

Патентті күшінде ұстау ақысы уақытылы төленген жағдайда патенттің күші
Қазақстан Республикасының бүкіл аумағында қолданылады.

Патентке өнертабыстың толық сипаттамасы www.kazpatent.kz ресми сайтында
«Қазақстан Республикасының өнертабыстарының мемлекеттік тізілімі» бөлімінде қолжетімді.

* * *

Действие патента распространяется на всю территорию Республики Казахстан
при условии своевременной оплаты поддержания патента в силе.

Полное описание изобретения к патенту доступно на официальном сайте www.kazpatent.kz
в разделе «Государственный реестр изобретений Республики Казахстан».

* * *

Subject to timely payment for the maintenance of the patent in force
the patent shall be effective on the entire territory of the Republic of Kazakhstan.

Full description of the patent for invention are available on the official website www.kazpatent.kz
in the section «State Register of Inventions of the Republic of Kazakhstan».



Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің
«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК
Астана қаласы, Мәңгілік Ел даңғылы, ғимарат 57А

РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Министерства юстиции Республики Казахстан
Город Астана, проспект Мангилик Ел, здание 57А

«National Institute of Intellectual Property» RSE,
Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan
Astana, 57A Mangilik El Avenue

Тел./Tel.: +7 (7172) 62-15-15
E-mail: kazpatent@kazpatent.kz
Website: www.kazpatent.kz



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) B (11) 36816

(51) A61N 5/06 (2006.01)

A61N 5/067 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 2023/0262.1

(22) 13.04.2023

(45) 28.06.2024, бюл. №26

(72) Шаназаров Насрулла Абдуллаевич (KZ); Гришачева Татьяна Георгиевна (RU); Албаев Рустам Куанышбекович (KZ); Зинченко Сергей Викторович (RU); Алдаберген Гүлмира Серікқызы (KZ)

(73) Республиканское государственное предприятие «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» на праве хозяйственного ведения (KZ)

(74) Уткелбаев Саттар Рахатович

(56) Сейтбекова К.С., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Евстигнеев А.Р., Зинченко С.В., Ташпулатов Т.Б., Алдаберген Г.С. “Лечение предраковых заболеваний женских половых органов методом фотодинамической терапии» Лазерная медицина 2021. Академия Google scholar.

О.В.Трищенко, Н.В. Зароченцева, Е.А. Чулкова“ Фотодинамическая терапия в лечении предрак” Журнал Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции 2022

RU 2255774 C2, 10.05.2005

BY 12759 C1, 30.12.2009

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Изобретение относится к области медицины, и может быть использовано для предотвращения рецидивов предраковых заболеваний шейки матки и предупреждения рака шейки матки с комплексным

применением фотомодификации крови, флуоресцентной диагностики (ФД), и локальной фотодинамической терапии (ФДТ).

Техническим результатом изобретения является высокая селективность поражения предопухолевых клеток, элиминация ВПЧ, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также предотвратить рак шейки матки.

Это достигается тем, что в способе лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, включающего внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят внутривенное лазерное облучение крови и локальное облучение шейки матки, согласно изобретению, фотосенсибилизатор «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг, через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 0,1 Вт и временем экспозиции 30 минут с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения, далее под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 3-4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 0,6-1,2 Вт в течение 6-20 мин.



Фигура 1. До лечения

(19) KZ (13) B (11) 36816

Изобретение относится к области медицины, и может быть использовано для предотвращения рецидивов предраковых заболеваний шейки матки и предупреждения рака шейки матки с комплексным применением фотомодификации крови, флуоресцентной диагностики (ФД), и локальной фотодинамической терапии (ФДТ).

