



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G01N 33/48 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2019101703, 22.01.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.01.2019

Дата регистрации:  
12.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.01.2019

(45) Опубликовано: 12.11.2019 Бюл. № 32

Адрес для переписки:  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, МОНИКИ,  
патентно-информационное отделение

(72) Автор(ы):

Захарова Наталия Михайловна (RU),  
Ветчинникова Ольга Николаевна (RU),  
Цыбин Анатолий Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Московской области  
"Московский областной  
научно-исследовательский клинический  
институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ  
МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2506892 C1, 20.02.2014. US  
20170121777 A1, 04.05.2017. ЕРШОВ В. А. и др.  
Повреждения плоского эпителия шейки матки  
при папилломавирусной инфекции //Инфекция  
и иммунитет, 2013 Т. 3, N. 1. SAFABIAN M. et  
al. Cervical cancer prevention—cervical  
screening: science in evolution //Obstetrics and  
gynecology clinics of North America, 2007, Т. 34,  
N. (см. прод.)

(54) Способ диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и предназначено для диагностики интраэпителиальной неоплазии. Для этого берут соскоб со слизистой оболочки эндоцервикса, создают и исследуют препарат с помощью световой микроскопии. При обнаружении в препарате в клетках плоского эпителия изменений, характерных для дисплазии, скоплений по 11-50 эпителиальных клеток с

признаками железистой дифференцировки и папиллярных структур из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток диагностируют цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН). Изобретение позволяет повысить точность и достоверность диагностики до начала хирургического лечения, а также возможность неинвазивно верифицировать ЦИН в трудно- и недоступных участках шейки матки. 3 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):  
4, с. 739-760.

RU 2 705 816 C1

RU 2 705 816 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G01N 33/48 (2019.05)*

(21)(22) Application: **2019101703, 22.01.2019**

(24) Effective date for property rights:  
**22.01.2019**

Registration date:  
**12.11.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **22.01.2019**

(45) Date of publication: **12.11.2019 Bull. № 32**

Mail address:

**129110, Moskva, ul. Shchepkina, 61/2, MONIKI,  
patentno-informatsionnoe otdelenie**

(72) Inventor(s):

**Zakharova Nataliya Mikhajlovna (RU),  
Vetchinnikova Olga Nikolaevna (RU),  
Tsybin Anatolij Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie  
zdravookhraneniya Moskovskoj oblasti  
"Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij  
klinicheskij institut im. M.F. Vladimirovskogo"  
(GBUZ MO MONIKI im. M.F. Vladimirovskogo)  
(RU)**

(54) **DIAGNOSTIC TECHNIQUE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to gynecology, and aims at diagnosing intraepithelial neoplasia. That is ensured by scraping from endocervical mucosa, creating and analysing the preparation using light microscopy. If observing in a preparation in flat epithelial cells the changes characteristic of dysplasia, clusters of 11–50 epithelial

cells with signs of glandular differentiation and papillary structures from proliferating immature epithelial cells are diagnosed cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

EFFECT: invention provides higher accuracy and reliability of diagnosis before surgical management, as well as the possibility of non-invasive verification CIN in hard- and inaccessible areas of uterine cervix.

1 cl, 3 dwg, 2 ex

**RU 2 705 816 C1**

**RU 2 705 816 C1**

Изобретение относится к медицине, а именно к цитологии и гинекологии и предназначено для диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН), ассоциированная с персистенцией вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, возникает в зоне трансформации и эндоцервикальных криптах, чаще в виде сочетанных поражений разной степени, усугубляющихся со временем. Более выраженная степень неоплазии может существовать за пределами видимой части зоны трансформации - в цервикальном канале и эндоцервикальных криптах, при одновременном наличии на эктоцервиксе меньших патологических изменений. Результаты ограниченных и даже многофокусных биопсий эктоцервикса в таких случаях нередко приводят к гиподиагностике степени неоплазии. Диагностика ЦИН представляет серьезные трудности. С целью верификации патологического процесса в шейке матки используют современные инструментальные технологии, как неинвазивные, так и инвазивные.

Так, в уровне техники известен способ диагностики ЦИН (Шабалова И.П. и др., Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас, М.-Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2016 г., с. 275), включающий в себя проведение расширенной кольпоскопии. В данном способе с помощью оптического прибора - кольпоскопа, и химических реактивов проводят исследование слизистой оболочки шейки матки. Данный способ широко применяется в клинической практике, однако обладает существенными недостатками. При кольпоскопии не представляется возможным оценить состояние слизистой оболочки эндоцервикса в труднодоступных местах. Также кольпоскопические признаки ЦИН не всегда достоверны, нет высокой точности диагностики.

Также известен способ диагностики ЦИН (Короленкова Л.И. и др., Вовлеченность эндоцервикальных крипт как негативный фактор прогноза интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака шейки матки, Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 22, №3, 2011, с. 72), включающий в себя гистологическое исследование материала, полученного в результате петлевой эксцизии или конизации шейки матки, а именно глубины поражения крипт на гистологических срезах. Недостатком данного способа являются последствия недостаточно глубокой зоны эксцизии, приводящие к снижению точности диагностики.

