



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60937 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1

2

(21) u201102943

(22) 14.03.2011

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЗАПОРОЖАН ВАЛЕРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ,
БАЗОРА ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ПОЛЬОВА СВІТЛАНА
ПЕТРІВНА, КАЛЕНЧУК НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

(73) ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб ранньої диференційної діагностики
туберкульозу геніталій у жінок репродуктивного
віку шляхом виконання інструментальних дослі-
джень, який **відрізняється** тим, що застосовують

діагностичну гістероскопію і за наявності візуаль-
них класичних ознак на стінках порожнини матки -
специфічні горбкуваті висипання білуватого ко-
льору, які частково виразковуються, вистилання
ендометрію місцями жовтуватими гранулами, мат-
кові синехії, одночасно виконують прицільну біоп-
сію уражених ділянок з наступним дослідженням
забраного матеріалу методом полімеразної лан-
цюгової реакції або за її відсутності - шляхом гіс-
тологічного дослідження, за допомогою яких про-
водять ідентифікацію мікобактерій туберкульозу та
їх диференційну діагностику з низькопатогенними
мікобактеріями і збудниками TORH-інфекцій.

Корисна модель належить до галузі медицини,
а саме до гінекології, і може бути використана для
вдосконалення діагностики туберкульозного ура-
ження та ураження іншими збудниками інфекцій,
що передаються статевим шляхом, жіночних ста-
тевих органів.

У сучасних умовах вкрай несприятливої епі-
деміологічної ситуації з туберкульозу в Україні
зросла захворюваність жіночого населення на ге-
нералізовані його форми з одночасним туберку-
льозним ураженням інших органів, що призводить
до росту питомої ваги позалегеневих форм тубер-
кульозу. Проведений аналіз епідеміологічної ситу-
ації у південному регіоні України показав, що пи-
тома вага туберкульозу у жінок фертильного віку
невпинно зростає, що призводить до порушень
репродуктивної функції: первинного (82,2 %) та
вторинного (17,8 %) безпліддя, порушень менст-
руального циклу (56 %), гіпер- та гіпопластичних
процесів ендометрія (35,6 %), больового синдрому
(21,8 %). Більшість авторів зазначають, що мож-
ливо вилікувати туберкульоз жіночих статевих
органів, проте неможливо ліквідувати глибокі нас-
лідки захворювання, що призводять до стійкого
порушення репродуктивної функції. За таких умов
комбіноване протитуберкульозне та хірургічне
лікування не завжди дає позитивні результати від-
новлення генеративної функції після туберкульозу,
а вагітність, яка може настати, не завжди завер-
шується народженням живої і здорової дитини.

Абсолютним підтвердженням туберкульозу жі-
ночих статевих органів є виявлення *M. tuberculosis*
в уражених органах і тканинах. Враховуючи, що
туберкульоз геніталій – олігобацилярне захворю-
вання, виявити *M. tuberculosis* дуже складно. Для
цього слід збільшувати кількість засівів, проводити
їх після провокаційної проби, проте відсоток позитивних
результатів залишається низьким, а тубер-
кульоз геніталій виявляється у віддаленому періо-
ді переважно гістологічним дослідженням. Стандартом
сучасної лабораторної діагностики туберкульозу
геніталій залишається бактеріологічний метод,
який дозволяє отримати позитивний результат на 7-ий
день, а негативний - на 42-ий день від дня забору
матеріалу. За умов позитивного результату, необ-
хідно визначити бактеріологічну ідентифікацію
збудника *M. tuberculosis* на твердих живильних
середовищах, у зв'язку з чим виявлення *M. tuberculosis*
є досить тривалою процедурою. Питання лікувальної
тактики та застосування протитуберкульозної терапії
при туберкульозному ураженні жіночих статевих
органів залишається актуальним і неоднозначним за
умов стійкості *M. tuberculosis* до протитуберкульозних
препаратів. Метод виявлення *M. tuberculosis* у біо-
птатах із стінок порожнини матки, що отримані
шляхом застосування гістероскопі у жінок репро-
дуктивного віку.

Аналогами способу, що заявляється, можуть
вважатися два наступні способи. У першому спо-

(19) UA (11) 60937 (13) U

собі [1] автори пропонують виділяти *M. tuberculosis* з живильних середовищ для діагностики туберкульозу та мікобактеріозів методом ПЛР, проте бактеріологічний аналіз на твердих живильних середовищах є тривалим процесом, а використання вказаного метода ПЛР більше використовують для типування мікобактерій в епідеміологічних вогнищах, а не для окремих клінічних випадків.

Недоліком другого способу [2] є те, що діагностика урогенітального туберкульозу не передбачає цілеспрямованого виділення збудника туберкульозу із порожнини матки під візуальним контролем уражених ділянок та не забезпечує повної візуалізації стінок порожнини матки, а недостатня специфічність аналізу пов'язана з наявністю спільних антигенів між мікобактеріями туберкульозу та іншими непатогенними мікобактеріями.

