



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **63482** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 1/00**  
**C12Q 1/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІЧНОЇ СТАДІЇ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ХІРУРГІЧНИМИ ВТРУЧАННЯМИ**

1

2

(21) u201103119

(22) 17.03.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ЛІСКІНА ІРИНА ВАЛЕНТИНІВНА, ЖУРИЛО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, КУЗОВКОВА СВИТЛАНА ДМИТРІВНА, БАРБОВА АННА ІВАНІВНА, КРАВЧЕНКО СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ЗАГАБА ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА, ВИШНЕВСЬКА ГАННА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб діагностики клінічної стадії активності запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень у хворих з хірургічними втручаннями, який включає гістологічне дослідження операційного матеріалу, а саме фрагментів легеневої тканини зі здійсненням стандартної фіксації матеріалу в 10 % нейтральному формаліні, прово-

дки та заливки в парафінові блоки, приготування зрізів та їх класичного фарбування гематоксилін-еозином, з подальшим вивченням гістологічних зрізів методом світлової мікроскопії при збільшеннях  $\times 100$  і  $\times 200$  та визначенням високого, помірного або низького ступеня активності специфічного запалення за низкою морфологічних показників, який **відрізняється** тим, що одночасно проводять мікробіологічне дослідження мокротиння цього ж хворого та/або частини його операційного матеріалу методом посіву щодо виділення мікобактерій туберкульозу і при морфологічному визначенні високого ступеня активності специфічного запалення та мікробіологічному результаті посіву мокротиння та/або частини операційного матеріалу "4+" діагностують стадію прогресування туберкульозу, а при морфологічному визначенні низького ступеня активності специфічного запалення та мікробіологічному від'ємному результаті посіву мокротиння "0" діагностують стадію загоєння туберкульозного ураження.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фтизіатрії і мікробіології туберкульозу, і може бути використана для діагностики клінічної стадії активності запального процесу у випадках розвитку фіброзно-кавернозного туберкульозу (ФКТ) у хворих з хірургічними втручаннями.

Характерною рисою сучасної медицини є встановлений факт виразного патоморфозу як клінічних проявів, так і перебігу легеневого туберкульозу. В останнє десятиріччя у значній кількості випадків відмічається ускладнення перебігу захворювання та/або зростання гостро прогресуючих форм туберкульозу; частіше реєструються випадки зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, поєднання специфічного запального процесу з неспецифічною інфекцією (див. Ерохин, В.В. Современные представления о туберкулёзном воспалении [Текст] / В.В. Ерохин, З.С. Земскова // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №3. - С. 11-21).

Гістологічне вивчення тканин легень грає неоціненну роль при прогресуючому туберкульозі, тому що, як показують сучасні дослідження, патологічний процес розповсюджується на значно більшу площу, ніж розміри деструкції та вогнищ-інфільтратів, які визначаються клініко-рентгенологічно чи макроскопічно при операціях. Ці факти свідчать про актуальність гістологічного дослідження резектатів легень з метою визначення морфологічного ступеня активності специфічного запалення. Відомо, що на практиці визначена клінічна стадія перебігу туберкульозного процесу не повністю корелює з морфологічним ступенем активності специфічного запалення. Саме визначення біологічної стадії активності туберкульозу на момент проведення оперативного втручання може слугувати відправною точкою для корекції або призначення більш адекватного лікування хворого

(13) **U**

(11) **63482**

(19) **UA**

та визначення групи диспансерного спостереження.

Існує спосіб діагностики фази патологічного процесу у хворих на туберкульоз легень, при якому досліджують вміст дієвих кон'югатів і малонового альдегіду в конденсаті повітря, що видихається, і при певних значеннях концентрації цих речовин діагностують ексудативно-некротичну або продуктивно-некротичну фазу туберкульозу (див. Пат. 43658 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики фази патологічного процесу у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Шаповалов В.П. [та ін.]; заявник та патентовласник Буковинська державна медична академія. - №2001042871; заявл. 26.04.01; опубл. 17.12.01, Бюл. №11 - 1 с.).

