



(51) МПК  
**A61B 1/002** (2006.01)  
**A61B 1/07** (2006.01)  
**A61B 1/303** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011137867/14, 15.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 15.09.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.09.2011

(45) Опубликовано: 10.03.2013 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ЯНВАРЕВА И.А. Диагностика патологии шейки матки на основе комплексного использования кольпоскопии и оптической когерентной томографии, автореф. дисс. к.м.н. - Иваново, 2007, 26 с. RU 2148378 C1, 10.05.2000, примеры. RU 2169525 C1, 27.06.2001. US 5921926 A, 13.07.1999. US 20060247506 A1, 02.11.2006. US 7664300 B2, 16.02.2010. ГЛАДКОВА Н.Д. и др. (см. прод.)**

Адрес для переписки:

603005, г.Нижний Новгород, ул.  
 Алексеевская, 1, Учебно-лабораторный  
 корпус ГОУ ВПО НижГМА, патентно-  
 лицензионный отдел, зав. отделом Е.К.  
 Павловой

(72) Автор(ы):

**Качалина Ольга Владимировна (RU),  
 Качалина Татьяна Симоновна (RU),  
 Шахова Наталья Михайловна (RU),  
 Елисеева Дарья Дмитриевна (RU),  
 Михайлова Елена Михайловна (RU),  
 Кузнецова Ирина Александровна (RU),  
 Илларионова Наталья Александровна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное образовательное  
 учреждение высшего профессионального  
 образования "Нижегородская  
 государственная медицинская академия"  
 Министерства здравоохранения и  
 социального развития Российской  
 Федерации" (ГОУ ВПО НижГМА  
 Минздравсоцразвития России) (RU)**

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ, ПРЕДРАКОВЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, гинекологии, онкологии. Выполняют скоростную оптическую когерентную томографию (сОКТ) с помощью щупа под контролем кольпоскопии, со скоростью видеокadra, исследуя кинематические функциональные характеристики цервикальной ткани - интенсивность обратного рассеяния сигнала, скорость угасания сигнала, изменение величины и числа субэпителиальных образований, характеризующие равномерность и изменчивость васкуляризации ткани и эластичность сосудов, подвижность цельного изображения, движение субэпителиальных образований. Исследование проводят на

центральной длине волны 1280 нм, мощности на объекте 0,75 мВт, разрешении 15-30 мкм, глубиной сканирования - 2 мм, путем плавного передвижения щупа ОКТ-устройства по всей поверхности шейки матки от цервикального канала к периферии по 12 векторам 12 ч условного циферблата. При получении изображения с постоянным изменением величины и числа субэпителиальных образований малого диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию, прямой горизонтальной базальной границей нижнего слоя цельного изображения диагностируют здоровые цервикальные ткани, при наличии подвижных субэпителиальных структур большого размера с низкой способностью к

обратному рассеянию, постоянным изменением их форм, низкой скоростью угасания сигнала, неопределенной формы базальной границы нижнего слоя - вирусный цервицит, при отсутствии структурных изменений и наличии колебательных движений цельного сОКТ-изображения и изломанной базальной границы - предрак, при отсутствии в зоне

интереса структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного сОКТ-изображения диагностируют злокачественное новообразование. Способ позволяет повысить точность диагностики, сократить время исследования и снизить травматичность манипуляций. 1 з.п. ф-лы, 3 пр.

(56) (продолжение):

Эндоскопическая оптическая когерентная томография: возможности и ограничения // Медицинский альманах, апрель, 2008, №2, с.24-29. WEI KANG et al. Diagnostic efficacy of computer extracted image features in optical coherence tomography of the precancerous cervix // Med. phys. 2011 January, 38 (1), pp.107-113.

RU 2477069 C1

RU 2477069 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**A61B 1/002** (2006.01)**A61B 1/07** (2006.01)**A61B 1/303** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011137867/14, 15.09.2011**(24) Effective date for property rights:  
**15.09.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **15.09.2011**(45) Date of publication: **10.03.2013 Bull. 7**

Mail address:

**603005, g.Nizhnij Novgorod, ul. Alekseevskaja, 1,  
Uchebno-laboratornyj korpus GOU VPO  
NizhGMA, patentno-litsenzionnyj otdel, zav.  
otdelom E.K. Pavlovoj**

(72) Inventor(s):

**Kachalina Ol'ga Vladimirovna (RU),  
Kachalina Tat'jana Simonovna (RU),  
Shakhova Natal'ja Mikhajlovna (RU),  
Eliseeva Dar'ja Dmitrievna (RU),  
Mikhajlova Elena Mikhajlovna (RU),  
Kuznetsova Irina Aleksandrovna (RU),  
Illarionova Natal'ja Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Nizhegorodskaja gosudarstvennaja meditsinskaja  
akademija" Ministerstva zdravookhraneniya i  
sotsial'nogo razvitija Rossijskoj Federatsii"  
(GOU VPO NizhGMA Minzdravsotsrazvitija  
Rossii) (RU)**