Также, из уровня техники известен способ диагностики ЦИН (Кондриков Н.И. и др., Патология матки, Руководство для врачей, 2-е изд-е, 2019 г., с. 336), включающий взятие соскоба со слизистой оболочки шейки матки, создание и исследование препарата с помощью световой микроскопии, выбранные нами за прототип. Недостатком данного способа является отсутствие объективных критериев вовлеченности крипт в процесс ЦИН.

Таким образом, существует потребность в способе диагностики ЦИН, лишенном вышеуказанных недостатков.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является повышение точности и достоверности диагностики до начала хирургического лечения за счет объективных критериев вовлеченности эндоцервикальных крипт в патологический процесс, а также возможность неинвазивно верифицировать ЦИН в трудно - и недоступных участках шейки матки.

Для достижения указанного технического результата в способе диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии, включающем взятие соскоба со слизистой оболочки эндоцервикса, создание и исследование препарата с помощью световой микроскопии, предлагается при обнаружении в препарате в клетках плоского эпителия

изменений, характерных для дисплазии, скоплений по 11-50 эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки и папиллярных структур из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток диагностировать цервикальную интраэпителиальную неоплазию.

5 На фиг. 1 изображен фрагмент цитограммы, на котором представлены клетки плоского эпителия с изменениями по типу HSIL ((High squamous intraepithelial lesion - высокая степень тяжести дисплазии). Азур-эозин. X400 (иллюстрирует пример 1).

На фиг. 2 изображен фрагмент цитограммы, на котором представлено скопление эпителиальных клеток с явными признаками железистой дифференцировки. Азур-эозин.  
10 X400 (иллюстрирует пример 2).

На фиг. 3 изображен фрагмент цитограммы, на котором представлена сосочкоподобная структура из пролиферирующих, незрелых эпителиальных клеток. Азур-эозин. X400 (иллюстрирует пример 2).

Способ осуществляют следующим образом.

15 Материал получают методом соскоба со слизистой оболочки эндоцервикса не ранее чем на 5-й день менструального цикла и не позднее чем за 5 дней до начала предполагаемой менструации с помощью цитологической щетки типа Cytobrush, Cervex-Brush или Cervex Brush Combi, наносят тонким, равномерным слоем на обезжиренные предметные стекла, высушивают на воздухе и красят методом Паппенгейма.

20 Исследование препаратов проводят с использованием световой микроскопии при увеличении x100, x400.

Основные цитологические признаки вовлеченности крипт эндоцервикса в процесс цервикальной интраэпителиальной неоплазии:

1) изменения в клетках плоского эпителия, характерные для дисплазии с изменениями  
25 по типу HSIL (Фиг. 1) ((High squamous intraepithelial lesion - высокая степень тяжести дисплазии - (Шабалова И.П. и др., Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас, М.-Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2016 г., 320 с. ) - а именно клетки среднего и мелкого размера, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения; клетки располагаются разрозненно, в группах  
30 или синцитиоподобных структурах; неровная ядерная мембрана; нежный или крупнозернистый хроматин, глыбки в хроматине; вариабельность цитоплазмы - «незрелая», кружевная и нежная, или плотная, как в метаплазированных клетках, иногда цитоплазма «зрелая» и ороговевающая; ядрышки, как правило, отсутствуют, но иногда могут быть видны;

35 2) скопления по 11-50 эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки (Фиг. 2) - а именно, клетки вытянутой формы, с эксцентрически расположенным округло-овальным ядром, нагромождаются друг на друга и располагаются в виде сотоподобных структур, ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра, хроматин зернистый, цитоплазма часто вакуолизирована, с  
40 признаками секреции;

3) сосочкоподобные структуры из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток, представляющие собой по сути содержимое из патологически измененных крипт (Фиг. 3).

Именно вышеуказанные изменения в клетках эндоцервикальных крипт, полученных  
45 с помощью соскоба со слизистой оболочки эндоцервикса, патогномоничны для интраэпителиальной неоплазии. Способ высокоэффективен и точен как в случаях, когда интраэпителиальная неоплазия имеет видимые проявления, так и в тех случаях, когда патологический процесс протекает скрыто в криптах шейки матки, что подтверждают

приведенные клинические примеры.

Пример 1. Б-ая Р., 23 лет. Диагноз: Эрозия шейки матки. Носитель вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска.

5 При кольпоскопии выявлены ацетобелый эпителий и йод-негативная зона. При цитологическом исследовании соскоба со слизистой оболочки экзоцервикса и эндоцервикса по предлагаемому способу обнаружены цитологические признаки HSIL (фиг. 1), скопления по 11-50 эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки и сосочкоподобные структуры из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток.

10 Проведена эксцизия шейки матки с последующим гистологическим исследованием. Гистологическое заключение: ЦИН III с вовлечением в процесс крипт эндоцервикса.

Пример 2. Б-ая Т. 29 лет. Диагноз: Эктопия шейки матки.