Прототипом способу, що заявляється, є деклараційний патент України [3], у якому проведена оцінка характеру ураження туберкульозом жіночих статевих органів за допомогою лапароскопії та цито-тестів виявлення антитіл до *M. tuberculosis*.

Спосіб-прототип дозволяє діагностувати зовнішні візуальні форми туберкульозного ураження матки, маткових труб, яєчників та очеревини за достатньо високою специфічністю, передбачуваною цінністю позитивного результату і негативного результату.

Однак, до суттєвих недоліків прототипу слід віднести наступні:

- виникнення хибно-негативних результатів внаслідок неактивного туберкульозу внутрішніх статевих органів, атипичної клінічної візуальної картини туберкульозу;

- абсолютна відсутність інформації щодо туберкульозного ураження порожнини матки;

- метод потребує забезпечення лапароскопічним обладнанням, проведення діагностичної лапароскопії в умовах стаціонару та загального знеболення пацієнток.

В основу корисної моделі покладено задачу вдосконалити спосіб виявлення *M. tuberculosis* та ідентифікувати їх від інших збудників TORH-інфекції шляхом визначення видової приналежності збудника та вивчення його молекулярно-генетичних характеристик, що дозволяє досягти позитивного економічного ефекту, завдяки раціональному призначенню протитуберкульозної терапії пацієнткам.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю раннього диференційного виявлення туберкульозного ураження жіночих статевих органів шляхом визначення видової приналежності збудника використовують комплекс діагностичної гістероскопи та лабораторних досліджень щодо виявлення *M. tuberculosis* та інших TORH-інфекцій, що передаються статевим шляхом, за допомогою гістероскопічної візуальної діагностики туберкульозного ураження цервікального каналу, шийки та стінок порожнини матки з класичною або атипичною клінічною картиною та виконання прицільної тканинної біопсії з наступним дослідженням матеріалу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або, за її відсутності, шляхом гістологічного дослідження, і при наявності

візуальних класичних ознак туберкульозного процесу на стінках порожнини матки: специфічні горбкуваті висипання білуватого кольору, які частково виразковуються, вистилання ендометрію місцями жовтуватими гранулами або виявлення за умов туберкульозного спайкового процесу у порожнині матки, маткової синехії, а також після виключення інтраопераційними тестами наявності хламідіозу, токсоуреаплазмозу, гонореї і вірусу простого герпесу та підтвердженні результатами досліджень біопсійного матеріалу методом ПЛР визначають туберкульоз геніталій.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції («AMPLICOR MTB» фірми «Хоффманн-Ла Рош») проводять видову ідентифікацію *M. tuberculosis* та визначають чутливість і резистентність збудника до протитуберкульозних препаратів. Одночасно визначають титр антитіл імуноглобулінів G, M, A за допомогою реактивів «АТ-Туб-Буст-стріп» і за наявності візуальних класичних ознак туберкульозного процесу на стінках порожнини матки: специфічні горбкуваті висипання білуватого кольору, які частково виразковуються, ендометрій місцями вистелений жовтуватими гранулами або, за умов туберкульозного спайкового процесу у порожнині матки, виявляють маткові синехії, ступінь вираження яких залежить від тривалості та поширення туберкульозу, після чого інтраопераційно проводять тест на хламідіоз, токсоуреаплазмоз, гонорею та вірус простого герпесу, а біопсійний матеріал досліджують шляхом ПЛР та гістології для верифікації діагнозу.

Для виявлення *M. tuberculosis* проводять бактеріоскопію мазка біопсійного матеріалу шляхом фарбування аураміном 0 та за методом Циль-Нільсена. Для бактеріологічного дослідження пропонується використовувати рідке середовище MB/Bac T (Bac T/Alert/ фірми "Organon technika").

Комплексне використання гістероскопії та тестів діагностики TORH-інфекції є достатньо ефективним методом виявлення та диференційної діагностики і ідентифікації мікобактерій туберкульозу серед інших інфекцій, що передаються статевим шляхом. Метод високоефективний для раннього виявлення та динамічного нагляду за лікуванням туберкульозного ураження жіночих статевих органів, сприяє скороченню термінів діагностики, лікування, реабілітації та максимальному збереженню репродуктивної функції жінок. Метод може використовуватися як для цілеспрямованих поодиноких, так і скринінгових дослідженнях в епідемічних вогнищах інфекції.

Спільними ознаками прототипу та рішення, що заявляється, є верифікація *M. tuberculosis*, наявність візуальних ознак туберкульозного ураження жіночих статевих органів та застосування тестів діагностики до тих, або інших інфекцій.

Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що під час проведення гістероскопи оглядають патологічно змінені ділянки ендометрія порожнини матки, прицільний збір матеріалу проводять із ділянок, які недоступні без застосування внутрішньоматкової візуалізації, а саме з ділянок маткових вічок, дна матки та цервікального каналу, в яких мікрофлора дуже часто неоднорідна.