Також існує спосіб оцінки тяжкості перебігу туберкульозу легень, який враховує параметр збільшення або зменшення об'єму конденсату повітря, яке видихається хворим при обстеженні, що дає змогу визначати характер перебігу хвороби: легкий із сприятливим прогнозом, важкий із сприятливим прогнозом та важкий із несприятливим прогнозом (див. Пат. 9191 Україна, МПК G01N 33/483. Спосіб оцінки тяжкості перебігу туберкульозу легень [Текст] / Петренко В.І., Пікас О.Б.; заявник та патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. - №u200501369; заявл. 15.02.05; опубл. 15.09.05, Бюл. №9 - 1 с.).

Недоліками вище приведених способів є те, що при їх здійсненні технічно неможливо встановити власне активність специфічного запального процесу в тканині легенів, відсутні дані про чітке співвідношення клінічно визначеної стадії активності туберкульозу з морфологією процесу.

Існує також спосіб діагностики фази туберкульозного процесу (див. А.с. 1322113 СССР, МКИ<sup>5</sup> G01N 1/28. Способ диагностики фазы туберкулезного процесса / Земскова З.С., Дорожкова И.Р., Фирсова В.А. и др. (СССР). - №4015663/28-14; заявл. 03.02.86; опубл. 07.07.87, Бюл. №25. - С. 154), який полягає у визначенні 4 основних фаз туберкульозного патологічного процесу у людини, базуючись на матеріалі гістологічного вивчення уражених тканин різних органів та безпосереднього виявлення різних форм (бактеріальні та L-форми) мікобактерій туберкульозу (МБТ) у лабораторних тварин, яких заражали культурою збудника, отриманого з патологічного матеріалу хворого. Таким чином автори визначали 4 можливі фази запалення - гостре прогресування, в'яле, затяжне прогресування, неповне загоєння та повне загоєння.

Але недоліками запропонованого способу є:

здійснюють додаткове зараження лабораторних тварин, що потребує значних затрат - як матеріальних, так і часу;

потребує значної кількості різного біологічного матеріалу для дослідження;

потребує великого об'єму власне мікробіологічних та гістологічних досліджень кожної з тканинних структур (шкіри, різних груп лімфатичних вузлів, легенів, печінки, селезінки);

громіздка схема оцінки результатів (гістобактеріограма біологічної проби, яка пропонується).

Окремо слід зазначити, що існують особливості морфологічних проявів туберкульозного запалення різних тканин і систем організму людини, зокрема, в залежності від тривалості його розвитку та конкретного ураженого органу, які не враховуються в цьому способі.

Як прототип вибраний спосіб гістологічної діагностики ступеня активності туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі (ФКТ) легень в операційному матеріалі (див. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень в операційному матеріалі [Текст]: інформаційний лист / І.В. Ліскіна [та ін.]; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології". - К.: ДУ НІФП, 2009. - 4 с.), який полягає у морфологічному визначенні наступних 3 ступенів активності специфічного запалення - високого, помірного та низького.

При здійсненні зазначеного способу отриманий операційний матеріал (сегмент, частка або ціла легеня) від хворого з ФКТ піддають стандартній фіксації. На етапі вирізки виділяють частинки стінки каверни - 2-3 шматочки та більш віддаленої, на 2-3 см від каверни, ділянки легені. Далі готують звичайні гістологічні препарати, забарвлені гематоксилін-еозином. Гістологічний аналіз препаратів методом світлової мікроскопії включає аналіз стінки каверни, а саме - товщини її основних шарів: некротичного, грануляційного та фіброзного і відповідного їх клітинного складу. Додатково аналізують перикавітарні ділянки, з урахуванням наявності пневмонічних осередків та їх клітинного складу, вираженості фіброзних тяжів та їх включень. Враховують наявність, кількість та ступінь розвитку гранульом, їх клітинний склад та характер розташування в тканині. Сукупність характеристик усіх зазначених гістологічних ознак дає змогу визначати конкретний морфологічний ступінь активності ФКТ легень.