**(54) METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF BENIGN, PRECANCEROUS AND MALIGNANT CERVICAL NEOPLASMS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, gynecology, oncology. High-speed optical coherence tomography (HOCT) is performed by means of probe under control of colposcopy at video frame rate, with the study of kinematic functional characteristics of cervical tissue: intensity of reverse signal dispersion, rate of signal extinction, change of value and number of subepithelial formations, characterising uniformity and variability of tissue vascularisation and vessel elasticity, mobility of whole image, motion of subepithelial formations. Examination is performed at central wavelength 1280 nm, power on object 0.75 mW, resolution 15-30 mcm, scanning depth 2 mm, by smooth movement of OCT-device probe on entire surface of cervix from cervical canal to periphery on 12 vectors of 12-h conventional clock face. If image with constant change of value and number of subepithelial rounded

formations of small diameter with low capability of reverse dispersion, straight horizontal basal boundary of bottom layer of whole image is obtained, healthy cervical tissues are diagnosed, in case of presence of mobile subepithelial structures of large size with low capability of reverse dispersion, constant change of their shapes, low rate of signal extinction, indefinite shape of basal bottom boundary of lower layer, diagnosed is viral cervicitis, in case of absence of structural changes and presence of fluctuating movements of whole hOCT-image and broken basal boundary, precancer is diagnosed, if in zone of interest structural and dynamic changes and fluctuations of entire volume of whole hOCT-image are, malignant neoplasm is diagnosed.

EFFECT: method makes it possible to increase accuracy of diagnostics, reduce examination time and trauma of manipulations.

2 cl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к диагностике, и может быть использовано для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и злокачественных образований шейки матки (ШМ).

Необходимость поиска дополнительных способов диагностики доброкачественных, предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки связана с высокой частотой субклинических форм заболевания с одной стороны и значением этой патологии в репродуктивном здоровье с другой стороны.

Неопластические процессы шейки матки - актуальная медицинская и социальная проблема. Рак шейки матки (РШМ) занимает 2 место по частоте и 3-е место по смертности среди злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин. В последние годы обозначилась тревожная тенденция роста заболеваемости РШМ среди женщин репродуктивного возраста. Нижегородская статистика согласуется с мировыми данными: отмечается стабильный рост заболеваемости РШМ в целом (в период с 2000 по 2009 год более чем на 20%) и в группе молодых женщин (за последнее десятилетие зафиксировано 28 случаев РШМ у женщин в возрасте до 24 лет, из них 3 случая - в возрасте 15-19 лет). РШМ предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения - цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН). Период времени от легкой неоплазии (ЦИН I) до РШМ составляет в среднем около 15 лет. ЦИН разделены на 3 степени: ЦИН 1 - слабая дисплазия многослойного плоского эпителия, ЦИН 2 - умеренная дисплазия и ЦИН 3 - выраженная дисплазия или карцинома in situ. Период времени от ЦИН 1-2 до ЦИН 3 может составлять 3-8 лет, от ЦИН 3 до микроинвазивного РШМ - 10-15 лет (Cytologic screening the control of cervical cancer: technical guidelines // Geneva, WHO, 1988. - 52 p.; Prorok P.C. Mathematical models and natural history in cervical cancer screening // Screening for Cancer of the Uterine Cervix//LARC). Течение ракового процесса при беременности имеет крайне агрессивный характер: преобладают низкодифференцированные формы опухоли, увеличивается глубина инвазии. Кроме того, при I стадии РШМ у беременных в 2 раза чаще обнаруживаются метастазы в регионарные лимфатические узлы. Перечисленные выше факторы ведут к быстрому распространению ракового процесса. Своевременное лечение неопластических изменений шейки матки позволяет предотвратить 80% случаев инвазивного РШМ. В то же время в 30% запущенных форм РШМ причинами являются ошибки традиционной диагностики.

В последние годы установлена связь между возникновением рака шейки матки и инфицированием женщин вирусом человеческой папилломы, преимущественно 16 и 18 типов. Заболевание встречается наиболее часто у женщин, имеющих половую связь со многими партнерами, и у тех, мужья которых имеют внебрачные сексуальные контакты. Существует очевидная зависимость между уровнем заболеваемости и социально-экономическими условиями. Отмечается взаимосвязь между повышением частоты рака шейки матки и использованием оральных контрацептивов у интенсивно курящих женщин, и реже это заболевание встречается у тех, кто во время полового акта применяет механические противозачаточные средства. В настоящее время определилась двухэтапная система профилактики РШМ:

- выявление и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки;
- выявление и лечение дисплазий шейки матки.

На I этапе производится первичное выявление (скрининг), на II этапе методы углубленной диагностики, которые проводятся при подозрении на предрак или рак органов репродуктивной системы.

На первом этапе проводят:

1. Сбор анамнеза (выяснение факторов риска)
2. Оценка клинической симптоматики
3. Общий осмотр, обследование молочных желез
4. Осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, что

5 позволяет оценить шейку матки невооруженным глазом, определить ее величину и форму, состояние наружного зева, различные патологические процессы (разрывы, выворот слизистой оболочки цервикального канала и т.д.)

5. Цитологическое исследование мазков с поверхности ШМ и цервикального канала

10 Однако, хотя анамнестические данные и жалобы имеют известное значение, они не патогномоничны для дисплазии и преинвазивного рака шейки матки. Следует также отметить ограниченные возможности осмотра шейки матки в зеркалах для ранней диагностики патологии. Макроскопическая картина и симптоматика эктопии, эктропиона, лейкоплакии, полипов, а также клинического рака шейки матки

15 достаточно известны практическим врачам. Однако следует учесть, что визуально определяемые патологические процессы шейки матки, клинически расцениваемые как вполне доброкачественные, при более углубленном обследовании нередко оказываются дисплазией, пре- и микроинвазивным раком. Необходимость в

20 применении следующего комплекса диагностических методов обычно возникает в случае выявления патологических изменений при гинекологическом исследовании или клеточной атипии при проведении цитологического скрининга.