Согласно данным онкологической службы Республики Казахстан за 2021 г., в стране ежегодно рак шейки матки впервые выявляется у около 1800 женщин. В структуре онкологической заболеваемости среди женщин как в мире, так и в Казахстане рак шейки матки занимает 2-е место, считается одним из наиболее распространенных видов рака женской репродуктивной системы, несмотря на успехи, достигнутые в его диагностике и лечении. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) является предраковой формой и всегда предшествует раку шейки матки (РШМ). Таким образом, своевременное лечение ЦИН на ранних стадиях необходимо, чтобы избежать прогрессирования в инвазивный РШМ.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это общее название группы вирусов, чрезвычайно широко распространенных во всем мире. Пребывая длительное время в организме человека, онкогенные штаммы ВПЧ, наиболее часто 16-го и 18 типов, способны обмануть иммунную систему, а также посредством генетической интеграции в геном хозяина использовать все ресурсы его клеток для завершения цикла своей репликации без активации сигнальных механизмов иммунного распознавания и элиминации, запускают механизм последовательного канцерогенеза, от инфицирования эпителиальных клеток, до инвазивного рака.

Инфекция, вызванная ВПЧ, выявляется в более чем в 99,7% случаев РШМ и считается основным фактором риска при ЦИН. Учитывая, что ВПЧ-положительный РШМ распространен среди женщин детородного возраста и что вероятность повторного заражения даже после лечения высока, необходимо разработать эффективные стратегии, сводящие к минимуму риск остаточного заболевания, а также реинфекции.

Наиболее близким аналогом по технической сущности к заявленному изобретению является способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, включающий внутривенное капельное введение фотосенсибилизатора «Фотодитазин» на основе глюкаминовой соли хлорина Е6 в дозе 0,5-1,0 мг/кг в 200 мл физиологического раствора и через 2 ч после инфузии - облучение лазером в непрерывном режиме при длине волны 660 нм и плотности подводимой к ране энергии 80-200 Дж/см² в течение 8-20 мин /RU 2274478 С1, опубли. 20.04.2006 г./.

К недостаткам известного способа следует отнести отсутствие предварительной флуоресцентной диагностики и последующего флуоресцентного контроля за эффективностью используемой дозы излучения.

Задачей изобретения является разработка способа лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с улучшенными техническими значениями.

Техническим результатом изобретения является высокая селективность поражения предопухолевых клеток, элиминация ВПЧ, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также предотвратить рак шейки матки.

Это достигается тем, что в способе лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, включающего внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят внутривенное лазерное облучение крови и локальное облучение шейки матки, согласно изобретению, фотосенсибилизатор «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг, через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 0,1 Вт и временем экспозиции 30 минут с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения, далее под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400±15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 3-4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 0,6-1,2 Вт в течение 6-20 мин.

Одним из перспективных направлений для решения вопросов профилактики рецидивов ВПЧ-ассоциированных цервикальных поражений является разработка и внедрение фотодинамических методов диагностики и лечения, основанные на способности некоторых светочувствительных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС) при локальном воздействии света определенной длины волны генерировать активные формы кислорода в результате возникновения фотохимических реакций с последующим повреждением и/или разрушением структур пораженной зоны. К фотодинамическим методам относят: флуоресцентную диагностику, фотомодификацию крови и фотодинамическую терапию.

Флуоресцентная диагностика (ФД) - неинвазивный способ оценки функционального состояния органов. Механизм действия заключается в том, что, возбуждая молекулу в коротковолновом диапазоне длин волн, например в УФ, эта молекула при переходе из возбужденного состояния в основное, высвечивает квант света с большей длиной волны. Разновидностью фотодинамических методов – является резекция опухолей под флуоресцентным контролем, для этого вводят ФС и через определенное время проводят хирургическое иссечение патологических тканей в свете флуоресценции. В нашем способе ФД необходима для выявления патологических участков эпителия шейки матки, влагалища и вульвы.

Фотодинамическая модификация крови (ФМК) - внутривенное или надсосудистое лазерное облучение крови после предварительного

внутривенозного введения ФС, которое оказывает влияние на циркулирующие опухолевые и вирусные клетки, с целью активации противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой эффективное и безопасное лечение, включающего комбинацию ФС, излучения и молекулярного кислорода. В научных публикациях все больше данных, свидетельствующих об его локальной эффективности, однако для нормализации иммунного ответа, обеспечивающего стабильный регресс канцерогенеза, необходима продолжительная элиминация ВПЧ.

