

**Є. І. Суслов, Т. П. Підгаєвська, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба,  
І. В. Ліскіна, І. Ю. Підгаєвський, А. В. Нікітін**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

*Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського*

Епідемічна ситуація з туберкульозу на Україні в теперішній час погіршується. У зв'язку з цим удосконалення патоморфологічної діагностики туберкульозу є найактуальнішою проблемою. Труднощі при морфологічній діагностиці туберкульозу пов'язані із визначенням специфіки самих гранулом та стадії активності хронічного запального процесу. Патоморфоз туберкульозу часто призводить до того, що у ряді випадків бувають відсутні специфічні туберкульозні гранульоми, при цьому може мати місце лише лімфоїдноклітинна інфільтрація, некроз або некробіоз тканин. Такі структурні зміни часто спостерігаються при неактивних формах туберкульозу легень та інших паренхіматозних органів. Гістологічні зміни в уражених туберкульозом тканинах можуть бути дуже подібними до аналогічних при саркоїдозі, фелінозі, мікотичних та інших грануломатозних захворюваннях.

Для уточнення діагнозу хворим пропонується застосовувати імуноморфологічні методи, використовуючи при цьому декілька варіантів антигенів мікобактерій туберкульозу. Але, при СНІДі та деяких інших захворюваннях у дітей можуть мати місце імунодепресивні стани, при яких туберкульозний імунологічний тест не спрацьовує [5].

Широко розповсюджений спосіб патоморфологічної діагностики туберкульозу звичайно ґрунтується на визначенні специфічних туберкульозних гранулом із центральним казеозним некрозом. Але на практиці, на жаль, цей спосіб морфологічної діагностики туберкульозу має ряд недоліків, внаслідок чого діагностичні гранульоми можна охарактеризувати лише "умовно специфічними", тому що вони не завжди притаманні активному туберкульозному процесу [1, 2]. Були спроби вирішити цю проблему в морфологічній діагностиці шляхом визначення індексу апоптозу клітин паренхіми легень та епітелію бронхів. Але чіткої залежності між проявом активності специфічного процесу (туберкульозу) і апоптозу не визначено [5]. Поряд із цим, є морфологічний спосіб діагностики туберкульозу, який ґрунтується на морфометричній оцінці ядерних протрузій клітин бронхіального епітелію при біопсії бронхів [4]. Останнім способом проводять диференційну діагностику між туберкульозом і злоякісними пухлинами. Однак і даний спосіб має низьку вірогідність при диференційній діагностиці туберкульозу. Основні недоліки цього способу верифікації туберкульозу пов'язані з нечіткістю граничних показників параметрів відсоткового співвідношення вмісту ядерних протрузій при вищевказаних патологічних станах.

Складні випадки диференційної діагностики туберкульозу здебільш вирішувалися в напрямку імунологічного та генетичного аналізу крові [5, 6, 7, 8, 9].

#### **Матеріал і методи дослідження**

Дослідження проведено на архівному матеріалі тканин легень і лімфатичних вузлів 42 хворих на туберкульоз,

з якого були виготовлені гістологічні препарати і оформлені протоколи патоморфологічного аналізу. Контролем були незмінні патологічним процесом ділянки тканин легень та лімфатичних вузлів. Критерієм включення об'єктів вивчення у досліді була наявність чітко верифікованих морфологічних ознак туберкульозу при фарбуванні відомим способом, а саме гематоксилін-еозином. До чітко верифікованих ознак туберкульозу була віднесена наявність епітеліюдно- та лімфоїдно-епітеліюдних гранулом з багатоядерними гігантськими клітинами, макрофагами та ділянками казеозного некрозу. Визначали загальну гістоархітектоніку перифокальних морфологічних тканинних змін.