15 При кольпоскопии выявлены ацетобелый эпителий и мелкая пунктация. При цитологическом исследовании соскоба со слизистой оболочки экзоцервикса и эндоцервикса по предлагаемому способу обнаружены цитологические признаки HSIL, вероятно, связанные с ВПЧ, скопления эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки (фиг. 2) и сосочкоподобные структуры из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток (фиг. 3).

20 Проведены биопсия ацетобелой зоны и эндоцервикальный кюретаж. Гистологическое заключение: ЦИН II с вовлечением в процесс крипт эндоцервикса.

Нами было обследовано 76 пациенток (в возрасте от 18 до 45 лет) в программе предварительного обследования перед трансплантацией почки, с 2007 по 2018 годы. У 17 пациенток не было выявлено полного спектра диагностических признаков по предлагаемому способу, отсутствие ЦИН было подтверждено гистологически (кюретаж, 25 биопсии). При этом, у 59 пациенток выявлены все три ряда признаков - изменения в клетках плоского эпителия, характерных для дисплазии, скопления по 11-50 эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки и папиллярные структуры из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток. Все пациентки также были обследованы кольпоскопически, материал, полученный в результате инвазивных 30 хирургических вмешательств, был исследован гистологически.

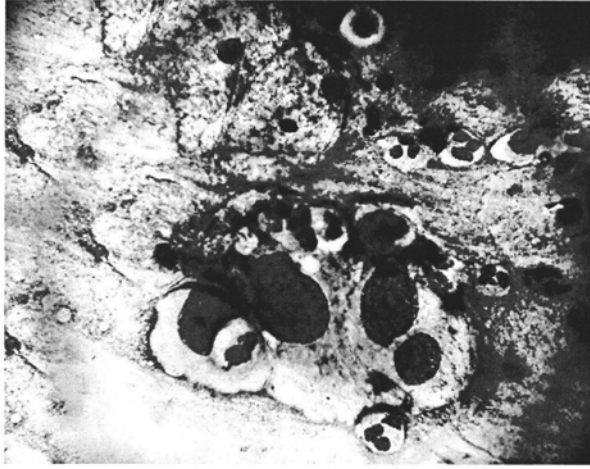
Высокая эффективность предлагаемого способа была подтверждена вышеуказанными методами.

35 Таким образом, способ диагностики интраэпителиальной неоплазии прост и доступен, позволяет повысить точность и достоверность диагностики до начала хирургического лечения за счет объективных критериев вовлеченности эндоцервикальных крипт в патологический процесс, а также возможность неинвазивно верифицировать ЦИН в трудно- и недоступных участках шейки матки.

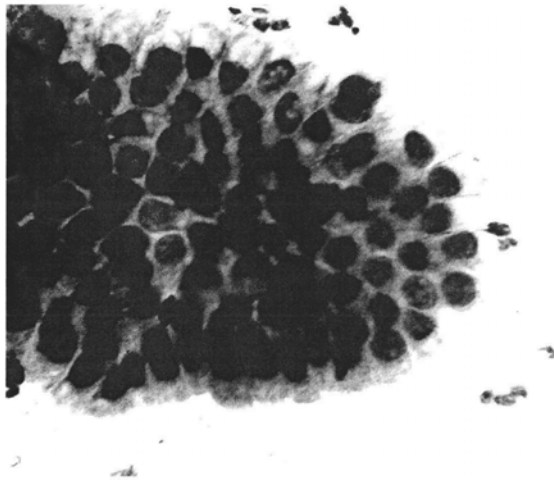
#### (57) Формула изобретения

40 Способ диагностики интраэпителиальной неоплазии, включающий взятие соскоба со слизистой оболочки эндоцервикса, создание и исследование препарата с помощью световой микроскопии, отличающийся тем, что при обнаружении в препарате в клетках плоского эпителия изменений, характерных для дисплазии, скоплений по 11-50 эпителиальных клеток с признаками железистой дифференцировки и папиллярных 45 структур из пролиферирующих незрелых эпителиальных клеток диагностируют цервикальную интраэпителиальную неоплазию.

1

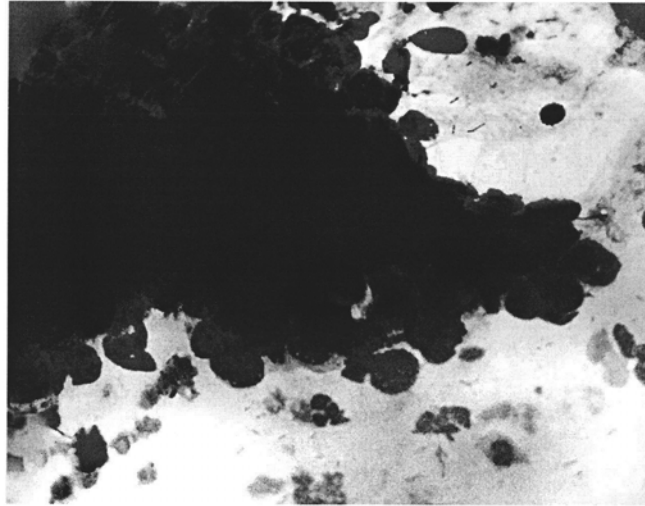


Фиг. 1



Фиг. 2

2



Фиг. 3