На втором этапе обязательными способами диагностики патологии экзоцервикса являются:

- 25 1. Расширенная кольпоскопия
2. Прицельное цитологическое исследование ШМ
3. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала
- 30 4. Обследование на инфекции, передаваемые половым путем: хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, вирус папилломы человека
5. Прицельная биопсия ШМ
6. Выскабливание цервикального канала

35 Информативность цитологического скрининга по данным разных авторов колеблется от 79,2-98%, чувствительность от 50 до 87% и специфичность от 69 до 90%. Совпадение цитологического заключения с гистологическим происходит в 52-86% случаев, между цитологией и кольпоскопией (КС) в 69,2%, достоверность при начальных формах рака составляет от 60 до 80%. Наиболее важной проблемой

40 цитологического скрининга являются ложнонегативные результаты.

Ложнонегативные результаты отвечают за неудачи в диагностике цервикального рака, и существует мнение, что от 13 до 31% цервикальных малигнизаций могут быть ассоциированы с негативными мазками в течение трех предшествующих диагнозу лет.

45 Вторым обязательным способом исследования является расширенная кольпоскопия (КС).

Несмотря на наличие других эндоскопических методов диагностики в практической деятельности одним из ведущих, доступных, недорогих и высокоинформативных методов оценки состояния покровного эпителия шейки матки и влагалища является

50 КС-осмотр влагалищной порции шейки матки и влагалища с использованием микроскопа (кольпоскопа), дающего увеличение в 7-30 раз, в условиях дополнительного освещения. Наиболее распространенной методикой расширенной КС является обработка слизистой оболочки шейки матки 3% или 5% уксусной

кислотой и 2% водным раствором Люголя (тест Шиллера). Указанные пробы позволяют определить локализацию патологического процесса (когда его не видно невооруженным взглядом) в целях последующего забора материала для цитологического исследования и проведения прицельной биопсии.

5 В литературе информативность КС оценивается по-разному. Так по данным Бохмана Я.В. (1991 г.) - совпадение между цитологией и КС составляет 69,2%, между КС и гистологией 86,1%; по данным Русакевич П.С. (1998 г.) - чувствительность метода высока и составляет 87% при фоновых процессах шейки матки, 90,6% при  
10 предраковых процессах и 93,2% при предклиническом раке. По мнению Козаченко В.П., эффективность КС не превышает 78-88% в диагностике начальных форм рака. Коханевич Е.Б. считает, что КС позволяет исключить биопсию у 98-99% больных с доброкачественной патологией. Зарубежные авторы приводят 81,2% совпадений КС  
15 заключения с гистологией, чувствительность КС в диагностике доброкачественной патологии - 62%, CIN I - 43%, CIN II - 59%, CIN III - 78%, микроинвазивного рака - 56%, инвазивного рака - 63%. При кольпоскопически направленном заборе биопсии увеличивается точность диагностики предраковых состояний шейки матки на 25%. Между тем, учитывая особенности морфогенеза патологических процессов ШМ, в  
20 настоящее время подвергается сомнению возможность при КС точно установить характер патологического процесса и правильно определить участок ШМ, подлежащий прицельной биопсии. Это обусловлено тем, что на исследуемой ШМ может быть несколько высокоактивных зон, следовательно, трудно выбрать наиболее  
25 подозрительный для биопсии участок. Возможности метода ограничены ложнопозитивными (от 4 до 33%) и ложнонегативными результатами (от 40 до 62%). Кольпоскопические признаки не имеют четкой специфичности, их интерпретация зависит от опыта врача, что вносит большую долю субъективизма. Хотя КС является более чувствительным методом, для определения диспластических поражений  
30 требуется на 30% больше повторных исследований, чем при других методах, индекс малигнизации варьирует в широких пределах от 1,3 до 52,2%. Кольпоскопия является центральным элементом диагностики, однако

- кольпоскопические признаки не имеют четкой специфичности;
- существуют серьезные ошибки в оценке кольпоскопических данных,
- 35 чувствительность 45-65%, требуются повторные исследования (в среднем 2-3 попытки);
- КС без прицельной биопсии или с единичной биопсией не может быть «золотым стандартом» диагностики из-за заблуждений метода;
- даже очень опытные специалисты ошибаются в 26-42% CIN 2+;
- 40 - наибольший вклад в качество - число биопсийных образцов, но это только компенсаторная стратегия; чувствительность 1 образца - 47%, 2-х - 65%, 3-х - 77%;
- кюретаж цервикального канала минимально сказывается на качестве кольпоскопической диагностики.

45 Биопсия ШМ также является одним из методов диагностики заболеваний шейки матки. Технически, биопсия это взятие "кусочка шейки матки" в области поражения для гистологического исследования с целью верификации патологического процесса.

Биопсия проводится под КС контролем с участков кольпоскопически идентифицируемых как ненормальные или подозрительные КС проявления. Биопсия  
50 также должна быть получена с участков поражения, где изменения имеют наихудшие проявления и в области стыка цилиндрического и многослойного плоского эпителиев.

Диагностическая эффективность неприцельной биопсии оценивается в пределах 40-60%, кольпоскопически ориентированной - 65-91,8%. Однако отмечается высокий

уровень (до 56%) ложноположительных результатов прицельной биопсии при мультиочаговом характере эпителиальных дисплазий различной степени тяжести. Принятие решения о необходимости биопсии и выбор места для забора биопсийного материала является не простой задачей даже для врачей с высоким уровнем

5 квалификации. Это связано с тем, что возможности КС ограничены ложнопозитивными (от 4 до 33%) и ложнонегативными результатами (от 15 до 62%), а КС картина отличается большим многообразием, патологические изменения слизистой оболочки ШМ носят полиморфный характер.