ФДТ включает 3 этапа: введение ФС, проведение ФД и облучение локально направленным светом на патологический участок. Ключевыми факторами, определяющими успех ФДТ, являются индуцированная кислородом активация нетоксичного ФС, расположенного в патологических участках ткани, соответствующее использование видимого света и правильный выбор ФС. Все 3 аспекта имеют решающее значение для терапевтического эффекта ФДТ, который достигается за счет образования активных форм кислорода (АФК) таких как синглетный кислород, радикал супероксид, перекиси, что, в свою очередь, приводит к локальному фотоокислению, повреждению и разрушению клеток, в которых накопился ФС.

Для повышения эффективности лечения пациентов с ВПЧ ассоциированными инфекциями предложено комбинированное лечение с применением фотодинамических метод, которое заключается в использовании локальной ФДТ в комплексе с системной ФДТ при внутривеножном лазерном облучении крови, то есть фотомодификацией крови. Преимуществами ФДТ с использованием ФМК являются не только избирательная локальная деструкция патологических очагов (дистрофических, злокачественных, воспалительных, инфицированных вирусами), которая достигается за счет селективного накопления ФС в патологических тканях с последующим локальным воздействием лазера, но и так же за счет системного воздействия.

Разработка инновационной лазерной технологии с фотосенсибилизацией для локального и системного воздействия при фоновых и предопухолевых заболеваниях шейки матки предполагает эффективное управление иммунным ответом для элиминации вируса и регресса канцерогенеза. В качестве гипотезы исследования мы рассматриваем разные исходы при использовании технологии как возможное свидетельство гетерогенности фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. Персонализированный подход при разработке технологии обеспечит ее эффективность в управлении канцерогенезом РШМ и будет рекомендован для клинического применения.

Изобретение осуществляется следующим образом.
Пример.

Последовательность и краткое описание применяемых методов обследования:

Для определения ЦИН проводилась кольпоскопия – метод визуального инструментального обследования, осуществлялось с помощью кольпоскопа (микроскопа со специальным освещением, позволяющим увидеть шейку матки). Во время процедуры кольпоскопии осуществлялась эксцизионная биопсия. Затем проводилось гистологическое исследование (выскабливание цервикального канала) и цитологическое исследование. Последовательно исследование включает в себя следующее:

- взятие биопсии, далее незамедлительное погружение биоптата в 10% формалин;
- фиксация материала в формалине (24-48 часов);
- вырезка материала с макроскопическим описанием;
- окончательная фиксация (2-3 часа, с использованием 10% формалина);
- проводка материала (автоматизированная с использованием гистологических процессоров);
- заливка кусочков в парафин;
- микротомия (резка; с помощью микротомы делаются тонкие срезы толщиной 3-5 мкм, затем расправляются на водяной бане, после чего переносятся на покровное стекло);
- окраска срезов (рутинная обзорная окраска - гематоксилином и эозином, при необходимости - дополнительные окраски);
- заключение срезов под покровное стекло;
- микроскопия, гистологическое описание, заключение.

Лабораторное исследование (дифференциальное выявление и количественное определение ВПЧ, а также тест на уреоплазмоз, микоплазмоз, кандидоз) выполнили на амплификаторе Real-time CFX96 Touch, США. Материалом исследования стали соскобы эпителиальных клеток из цервикального канала. На аппарате выполнено выявление и количественное определение ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов высококанцерогенного риска методом ПЦР в режиме реального времени.

Для оценки иммунологических показателей клеточного иммунитета, то есть фенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD 56 проводился анализ на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II Becton Dickinson, США. Материалом для проведения анализа является венозная кровь.

Также для оценки иммунологического состояния использованы такие показатели как интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли. Эти показатели определены методом иммуноферментного анализа крови на автоматической станции Freedom EVOlyzer (Tecan), Австрия.

Все лабораторные анализы производились согласно стандартным операционным процедурам и требований производителей анализаторов, реагентов и расходных материалов.

