

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до патологічної анатомії хвороб грудної порожнини, і може бути використана в клінічній практиці в галузі пульмонології та фтизіатрії для визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом.

Характерною рисою сучасної медицини є неухильне зростання абсолютної кількості випадків розвитку ексудативних плевритів на тлі епідемії туберкульозу в Україні - як основного прояву позалегенового туберкульозу, так і як ускладнення легеневого туберкульозу або ж у поєднанні з туберкульозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Відомо, що клінічні прояви початку ураження плевральних листків можуть бути різноманітними. Спостерігаються випадки як майже непомітного, схриглого початку специфічного запалення серозної оболонки грудної порожнини, так і гострий розвиток туберкульозного плевриту з клінічно неспецифічними ознаками гострого запального процесу неясної локалізації - високою температурою, слабкістю, ознаками інтоксикації, тощо. Тобто на момент звернення пацієнтів до медичного закладу попередня тривалість специфічного запального процесу може бути різною, оскільки, звичайно пацієнти з цією патологією звертаються на момент розвитку виразного синдрому плеврального випоту, при скупченні у плевральній порожнині значної кількості рідини. Ускладнює ситуацію і різна тривалість часто багатоступінчатого діагностичного процесу у таких хворих [див. Maskell N.A., Butland R.J.A. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults // Thorax. - 2003. - Vol. 58 (Suppl. II) - P. 8-17].

Ось чому на етапі морфологічної верифікації власне причини розвитку ексудативного плевриту, тобто при визначенні етіології патологічного процесу по біопсійному матеріалу плеври, в тканині останньої можуть спостерігатися різноманітні ознаки туберкульозного запалення, які характеризують різну тривалість цього патологічного процесу.

Можна зазначити, що морфологія специфічного туберкульозного запалення вивчена досить ретельно і, як відмічається у багатьох наукових працях, має ряд особливостей, зокрема, має велику залежність від співвідношення імунітету та алергії, характеризується значним поліморфізмом клініко-морфологічних проявів та схильністю до хронізації запального процесу [див. Струков А.І., Серов В.В. Патологічна анатомія: Підручник/ Пер. з рос. 4-го вид., стереотипне. - Х.: Факт, 2004. - 864с]. Лише у поодиноких публікаціях та патентних розробках є спроби розподілу специфічного туберкульозного запалення за його тривалістю чи фазами. Зокрема, Єрохін В.В. та Лесная А.А. [див. Єрохін В.В., Лесная А.А. Состояние соединительной ткани и процессов фибриллообразования при фиброзно-кавернозном туберкулёзе легких. - Архив патологии. - 1985. - Том XLVII, №4. - С.36-42] особливу увагу звертають на морфологічні прояви розвитку сполучної тканини при формуванні хронічного фіброзно-кавернозного туберкульозу легень, з урахуванням формування та розвитку грануляційної тканини ще в активну фазу запалення та по мірі загоєння туберкульозного запалення, з формуванням грубоволокнистої сполучної тканини, тобто фіброзу, який заміщає грануляційну тканину. "Плин та результат загоєння туберкульозного запалення в значній мірі обумовлені саме функціональним станом сполучної тканини" (цитата). Але це дослідження присвячено вивченню лише фіброзно-кавернозної форми туберкульозу легень, без чіткого розподілу морфологічних ознак згідно тривалості процесу, оскільки це не входило в завдання дослідження.

Відомий спосіб діагностики фази туберкульозного процесу [див. Ас. 1322113 СССР, МКИ5 G01N 1/28. Способ диагностики фазы туберкулезного процесса/ Земскова З.С., Дорожкова И.Р., Фирсова В.А. и др. (СССР) - №4015663/28-14; Заявлено 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 мікобактерій туберкульозу у лабораторних тварин, яких заражали культурою збудника, отриманого від хворого. Визначали наступні фази запалення - гостре прогресування, в'яле, затяжне прогресування, неповне загоєння та повне загоєння.

Але недоліками запропонованого способу являються:

метод базується на проведенні додаткового зараження лабораторних тварин, тобто він тривалий та громіздкий, потребує значних затрат - як матеріальних, так і часу;

метод потребує значної кількості різного біологічного матеріалу для дослідження;

метод визначає лише фазу активності перебігу патологічного процесу.

