



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/06 (2024.01); A61K 31/409 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023123313, 07.09.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.09.2023Дата регистрации:
20.02.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.09.2023

(45) Опубликовано: 20.02.2024 Бюл. № 5

Адрес для переписки:

410008, рес. Татарстан, г. Казань, ул.
Кремлевская, 18, ФГАОУ ВО КФУ, Назмиев
Ильдар Анасович

(72) Автор(ы):

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич (KZ),
Зинченко Сергей Викторович (RU),
Смаилова Сандугаш Бахытбековна (KZ),
Гришачева Татьяна Георгиевна (RU),
Касиева Балжан Серикбаевна (KZ)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Казанский (Приволжский)
федеральный университет" (ФГАОУ ВО
КФУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: ТРИЩЕНКОВА О.В.,
ЗАРОЧЕНЦЕВА Н.В., ЧУЛКОВА Е.А.
Фотодинамическая терапия в лечении
предраковых заболеваний шейки матки. Обзор
литературы. Вопросы практической
кольпоскопии и генитальные инфекции. 2022;
(2): 50-54. ВУ 12759 С1, 30.12.2009. RU 2274478
С1, 20.04.2006. ИЩЕНКО А.И. и др.
Фотодинамическая терапия и цервикальная
интраэпителиальная (см. прод.)

(54) Способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к гинекологии. Проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят фотомодификацию крови и флуоресцентную диагностику с последующей фотодинамической терапией шейки матки и цервикального канала. При этом фотосенсибилизатор «Фоторан» или «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг массы тела пациента. Через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 минут с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для

внутривенного облучения. Через 3 часа после введения фотосенсибилизатора под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа с длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500-700 мВт в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600-1200 мВт в течение 6-20 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 250-400 Дж/см². Затем проводят флуоресцентную диагностику с помощью светодиодного

осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для оценки эффективности проведенного лечения. Способ обладает высокой селективностью поражения патологически измененных предопухолевых клеток, позволяет достичь полной локальной

элиминации вируса папилломы человека в эпителиоцитах шейки матки и цервикального канала, отсутствуют побочные эффекты. 3 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):

неоплазия: современные достижения и перспективы развития. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022, N 16(5), С.600-610. ANTONIO CARLOS FIGUEIREDO VENDETTE. et al. Clinical treatment of intra-epithelia cervical neoplasia with photodynamic therapy. Int J Hyperthermia. 2020 Dec, N 37(3), P. 50-58.

R U 2 8 1 3 9 4 9 C 1

R U 2 8 1 3 9 4 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61N 5/06 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61N 5/06 (2024.01); A61K 31/409 (2024.01)

(21)(22) Application: **2023123313, 07.09.2023**

(24) Effective date for property rights:
07.09.2023

Registration date:
20.02.2024

Priority:
(22) Date of filing: **07.09.2023**

(45) Date of publication: **20.02.2024** Bull. № 5

Mail address:
**410008, res. Tatarstan, g. Kazan, ul. Kremlevskaya,
18, FGAOU VO KFU, Nazmiev Ildar Anasovich**

(72) Inventor(s):
**Shanazarov Nasrulla Abdullaevich (KZ),
Zinchenko Sergei Viktorovich (RU),
Smailova Sandugash Bakhytbekovna (KZ),
Grishacheva Tatiana Georgievna (RU),
Kasieva Balzhan Serikbaevna (KZ)**