Для генетического исследования взята кровь из локтевой вены в количестве 2 мл системой для забора крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Полученная кровь центрифугировалась с целью получения клеточной части. Из клеточного остатка крови проводилось выделение нуклеиновых кислот с помощью коммерческого набора для выделения ДНК. Далее с помощью молекулярно-генетического метода (NGS технология) проведено секвенирование. Полупроводниковое секвенирование последовательности ДНК - встраивание нуклеотидов, с детекцией протонов (H⁺) в микрочипе, длина рида пар нуклеотидов - 200 /400. При выборе генов кандидатов использован первичный материал - информация о генах, ассоциированных особенностями иммунного ответа и онкогенеза согласно данных научных исследований, опубликованных в рецензируемых международных научных изданиях.

Для проведения фотодинамической тераностики использовался фотосенсибилизатор Фотолон, который разводили на 0,9%-ном растворе натрия хлорида из расчета 1,2 мг/кг. Приготовленный раствор вводили внутривенно. Через 30 мин с момента окончания инфузии проводится внутривенное лазерное облучение крови, на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, мощность - 0,1 Вт, с экспозицией 30 минут. Излучение передается по специальному внутривенному волокну. Далее через 2 часа проводили флуоресцентную диагностику с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400±15 нм; чтобы зафиксировать флуоресцентное свечение на кольпоскопе устанавливали светофильтр, отсекающий УФ и синий спектр, и пропускающий красный диапазон. Локальная фотоактивация проводилась на лазерном аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм. Облучение цервикального канала проводили волоконным диффузионного типа с длиной рассеивающей части 3-4 см, мощностью 0,5-0,8 Вт и временем облучения от 14 до 21 минуты; наружную порцию шейки матки облучали световодами для наружного облучения полипозиционной методикой с мощностью 0,6-1,2 Вт и временем облучения каждого очага от 6 до 20 минут.

Пациенты заранее были проинструктированы о необходимости строгого соблюдения светового режима (исключается облучение прямым солнечным светом, просмотр телевизионных программ и т.д.), ношение очков, перчаток в течение 2-х суток с момента введения препарата.

Требования, предъявляемые к проведению метода.

Для реализации эффектов фотодинамической тераностики используются препараты хлоринового ряда, основным компонентом которых является хлорин еб. Они обладают интенсивной полосой поглощения в диапазонах длин волн: 405 нм для осуществления флуоресцентной диагностики и 660 нм для проведения ФДТ. Оптимальной концентрацией ФС является 1,2 мг/кг. Рассчитанную дозу препарата Фотолон растворяют

в 200 мл физиологического раствора. Внутривенное введение ФС производится в полутемном помещении в течение не более 30 минут. На пациента сразу одевают солнцезащитные очки. Допускается нахождение пациента в помещении с искусственными источниками света с освещенностью не более 50 люкс.

Проведение системной фотомодификации крови.

Системная фотомодификация крови проводится через 30 мин после внутривенного введения ФС путем внутривенного облучения крови в кубитальной вене противоположной руки при помощи световода с насадкой для ВЛОК на лазерных аппаратах с длиной волны 662 нм при следующих параметрах: мощность лазерного источника 100 мВт, время облучения 30 мин. Данная методика относится к инвазивной технологией лазерной гемотерапии, где низкоинтенсивное лазерное излучение непосредственно воздействует на кровь.

Проведение флуоресцентной диагностики.

Флуоресцентно-диагностическое (ФД) обследование больных проводится через 3 часа после введения ФС и перед началом ФДТ, в процессе последующего динамического наблюдения и после завершения ФДТ. В качестве источника возбуждения флуоресценции применялся светодиодный излучатель в диапазоне 395-405 нм. С помощью желтого светофильтра, который устанавливается на кольпоскоп, отсекается УФ-излучение для фиксации красной флуоресценции. При облучении в УФ диапазоне ткани, накопившие ФС, приобретают ярко-розовую окраску. По границе свечения судят о размерах патологического очага перед локальной фотоактивацией. После завершения фотоактивации проводится флуоресцентный контроль, фиксируя эффект полного выгорания ФС, и оценивается эффективность набранной дозы излучения.