Додатково потрібно зазначити, що існують особливості морфологічних проявів туберкульозного запалення різних тканин і систем організму людини, зокрема, плевральних листків, в залежності від тривалості його розвитку, які не враховуються в цьому патенті.

Як прототип обраний спосіб визначення тривалості ексудативних плевритів туберкульозної етіології за патоморфологічними змінами у парієтальній плеврі на основі матеріалу інтраопераційних біопсій ураженої тканини плеври [див. Благодаров В.Н., Хайдарлы И.Н. Патоморфологические изменения париетальной плевры при экссудативном плеврите. - Врачебное дело. - 1991. - №10. - С.92-94].

Біопсійний матеріал, отриманий інтраопераційним шляхом, фіксували у розчині 10%-го формаліну, традиційним чином виконували проводку, заклали у парафінові блоки. Готували гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозином, за Ван Гізоном, фукселином за Хартон, та проводили імпрегнацію сріблом. Додатково проводили ШИК-реакцію, реакцію метакромазії, фарбування альціановим синім та по Браше. Проводили гістологічні та стереометричні дослідження отриманих препаратів. Автори встановили, що при тривалості хвороби 1-2 міс. на площині гістологічного зрізу визначається $62,05 \pm 10,06$ епітеліоїдноклітинних гранульом. Новоутворена фібрилярна мережа виразно фуксинофільна, еластичні волокна в гранульомах та навколо них не визначаються; у клітинах мала кількість рибонуклеопротейдів.

При тривалості хвороби 2-4 міс. кількість гранульом зростає ($87,22 \pm 13,16$), вони схильні до злиття, з наявністю великої кількості гігантських клітин, з'являється кільцеподібний фіброз, виразна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація. Подекуди в горбиках відмічається центральний казеозний некроз.

При тривалості хвороби 4,5-6 міс. поверхня плеври покрита тонким шаром казеозно-некротичних мас. Зрілі епітеліоїдноклітинні гранульоми утворюють конгломерати з осередками казеозного некрозу. Ближче до

костальної поверхні плеври розташовані гранульоми на стадії формування, з розрідженим розташуванням клітинних елементів та підвищеним вмістом в міжклітинній речовині кислих глікозаміногліканів.

Однак, такий спосіб має наступні недоліки:

недостатня точність дослідження, оскільки досить ретельно вивчені патоморфологічні зміни безпосередньо у специфічних гранульомах та практично не враховуються наявні у біопсійному матеріалі інші характерні при такому запаленні морфологічні прояви (ознаки);

спосіб базується на застосуванні цілої низки пофарбовувальних гістологічних препаратів (8 методик), тобто потребує додаткових матеріальних ресурсів та тривалого часу для їх проведення (до 6-7 робочих днів);