Основним недоліком способу є неможливість діагностувати власне клінічну стадію активності специфічного запалення у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб діагностики клінічної стадії активності запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень у хворих з хірургічними втручаннями, в якому на основі комплексу морфологічних критеріїв визначають ступінь активності специфічного запалення, а саме - високий, помірний або низький та одночасно проводять мікробіологічне дослідження мокротиння цього ж хворого та/або частини його операційного матеріалу методом посіву щодо виділення МБТ, і при морфологічному визначенні високого ступеня активності специфічного запалення та при результаті посіву мокротиння та/або частини операційного матеріалу "4+" діагностують стадію прогресування туберкульозу, а при морфологічному визначенні низького ступеня активності специфічного запалення та мікробіологічному від'ємному результаті посіву харкотиння "0" діагностують стадію загоєння туберкульозного ураження.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики клінічної стадії активності запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень у хворих з хірургічними втручаннями, який включає гістологічне дослідження операційного матеріалу, а саме фрагментів легеневої тканини зі здійсненням стандартної фіксації матеріалу в 10 % нейтральному формаліні, проводки та заливки в парафінові блоки, приготування зрізів та їх класичного фарбування гематоксилін-еозином, з подальшим вивченням гістологічних зрізів методом світлової мікроскопії при збільшеннях  $\times 100$  і  $\times 200$  та визначенням високого, помірного або низького ступеня активності специфічного запалення за низкою морфологічних показників, згідно з корисною моделлю, одночасно проводять мікробіологічне дослідження мокротиння цього ж хворого та/або частини його операційного матеріалу методом посіву щодо виділення мікобактерій туберкульозу і при морфологічному визначенні високого ступеня активності специфічного запалення та мікробіологічному результаті посіву мокротиння та/або частини операційного матеріалу "4+" діагностують стадію прогресування туберкульозу, а при морфологічному визначенні низького ступеня активності специфічного запалення та мікробіологічному від'ємному результаті посіву мокротиння "0" діагностують стадію загоєння туберкульозного ураження.

На основі комплексного аналізу результатів морфологічної та культуральної мікробіологічної діагностики, із залученням статистичної обробки отриманих результатів, була встановлена вірогідність вищезазначених комбінацій лабораторних результатів для діагностики клінічної стадії перебігу фіброзно-кавернозного туберкульозу легень (на матеріалі вивчення матеріалів 46 прооперованих хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень).

При гістологічному дослідженні операційного матеріалу від цих хворих, а саме, легеневої тканини, були визначені:

висока активність специфічного запалення (n=15);

помірна активність специфічного запалення (n=17);

низька активність специфічного запалення (n=14).

Одночасно усім цим хворим проводилося мікробіологічне дослідження мокротиння та/або фрагментів видаленого операційного матеріалу методом посіву щодо виділення МБТ. Оцінка результатів культурального дослідження проводилася за наступними градаціями (див. Наказ МОЗ України №45 від 06.02.2002 "Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції"; Ліпкан Г.М. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень / Г. М. Ліпкан, В.Г. М'ясніков, Т.Л. Сакун та ін. - К.: Медицина, 2006. - 128 с.):

- культуральне дослідження не проводили;

0 - ріст культури відсутній;

1-19 колоній - ріст поодиноких колоній МБТ;

1+ - ріст 20-100 колоній МБТ;

2+ - ріст 100-200 колоній МБТ;

3+ - ріст 200-500 колоній МБТ;

4+ - більше 500 колоній МБТ.

Статистична обробка отриманих кількісних даних з метою визначення можливих кореляцій між морфологічно встановленим ступенем активності туберкульозного запального процесу та результатами власне мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу від хворих (мокротиння та/або частини операційного матеріалу) проводилася з використанням непараметричних методів аналізу, а саме методу рангової кореляції Кендала та критерію  $\chi^2$  (див. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач [та ін.]. - 2-е изд., перераб. и доп. - К.: Морион, 2001. - 408 с.).