Проведение локальной ФДТ шейки матки

Пациентка располагается на гинекологическом кресле. ФДТ шейки матки проводится с парацервикальной блокадой (2% раствор Новокаина или др.). С учетом полученных данных при ФД и на основании распространенности патологического процесса планируется протокол фотоактивации шейки матки.

В качестве источника лазерного излучения использовались следующие установки: «Лахта-Милон» - Лазер для Фотодинамической терапии (ФДТ); Световоды: цилиндрический световод диффузионного типа с длиной рассеивающей части 3-4 см, и световод с микро или макролинзой.

Облучение цервикального канала с помощью гибкого цилиндрического диффузора позволяет адекватно провести фотоактивацию на всем протяжении цервикального канала. Диаметр инструмента порядка 2 мм позволяет ввести его без расширения цервикального канала. Световое воздействие проводится в импульсном режиме генерации со скважностью 1,4. Общее время воздействия составляет от 14 до 21 мин в

зависимости от необходимой дозы излучения (200-350 Дж/см²).

Затем фотоактивации подвергается влагалищная часть шейки матки и, при необходимости сводов и стенок влагалища. Облучение дистанционное с диаметром светового излучения от 1 до 3 см. Количество и размер полей облучения подбирается индивидуально. Время фотоактивации определяется отношением дозы излучения к плотности мощности и высчитывается по формуле: $T = W/P_s$, где T – время светового воздействия (с); W – требуемая плотность энергии или доза излучения (Дж/см²); P_s – плотность мощности (Вт/см²).

Плотности мощности при ФДТ могут быть от 100 до 400 мВт/см², дальнейшее повышение плотности мощности приведет к гипертермии. Плотность мощности контролируется индикатором PDI-01 (ООО «Алком медика», РФ). Плотность энергии или доза излучения, подводимая к патологическим участкам, составляет от 150 до 350 Дж/см². Выходная мощность лазерного источника контролируется внешним измерителем до, в процессе и после каждого сеанса облучения. Контроль распределения плотности мощности по облучаемой поверхности производилось после каждой настройки лазера или световода и после смены светодиодного инструмента. С целью защиты глаз врача и окружающего персонала при облучении используют специальные защитные очки для работы с лазером, поставляемые производителем лазерной техники.

Процедуры локальной и системной ФДТ проводятся однократно при первом посещении.

Через 3 месяца после лечения для оценки его эффективности повторяли клиническое и инструментальное обследование пациенток: онкоцитологический мазок из шейки матки, ПЦР скрининг на вирусы папилломы человека, расширенная кольпоскопия.

Оценка эффективности проведенного лечения.

Через 3 месяца после ФДТ оценивали эффективность лечения по стандартным критериям (ВОЗ), учитывающим динамику изменения размеров опухоли и данных морфологического контроля:

- полный эффект (ПЭ) — полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 3 месяца после проведения лечения и подтвержденное лабораторно-инструментальными методами диагностики;

- частичный эффект (ЧЭ) — визуально на зеркалах и кольпоскопически улучшение, установленное через 3 месяца после проведения лечения и подтвержденное лабораторно-инструментальными методами диагностики, когда переход с дисплазии тяжелой на ASCUS;

- стабилизация (С) — визуально на зеркалах и кольпоскопически улучшение, установленное через 3 месяца после проведения лечения и подтвержденное лабораторно-инструментальными методами диагностики;

- прогрессирование (ПР) — визуально на зеркалах и кольпоскопически нет изменений, или появление новых очагов кольпоскопически, подтвержденное

лабораторно-инструментальными методами диагностики.

Из 45 (100%) пациенток полное выздоровление было отмечено в 99,4% ($n = 44$) случаев, частичная регрессия – в 0,6% ($n = 1$), стабилизация – в 0% ($n = 0$), прогрессирование – в 0% ($n = 0$). Побочных реакций и нежелательных явлений не зафиксировано.