Гістологічні зрізи тканин депарафінували розчином ксилолу шляхом занурення препаратів у ксилол на 5 хв. Зрізи зневоджували 96 °С етанолом, промивали дистильованою водою з наступним забарвленням квасцовим (желатним) гематоксиліном на протязі 3–5 хв. Далі зрізи знову промивали дистильованою водою, обробляли 1,0 % розчином солянокислого спирту та залишали в дистильованій воді до посиніння ядерного матеріалу клітин. Наступним етапом було забарвлення зрізів в 1,0 % розчині еозину протягом 1 хв. Далі зрізи промивали дистильованою водою, обробляли їх етанолом, видаляли залишки води фільтрувальним папером та занурювали у бальзам під покривне скельце [10].

#### **Результати дослідження**

Гістологічно були досліджені тканини легень та лімфатичних вузлів 42 хворих на туберкульоз. Поряд із цим, з метою порівняння вищезазначених результатів дослідження і підтвердження специфічності туберкульозного захворювання пацієнтів, в роботі використані дані стосовно і мікробіологічного аналізу тканин і харкотиння, вилучені з історій хвороб. Для дослідження були взяті тканини легень хворих на фіброзно-кавернозний та інфільтративний туберкульоз, а також тканини з туберкульозом та лімфатичних вузлів хворих на туберкульозний лімфаденіт. При дослідженні морфологічних ознак туберкульозу, туберкульозні гранульоми враховувалися як головна ознака [1]. Крім того, як додаткові морфологічні ознаки активності цієї хвороби розглядалися такі, як наявність центрального казеозного некрозу, багатоядерних макрофагів (гігантські клітини Пирогова — Ланганса) та кальцинатів.

Гістологічне дослідження тканин легень хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз показало, що при фарбуванні гістологічних препаратів гематоксилін-еозином в тканинах легень визначалося багато лімфоїдно-епітеліюдних гранулом, в середньому, до 3–5 у полі зору. Однак, у двох хворих із сімнадцяти на фіброзно-кавернозний туберкульоз (11,76 %) специфічні туберкульозні гранульоми не були виявлені (табл. 1). При цьому, за клінічними даними, в обох хворих фіброзно-кавернозний туберкульоз був у активній стадії.

Кальцинати були визначені у чотирнадцяти випадках із сімнадцяти (82,35 %) (табл. 1).

Таблиця 1

**Морфологічні зміни тканин легень у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз (n=17)**

Морфологічні ознаки туберкульозу	Кількість виявлених	Кількість не виявлених	% не виявлених
Туберкульозні гранульоми	15	2	11,76
Гігантські багатоядерні макрофаги типу Пирогова-Ланганса	13	4	23,53
Казеозний некроз	14	3	17,6
Кальцинати	3	14	82,35

Таблиця 2

**Морфологічні зміни тканин легень у хворих із туберкульозами (n=12)**

Морфологічні ознаки туберкульозу	Кількість виявлених	Кількість не виявлених	% не виявлених
Туберкульозні гранульоми	4	8	66,67 %
Гігантські багатоядерні макрофаги типу Пирогова-Ланганса	—	—	—
Казеозний некроз	1	—	—
Кальцинати	4	8	66,67

Таким чином, у 11,76 % спостережень хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз туберкульозні гранульоми, як діагностична ознака, не були виявлені (таблиця 1), що свідчить про патоморфоз туберкульозу.

При мікробіологічному дослідженні вмісту каверни були визначені мікобактерії туберкульозу.