не уточнюються відомості про репрезентативність та об'єм біопсійного матеріалу.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом (на момент міні-інвазивної діагностичної процедури із забором біопсій плеври), в якому шляхом гістологічного дослідження препаратів біопсій, фарбованих гематоксилін-еозином, на основі комплексу розроблених морфологічних критеріїв, а саме - наявності лімфоїдноклітинних скупчень чи/та наявності переважно лімфоїдноклітинних гранульом; за ступенем виразності розвитку грануляційної тканини; за наявністю та виразністю розвитку сполучнотканинних капсул навколо гранульом; згідно виразності розростання та гістологічного підтипу (ніжноволокнистого, грубоволокнистого) власне сполучної тканини у біопсіях плеври та за характером і ступенем зрілості фібринових мас та нашарувань досягається підвищення точності та скорочення терміну визначення тривалості специфічного запального процесу - туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, в результаті чого з'являється можливість вибору більш адекватного етіопатогенетичного лікування та більш точного прогнозу наслідків захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, який включає гістологічне дослідження біопсій парієтальної плеври зі здійсненням стандартної фіксації матеріалу в 10%-му 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 збільшенні $\times 300$, згідно корисної моделі, вивчають біопсії, отримані при торакоскопії чи відеоторакоскопії, у кількості не менше ніж 4 шматочки, та величиною не менше 4-5мм у найбільшому місці, та при визначенні наступних ознак - наявності лімфоїдноклітинних скупчень у обсязі ++ - +++, з поодинокими лімфоїдноклітинними гранульомами, відсутності капсул або виявленні лише навколо поодиноких гранульом капсул із сполучної тканини, виразність ознаки +, при наявності розростань грануляційної тканини помірної виразності ++, наявності неоформлених мас фібринових нашарувань або молодій сітці з тонких фібринових волоконцець, виразність ознаки + та при відсутності розростань сполучної тканини або ж помірного ++ розростанні лише ніжноволокнистої, переважно з еластичних волокон, сполучної тканини, визначають гострий туберкульоз плеври, ускладнений ексудативним випотом; при наявності лімфоїдноклітинних скупчень виразності від + до +++, з поодинокими лімфоїдноклітинними гранульомами, спостереженні навколо гранульом капсул із сполучної тканини різної виразності від + до +++, наявності розростань грануляційної тканини, виразність ознаки ++ - +++, при спостереженні молодій ніжній сітці з тонких фібринових волоконцець, з осередками зрілого, структурованого фібрину, виразність ознаки: + - +++++ та при помірного ++ розростанні ніжноволокнистої сполучної тканини, але з невеликими осередками грубоволокнистих структур, визначають затяжний туберкульоз плеври, ускладнений ексудативним випотом; при визначенні наявності бідних лімфоїдноклітинних скупчень, виразність ознаки +, і відсутності лімфоїдноклітинних гранульом, при спостереженні навколо абсолютної більшості гранульом щільних капсул із грубоволокнистої сполучної тканини, виразність ознаки від ++ до +++++, наявності помірних або виразних розростань ++ - +++++ грануляційної тканини з осередками гіалінозу, при спостереженні зрілого, структурованого фібрину, виразність ознаки + - +++++, та при виразному +++++ розростанні грубоволокнистої сполучної тканини, або її помірній ++ представленості у поєднанні з характерними вогнищами її осередкового гіалінозу визначають хронічний туберкульоз плеври, ускладнений ексудативним випотом.

Нами емпірично встановлено (на матеріалі вивчення біопсій 61 випадку верифікованого туберкульозу плеври, які супроводжувалися розвитком ексудативного випоту), що при достатній кількості біопсійного матеріалу, який отримують методами діагностичної торакоскопії або відеоторакоскопії, а саме - при наявності не менше ніж 4 шматочків парієтальної плеври, візуально шматочки повинні мати розміри не менше 4-5мм у максимальному розмірі, діагностично вагомими гістологічними ознаками тривалості туберкульозу плеври є наступні:

1. наявність лімфоїдноклітинних скупчень чи/та наявність переважно лімфоїдноклітинних гранульом;
2. виразність розвитку грануляційної тканини;
3. наявність та виразність розвитку сполучнотканинних капсул навколо гранульом;
4. виразність розростання та гістологічний підтип (ніжноволокнистий, грубоволокнистий) власне сполучної тканини у біопсіях плеври;
5. характер та ступінь зрілості фібринових мас та нашарувань.

Ступінь прояву тієї чи іншої морфологічної ознаки оцінювали за загальноприйнятими в морфології якісно-кількісними оцінками: відсутність ознаки; + - слабка (мала) представленість ознаки; ++ - помірна виразність ознаки; +++ - значна виразність ознаки.

З'ясовано, що у випадку тривалості туберкульозу плеври від 1 неділі до 1,5міс, тобто для гострого туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, для біопсій плеври характерні наступні ознаки:

1. Наявність лімфоїдноклітинних скупчень у обсязі ++ - +++++, відсутні або є поодинокі лімфоїдноклітинні гранульоми;
2. Відсутність капсул із сполучної тканини навколо гранульом або їх мала виразність +;
3. Характерна помірна виразність розвитку молодій грануляційної тканини - ++;
4. Спостерігаються неоформлені маси фібринових нашарувань, або - молода ніжна сітка з тонких фібринових волоконцець виразності +;

5. Розростання сполучної тканини відсутні або ж наявне помірне ++ розростання лише ніжноволокнистої, переважно з еластичних волокон, сполучної тканини.