Оценку качества жизни женщин до лечения и после проводили с помощью опросника QOL-CS. По шкале физического, психологического, социального и духовного благополучия пациентки оценивались после лечения через 3-7 дней и 6 месяцев. Результаты показали, что, по подшкале физического благополучия в физическом самочувствии не отличалось. Так как дисплазия шейки матки проходит бессимптомно. Клинически самочувствие не страдало.

Материалом для анализа послужил свод из клинических и лабораторные данные, а также данные генотипирования.

Статистический анализ будет проводиться в программах IBM® SPSS® Statistics и в R statistics (Compare Groups R packages <http://www.jstatsoft.org/>).

Для характеристики каждой группы будет произведена описательная статистика, далее – сравнительный анализ по всем группам. Количественные данные с нормальным распределением будут сравниваться с использованием t-критерий Стьюдента для двух групп или дисперсионного анализа (ANOVA), когда число групп больше двух. Для количественных данных с ненормальным распределением – непараметрические критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса для независимых групп и критерий Уилкоксона для зависимых групп. Для сравнения категориальных данных будет использован критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Оценка данных генотипирования будет проводиться как классическим методом на основе обобщенной линейной модели с использованием различных моделей наследования, так и с помощью современных алгоритмов машинного обучения (Additive Tree и RuleFit) с целью построения дерева решений и определения правил оценки связи генотипов с полученными результатами.

В результате анализа данных заявляемого исследования будут получены данные об эффективности комплексного применения локальной и системной ФДТ для лечения ВПЧ, с учетом иммунологических и генетических особенностей. Полученные данные позволят оценить влияние ФДТ на другие сопутствующие инфекции при их наличии. Также предположительно можно будет оценить влияние иммунологических и генетических факторов на исход лечения.

Данная программа предполагает тестирование гипотезы, которая заключается в эффективности и безвредности использования комбинации местной и системной ФДТ для диагностики и лечения ЦИН, ассоциированной с ВПЧ у женщин репродуктивного

возраста казахской национальности с учетом их генотипических и иммунологических особенностей. Для прояснения данного научного вопроса планируется проведение экспериментального исследования. Наиболее важным экспериментом станет применение местной и системной ФДТ для лечения ВПЧ и ЦИН с контролем ВПЧ и сопутствующей условно-патогенной флоры шейки матки (уреаплазмоз, микоплазмоз, кандидоз). Результаты будут сравниваться с результатами традиционного противовирусного лечения.

Будут рекрутированы две группы с установленной ЦИН при ВПЧ в каждой группе. В основную группу планируется рекрутинг 150 участниц из числа пациенток Больницы Медицинского центра Управления делами Президента РК (Больницы), которым будет проведена локальная и системная ФДТ без проведения противовирусной терапии. В контрольную группу войдут 50 женщин, которым будет проведена противовирусная терапия генфероном, валацикловиром без применения ФДТ. Далее будут проведен контроль с помощью ПЦР на наличие ВПЧ и сопутствующей инфекции в качестве индикатора эффективности иммунного ответа после воздействия комплексной процедуры, тесты иммунологических показателей (показатели клеточного иммунитета: CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, а также интерлейкины 1 и 6 и фактор некроза опухоли) до начала исследования и через 3, 6, 9, 12 месяцев с последующей оценкой традиционного лечения и инновационного лечения ФДТ. Кроме того, будут произведен забор крови для генотипирования 100 экзмов, ассоциированных с онкогенезом и иммунным ответом, 50/50. Таким образом, используя персонализированный подход, удастся оценить эффективность исследуемой технологии.

Клинический пример 1: Дата явки 06.02.2020г Пациентка 39 лет, амбулаторная карта № 10184159. Дисплазия шейки матки с 2017г. ANAMNESIS VITAE: перенесенные заболевания, операции, травмы в анамнезе травм и операций не было, аллергоанамнез без особенностей, наследственность не отягощена. Медикаментозный анамнез: не принимает.