10 Таким образом, возможности известных способов дифференциальной цервикальной диагностики существенно ограничены ложнонегативными и ложнопозитивными результатами, что приводит к их низкой точности и необоснованному использованию инвазивных методов исследования, что повышает травматичность диагностики.

15 За прототип предлагаемого изобретения выбран известный способ дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований шейки матки, включающий выполнение оптической когерентной томографии (ОКТ-исследование) под контролем кольпоскопии, для чего после проведенной кольпоскопии ОКТ исследование начинают с получения томограммы

20 здорового участка шейки матки и дифференциальный диагноз доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований осуществляют по характеристическим признакам на ОКТ-томограммах (см. Январева И.А. «Диагностика патологии шейки матки на основе комплексного использования кольпоскопии и оптической когерентной томографии» автореф. дисс. на соискание

25 степени к.м.н., Иваново, 2007, 26 с.).

Использование ОКТ для медицинской диагностики началось более 10 лет назад с работ Huang D., A.F.Fercher и их соавторов по исследованию прозрачных тканей глаза. Научная группа Института прикладной физики РАН (г.Нижний Новгород) первой

30 начала проводить эндоскопические ОКТ-исследования на человеке in vivo непосредственно в клинических условиях (в гинекологии, гастроэнтерологии, стоматологии, урологии, отоларингологии и дерматологии, офтальмологии). Применение в качестве зондирующего излучения низкоинтенсивного света видимого и

35 ближнего инфракрасного диапазона с целью получения изображения структуры тканей имеет несомненные преимущества в силу его безопасности и неинвазивности.

Оптические образы - оптические томограммы оцениваются по нескольким параметрам:

1. Яркость томографической палитры на изображении определяется уровнем

40 обратного рассеяния сигнала. Связь прямая - чем выше уровень томографического сигнала, тем выше яркость данной точки на изображении. Яркость может быть высокой, умеренной и низкой.

2. Контраст - изменение (перепад) яркости на границе раздела тканей (сред). Чем

45 больше перепад яркости на границе данных областей, тем больше контраст.

3. Характеристики границы - резкая (нерезкая), ровная (неровная, извитая),

50 непрерывная (прерывистая).

4. Неоднородность (оптическая неоднородность) - область (любой формы) с яркостью сигнала, отличающегося от фонового.

5. Структурность - наличие областей (любой формы) с контрастными границами.

6. Слоистость - конкретный вариант структурности, предполагающий наличие на томограмме нескольких (чаще двух) контрастных горизонтально ориентированных зон, которые по результатам клинико-морфологического сопоставления

интерпретированы как различные тканевые слои.

7. Скорость угасания сигнала - скорость уменьшения яркости с глубиной в данной области. Угасание томографического сигнала может быть быстрым или медленным.

Известный способ осуществляют следующим образом.

5 При процедуре ОКТ-исследования пациентка находится на гинекологическом кресле, влагалищную порцию шейки матки открывают с помощью двухстворчатого зеркала. ОКТ-сканирование выполняют по следующей схеме: под КС контролем определяют участки шейки матки с различными кольпоскопическими признаками, 10 подлежащие ОКТ-сканированию. Стерильной салфеткой удаляют слизь и выделения с поверхности шейки матки. Щуп прижимают непосредственно (в контакт) к исследуемому участку слизистой оболочки под контролем КС. Первоначально сканируют контрольную томограмму неизмененного участка слизистой оболочки. 15 Последовательно выполняют сканирование всех интересующих участков и на схеме отмечают точки сканирования. После нанесения химического агента выполняют повторное сканирование интересующих участков согласно точкам, отмеченным на схеме сразу после нанесения вещества и через 3-5 минут после экспозиции. Каждую полученную томограмму кодируют, записывают электронный комментарий, 20 содержащий информацию о пациентке (фамилия, имя, отчество, год рождения), локализации и особенности кольпоскопической картины зоны сканирования.

Из точек сканирования по клиническим показаниям выполняют прицельную биопсию. Точки ОКТ-сканирования и места взятия биопсии фиксируют на схеме и в 25 протоколе ОКТ исследования. На каждую пациентку заполняют рукописный формализованный протокол клинико-морфо-томографического исследования слизистой шейки матки с указанием клинических признаков зон сканирования, биопсии и томографических признаков.

В известном способе при получении томограммы с изображением двух 30 горизонтально ориентированных слоев, с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между ними, с визуализацией в нижнем слое контрастных областей с низкой способностью к обратному рассеянию, различных по форме и размерам и высокой неоднородностью слоя определяют здоровую слизистую оболочку шейки матки.

Кольпоскопически ЦИН II-III ст. и микроинвазивный рак шейки матки имеют 35 схожую картину в виде максимально грубых аномальных проявлений. ОКТ-изображения с высокой интенсивностью рассеяния с поверхности верхнего оптического слоя, с высокой скоростью угасания томографического сигнала и уменьшением глубины сканирования до середины кадра характерно для ЦИН III в 40 эпидермизированном покровном эпителии.

Оптические изображения с высокой интенсивностью рассеяния с поверхности 45 верхнего оптического слоя, с высокой скоростью угасания томографического сигнала и уменьшением глубины сканирования до 1/3 кадра характерны для микроинвазивного и инвазивного рака шейки матки.