Загалом за методом рангової кореляції Кендала значення отриманого коефіцієнта склало 0,375 при розмірі вибірки n=32, що відповідає рівню значущості  $\alpha = 0,01$  і свідчить про високий рівень вірогідності зв'язку між встановленим рівнем гістологічної активності туберкульозного процесу в операційному матеріалі хворих на ФКТ та результатами мікробіологічного дослідження посіву цього ж операційного матеріалу.

З метою додаткового правочинного застосування t-критерію виражали в частках (відсотках) кількість випадків з різними проявами мікробіологічної картини кількісного (за градацією) росту колоній МБТ з посівів мокротиння та/або частини операційного матеріалу та випадків з різними ступенями морфологічної градації активності туберкульозного запального процесу у цих же хворих з ФКТ.

При застосуванні t-критерію з'ясувалося, що існує вірогідна різниця в кількості отриманих від'ємних результатів посівів у хворих з низьким та високим ступенями активності за морфологічною верифікацією:  $(58,3 \pm 14,2) \%$  проти  $(7,7 \pm 7,4) \%$  ( $p < 0,05$ ). Тобто, у хворих з морфологічно низьким ступенем активності специфічного запалення вірогідно частіше отримують від'ємний результат посіву мокротиння, ніж у хворих з морфологічно високим ступенем активності специфічного запалення.

Таким чином, при наявності наступного результату: морфологічно низький ступінь активності специфічного туберкульозного запалення та від'ємний результат посіву мокротиння (0) можна вірогідно діагностувати ФКТ у стадії загоєння (клінічна стадія: загоєння туберкульозу).

При аналізі мікробіологічного дослідження посівів мокротиння з отриманим результатом найінтенсивнішого росту колоній МБТ "4+" у зіставленні з різними рівнями морфологічно визначеного ступеня активності специфічного запалення за операційним матеріалом встановлено, що існує вірогідна різниця у кількості визначених випадків з максимальним ростом колоній та морфологічно низьким і високим ступенями активності туберкульозного процесу в операційному матеріалі - при морфологічно низькому ступені активності такі результати мікробіологічного дослідження зустрічаються вкрай рідко (8,3 %) і навпаки, при визначенні високого ступеня активності вони сягають 46,2 % (7 випадків з 15) за нашими даними.

При визначенні відмінностей між кількістю випадків з максимальною інтенсивністю росту МБТ "4+" в операційному матеріалі та кількістю випадків з морфологічно різними ступенями активності туберкульозного процесу також з'ясовано, що дійсно існує вірогідна кількісна різниця для низького та помірного ступенів активності у порівнянні з кількістю випадків високої активності специфічного запалення.

Таким чином, при наявності наступного результату: морфологічно високий ступінь активності специфічного туберкульозного запалення та результат посіву мокротиння та/або частини операційного матеріалу "4+" можна вірогідно діагностувати ФКТ у стадії прогресування (клінічна стадія: прогресування туберкульозу).

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

#### Приклад 1

Хворий К-о В.В., 40 років, історія хвороби №512-2007. Був прийнятий до клініки торакальної хірургії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з попереднім діагнозом - абсцес нижньої частки лівої легені. У ході лікування виконана нижньодольова лобектомія зліва. Після проведення гістологічного дослідження операційного матеріалу (фрагменту легені) згідно запропонованого способу, виявлені морфологічні ознаки, характер яких свідчив за наявність високого ступеня активності специфічного запального процесу. За результатами мікробіологічного дослідження (посів мокротиння та "вмісту абсцесу" у якості операційного матеріалу) щодо виділення МБТ отриманий результат: МБТ (+); посів матеріалу на середовища Фінна (Фі) і Льовенштайна-Єнсена (Лі) - 4+, тобто у цього хворого діагностували клінічну стадію прогресування туберкульозного процесу. В подальшому визначені морфологічний ступінь активності специфічного запалення та відповідна мікробіологічна інтенсивність росту колоній МБТ були підтверджені перебігом клінічної картини хвороби пацієнта і позитивним ефектом призначеної патогенетичної протитуберкульозної хіміотерапії. Заключний клінічний діагноз: ВДТБ (06.03.2007) нижньої частки лівої легені (фіброзно-кавернозний), МБТ (-), Дестр (-), М (-), К (+), Рез. (-), Пето (+), Кат. 1, Ког. 1 (2007).