(73) Proprietor(s):
**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Kazanskii (Privolzhskii)
federalnyi universitet» (FGAOU VO KFU) (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING BACKGROUND AND PRECANCEROUS CERVICAL DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to gynaecology. Intravenous introduction of photosensitizer is performed, blood photomodification and fluorescent diagnostics are followed by photodynamic therapy of uterine cervix and cervical canal. Photosensitizer Photoran or Photolon is administered intravenously in dose of 1.2 mg/kg of the patient's body weight. 30 minutes later, blood is photomodified on a Lakhta-Milon equipment with wavelength of 662 nm, an output power of 100 mW and an exposure time of 30 minutes using the main light guide Polironik and replaceable sterile tips for intravenous irradiation. 3 hours after the introduction of the photosensitizer under the control of fluorescent diagnostics using a light-emitting diode illuminator with

wavelength of 400±15 nm is followed by irradiation of the cervical canal with diffusion-type flexible light guides with length of dissipating part of 4 cm, power of 500–700 mW for 14–21 minutes and an external portion of the cervix with light guides for external irradiation with power of 600–1,200 mW for 6–20 minutes with an energy density of 250–400 J/cm². Then fluorescent diagnostics is carried out using a light-emitting diode illuminator with wavelength of 400±15 nm to assess the effectiveness of the treatment.

EFFECT: method has high selectivity of affecting pathologically changed precancerous cells, enables to achieve complete local elimination of human papilloma virus in epithelial cells of uterine cervix and cervical canal, there are no side effects.

1 cl, 3 dwg, 3 ex

RU 2 813 949 C1

RU 2 813 949 C1

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

5 Согласно данным онкологической службы Российской Федерации за 2021 г., в стране ежегодно рак шейки матки впервые выявляется у 15364 женщин. В структуре онкологической заболеваемости женщин как в мире, так и в России 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.

10 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 развития 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-го 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

15 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.

25

Наиболее близким аналогом по технической сущности к заявленному изобретению является изобретение по патенту RU 2274478 «Способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки», включающий внутривенное капельное введение фотосенсибилизатора «Фотодитазин» на основе глюкаминовой соли хлорина Е6 в дозе

30 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 очагу энергии 80-200 Дж/см² в течение 8-20 мин.

Недостатками известного способа является:

- 35 - отсутствие предварительной флуоресцентной диагностики и последующего флуоресцентного контроля за эффективностью лечения;
- невысокая селективность поражения патологически измененных и предопухолевых клеток;
- неполная локальной элиминации ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки и цервикального канала;
- 40 - высокая вероятность побочных эффектов;
- невысокая возможность профилактики рака шейки матки.

Технической проблемой является:

- 45 - отсутствие предварительной флуоресцентной диагностики и последующего флуоресцентного контроля за эффективностью лечения;
- невысокая селективность поражения патологически измененных и предопухолевых клеток;
- неполная локальной элиминации ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки и цервикального канала;

- высокая вероятность побочных эффектов;
- невысокая возможность профилактики рака шейки матки.

Техническим результатом заявленного технического решения является разработка способа лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с улучшенными

5 техническими значениями:

- предварительная флуоресцентная диагностика и последующий флуоресцентный контроль за эффективностью лечения;
- высокой селективностью поражения патологически измененных предопухолевых клеток;
- 10 - полная локальная элиминация ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки и цервикального канала;
- отсутствие побочных эффектов;
- высокие показатели профилактики рака шейки матки.

Сущностью заявленного технического решения является способ лечения фоновых

15 и предраковых заболеваний шейки матки, заключающийся в том, что проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят фотомодификацию крови и флуоресцентную диагностику с последующей фотодинамической терапией шейки

матки и цервикального канала отличающийся тем, что фотосенсибилизатор «Фоторан» или «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг массы тела пациента; через 30 мин

20 проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения; через 3 часа после введения фотосенсибилизатора под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной

25 волны 400 ± 15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа с длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600-1200 мВт в течение 6-20 мин с плотностью

подводимой к очагу энергии $250-400$ Дж/см², затем проводят флуоресцентную

30 диагностику с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для оценки эффективности проведенного лечения.

Заявленное техническое решение иллюстрируется Фиг.1 - Фиг.3, на которых приведены снимки пациентки А., 39 лет, диагноз - дисплазия шейки матки тяжелой степени (по

35 клиническому примеру 1):

- Фиг.1 - до лечения по заявленному способу;
- Фиг.2 - на 7-е сутки после лечения по заявленному способу;
- Фиг.3 - через 3 месяца после лечения по заявленному способу.