Спосіб здійснюють наступним чином: у жінки з підозрою на туберкульоз геніталій проводять пробу Манту та клініко-лабораторні дослідження для підготовки до гістероскопічного обстеження. В асептичних умовах під внутрішньовенним або місцевим знеболенням шийки матки проводять розширення цервікального каналу розширювачами Геґара до № 8, після чого забирають мазки-відбитки із порожнини матки окремими стерильними щіточками на окремі скельця, після чого уводять гнучкий гістероскоп у порожнину матки, оглядають ендометрій за годинниковою стрілкою, детально проводять огляд маткових вічок та дна матки. За умов туберкульозного ураження із патологічно змінених ділянок ендометрія біопсійними щипцями забирають біопсійний матеріал із декількох ділянок та зазначенням їх у протоколі гістероскопії. Біоптат поміщають у пробірку Епіндорфа і за допомогою контейнера відправляють у лабораторію для ПЛР діагностики. Інші біоптати розбавляють 0,9 % розчином натрію хлориду для проведення тестів діагностики TORH-інфекції. Виявлення *M. tuberculosis* за чутливістю складає від 78 % до 92 %, а специфічність від 86 % до 97 %.

Використання способу, що заявляється, можна пояснити наступними прикладами.

Жінка А., 1967 р.н. знаходилася на лікуванні в гінекологічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні з 05.03.07 р. по 15.03.07 р. з діагнозом: Порушення менструального циклу, аменорея, хронічний тазовий біль. Після клініко-лабораторного обстеження проведено діагностичну гістероскопію. Візуально у порожнині матки виявлено поодинокі тоненькі спайки, що легко розриваються щипцями. Ділянка біля дна матки та навколо маткових вічок вільна, ендометрій білуватого кольору, судини не візуалізуються. Біопсійний матеріал підлягав діагностиці шляхом ПЛР. Виявлено *M. tuberculosis*, штам Beijing. Призначена специфічна терапія, через 6 міс. відновився менструальний цикл.

2. Жінка Т., 33 роки, знаходилася на лікуванні в гінекологічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні з 01.10.09 р. по 27.10.09 р. з діагнозом: порушення менструального циклу, дисфункційна маткова кровотеча, хронічний ендометрит. Після проведення інтенсивного лікування на 22 день менструального циклу проведено діагностичну гістероскопію. У порожнині матки виявлено: порожнина дещо розширена, стінки покриті просо-

подібними горбиками, частина яких з виразкуванням, на дотик кровоточиві. Маткові вічка чітко не візуалізуються, ендометрій в ділянці маткових вічок вистелений жовтуватими гранулами. Прицільно із виразок та ділянок маткових вічок взятий біоптат, який підлягав комплексному дослідженню. Діагностовано *M. tuberculosis*. Призначено специфічне лікування в умовах протитуберкульозного диспансеру.

Технічний результат. Таким чином, спосіб, що заявляється, володіє значно кращими якостями стосовно прототипу за рахунок того, що дозволяє скоротити терміни діагностики патогенних видів мікобактерій, їх попередньої ідентифікації у рідкому селективному середовищі на 7-12 день бактеріологічного аналізу, є високо специфічним, потребує значно менших витрат часу і часто дозволяє швидко коригувати лікувальну тактику з визначенням чутливості до протитуберкульозних препаратів, володіє кращою специфічністю та передбачуваною цінністю результатів. Все це дає підстави вважати, що спосіб, який заявляється, дає можливість виявляти і ідентифікувати *M. tuberculosis* і завдяки цьому визначати стійкість до протитуберкульозних препаратів, що дозволить оптимізувати лікувальну тактику і, таким чином, досягти позитивного економічного ефекту.

Використання способу діагностики, що заявляється, дозволяє підвищити інформативність параклінічних методів обстеження пацієнток репродуктивного віку, хворих на туберкульоз геніталій, а також оптимізувати диференційну діагностику *M. tuberculosis* від інших TORH-інфекцій.

Література:

1. Деклараційний патент на винахід № 8094 «Спосіб виділення ДНК мікобактерій з живильних середовищ для діагностики туберкульозу та мікобактеріозів в полімеразній ланцюговій реакції» Автори Стегній Б.Т., Скрипник А.В., Скрипник В.Г., Коваленко від 15.07.2005. Бюл. № 7.

2. Деклараційний патент на винахід № 33776 «Спосіб діагностики урогенітального туберкульозу» Автори Камішан І.С., Геєв Ю.В., Степанов П.І., Зяблицев С.В., Чорнобривцев П.А., Резніков Д.Б., Тузов О.С. від 15.02.2001. Бюл. № 1.

3. Пат. 16184 Україна, МПК⁷: А61В 10/00 Спосіб діагностики туберкульозного ураження геніталій у жінок / Польова С.П. - Чернівці, Буковинський державний медичний університет; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.