Акушерско-гинекологический анамнез: Menarche: с 13 лет, дата последней менструации 15.01.2020г, характер: регулярные, безболезненные, умеренные, длительность цикла: 30 дней, по 5 дней. Половая жизнь в браке, зарегистрирован. Беременности: 1. Роды: 0. Аборты: 0. Выкидыши: 1 в 2016г внематочная беременность. Операции по гинекологии: Лапароскопическая в 2016г туботомия. ВПЧ По поводу тяжелой дисплазии в 2017г произведено диатермокоагуляция шейки матки. Рецидив тяжелой дисплазии в 2019г произведено конизация шейки матки. Контрацепция барьерная.

STATUS PRAESENS: общее состояние удовлетворительное. STATUS LOCALIS: молочные железы: эластичной консистенции, без патологических очагов, ареола чистые, отделяемого из сосков нет. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный во всех отделах. STATUS GENITALIS: наружные половые органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели умеренные, шейка матки: цилиндрической формы, рубцово укорочена, зев закрыт, гиперемирован, положение матки: anteflexio versio. Матка: не увеличена, подвижная. поверхность: ровная, консистенция: однородная, плотная, при пальпации: безболезненная. Придатки: с обеих сторон пальпаторно без особенностей.

Результаты лабораторных исследований: онкоцитологический мазок по Папаниколау от 04.01.2020г: HSILL

Результаты инструментальных исследований: УЗИ ОМТ от 08.01.2020г: структурных изменений органов малого таза не выявлено.

Расширенная кольпоскопия от 08.01.2022г: аномальная кольпоскопическая картина 3 степени.

На фигурах 1-3 изображены снимки пациентки М. 32 года, диагноз: CIN III ВПЧ 16 тип, фото до и через 3 месяца после фотодинамической тераностики.

Дополнительные диагностические процедуры на приеме:

Фигура 1. состояние после ДЭК, конизации.

Диагноз МКБ: N87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках.

Описание диагноза: тяжелая дисплазия шейки матки. Рецидив.

Состояние после конизации шейки матки от 11.2019 г.

Сопутствующий диагноз:

План лечения: фотодинамическая тераностика шейки матки.

Осмотр через 7 дней: Фигура 2.

Повторный осмотр через 3 месяца. Рис.3.

Явка 10.08.2020г (по коронавирусу был карантин).

STATUS GENITALIS: наружные половые органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели скудные, шейка матки: конической формы, рубцово укорочена, зев атрезирован; положение матки: anteflexio versio. Матка: не увеличена, подвижная. поверхность: ровная, консистенция: однородная, плотная, при пальпации: безболезненная.

Придатки: с обеих сторон пальпаторно без особенностей.

Маточный зонд без затруднений прошел через цервикальный канал.

Онкоцитологический анализ мазка: На фоне слизи клетки поверхностного, преимущественно промежуточного и парабазального слоев многослойного плоского эпителия с реактивными изменениями без атпии. Клетки цервикального эпителия не обнаружены.

Клинический пример 2: Пациентка 47 лет, Амбулаторная карта № 10307045 Дата посещения: 10.03.2020 время 14:07 Оценка боли (0) Боли нет Оценка риска падения низкий риск падения (нрп).

Жалобы: нет

ANAMNESIS MORBI: направлена гинекологом

ANAMNESIS VITAE: перенесенные заболевания, операции, травмы в анамнезе травм и операций нет, аллергоанамнез без особенностей, наследственность неотягощена.

Медикаментозный анамнез: супракс

Акушерско-гинекологический анамнез: Menarche: с 13 лет, дата последней менструации 17.02.20г, характер: регулярные безболезненные умеренные, длительность цикла: 4 дня. Половая жизнь в браке регулярная. Беременности: 3. Роды: 2. Аборты: 1. Выкидыши: 0. Операции по гинекологии ДЭК шейки матки по поводу ЭШМ в ТОО Достармед в 2017г Контрацепция арберная.

STATUS PRAESENS: общее состояние удовлетворительное.