Далее заявителем приведено описание заявленного технического решения.

40 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

45 повреждением и/или разрушением структур клеток 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, невидимых при обычном визуальном контроле.

Фотодинамическая модификация крови (ФМК) - внутривенное или надсосудистое лазерное облучение крови после предварительного внутривенного введения ФС, которое оказывает влияние на циркулирующие опухолевые и зараженные вирусом клетки, с целью их элиминации активации противовирусного и противоопухолевого иммунитета в результате высвобождения антигенов распада этих клеток.

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 дисплазии, 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 водорода, 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 методов, которое заключается в использовании локальной ФДТ в комплексе с 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 заявитель рассматривает 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.

Заявленный способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки осуществляется по следующей последовательности действий:

проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят фотомодификацию крови и флуоресцентную диагностику с последующей

фотодинамической терапией шейки матки и цервикального канала, при этом:

сначала проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора «Фоторан» или «Фотолон» в дозе 1,2 мг/кг массы тела пациента,

5 затем через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения,

10 через 3 часа после введения ФС под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для визуализации истинного распространения патологического процесса проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа с длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600-1200 мВт в течение 6-20 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 250-400 Дж/см²,

15 затем проводят флуоресцентную диагностику с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для оценки эффективности проведенного лечения.

Далее заявителем приведено более подробное описание заявленного технического решения.

Последовательность и краткое описание применяемых методов обследования.

20 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 и выскабливание цервикального канала.

25 Затем проводилось гистологическое и цитологическое исследования. 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;
- 30 - 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 покрывное стекло);
- 35 - окраска срезов (рутинная обзорная окраска - гематоксилином и эозином, при необходимости - дополнительные окраски);
- заключение срезов под покрывное стекло;
- 40 - микроскопия, гистологическое описание, заключение.

Лабораторное исследование (дифференциальное выявление и количественное определение ВПЧ, а также тест на уреоплазмоз, микоплазмоз, кандидоз) выполнялось 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, 45 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
5 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.

10 Для генетического исследования забиралась кровь из локтевой вены в количестве 2 мл системой для забора крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). 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
15 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
20 согласно данных научных исследований, опубликованных в рецензируемых международных научных изданиях.

Для проведения фотодинамической терапии использовался фотосенсибилизатор «Фоторан» или «Фотолон», который разводили в 200 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида из расчета 1,2 мг/кг. Приготовленный раствор вводили внутривенно.

25 Через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения.

Через 3 часа после введения ФС под контролем флуоресцентной диагностики с
30 помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для визуализации истинного распространения патологического процесса проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа с длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500-700 мВт, в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600-1200
35 мВт в течение 6-20 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 250-400 Дж/см².

После завершения процедуры проводится повторно флуоресцентная диагностика с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для оценки эффективности проведенной фотодинамической терапии.

40 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.

45 Для реализации эффектов фотодинамической терапии в качестве фотосенсибилизатора используются препараты хлоринового ряда, основным компонентом которых является хлорин Е6. Они обладают интенсивной полосой поглощения в диапазонах длин волн: 405 нм для осуществления флуоресцентной диагностики и 662 нм для проведения ФДТ. Оптимальной концентрацией ФС является 1,2 мг/кг. Рассчитанную дозу препарата

«Фоторан» или «Фотолон» растворяют в 200 мл физиологического раствора. Внутривенное введение ФС производится в полутемном помещении в течение не более 30 мин. 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 внутривенного лазерного облучения крови (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 технологии лазерной гемотерапии, где низкоинтенсивное лазерное излучение непосредственно воздействует на кровь.

Проведение флуоресцентной диагностики.

Флуоресцентная диагностика (ФД) 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 400 ± 15 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 под местной или общей анестезией. С учетом полученных данных при ФД и на основании распространенности патологического процесса планируется протокол ФДТ шейки матки.

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

Облучение цервикального канала с помощью гибкого цилиндрического световода диффузионного типа 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 ($200-350 \text{ Дж/см}^2$).