При тривалості туберкульозу плеври протягом 2,0-4,0 місяців, тобто, при затяжному туберкульозі плеври, ускладненому ексудативним випотом, у біопсіях плеври знаходять наступні типові ознаки:

1. Наявність лімфоїдноклітинних скупчень виразності від + до +++, є поодинокі лімфоїдноклітинні гранульоми;
2. Навколо гранульом спостерігаються капсули із сполучної тканини виразності від + до +++;
3. Характерна присутність помірного або виразного розростань грануляційної тканини, виразність ознаки ++ - +++;

4. Спостерігається молода ніжна сітка з тонких фібринових волоконців, з осередками зрілого, структурованого фібрину, виразність ознаки: + - +++;

5. Розростання сполучної тканини помірної виразності ++, переважно ніжноволокнистої сполучної тканини, але з невеликими осередками грубоволокнистих структур.

При тривалості туберкульозу плеври протягом 5,0 місяців та довше, тобто, при хронічному туберкульозі плеври, ускладненому ексудативним випотом, в біопсіях плеври спостерігають наступні типові ознаки:

1. Наявність бідних лімфоїдноклітинних скупчень виразності +, лімфоїдноклітинні гранульоми не визначаються;

2. Навколо абсолютної більшості гранульом спостерігаються щільні капсули із переважно грубоволокнистої сполучної тканини виразності від ++ до +++;

3. Характерний помірно-виразний розвиток зрілої грануляційної тканини - ++ - +++ з невеликими осередками гіалінозу;

4. Спостерігається переважно зрілий, структурований фібрин, виразність ознаки: + - +++; але (у 1/3 випадків) можна спостерігати і значні маси ніжно структурованого фібрину або ж осередки гіалінізованого фібрину;

5. Присутнє виразне розростання сполучної тканини в абсолютній більшості випадків +++, переважно грубоволокнистого типу з осередками гіалінозу, а при наявності і ніжноволокнистої тканини кількісно переважає грубоволокниста сполучна тканина.

Спосіб морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, здійснюють наступним чином.

Біопсійний матеріал плеври - достатню кількість матеріалу (не менше ніж 4 шматочки, та величиною не менше 4-5мм у найбільшому місці), отриманого при діагностичній торакоскопії чи відеоторакоскопії, фіксують у стандартному 10%-му розчині нейтрального формаліну, промивають та обезводнюють, закладають у парафінові блоки. Готують гістологічні зрізи, які депарафінують та проводять загальноприйнятим способом їх класичне фарбування гематоксилін-еозином [див. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. - М.: Медицина, 1971. - 272с. Раздел 4, стр.201.], закладають у бальзам та покривають покривним скельцем.

Отримані гістологічні препарати вивчають методом світлової мікроскопії на основному робочому збільшенні х 300 (х 200). Досліджують усі гістологічні зрізи біопсій плеври для виявлення вищезазначених діагностичних ознак.

При виявленні в препаратах одного з 3-х варіантів усіх вищеописаних гістологічних ознак визначають тривалість специфічного запального процесу - туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом. Навіть при чіткому виявленні лише будь-яких 4-х ознак з 5 основних можна вірогідно зробити висновок про тривалість туберкульозного запалення плеври.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1. Хвора Т-ко Р.І., 31 рік, історія хвороби №3155-2005. Поступила до клініки торакальної хірургії Інституту фтизіатрії і пульмонології з попереднім діагнозом - лівобічний плеврит неясного генезу. Після проведення гістологічного дослідження біопсій плеври, отриманих при торакоскопії, згідно запропонованого способу, виявлені ознаки, характер яких свідчив за хронічний туберкульоз плеври, ускладнений ексудативним випотом (див Фіг.1). В подальшому діагноз було підтверджено як детальним вивченням анамнезу хвороби пацієнтки, так і характером змін клітинного складу (цитологічні дослідження) при багаторазових пункціях плевральної рідини у часі.

Приклад 2. Хворий Г-ін, О.Ф., 56 років, історія хвороби №3119-2005. Поступив до клініки торакальної хірургії Інституту фтизіатрії і пульмонології з попереднім діагнозом - правобічний плеврит неясного генезу. Після проведення гістологічного дослідження біопсій плеври, отриманих при торакоскопії, згідно запропонованого способу, виявлені ознаки, характер яких свідчив за хронічний туберкульоз плеври, ускладнений ексудативним випотом (див Фіг.2). В подальшому діагноз було підтверджено як детальним вивченням анамнезу хвороби пацієнта, так і характером клітинного складу (цитологічні дослідження) при багаторазових пункціях плевральної рідини у часі.