#### Приклад 2

Хворий К-ко Е.А., 40 років, історія хвороби №140-2007. Був прийнятий до клініки торакальної хірургії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з попереднім діагнозом - ВДТБ (05.2006) обох легень (інфільтративний з розпадом), МБТ (+), Дестр (+), М (+), К (+), Рез. (0), Гісто (-), Кат. 1, Ког. 2 (2006). Приводом для госпіталізації слугували рецидивуючі епізоди кровохаркання. До госпіталізації хворий протягом 8 місяців проходив лікування в обласному протитуберкульозному диспансері без

суттєвого ефекту. У ході лікування виконана тилова резекція нижньої частки лівої легені. Після проведення гістологічного дослідження операційного матеріалу (фрагменту легені) згідно запропонованого способу, виявлені морфологічні ознаки, характер яких свідчив за наявність низького ступеня активності специфічного запального процесу. За результатами мікробіологічного дослідження (посів харкотиння та частини операційного матеріалу) щодо виділення МБТ отриманий результат: МБТ (-); посів матеріалу - Фі, Лі "0", тобто у хворого діагностована клінічна стадія загострення туберкульозного процесу. В подальшому визначені морфологічний ступінь активності специфічного запалення та відповідна мікробіологічна інтенсивність росту колоній МБТ були підтверджені перебігом клінічної картини хвороби пацієнта і позитивним ефектом призначеної патогенетичної протитуберкульозної хіміотерапії. Заключний клінічний діагноз: ВДТБ (05.2006) нижньої частки лівої легені (фіброзно-кавернозний), нижньої частки правої легені (інфільтративний), МБТ (-), Дестр (+), М (-), К (-), Рез. (-), Гісто (+), Кат. 2, Ког. 2 (2006).

Дослідження за способом, що пропонується, серед 46 прооперованих хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень з різними клінічними стадіями його перебігу та морфологічно визначеними ступенями активності проведено у 26 хворих, клінічна стадія активності специфічного запалення встановлена у 20 з них, що складає 76,92 % ефективності.

У порівнянні із прототипом спосіб, що пропонується, дозволяє:

при наявності відповідних лабораторних (морфологічних та мікробіологічних) досліджень вірогідно діагностувати прогресування або загострення специфічного процесу в клінічному відношенні при фіброзно-кавернозному туберкульозі у хворих з хірургічними втручаннями.

Саме комплексний аналіз результатів морфологічного та мікробіологічного досліджень одного й того самого хворого дозволяє вірогідно визначити клінічні стадії прогресування та загострення специфічного запального процесу. Останні, в свою чергу, дозволяють уточнити адекватне етіопатогенетичне лікування, яке може забезпечити кращі результати лікування, а також прогнозувати наслідки лікування таких хворих.

Спосіб, що заявляється, не складний у виконанні, не потребує додаткових коштів на реактиви, при цьому він може слугувати об'єктивним підґрунтям при визначенні або уточненні клінічних стадій перебігу ФКТ легень.

Спосіб є доцільним для впровадження у медичних закладах фтизіо-пульмонологічного профілю, де наявні хірургічні підрозділи (відділення), лабораторії з бактеріологічної діагностики туберкульозу або бактеріологічні відділи клініко-діагностичних лабораторій (КДЛ) і є патоморфологічні лабораторії або ж патологоанатомічні відділення.