Затем ФДТ подвергается влагалищная часть шейки матки и при необходимости своды и стенки влагалища. Облучение дистанционное с диаметром светового излучения от 1 до 3 см. Количество и размер полей облучения подбирается индивидуально. Время ФДТ 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/см^2); P_s - плотность мощности (Вт/см^2).

Плотности мощности при ФДТ могут быть от 100 до 400 мВт/см^2 , 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 400 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 световодного 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 патологических очагов 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 клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance - 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.

ФДТ всем 45 пациенткам проведена в течение 2020 г. период наблюдения за всеми пациентками составил 3 года. За этот период у этой группы пациенток не было отмечено заболеваний раком шейки матки.

Оценку качества жизни женщин до лечения и после оценивали с помощью опросника QOL-CS. По шкале физического, психологического, социального и духовного благополучия пациентки оценивались до лечения, после лечения через 3-7 дней и 6 месяцев. В результате сравнения по этим критериям самочувствие пациенток не страдало.

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

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

Оценка данных генотипирования проводилась 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.

5 Клинический пример 1. Использование заявленного способа на пациентке А., 39 лет, дисплазия шейки матки тяжелой степени.

Пациентка А., 39 лет, амбулаторная карта № 10184159. Дата явки 06.02.2020. Дисплазия шейки матки с 2017 г. Анамнез жизни: операций и травм не было, аллергоанамнез без особенностей, наследственность не отягощена. Медикаментозный анамнез: не принимает.

10 Акушерско-гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, дата последней менструации 15.01.2020, 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 2016 г. внематочная беременность. Операции по гинекологии: лапароскопическая туботомия, в 2016 г. ВПЧ. По поводу тяжелой дисплазии в 2017 г. 15 произведена диатермокоагуляция шейки матки. Рецидив тяжелой дисплазии в 2019 г. - произведена конизация шейки матки. Контрацепция барьерная.

Общее состояние удовлетворительное. Местно: молочные железы: эластичной консистенции, без патологических очагов, ареола чистые, отделяемого из сосков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Наружные половые 20 органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели умеренные, шейка матки: цилиндрической формы, рубцово укорочена, зев закрыт, гиперемирован, положение матки: anteflexio. Матка: не увеличена, подвижная, поверхность: ровная, консистенция: однородная, плотная, при пальпации: безболезненная. Придатки: с обеих сторон пальпаторно без особенностей.

25 Результаты лабораторных исследований: онкоцитологический мазок по Папаниколау (ПАП) от 04.01.2020: Тяжелая дисплазия (ЦИН 3, HSIL - high grade squamous intraepithelial lesions). Расширенная кольпоскопия от 08.01.2020: аномальная кольпоскопическая картина 3 степени.

30 Результаты инструментальных исследований: ультрасонография органов малого таза от 08.01.2020: структурных изменений органов малого таза не выявлено.

12.01.2020 выполнили внутривенное введение фотосенсибилизатора «Фотолон» внутривенно в дозе 1,2 мг/кг.

35 Через 30 мин провели фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения.

Через 3 часа после введения ФС проведена визуализация истинного распространения патологического процесса под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм.

40 Далее провели облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500 мВт, в течение 21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600 мВт в течение 20 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 250 Дж/см^2 . После завершения процедуры по результатам флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного 45 осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм выявлено полное «выгорание» ФС в виде слабого красного свечения.

На Фиг. 1 - 3 приведены снимки пациентки А. до, через 7 дней и через 3 месяца после фотодинамической терапии с системной фотомодификацией крови по заявленному

способу.

Фиг. 1 - состояние до лечения по заявленному способу.

Фиг. 2 - состояние через 7 дней после лечения по заявленному способу.

Фиг.3 - состояние через 3 месяца после лечения по заявленному способу.

