



УКРАЇНА

(19) UA (11) 5598 (13) U

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДИСПЛАСТИЧНИХ СТАНІВ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

1

2

(21) 20040705891

(22) 16.07.2004

(24) 15.03.2005

(46) 15.03.2005, Бюл. № 3, 2005 р.

(72) Коханевич Євгенія Вікторівна, Суханова Аурі-  
ка Альбертівна, Іоффе Світлана Євгенівна, Грачя  
Левонівч Джулакян, Манжура Єлена Петрівна(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИП-  
ЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П. ШУПИКА(57) Спосіб диференційної діагностики диспласти-  
чних станів епітелію шийки матки, що включає

спектральний аналіз епітелію шийки матки, при  
якому визначають співвідношення інтенсивності  
спектра здорової тканини й інтенсивності спектра  
патологічно зміненої тканини  $k$ , який відрізняєть-  
ся тим, що, якщо мати на увазі, що інтенсивність  
другого піка завжди перевищує інтенсивність пер-  
шого піка, при значеннях  $k$  від 2 до 5 діагностують  
тяжку дисплазію епітелію шийки матки, а при зна-  
ченнях  $k$  від 5 до 10 діагностують преклінічну фо-  
рму раку шийки матки (рак *in situ* та мікроінвазив-  
ний рак).

Корисна модель відноситься до галузі меди-  
цини, а саме до гінекології.

Для діагностики тяжкої дисплазії епітелію ший-  
ки матки і преклінічних форм раку шийки матки  
застосовують цитологічний, гістологічний способи  
дослідження.

Як відомо, цитологічний скринінг знизив за-  
хворюваність і смертність від раку шийки матки в  
кожній країні, де була впроваджена відповідна  
програма. Проте, цитологічний метод дослідження  
не є досконалим, оскільки його помилки, які дорів-  
нюють 5-40%, охоплюють як невинну вірусну про-  
ліферацію, так і справжні провісники раку. Крім  
того, позитивні мазки не можуть бути керівництвом  
до сліпої біопсії та лікування. [1]. Ефективність  
цитологічного методу за даними різних авторів  
коливається від 79,2 до 93,3%, при початкових  
формах раку - 60,0-80,0%. [2].

Недоліком методу є те, що відсічення шматоч-  
ків тканини шийки матки - болючий і небезшкдли-  
вий спосіб взяття матеріалу. Крім того, гістологічна  
трактовка, як і при інших розповсюджених діагнос-  
тичних методиках, не позбавлена суб'єктивізму в  
наданні оцінки якісних ознак об'єкту, що досліджу-  
ється. Якість гістологічної діагностики залежить не  
тільки від вміння вибору методу, інструменту,  
місця і техніки біопсії, а також від відповідної під-  
готовки, засобу обробки гістологічного препарату і  
вірної його оцінки. Бувають такі перехідні стано-  
вища епітелію слизової оболонки шийки матки, які  
дуже схожі на початкову стадію раку, але не явля-  
ються такими. А при безприцільних біопсіях, що

базуються на даних макроскопічного дослідження,  
у 0,5-26% хворих не вдається розпізнати злоякісну  
пухлину шийки матки. [3].

Найбільш близьким за технічною реалізацією  
до способу, що пропонується і прийнятим за про-  
тотип є спосіб діагностики дисплазії епітелію ший-  
ки матки за рахунок проведення спектрального  
аналізу епітелію шийки матки з використанням  
оптичної біопсії, при якій визначають  $k$  - співвідно-  
шення інтенсивності спектру здорової тканини ( $I_0$ )  
й інтенсивності спектру патологічно зміненої тка-  
нини ( $I$ ), ( $k=I_0/I$ ), і при його значенні більше 2 діаг-  
ностують диспластичні зміни в тканинах, а при  
значенні менше 2 - зміни характеризують як несут-  
тєві. [4]. Недоліком прототипу є те, що, визначаю-  
чи кількісний показник диспластичних змін епіте-  
лію шийки матки, за його допомогою можна тільки  
констатувати наявність дисплазії і не можна про-  
вести диференціацію тяжкої дисплазії епітелію і  
преклінічних форм раку шийки матки (раку *in situ*  
та мікроінвазивного раку).

Задачею корисної моделі, що заявляється, є  
розробка такого способу диференційної діагности-  
ки тяжкої дисплазії епітелію і преклінічних форм  
раку шийки матки (раку *in situ* та мікроінвазивного  
раку), котрий би за рахунок проведення оптичної  
біопсії шийки матки і визначення типових ознак  
спектральної кривої аутофлуоресценції епітелію  
шийки матки, дозволив провести диференціацію  
вище згаданої патології епітелію шийки матки.