Автор известного способа отмечает, что при интерпретации оптических 50 бесструктурных образов наибольшие сложности в известном способе возникают в дифференцировке незрелого метапластического эпителия и неопластического процесса в тех случаях, когда имеет место бесструктурный вариант визуализации данных морфологических состояний. Доброкачественная метаплазия с аномальными кольпоскопическими проявлениями в ее зоне может иметь те же кольпоскопические признаки, что и тяжелая неоплазия.

Диагностическая точность известного способа ОКТ-кольпоскопии в распознавании



метаплазии и неоплазии составляет 85% при чувствительности и специфичности 83% и 88% соответственно. Локальное применение глицерина позволяет в сложных клинических ситуациях повысить чувствительность метода с 81% до 89%, специфичность с 70% до 82%, диагностическую точность с 71% до 83%.

К недостаткам известного способа можно отнести следующее:

1. Исследования проводятся точечно, по заранее выбранным с помощью КС патологическим участкам, что носит достаточно субъективный характер, так как выбор зоны исследования зависит от опыта и индивидуальных особенностей кольпоскописта. Что снижает точность способа дифференциальной диагностики, так как трудности в диагностике КС автоматически переносятся на ОКТ исследование

2. Исследование проводится в недостаточном объеме, так как большая часть ткани ШМ остается неисследованной. При более детальном и обширном анализе ШМ, а также при большом объеме поражения (что бывает очень часто) исследование занимает продолжительное время, что утомительно как для пациентки, так и для персонала.

3. Технически способ достаточно трудоемкий и требует специального обучения, выбор схемы диагностических действий индивидуален для каждого врача, что вносит долю субъективизма в исследование.

Задачей предлагаемого изобретения является повышение точности и объективности диагностики путем получения кинематических функциональных характеристик цервикальной ткани.

Поставленная задача решается тем, что в известном способе дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований шейки матки, включающем выполнение оптической когерентной томографии (ОКТ-исследование) с помощью щупа под контролем кольпоскопии, для чего после проведенной кольпоскопии ОКТ-исследование начинают с получения томограммы здорового участка шейки матки и дифференциальный диагноз доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований осуществляют по характеристическим признакам на томограммах, выполняют скоростную оптическую когерентную томографию (сОКТ-исследование) со скоростью видеокадра и исследуют кинематические функциональные характеристики цервикальной ткани - интенсивность обратного рассеяния сигнала, скорость угасания сигнала, изменение величины и числа субэпителиальных образований, характеризующие равномерность и изменчивость васкуляризации ткани и эластичность сосудов, подвижность цельного изображения, движение субэпителиальных образований,

при этом исследование проводят путем плавного передвижения щупа ОКТ-устройства по всей поверхности шейки матки от цервикального канала к периферии по 12 векторам 12 часов условного циферблата,

при получении скоростного ОКТ-изображения с постоянным изменением величины и числа субэпителиальных образований малого диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию, с прямой горизонтальной базальной границей нижнего слоя цельного изображения диагностируют здоровые цервикальные ткани,

при получении скоростного ОКТ- изображения при наблюдении за зоной интереса с наличием подвижных субэпителиальных структур большого размера с низкой способностью к обратному рассеянию с постоянным изменением их форм, низкой скоростью угасания томографического сигнала, неопределенной формой базальной границы нижнего слоя диагностируют вирусный цервицит,

при отсутствии структурных изменений и наличии колебательных движений

цельного скоростного ОКТ-изображения и изломанной базальной границы диагностируют предрак,

при отсутствии в процессе наблюдения за зоной интереса структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного скоростного ОКТ-изображения диагностируют злокачественное новообразование. При этом исследование проводят на центральной длине волны 1280 нм, мощность на объекте 0,75 мВт, разрешение - 15-30 мкм, глубина сканирования - 2 мм.

Предлагаемое изобретение отвечает критерию «новизна», так как проведенные патентно-информационные исследования не выявили источников научно-технической и патентной литературы, порочащих новизну предлагаемого способа. Предлагаемое изобретение отвечает критерию «изобретательский уровень», так как не обнаружено технических решений с существенными признаками предлагаемого изобретения.

В предлагаемом изобретении принцип создания изображения с помощью скоростной ОКТ аналогичен ультразвуковому: падающая энергия направляется на интересующую ткань, изображение создается на основе обратного рассеяния этой (в режиме видеокadra). Технические параметры прибора: длина волны 1280 нм, мощность на объекте 0,75 мВт, разрешение - 15-30 мкм, глубина сканирования - 2 мм, время получения изображения 8-10 кадров в секунду, сменные эндоскопические зонды диаметром 2.7 мм

Предлагаемый способ позволяет получить следующий технический результат.

Для подтверждения достигаемого технического результата были проведены исследования 100 здоровых и больных женщин с различными патологиями ШМ (100 человек). Исследование выявило следующее:

Скоростное ОКТ-изображение здоровой ткани слизистой оболочки шейки матки - это два горизонтально ориентированных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями округлой формы маленького диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию. При наблюдении за зоной интереса в течение 12 секунд исследования отмечается постоянное изменение величины и числа этих образований, что свидетельствует о хорошей, равномерной васкуляризации ткани и эластичности сосудистых стенок. Базальная граница нижнего слоя стремится к прямой горизонтальной, параллельной межслойной границе линии, не меняет своего направления.