5 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 метapлазированные клетки без признаков атипии. Обнаружены клетки железистого эпителия без признаков атипии. Заключение: Нет интраэпителиальных поражений и злокачественности. Молекулярно-генетический тест на наличие ДНК ВПЧ (ПЦР) в эпителиоцитах цервикального канала и шейки матки отрицательный.

Клинический пример 2. Использование заявленного способа на пациентке Е., 47 лет.

Амбулаторная карта № 10307045 Дата посещения: 10.03.2020 время 14:07 Оценка боли (0) Боли нет.

15 Жалобы: нет.

Анамнез заболевания: направлена гинекологом.

Анамнез жизни: перенесенные заболевания, операции, травмы в анамнезе травм и операций нет, алергоанамнез без особенностей, наследственность не отягощена.

Акушерско-гинекологический анамнез: Menarche: с 14 лет, дата последней менструации 20 17.02.20 г, 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 медцентре «Достармед» в 2017 г. Контрацепция барьерная.

Общее состояние удовлетворительное. Местно: молочные железы: эластичной 25 консистенции, без патологических очагов, ареола чистые, отделяемое нет. Живот при пальпации при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

Наружные половые органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели, шейка матки: цилиндрической формы зев закрыт эктопия, положение 30 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 35 картина. Среди слизи, лейкоцитов клетки плоского многослойного эпителия с реактивными изменениями, обнаружены клетки с дискариозом в промежуточных, поверхностных слоях.

Заключение: HSIL (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) 40 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 genitalum отрицательный, Обнаружение ДНК Neisseria gonorrhoeae 45 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.

Диагноз МКБ:N87 Дисплазия шейки матки.

Описание диагноза: Цервицит. HSIL (ЦИН (CIN) II).

12.03.2020 выполнили внутривенное введение фотосенсибилизатора «Фоторан» внутривенно в дозе 1,2 мг/кг.

Через 30 мин провели фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для

внутривенного облучения.

Через 3 час после введения ФС проведена визуализация истинного распространения патологического процесса под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм.

Далее провели облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 700 мВт, в течение 14 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 1200 мВт в течение 6 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 350 Дж/см^2 . После завершения процедуры по результатам флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм выявлено полное «выгорание» ФС с виде слабого красного свечения.

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). Молекулярно-генетический тест на наличие ДНК ВПЧ (ПЦР) в эпителиоцитах цервикального канала и шейки матки отрицательный.

Клинический пример 3. Использование заявленного способа на пациентке З., 40 лет, дисплазия шейки матки тяжелой степени.

Пациентка З., 40 лет, амбулаторная карта № 101851331. Дата явки 06.06.2020.

Дисплазия шейки матки с 2017 г. Анамнез жизни: операций и травм не было, алергоанамнез без особенностей, наследственность не отягощена. Медикаментозный анамнез: не принимает.

Акушерско-гинекологический анамнез: Менархе с 12 лет, дата последней менструации 15.05.2020, характер: регулярные, безболезненные, умеренные, длительность цикла: 30 дней, по 5 дней. Половая жизнь в браке, зарегистрирован. Беременности: 1. Роды: 1.

Аборты: 0. Выкидыши: 0. Операции по гинекологии: По поводу тяжелой дисплазии в 2018 г. произведена диатермокоагуляция шейки матки. Рецидив тяжелой дисплазии в 2019 г. - произведена конизация шейки матки. Контрацепция барьерная.

Общее состояние удовлетворительное. Местно: молочные железы: эластичной консистенции, без патологических очагов, ареола чистые, отделяемого из сосков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Наружные половые органы: без особенностей, влагалище: слизистая чистая, розовая, выделения: бели

умеренные, шейка матки: цилиндрической формы, рубцово укорочена, зев закрыт, гиперемирован, положение матки: anteflexio. Матка: не увеличена, подвижная. поверхность: ровная, консистенция: однородная, плотная, при пальпации: безболезненная. Придатки: с обеих сторон пальпаторно без особенностей.

