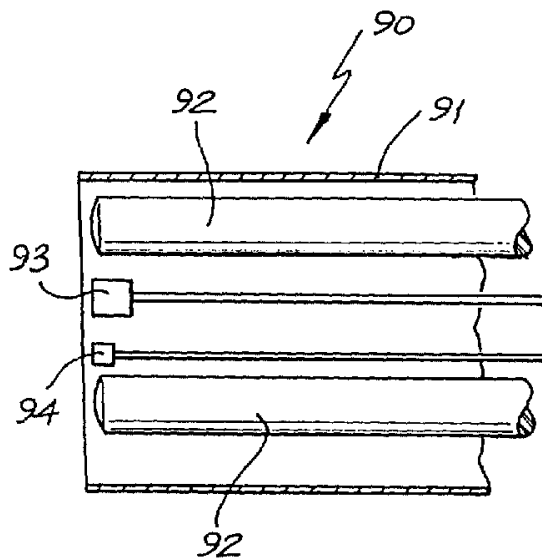
Фиг.11



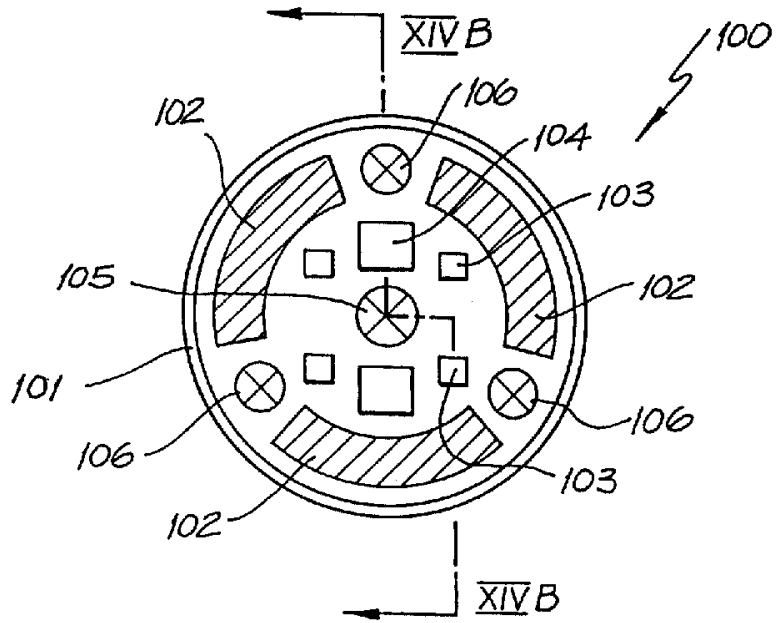
Фиг.12



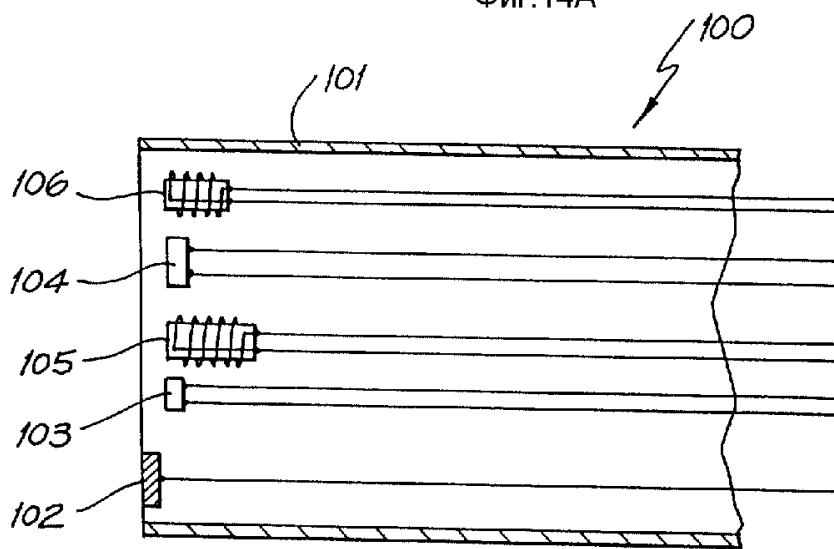
Фиг.13А



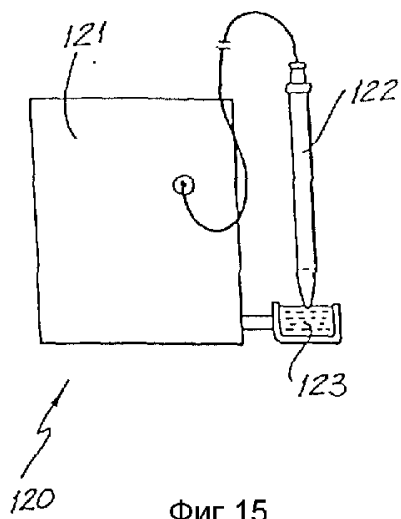