Скоростное ОКТ-изображение слизистой оболочки шейки матки с вирусным цервицитом представляет собой два горизонтальных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями различной формы большого и огромного (занимая большую часть изображения) диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию. Такие огромные образования при кадровом исследовании (характерном для ОКТ стандартной модификации) могут создавать впечатление зоны с очень высокой скоростью угасания томографического сигнала, так как верхний слой, способный к значительному обратному рассеянию, оттесняется кверху нерассеивающей областью. Это может ошибочно восприниматься исследователем, как злокачественное изображение, но если в течение 12 секунд наблюдать за данной зоной, или не отрывая щупа от слизистой, провести его в сторону, то можно увидеть очертания и границы огромной полости. При наблюдении за зоной интереса в течение 12 секунд исследования отмечается постоянное изменение формы этих полостей, с образованием перегородок внутри них, причем размер полости остается

почти одинаковым. Данная картина свидетельствует об активных структурных поражениях шейки матки вирусной этиологией. Базальная граница нижнего слоя неопределенной формы, зачастую она не попадает в поле обследования, так как оно  
5 заполнено указанными выше образованиями. Скорость угасания томографического сигнала низкая.

Скоростное ОКТ-изображение слизистой оболочки шейки матки с ЦИН и микроинвазивным раком представляет собой ОКТ-изображение с высокой интенсивностью рассеяния с поверхности верхнего оптического слоя, с высокой  
10 скоростью угасания томографического сигнала и уменьшением глубины сканирования до середины кадра. При проведении динамического 12-секундного исследования не отмечается структурных изменений, но все изображение зоны интереса совершает колебательные движения. Базальная граница нижнего слоя расположена высоко, представляет собой сильно изломанную кривую, создавая  
15 впечатление "изъеденного" края.

Скоростное ОКТ-изображение слизистой оболочки шейки матки со злокачественным новообразованием представляет собой оптическое изображение с высокой скоростью угасания томографического сигнала и уменьшением глубины  
20 сканирования до 1/3 кадра и высокой интенсивностью рассеяния поверхности верхнего оптического слоя, либо с наличием хаотичных островков большого рассеяния. Структурных динамических функциональных изменений и колебаний всего объема изображения при 12-секундном наблюдении нет.

Таким образом, предлагаемое изобретение позволяет получить следующий  
25 технический эффект.

1) В предлагаемом способе дифференциальная диагностика основана на исследовании кинематических функциональных характеристиках цервикальной  
30 ткани - интенсивность, равномерность и изменчивость васкуляризации ткани, эластичность сосудов, подвижность цельного изображения, наличие и характер движения субэпителиальных структур, соответствующих вирусным везикулам при инвазии вируса папилломы человека, изменение величины и числа субэпителиальных образований, соответствующих цервикальным сосудам, позволяет получить в режиме  
35 видеокadra, в динамике изображение внутренней микроструктуры биотканей в поперечном сечении, то есть получить новые характеристики поведения архитектоники цервикальных тканей, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики. Полученные данные дополняют известные оптические параметры ОКТ новыми функциональными характеристиками.

2) Способ позволяет оценить динамическое состояние ткани, субэпителиальных  
40 структур, цервикальных сосудов, что является объективной и достоверной информацией для дифференциальной диагностики патологии шейки матки.

3) Нет необходимости в выборе зоны исследования, так как пациенткам обследуется  
45 вся поверхность шейки матки, соответственно врач получает более полную информацию о состоянии органа, вне зависимости от опыта и индивидуальных особенностей.

4) Несмотря на значительный объем анализируемой ткани, исследование не занимает много времени (3-5 минут), что не утомляет пациентку.

5) Способ технически прост, так как не требует разработки технических планов,  
50 программ, алгоритмов

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом.

Для проведения исследований используют оптический когерентный томограф

«ОКТ-1300 У» в скоростной модификации, соединенный с персональным компьютером, оснащенный пакетом разработанных программ. Технические параметры скоростного ОКТ: зондирующее низко-когерентное излучение генерируется суперлюминесцентным полупроводниковым диодом, центральная длина волны - 1280 нм, мощность на объекте около 1 мВт, пространственное разрешение 13-30 мкм, глубина сканирования до 2 мм, время получения скоростного ОКТ изображения 8-10 кадров в секунду,

При процедуре скоростного ОКТ-исследования пациентка находится на гинекологическом кресле, влагалищную порцию ШМ открывают с помощью двухстворчатого зеркала. Первоначально производят простую (обзорную) КС, затем расширенную КС, включающую изучение эпителиальных и сосудистых тестов, путем нанесения на слизистую оболочку шейки матки 3% уксусной кислоты и 2% водного раствора Люголя. Скоростное ОКТ-исследование выполняют под кольпоскопическим контролем. Стерильной салфеткой удаляют слизь и выделения с поверхности шейки матки. Зонд прижимают непосредственно к слизистой оболочке ШМ под контролем кольпоскопа. Сначала сканируют кольпоскопически здоровую ткань слизистой оболочки в течение 12 секунд, плотно прижимая щуп. Затем плавно и равномерно продвигают щуп от цервикального канала к периферии ШМ по 12 векторам, соответствующим 12 часам условного циферблата. Каждое полученное изображение кодируется, записывают электронный комментарий, содержащий информацию о пациентке (фамилия, имя, отчество, год рождения, гинекологический анамнез, детородный анамнез), локализации и особенности КС картины зоны сканирования. На скоростном ОКТ-изображении анализируют кинематические функциональные характеристики: интенсивность и равномерность васкуляризации ткани, эластичность сосудов, подвижность цельного изображения, наличие и характер изменений субэпителиальных структур. При получении изображения слизистой оболочки ШМ здоровой ткани регистрируют два горизонтально ориентированных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями округлой формы маленького диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию. При наблюдении за зоной интереса в течение 12 секунд исследования отмечают постоянное изменение величины и числа этих образований, что свидетельствует о хорошей, равномерной васкуляризации ткани и эластичности сосудистых стенок. Базальная граница нижнего слоя стремится к прямой горизонтальной, параллельной межслойной границе, линии, не меняет своего направления.