5 Результаты лабораторных исследований: онкоцитологический мазок по Папаниколау (ПАП) от 04.06.2020: Тяжелая дисплазия (ЦИН 3, HSIL - high grade squamous intraepithelial lesions). Расширенная кольпоскопия от 28.05.2020: аномальная кольпоскопическая картина 3 степени.

10 Результаты инструментальных исследований: ультрасонография органов малого таза от 08.05.2020: структурных изменений органов малого таза не выявлено.

12.06.2020 выполнили внутривенное введение фотосенсибилизатора «Фотолон» внутривенно в дозе 1,2 мг/кг.

15 Через 30 мин провели фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения.

Через 3 часа после введения ФС проведена визуализация истинного распространения патологического процесса под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм.

20 Далее провели облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 600 мВт, в течение 18 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 800 мВт в течение 18 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 400 Дж/см^2 . После завершения процедуры по результатам флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм выявлено полное «выгорание» ФС в виде слабого
25 красного свечения.

30 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: Нет интраэпителиальных поражений и злокачественности. Молекулярно-генетический тест на наличие ДНК ВПЧ (ПЦР) в эпителиоцитах цервикального канала и шейки матки отрицательный.

35 Из описанного выше можно сделать вывод, что заявителем достигнут заявленный технический результат, а именно: разработан способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с улучшенными техническими значениями:

- предварительная флуоресцентная диагностика и последующий флуоресцентный контроль за эффективностью проведенного лечения;
- 40 - высокой селективностью поражения предопухолевых клеток, подтверждается отрицательным ПАП- тестом спустя 3 мес. после проведенного лечения;
- элиминацией ВПЧ, что подтверждается отрицательным молекулярно-генетическим тестом на наличие ДНК ВПЧ спустя 3 мес. после проведенного лечения;
- отсутствием серьезных побочных эффектов, что подтверждено динамическим наблюдением за 45 пациентками, пролеченными предлагаемым способом;
- 45 - эффективная профилактика рака шейки матки, что подтверждается результатами 3-летнего регулярного наблюдения за пациентками: все 45 пациенток не заболели раком шейки матки.

Заявленное техническое решение удовлетворяет условию патентоспособности

«новизна», предъявляемому к изобретениям, так как при определении уровня техники не выявлены средства, которым присущи признаки, идентичные (то есть совпадающие по исполняемой ими функции и форме выполнения этих признаков) всем признакам, перечисленным в формуле предполагаемого изобретения, включая характеристику назначения.

Заявленное техническое решение удовлетворяет условию патентоспособности «изобретательский уровень», т.к. не является очевидным для специалиста в данной области техники и из исследованного уровня техники заявителем не выявлены технические решения, совпадающие по технической сущности с предлагаемым решением, и не установлена известность влияния отличительных признаков на полученный технический результат.

Заявленное техническое решение соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», предъявляемому к изобретениям, так как его можно реализовать в промышленном производстве посредством использования известных стандартных технических устройств, материалов и оборудования.

(57) Формула изобретения

Способ лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, заключающийся в том, что проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора, затем проводят фотомодификацию крови и флуоресцентную диагностику с последующей фотодинамической терапией шейки матки и цервикального канала, отличающийся тем, что фотосенсибилизатор «Фоторан» или «Фотолон» вводят внутривенно в дозе 1,2 мг/кг массы тела пациента; через 30 мин проводят фотомодификацию крови на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 мин с помощью магистрального световода «Полироник» и сменных стерильных насадок для внутривенного облучения; через 3 часа после введения фотосенсибилизатора под контролем флуоресцентной диагностики с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм проводят последующее облучение цервикального канала гибкими световодами диффузионного типа с длиной рассеивающей части 4 см, мощностью 500-700 мВт в течение 14-21 мин и наружной порции шейки матки световодами для наружного облучения с мощностью 600-1200 мВт в течение 6-20 мин с плотностью подводимой к очагу энергии 250-400 Дж/см², затем проводят флуоресцентную диагностику с помощью светодиодного осветителя с длиной волны 400 ± 15 нм для оценки эффективности проведенного лечения.



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3