Приклад 3. Хворий С-к І.П., 35 років, історія хвороби №2811-2005. Поступив до клініки торакальної хірургії Інституту фтизіатрії і пульмонології з попереднім діагнозом - правобічний плеврит неясного генезу. Після проведення гістологічного дослідження біопсій плеври, отриманих при торакоскопії, згідно запропонованого способу виявлені ознаки, характер яких свідчив за хронічний туберкульозний плеврит, ускладнений ексудативним випотом (див Фіг.3). В подальшому діагноз було підтверджено як детальним вивченням анамнезу хвороби пацієнта, так і характером клітинного складу (цитологічні дослідження) при багаторазових пункціях плевральної рідини у часі. Додаткова верифікація діагнозу - мікробіологічне виявлення M. Tuberculosis.

Усього заявленим способом був обстежений 61 хворий із попередньо встановленим синдромом плеврального випоту неясного походження. Згідно отриманих результатів, загальна діагностична ефективність запропонованого способу морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, сягає 95,0%.

З метою виявлення вірогідних зв'язків між змінами вищезазначених морфологічних ознак відповідно до тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, використали багатопільні таблиці часток

та пропорцій типу К х Л [див. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - 2-е изд., перераб. и доп. - К.: Морион, 2001. - 408с]. Склали для кожної з виділених морфологічних ознак залежність: присутність і виразність ознаки - морфологічний підтип (тривалість) туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, та з використанням критерію χ^2 розраховували вірогідність наявності зв'язку. Отримані показники вірогідних зв'язків представлені в таблиці.

Таблица

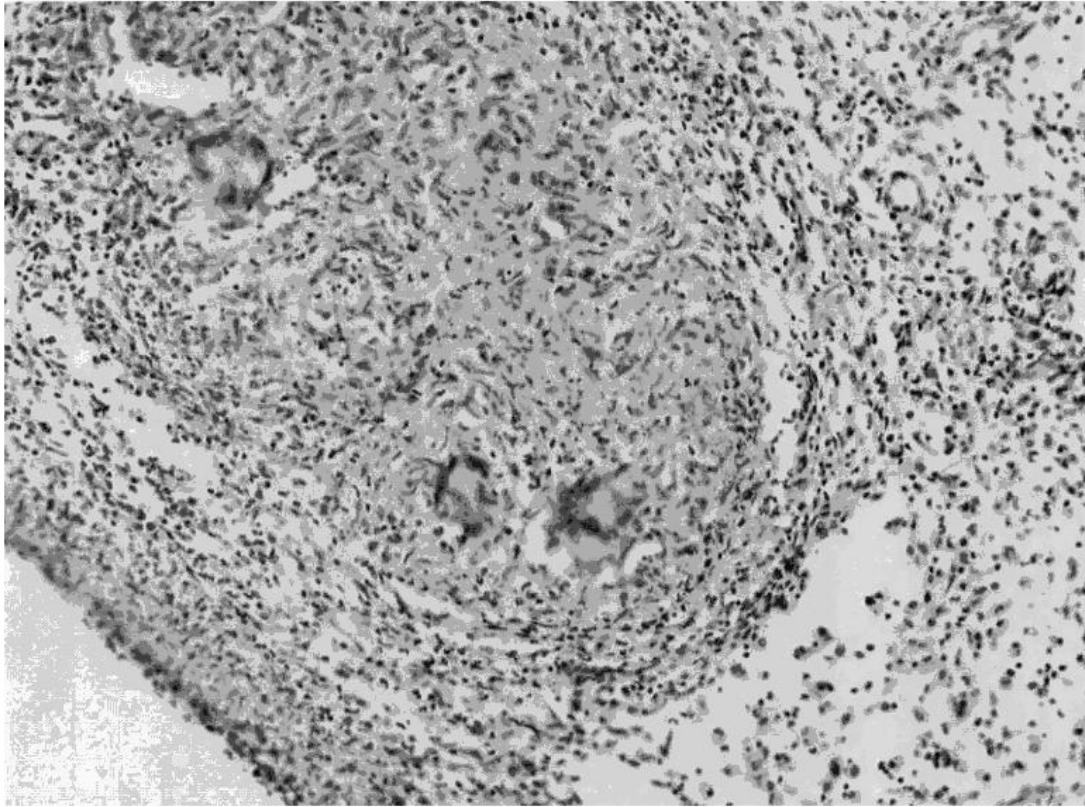
Зведені статистично вірогідні морфологічні ознаки для визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом

Морфологічна ознака	Розраховане значення χ^2	Критичне табличне значення χ^2	Ступінь вірогідності
Лімфоїдноклітинні скупчення	30,79869	22,45748	p<001
Сполучнотканинна капсула навколо гранульом	63,6786609	22,4574794	p<001
Фібринові нашарування різного ступеня зрілості	69,01221	18,46623	p<001
Грануляційна тканина	9,952463522	9,487728465	p<05
Власне сполучна тканина, ступінь її розвитку	61,1697	18,46623	p<001

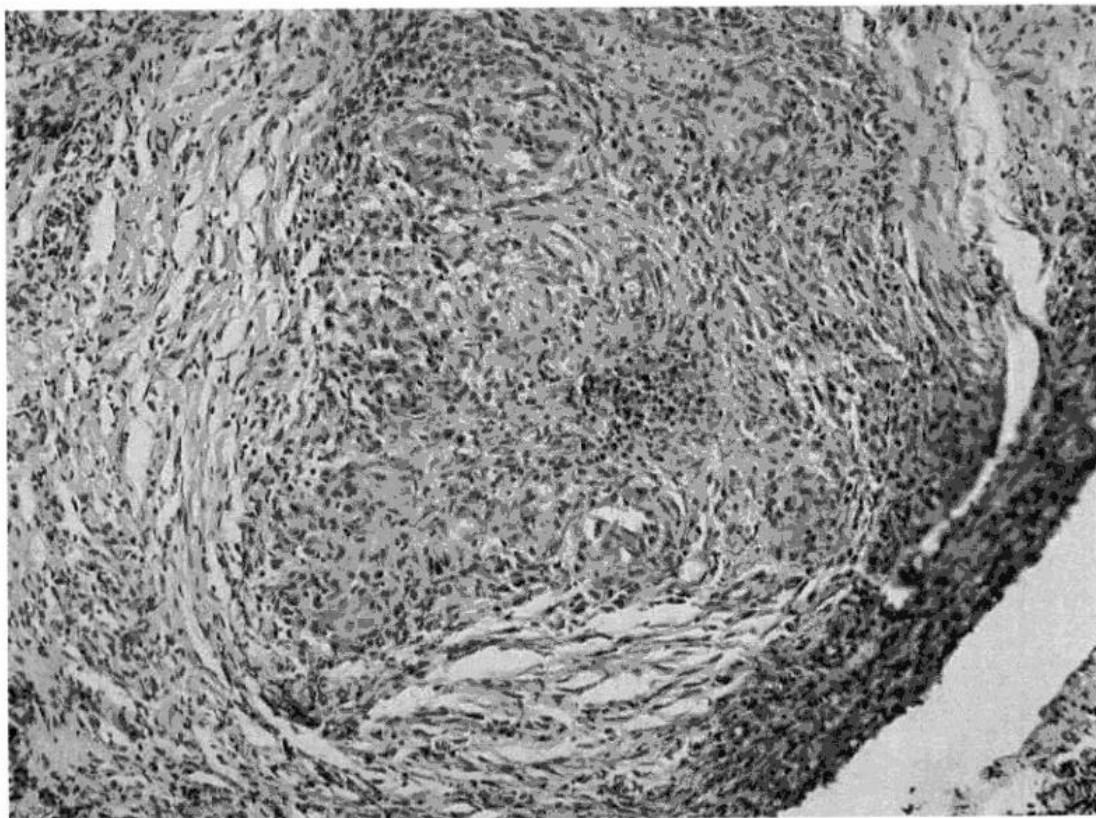
У порівнянні із прототипом запропонований спосіб морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, дозволяє використовувати лише одне рутинне загальноприйняте фарбування гістологічних зрізів гематоксилін-еозином, яке є обов'язковим при гістологічному дослідженні біопсії плеври. Окрім того, у порівнянні з прототипом, морфологічне визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом, дозволяє скоротити строки гістологічного дослідження - до 3-4-х робочих днів, а також зменшити кошторис для його проведення, оскільки спосіб не потребує додаткових коштів на різні реактиви. Обов'язковими умовами є наявність достатньої кількості біопсійного матеріалу та його репрезентативність. Усі ці фактори підвищують ефективність проведення морфологічної діагностики й дозволяють визначити тривалість специфічного туберкульозного патологічного процесу. Остання, в свою чергу, дозволяє уточнити адекватне етіопатогенетичне лікування, яке може забезпечити кращі результати лікування, а також точніше прогнозувати наслідки лікування таких плевритів.