При получении скоростного ОКТ изображения слизистой оболочки шейки матки с вирусным цервицитом регистрируют два горизонтальных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями различной формы большого и огромного (занимая большую часть изображения) диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию. При динамическом наблюдении путем плавного безотрывного перемещения щупа по слизистой цервикального канала видны очертания и границы огромной полости.

При наблюдении за зоной интереса в течение 12 секунд исследования отмечают границы огромных полостей и постоянное изменение их форм, с образованием перегородок внутри них, причем размер остается сравнительно одинаковым. Данная картина может свидетельствовать об активных структурных поражениях шейки матки вирусной этиологии. Базальная граница нижнего слоя неопределенной формы,

зачастую она не попадает в поле обследования, так как оно заполнено вышеуказанными образованиями. Скорость угасания томографического сигнала низкая.

При проведении 12-секундного скоростного ОКТ исследования не отмечается структурных изменений, но все изображение зоны интереса совершает колебательные движения, а базальная граница цельного изображения расположена высоко и представляет собой сильно изломанную кривую, создавая впечатление "изъеденного" края, диагностируют ЦИН и микроинвазивный рак.

При получении 12-секундного скоростного ОКТ-исследования, если структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного изображения нет, регистрируют злокачественное новообразование.

Идентификацию томограмм производят путем сопоставления КС картины, оптического и гистологического изображения одного и того же участка слизистой шейки матки.

Примеры конкретного исполнения даны в виде выписок из истории болезни

1. Больная К, 25 лет. На момент осмотра беременностей в анамнезе не было. Со стороны гинекологической патологии отмечала в анамнезе наличие кандидоза влагалища 2 года назад, который был вылечен. Менструации с 14 лет, установились через полгода, длительностью по 4 дня, через 29 дней, безболезненные, умеренные, регулярные. Соматической патологии не выявлено.

Гинекологический осмотр:

Наружные половые органы сформированы правильно, область вульвы и ануса без изменений. Влагалище нерожавшей свободное, узкое. Своды свободные.

Осмотр на зеркалах: шейка матки конической формы, отверстие цервикального канала точечное, выделения умеренные, слизистые. Вокруг цервикального канала отмечается незначительная зона гиперемии. При обработке 3% раствором уксусной кислоты - отмечается наличие патологических изменений в виде ацетобелой реакции на указанном патологическом участке с нежной пунктацией.

При проведении скоростного ОКТ-исследования получили 12 12-секундных скоростных ОКТ-изображений, соответствующих 12 векторам условного циферблата. Исследование проводили путем плавного передвижения шупа ОКТ устройства по 12 векторам, идущим от центра цервикального канала по направлению к периферии. На участках вокруг зева, соответствующих зоне гиперемии и ацетобелой реакции, цельные изображения совершают колебательные движения, с высокой интенсивностью рассеяния с поверхности верхнего оптического слоя, с высокой скоростью угасания томографического сигнала с уменьшением глубины сканирования до середины кадра, нижняя его базальная граница расположена высоко, представляет собой сильно изломанную кривую, создавая впечатление "изъеденного" края, что соответствует ЦИН. При переходе от зоны патологии к визуально здоровым участкам шейки матки - получаемые скоростные ОКТ изображения менялись с злокачественных на скоростные ОКТ-изображения доброкачественного характера, регистрировали два горизонтально ориентированных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями округлой формы маленького диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию, с постоянным изменением величины и числа этих образований, что свидетельствовало о хорошей, равномерной васкуляризации ткани и эластичности сосудистых стенок. Базальная граница нижнего слоя стремится к прямой горизонтальной, параллельной межслойной границе, линии, не меняет своего

направления.

Цитологическое исследование:

Взят соскоб с поверхности шейки матки и цервикального канала. Цитограмма изменений плоского эпителия по типу ЦИН II-III

5 Диагноз: Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-3 степени.

2. Больная А, 29 лет. Обратилась к гинекологу с жалобами на обильные слизистые выделения из половых путей в течение месяца, наличие кондиломатозных разрастаний вульвы. Обследована на наличие ВПЧ - обнаружены ВПЧ 6, 56, 33, 8, 25 типов.

10 На момент осмотра в анамнезе 2 беременности: 1 роды, 2 медицинских аборта. Со стороны гинекологической патологии отмечала в анамнезе наличие острого аднексита 4 года назад, который был вылечен в стационаре. Менструации с 13 лет, установились сразу, длительностью по 5 дней, через 28 дней, безболезненные, умеренные, регулярные. Соматической патологии не выявлено.

15 Гинекологический осмотр:

Наружные половые органы сформированы правильно, на малых половых губах, на боковых стенках влагалища обнаружены незначительные кондиломатозные разрастания. Влагалище рожавшей, своды свободные.