Задача досягається тим, що у відомому спо-  
собі диференційної діагностики дисплазії епітелію

(13) U

(11) 5598

(19) UA

шийки матки, який включає спектральний аналіз епітелію шийки матки з використанням оптичної біопсії, при якій визначають  $k$  - співвідношення інтенсивності спектру здорової тканини ( $I_0$ ) й інтенсивності спектру патологічне зміненої тканини ( $I_1$ ), ( $k=I_0/I_1$ ), згідно з корисною моделлю, якщо мати на увазі, що інтенсивність другого піку завжди перевищує інтенсивність першого піку (Фіг.1, Фіг.2 - інтенсивність (3)), при значеннях  $k$  від 2 до 5 діагностують тяжку дисплазію епітелію шийки матки (Фіг.1 - інтенсивність (2)), а при значеннях  $k$  від 5 до 10 діагностують преклінічну форму раку шийки матки (рак *in situ* та мікроінвазивний рак) (Фіг.2 - інтенсивність (2)).

Корисна модель пояснюється ілюстраціями, зазначеними Фіг.1 і Фіг.2.

Фіг.1. Криві спектрів аутофлуоресценції незміненого багатошарового плоского епітелію (1) і тяжкої дисплазії епітелію шийки матки: перший пік (2), другий пік (3).

Фіг.2. Криві спектрів аутофлуоресценції незміненого багатошарового плоского епітелію (1) і диспластично зміненого епітелію при преклінічних формах раку шийки матки (рак *in situ* та мікроінвазивному раку): перший пік (2), другий пік (3).

На Фіг.1 і Фіг.2 зазначено:

1 - інтенсивність спектру аутофлуоресценції незміненого багатошарового плоского епітелію;

2 - інтенсивність спектру першого піка диспластично зміненого епітелію;

3 - інтенсивність спектру другого піка диспластично зміненого епітелію.

Спосіб здійснюється наступним чином: жінка знаходиться в гінекологічному кріслі. Шийку матки оголюють у дзеркалах Симпса. До візуально обраної ділянки епітелію шийки матки підводиться гінекологічний дистальний інструмент, що майже стикається зі слизовою оболонкою шийки матки. Система флуоресцентної діагностики (оптичної біопсії) організаційно включає два канали (канал збудження флуоресценції біотканини та канал реєстрації випромінювання флуоресценції біотканини), а також пристрій контролю та керування на базі персонального комп'ютера. Як джерел збудження випромінювання флуоресценції використовують лазер, наприклад ЛГН-409 з довжиною хвилі випромінювання 442нм та вихідною потужністю 15мВт. Реєстрація спектрів флуоресценції в реальному масштабі часу виконують волоконно-оптичним спектрометром, наприклад S2000, в спектральному діапазоні 500-800нм зі спектральною роздільною здатністю 5нм. В дослідженнях використовують гінекологічний дистальний інструмент в складі двоволоконної оптичної транспортуючої системи з контактним наконечником. Випромінювання лазера кварцовим оптичним волокном (діаметр серцевини 600мкм, довжина 5м) транспортується до досліджуваної ділянки шийки матки. Інше аналогічне волокно використовується для транспортування випромінювання флуоресценції біотканини до волоконно-оптичного спектрометра. Диференціацію стану досліджуваних ділянок епітелію шийки матки виконують з урахуванням зміни інтенсивності флуоресценції біотканини на довжині хвилі 545±3нм, що відповідає максимуму спектру аутофлуоресценції нормальної біотканини. Пе-

рше вимірювання виконують з ділянки шийки матки з незміненою слизовою оболонкою (інтенсивність  $I_0$ ) (Фіг.1, Фіг.2 - інтенсивність (1)), тоді як наступні - з ділянок, попередньо відібраних лікарем-гінекологом на підставі візуального огляду (інтенсивність  $I_1$ ) (Фіг.1, Фіг.2 - інтенсивність (2)). Співвідношення вказаних інтенсивностей ( $k=I_0/I_1$ ) приймають за кількісний показник диспластичних змін біотканин шийки матки. Причому, при значеннях  $k$  від 2 до 5 діагностують тяжку дисплазію епітелію шийки матки (Фіг.1 - інтенсивність (2)), а при значеннях  $k$  від 5 до 10 діагностують преклінічні форми раку шийки матки (рак *in situ* та мікроінвазивний рак) (Фіг.2 - інтенсивність (2)). При цьому інтенсивність другого піку (Фіг.1, Фіг.2 - інтенсивність (3)) завжди перевищує інтенсивність першої піки.