Поряд із цим у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз у гістологічних препаратах тканин легень, знаходилися фрагменти структури туберкульозної каверни, яка складалася з капсули, що мала три шари. Перший — сполучно-тканинний, другий містив специфічні туберкульозні грануляції, третій — некротичний, містив казеозний некроз. Поблизу капсули каверни розташовані гігантські багатоядерні макрофаги по типу Пирогова — Ланганса, ядра яких, у вигляді підкови, звичайно розташовані по периферії цитоплазми. Ядра епітеліоїдних, лімфоїдних клітин та гігантських макрофагів гомогенно фарбувалися гематоксином. В чотирьох спостереженнях із сімнадцяти типові багатоядерні макрофаги типу Пирогова-Ланганса не виявлялися, що складало 23,53 % відносно всіх спостережень. В середині порожнини каверни у більшості спостережень визначався типовий казеозний некроз, в якому не було залишків ядер клітин, однак у трьох хворих із сімнадцяти на фіброзно-кавернозний туберкульоз типовий казеозний некроз був відсутній, що складало 17,64 % від усіх спостережень хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Визначався лише некробіоз тканин. При мікробіологічному дослідженні цих тканин були визначені мікобактерії туберкульозу. Крім того, по периферії каверни у великій кількості визначалися лімфоцити, макрофаги, а також плазматичні клітини. Фіброзно-кавернозний туберкульоз часто супроводжується циротичними змінами, часто з антракозом та мікотичною ди-

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика морфологічних ознак активності туберкульозу і даних мікробіологічних досліджень \***

№ протоколу	Іст. хв.	Форма туберкульозу	Морфологічні ознаки туберкульозу	Мікробіологічні (БК) дані
1	1758	ФКТ	+	+
2	2174	ФКТ	+	—
4	3117	ФКТ	+	—
5	368	Туберкульоза	+	+
6	387	Туберкульоза	+	—
7	2540	Туберкульоза	+	—
10	751	Туберкульоза	+	—
11	306	Туберкульоза	+	—
12	896	ІТ	+	+
13	587	ФКТ	+	+
14	1223	Туберкульоза	+	—
15	1897	Туберкульоза	+	+
16	2774	ФКТ	+	+
17	1827	Туберкульоза	+	+
18	2856	Туберкульоза	+	+
19	956	ФКТ	+	+
20	2271	ФКТ	+	+
22	1115	Туберкульоза	+	—
23	1080	Туберкульоза	+	—
24	424	ФКТ	+	+
26	2120	ФКТ	+	+
27	707	ФКТ	+	+
29	891	ФКТ	+	+
32	1513	ФКТ	+	+
33	1546	ФКТ	+	+
35	682	ФКТ	+	—
36	1586	ФКТ	+	—
38	1660	ФКТ	+	+
39	1726	Туберкульоза	+	—
40	1735	ФКТ	+	+
41	1825	ФКТ	+	+
42	2218	ФКТ	+	+

Примітка: \* — аналіз патоморфологічних змін у тканинах легень лише у хворих із мікробіологічним підтвердженням результатів досліджень; ФКТ — фіброзно-кавернозний туберкульоз легень; ІТ — інфільтративний туберкульоз легень.

семінацією у стромі. Поблизу каверни розташовувалися склеротичні судини.

При оглядовій мікроскопії гістологічних препаратів, пофарбованих гематоксилін-еозином, у хворих на інфільтративний туберкульоз визначалися ділянки лімфоїдно-клітинної інфільтрації тканин легень, які були розташовані по периферії вогнища центрального казеозного некрозу. Спостерігалось формування сполучнотканинних тяжів, серед яких були зустрічалися судини зі склерозованими стінками. Поряд з цим, в деяких випадках мало місце

формування каверн, які були відокремлені від паренхіми сполучнотканинною капсулою. Такі морфологічні зміни притаманні переходу інфільтративного туберкульозу в фіброзно-кавернозний. У стінках каверн виявлялася лімфоїдно-клітинна інфільтрація з пупуляцією гігантських багатоядерних макрофагів — клітин Пирогова-Ланганса, які становили морфологічний субстрат епітеліоїдно-лімфоїдних туберкульозних гранульом із типовим вогнищем центрального казеозного некрозу.