20 Осмотр на зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, отверстие цервикального канала щелевидное, выделения обильные, слизистые. Слизистая шейки матки гиперемирована, сосудистый рисунок усилен. При обработке шейки матки 3% раствором уксусной кислоты, ацетобелой реакции не выявлено. Проба Шиллера отрицательная.

25 При проведении скоростного ОКТ исследования получили 12 12-секундных скоростных ОКТ-изображений, соответствующих 12 векторам условного циферблата, следующим от цервикального канала к периферии. Изображения соответствуют картине вирусного цервицита: два горизонтальных слоя с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями. Нижний слой ярче верхнего, обильно насыщен образованиями различной формы большого диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию. Эти зоны по всем часам условного циферблата чередуются с зонами с очень высокой скоростью угасания томографического сигнала, так как верхний слой, способный к значительному обратному рассеянию, оттесняется

30 кверху нерассеивающей областью, соответствующей огромной полости, имеющей внутренние перегородки. Данная картина свидетельствует об активных структурных поражениях шейки матки вирусной этиологии.

35 Цитологическое исследование:

40 Взят соскоб с поверхности шейки матки и цервикального канала. Цитограмма цервицита (возможно, связанного с ВПЧ инфекцией)

Диагноз: вирусный цервицит. Кондиломы вульвы и влагалища

45 3. Больная С, 26 лет обратилась к гинекологу по направлению после диспансеризации, где были обнаружены изменения со стороны шейки матки. Жалоб не предъявляет.

50 На момент осмотра в анамнезе 1 беременность, закончившаяся медицинским абортom. Со стороны гинекологической патологии отмечала в анамнезе наличие эктопии шейки матки, динамическое наблюдение и лечение которой не проводилось. Менструации с 12 лет, установились сразу, длительностью по 3 дня, через 30 дней, безболезненные, обильные, регулярные. Соматической патологии не выявлено.

Гинекологический осмотр:

Наружные половые органы сформированы правильно, влагалище узкое,

нерожавшей, свободное. Своды свободные, глубокие.

Осмотр в зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, отверстие цервикального канала точечное, выделения обильные, слизистые. Шейка матки деформирована плотным экзофитным образованием, исходящим из передней губы шейки матки  
5 диаметром 1 см. При проведении КС на поверхности образования выявлена выраженная стойкая ацетобелая реакция с грубой мозаикой и пунктацией, наличием атипических сосудов.

При проведении скоростного ОКТ исследования получили 12 12-секундных  
10 скоростных ОКТ-изображений, соответствующих 12 векторам условного циферблата, следующим от цервикального канала к периферии.

При проведении скоростного ОКТ-исследования указанного образования изображение носило явный злокачественный характер: изображение с высокой  
15 скоростью угасания томографического сигнала и уменьшением глубины сканирования до 1/3 кадра и высокой интенсивностью рассеяния, с отсутствием структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного скоростного ОКТ-изображения. При переходе щупа с указанного образования на  
20 кольпоскопически неизменные участки скоростные ОКТ изображения менялись, постепенно переходя к доброкачественному характеру.

Цитологическое исследование: цитограмма соответствует плоскоклеточному неороговевающему раку.

Диагноз: cancer colli uteri.

#### Формула изобретения

1. Способ дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и  
30 злокачественных новообразований шейки матки, включающий выполнение оптической когерентной томографии (ОКТ-исследование) с помощью щупа под контролем кольпоскопии, для чего после проведенной кольпоскопии ОКТ-  
исследование начинают с получения томограммы здорового участка шейки матки и  
дифференциальный диагноз доброкачественных, предраковых и злокачественных  
40 новообразований осуществляют по характеристическим признакам на томограммах, отличающийся тем, что выполняют скоростную оптическую когерентную  
35 томографию (сОКТ-исследование) со скоростью видеокadra и исследуют кинематические функциональные характеристики цервикальной ткани - интенсивность обратного рассеяния сигнала, скорость угасания сигнала, изменение величины и числа субэпителиальных образований, характеризующие равномерность и изменчивость  
40 васкуляризации ткани и эластичность сосудов, подвижность цельного изображения, движение субэпителиальных образований, при этом исследование проводят путем плавного передвижения щупа ОКТ-устройства по всей поверхности шейки матки от цервикального канала к периферии по 12 векторам 12 ч условного циферблата, при  
45 получении скоростного ОКТ-изображения с постоянным изменением величины и числа субэпителиальных образований малого диаметра с низкой способностью к обратному рассеянию, с прямой горизонтальной базальной границей нижнего слоя  
цельного изображения диагностируют здоровые цервикальные ткани, при получении  
50 скоростного ОКТ-изображения при наблюдении за зоной интереса с наличием подвижных субэпителиальных структур большого размера с низкой способностью к обратному рассеянию с постоянным изменением их форм, низкой скоростью угасания томографического сигнала, неопределенной формы базальной границы нижнего слоя диагностируют вирусный цервицит, при отсутствии структурных изменений и наличии

колебательных движений цельного скоростного ОКТ-изображения и изломанной базальной границы диагностируют предрак, при отсутствии в процессе наблюдения за зоной интереса структурных и динамических изменений и колебаний всего объема цельного скоростного ОКТ-изображения диагностируют злокачественное  
5 новообразование.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что скоростное ОКТ исследование проводят на центральной длине волны 1280 нм, мощности на объекте 0,75 мВт, разрешением 15-30 мкм, глубина сканирования - 2 мм.

10

15

20

25

30

35

40

45

50