Прикладом конкретного застосування способу є хвора Р., 1935 р.н., медична карта №14080, яка поступила до клініки 24.10.03. Діагноз: *Suspicio Ca colli uteri*. Описаний метод диференційної діагностики тяжкої дисплазії з преклінічними формами раку шийки матки проводили наступним чином: жінка знаходилася в гінекологічному кріслі. Шийку матки оголили у дзеркалах Симпса. До візуально обраної ділянки епітелію шийки матки підвели гінекологічний дистальний інструмент, що майже стикався зі слизовою оболонкою шийки матки. Випромінювання лазера кварцовим оптичним волокном транспортувалося до досліджуваної ділянки шийки матки. Інше аналогічне волокно використовувалося для транспортування випромінювання флуоресценції біотканини до волоконно-оптичного спектрометра. Реєстрацію спектрів флуоресценції в реальному масштабі часу виконували за допомогою волоконно-оптичного спектрометра і персонального комп'ютера. Перше вимірювання виконали з ділянки шийки матки з незміненою слизовою оболонкою (інтенсивність  $I_0$ ), наступне - з ділянки, попередньо відібраної на підставі візуального огляду (інтенсивність  $I_1$ ). Спектральна крива (Фіг.2) мала два спектральних піки; інтенсивність першого спектрального піка (Фіг.2 - інтенсивність (2)) була менша за інтенсивність спектрального піка незміненого багатошарового плоского епітелію (Фіг.2 - інтенсивність (1)) в 10 разів; інтенсивність другого спектрального піка (Фіг.2 - інтенсивність (3)) перевищувала інтенсивність першого спектрального піка. За результатами дослідження було встановлено діагноз: *Ca colli uteri St 0 Tis NO MO*. Гістологічне заключення (№27681-82) - фрагменти плоского епітелію з раком *in situ*.

Запропонований спосіб диференційної діагностики застосовано до 21 хворих. За результатами досліджень встановлено діагноз тяжкої дисплазії епітелію шийки матки у 10 хворих, у 11 виявлено преклінічні форми раку шийки матки (рак *in situ* та мікроінвазивного раку). Ускладнень після проведених досліджень не було.

Застосування заявляемого способу дозволяє на добіопсійному етапі діагностики віддиференціювати тяжкий ступінь дисплазії епітелію шийки матки та преклінічні форми раку шийки матки. Спосіб є повністю неінвазивним, виконується в режимі реального часу, не залежить від запально-го процесу та особистого фактору.

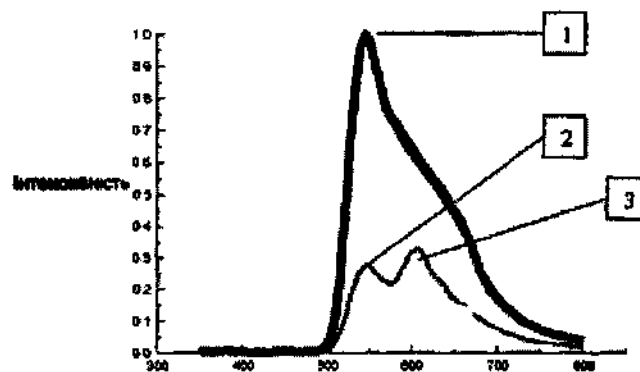
## ЛІТЕРАТУРА:

1. Г.Н.Минкина, И.Б.Манухин, Г.А.Франк Предрак шейки матки. - М., «Аэрограф-медиа», 2001. - 112с.

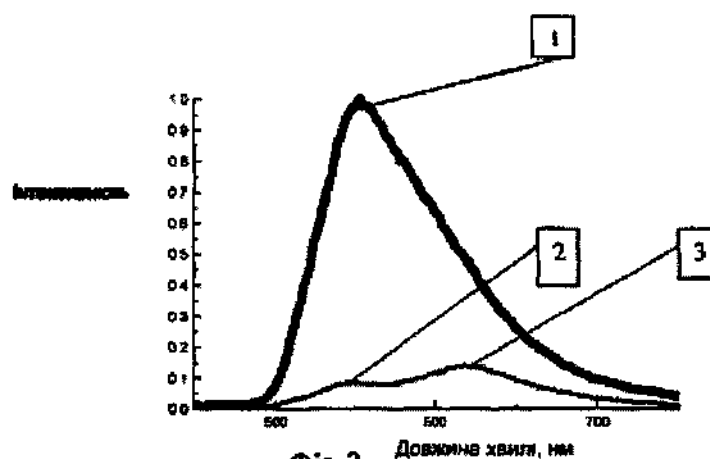
2. П.С.Русакавич. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. -Минск, "Вышэйшая школа", 1998 - 367с

3. Коханевич Е.В., Ильяшенко Н.А. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предрака и рака шейки матки, "Здоров'я", Киев - 1976.

4. Деклараційний патент на винахід 51324 А від 15.11.2002.



Фіг. 1 Довжина хвилі, нм



Фіг. 2 Довжина хвилі, нм