Фиг.13В



Фиг.14А

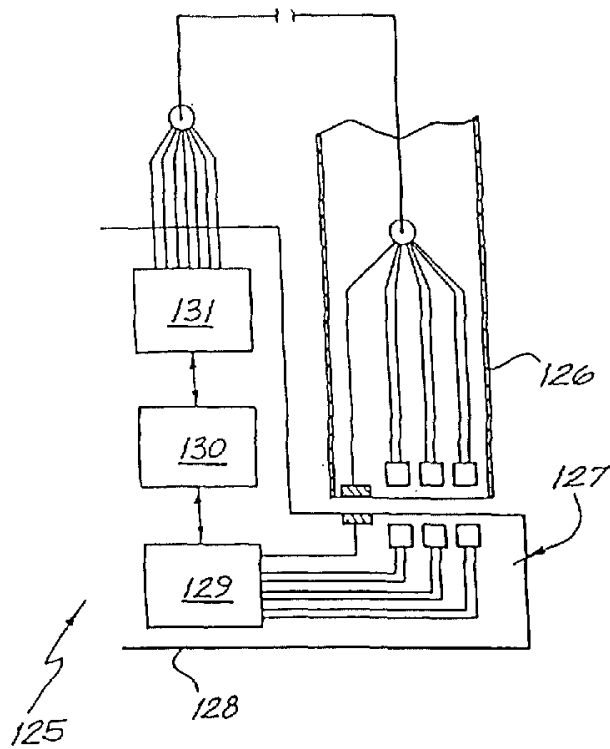


Фиг.14В

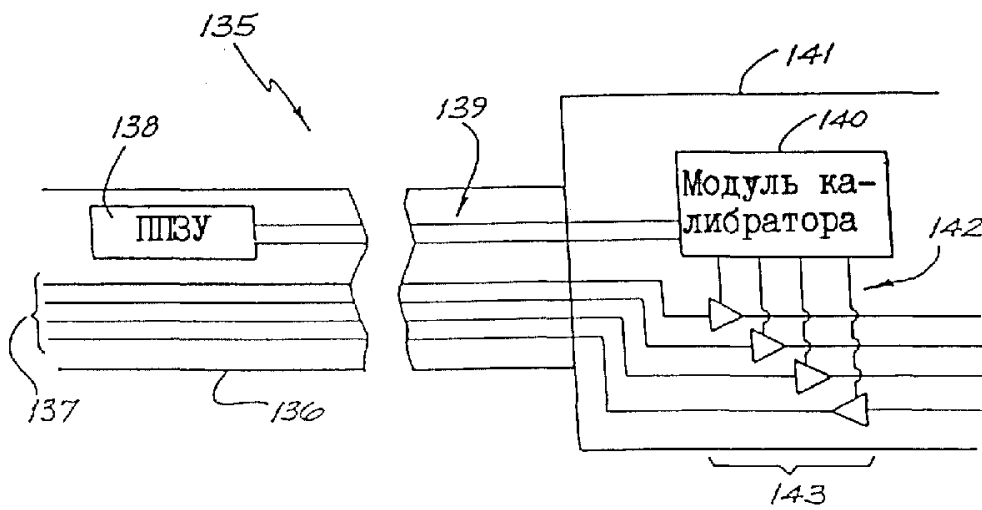


Фиг.15

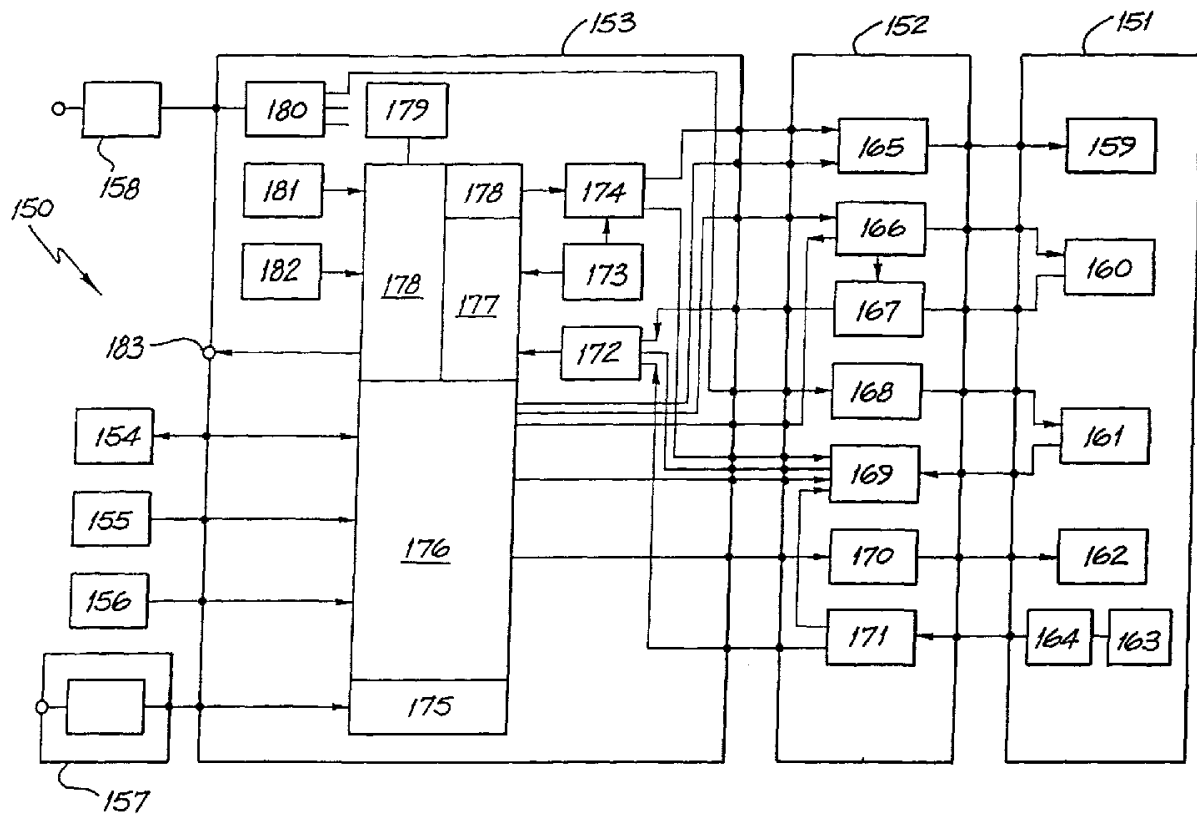




Фиг.16



Фиг.17



Фиг.18