Спосіб, що заявляється, не складний у виконанні, не потребує значних коштів на реактиви, при цьому він досить специфічний та інформативний у визначенні тривалості розвитку туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним випотом.

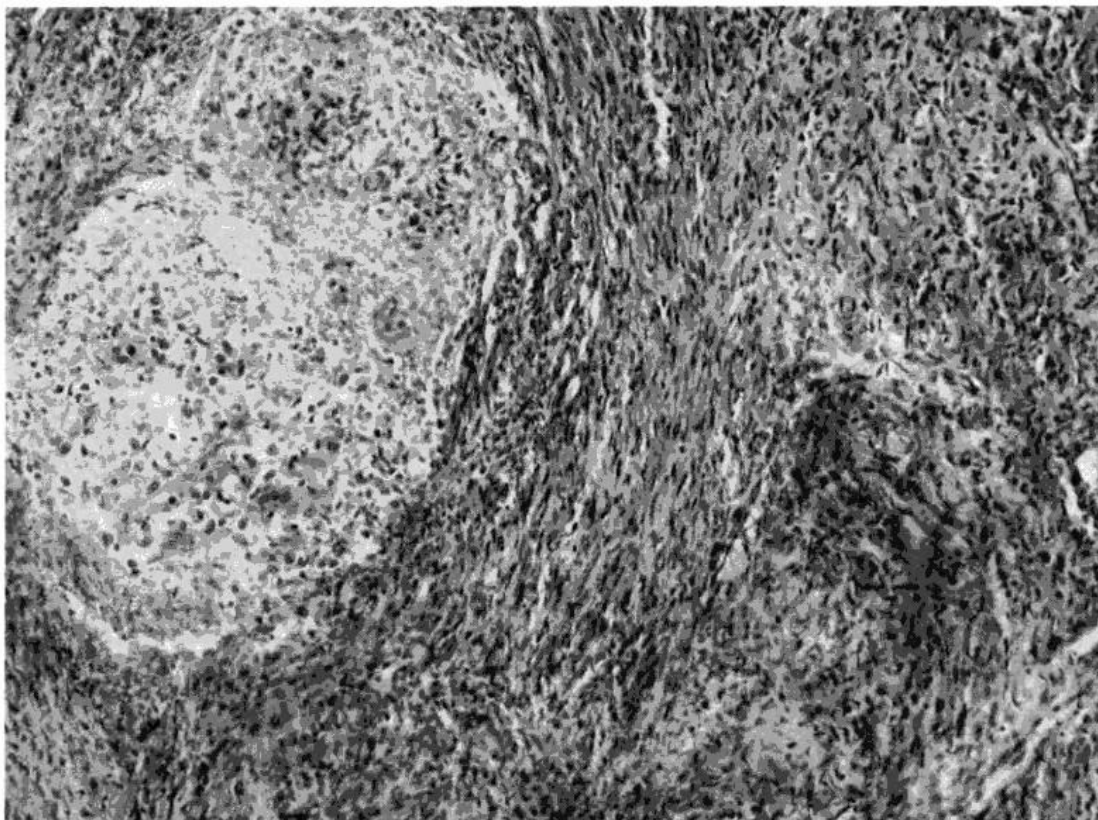
Спосіб є доцільним для впровадження у медичних закладах фтизіо-пульмонологічного профілю, де наявні хірургічні підрозділи (відділення) і патоморфологічні лабораторії або ж патологоанатомічні підрозділи.



Фіг. 1. Хв-а Т-ко. Гострий туберкульоз плеври. Гематоксилін-еозін, х 400



Фіг. 2. Хв-й Г-ін. Затяжний туберкульоз плеври. Гематоксилін-еозин, х 400



Фіг. 3. Хв-й С-к. Хронічний туберкульоз плеври. Гематоксилін-еозин, х 400