У 12 випадках основним діагнозом були туберкульозми. При гістологічному аналізі тканин легень пацієнтів із туберкульозами визначалися полікішеневі утвори, в центрі яких знаходилися типові казеозні маси. Звичайно туберкульозми були з чіткими межами капсули, що містила зрілу, щільну волокнисту сполучну тканину. В перифокальній зоні спостерігалася запальноклітинна, здебільше лімфоцитарноклітинна інфільтрація, з нейтрофільною та макрофагальною реакціями. У восьми випадках із дванадцяти спостерігалася туберкульозна гранульома, у чотирьох — відсутня (66,67 %). Також зустрічалися поодинокі плазмодити, в тому числі, епітеліоїдні клітини і багатоядерні макрофаги. Не спостерігалися також епітеліоїдно-клітинні гранульози з типовими гігантськими клітинами Пирогова — Ланганса. Кальцинати були визначені лише у чотирьох випадках із дванадцяти, що складало 33,33 %, в інших випадках (у 66,67 %) вони були відсутні (табл. 2).

При мікробіологічному дослідженні тканин туберкульозом у хворих мікобактерії туберкульозу у більшості з них не були визначені (БК-), але у двох хворих мікробіологічний аналіз на мікобактерії туберкульозу був позитивний (БК+) (табл. 3).

Гістологічні дослідження тканин хворих при туберкульозному лімфаденіті, які були пофарбовані гематоксилін-еозинном, показали, що лімфовузли були чітко відокремлені сполучною тканиною. Трабекули лімфовузлів майже не визначалися, в кірковій речовині лімфовузлів спостерігалися в достатній кількості лімфоїдні фолікули. В центрі лімфовузлів визначалася мозкова речовина, яка була створена мозковими тяжками та проміжними мозковими синусами. В тяжках містилися лімфоїдні клітини. По периферії, в кірковій речовині вузлів, спостерігалася велика кількість туберкульозних гранульом, які склалися з епітеліоїдних та лімфоїдних клітин. Туберкульозні гранульози мали переважно округлу форму і були оточені незначними шарами волокнистої сполучної тканини. Деякі з них мали зливний характер. Явищ казеозного некрозу не спостерігалося, але визначалися ділянки некробіозу. В окремих гранульозах визначалися гігантські клітини Пирогова — Ланганса, які мали вигляд підкови з ядрами, розташованими по периферії цитоплазми. Кальцинати були відсутні.

Таким чином, основні морфологічні ознаки туберкульозного запалення — туберкульозні гранульози були відсутні у хворих на туберкульоз у 66,67 % спостережень. Додаткові морфологічні ознаки на туберкульоз — гігантські клітини Пирогова — Ланганса, казеозний некроз та кальцинати були відсутні. При туберкульозах кальцинати не визначалися в 66,67 % спостережень. Лише повний комплекс морфологічних ознак туберкульозу дозволяє вірогідно встановити діагноз цієї патології.

## Висновки

1. Проведеним дослідженням доведено, що вірогідна морфологічна діагностика туберкульозу традиційними методами можлива при повному наборі всіх головних і додаткових ознак цієї патології, а саме — при наявності туберкульозних гранульом, гігантських макрофагів типу Пирогова-Ланганса, казеозного некрозу та кальцинатів.

2. Встановлено, що в дійсності морфологічні ознаки туберкульозу далеко не завжди зустрічалися всі разом: головна ознака туберкульозного запалення — наявність туберкульозної гранульози була відсутня в межах від 11,76 % до 66,67 % спостережень, додаткові морфологічні ознаки цієї патології при наявності туберкульозу — гігантські макрофаги Пирогова-Ланганса, казеозний некроз, кальцинати не спостерігалися від 17,6 % до 82,35 % хворих.

3. Визначено, що результати морфологічної діагностики туберкульозу співпадають із даними мікробіологічного дослідження в 47,0 % спостережень.

4. Відсутність головної морфологічної ознаки туберкульозного запалення — туберкульозної гранульози — не завжди була пов'язана з відсутністю туберкульозу, оскільки у 35,7 % випадків туберкульозні гранульози не визначалися, а мікробіологічно ця патологія була підтверджена, що свідчить про патоморфоз туберкульозу.