STATUS LOCALIS: молочные железы: эластичной консистенции, без патологических очагов, ареола чистые, отделяемое нет. Живот при пальпации при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

STATUS GENITALIS: осмотрена ранее наружные половые органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели, шейка матки: цилиндрической формы зев закрыт эктопия, положение матки: anteflexio versio. Матка: не увеличена, поверхность: ровная, консистенция: плотная, при пальпации: безболезненная. Придатки: пальпаторно не определяются.

Результаты лабораторных исследований: Онкоцитологическое исследование мазка с шейки матки* (мазок из цервикального канала) от 30.01.2020 17:30: Цитологическая картина. Среди слизи, лейкоцитов клетки плоского многослойного эпителия с реактивными изменениями, обнаружены клетки с дискариозом в промежуточных, поверхностных слоях.

Заключение: Н SIL (CIN II), ПЦР-диагностика урогенитальных инфекций. (соскоб из цервикального канала) от 08.01.2020 16:27: Обнаружение ДНК Candida albicans отрицательный, Обнаружение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (DNA HSV 1, 2) отрицательный, Обнаружение ДНК цитомегаловируса (DNA Cytomegalovirus) отрицательный, Вирус папилломы человека 16 типа в реальном времени положительный,

Вирус папилломы человека 18 типа в реальном времени отрицательный, Обнаружение ДНК Mycoplasma hominis отрицательный, Обнаружение ДНК Chlamydia trachomatis отрицательный, Обнаружение ДНК Gardnerella vaginalis положительный, Обнаружение ДНК Mycoplasma genitalium отрицательный, Обнаружение ДНК Neisseria gonorrhoeae отрицательный, Обнаружение ДНК Trichomonas vaginalis отрицательный, Ureaplasma parvum положительный, Обнаружение ДНК Ureaplasma species, Ureaplasma urealyticum(UU) отрицательный.

Определение степени чистоты гинекологического мазка (гинекологический мазок) от 28.01.2020 17:10: Эпителий 10-12 в поле зрения, Из влагалища: лейкоциты 5-7 в поле зрения, флора палочковая в поле зрения, трихомонады не обнаружено в поле

зрения, диплококки не обнаружено в поле зрения, дрожжевые грибы не обнаружены в поле зрения, слизь не обнаружена в поле зрения, ключевые клетки не обнаружены в поле зрения.

Результаты инструментальных исследований: Кольпоскопия от 05.03.2020 г Аномальная кольпоскопическая картина 3. пострубцовая деформация шейки матки.

Дополнительные диагностические процедуры на приеме:

Диагноз МКБ: N87 Дисплазия шейки матки.

Описание диагноза: Цервицит.Н SIL (CIN II).

Сопутствующий диагноз:

План лечения: фотодинамическая терапоника шейки матки.

Через 3 месяца онкоцитологический мазок по ПАП тест отрицательный: На фоне слизи, небольшого количества нейтрофильных лейкоцитов клетки поверхностного, промежуточного и парабазального слоев многослойного плоского эпителия и метаплазированные клетки без признаков атипии. Обнаружены клетки железистого эпителия без признаков атипии.

Заключение: NILM. (Нет интраэпителиальных поражений или злокачественности).

Преимуществами заявленного способа являются высокая селективность поражения опухолевых клеток, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также возможность комбинации в одной процедуре лечения и диагностики и применение повторных курсов лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, включающий внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят локальное облучение шейки матки, **отличающийся** тем, что фотосенсибилизатор «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг, через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 0,1 Вт и временем экспозиции 30 минут с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения, далее под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400±15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 3-4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 0,6-1,2 Вт в течение 6-20 мин, причем флуоресцентно-диагностическое обследование больных проводят через 3 часа после введения фотосенсибилизатора и перед началом фотодинамической терапии, в процессе последующего динамического наблюдения и после завершения фотодинамической терапии.



Фигура 1. До лечения



Фигура 2. 7 сутки после ФДТ



Фигура 3. Состояние после 3 месяцев после ФДТ

Верстка Д. Женьсова
Корректор Г. Косанова