5. Особливістю проявів туберкульозного запалення в лімфоузлах була відсутність у деяких випадках чітко визначеного казеозного некрозу та кальцинатів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний легких* / С. Е. Борисов, И. П. Соловьёва, Е. А. Купавцева, Е. В. Гончарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 11. — С. 42-55.
2. Пат. № 2111489 RU, МПК7 G01N33/49 / Запорожский Государственный Университет. (UA). — 3. № 4935653/14. Заявлено 12.05.91; Опубл. 20.05.98. Способ выявления неактивных форм туберкулеза.
3. Пат. № 2098822 МПК7 G01N 35/50, C12N 15/00 / Центральный НИИ туберкулеза РАМН (RU) 92/14. Заявлено 12.05.97; Опубл. 10.12.98. Способ диагностики туберкулеза.
4. Пат. № 2272290 RU, МПК7 G01N33/48, Евтушенко Г. В. (RU). — 3. № 2004113078/14; Заявлено 28.04.2004; Опубл. 20.03.2006. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза и злокачественных опухолей.
5. *Интенсивность апоптоза иммунокомпетентных клеток у больных туберкулезом легких* / Е. Ф. Чернушенко, О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан и др. // Лабораторная диагностика. — 2005. — №3. — С. 11-15.
6. *Effect of tuberculin skin testing on a Mycobacterium tuberculosis — specific IFN assay* / M. S. Eliane, C. P. Leyten, W. J. Ailko et al. // ERJ Express. — 2007. — № 10. — P. 112-116.
7. *125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic?* / G. B. Migliori, R. Loddenkemper, F. Blasi, M.C. Raviglione // EUR Respir. J. — 2007. — № 29. — P. 423-427.
8. *Humoral immune response against 38 — kDa and 16 — kDa mycobacterial antigens in tuberculosis* / G. Senol, O.F. Erer, Y.A. Yalcin, et al. // Eur. Resp. J. — 2007. — № 29. — P. 143-148.
9. *Palomino J. C. Non conventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field* // Eur. Resp. J. — 2005. — № 26. — P. 339-350.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ  
ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

*Є. І. Суслов, Т. П. Підгаєвська,  
С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба, І. В. Лускіна,  
І. Ю. Підгаєвський, А. В. Нікітін*

*Резюме*

Досліджені тканини легень та лімфатичних вузлів 42 хворих на туберкульоз з ознаками активності специфічного процесу у вигляді туберкульозної гранульоми з центральним казеозним некрозом, в тому числі з додатковими морфологічними змінами в тканинах — кальцинатами. Встановлено, що в результаті патоморфозу типові специфічні морфологічні ознаки активних форм туберкульозу в тканинах легень та лімфовузлів не завжди зустрічаються усі разом. Так, класичний туберкульозний горбик був відсутній у 17,6 %—66,67 % випадків, а казеозний некроз та кальцинати — в межах від 17,6 % до 82,35 % випадків. Доведено, що результати патоморфологічних змін у легенях при туберкульозі співпадають із позитивною мікробіологічною діагностикою в 47,0 % випадків.

**EFFICIENCY OF PATHOMORPHOLOGIC  
DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS**

*Ye. I. Suslov, T. P. Podgayevskaya,  
S. D. Kuzovkova, L. M. Zagaba, I. V. Liskina,  
I. Y. Podgayevsky, A. V. Nikitin*

*Summary*

The lung tissues and lymph nodes of 42 patients with signs of activity of tuberculosis (tubercular granuloma with central caseous necrosis, including the typical morphological lesions — calcified nodules) were studied. It was established, that in result of pathomorphosis the basic morphological features of active forms of tuberculosis, were not always found all together. Thus, classical tubercular granuloma was not present in 17,6—66,67 % of cases, whereas caseous necrosis and calcified nodules — in 17,6—82,35 % of cases. It was proved that the positive pathomorphological findings coincided with positive cultures only in 47,0 % of all tuberculosis cases.