

Получена: 04 Апреля 2024 / Принята: 27 Октября 2024 / Опубликовано online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.009

UDC 616-002.7:616.24:616-002.582-07



САРКОИДОЗ ЖӘНЕ ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗІ КЕЗІНДЕГІ ГРАНУЛЕМАТОЗДЫ ҚАБЫНУДЫ КЛИНИКА-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОМЕТРИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

Райхан Ж. Ныгызбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

Мария А. Светкина¹, <https://orcid.org/0009-0003-3655-1269>

Лейла М. Стабаева^{1*}, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

Майда М. Тусупбекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

Гульназира Н. Иманбаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

Сабина С. Абиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>

¹ «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Морфология кафедрасы,
Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Өзектілігі. Өкпе саркоидозы мен туберкулезі тіндерде жасушалық инфильтрат — гранулема пайда болуымен сипатталатын, этиологиясы әр түрлі 70 тен аса ауруларды біріктіретін гранулематозды аурулардың гетерогенді тобына жатады. Гранулематозды қабынуды клиника-морфологиялық ерекшеліктеріне байланысты спецификалық және бейспецификалық деп бөледі. Бір нозологиялық түрдің аясында, мысалы саркоидоз кезінде, клиникалық симптомдардың айқындылығы, үрдістің жайылуы, зертханалық, онымен бірге иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеруі әртүрлі болуы мүмкін, бұл олардың гетерогенділігін растайды. Қазіргі уақытта саркоидоздың әртүрлі клиникалық ағымының түрлері мен кезеңдеріне сай келетін морфологиялық белгілер әлі күнге дейін бекітілмеген.

Зерттеудің мақсаты: Саркоидоз бен туберкулез кезіндегі өкпедегі гранулематозды қабынулық үдеріске салыстырмалы клиника - морфометриялық бағалауды игеру.

Материалдар мен әдістері: 2019-2024жж. аралығында верификация критерийлерін анықтау мақсатында осы аурулар кезінде өкпе тінінің клиникалық-морфологиялық және морфометриялық көрінісін зерттеу үшін "Leica DM 1000" кешенді компьютерлендірілген аппаратын қолдана отырып, саркоидоз (27) және өкпе туберкулезінің шашыранды түрі (62) бар науқастардың 89 мұрағаттық материалдарына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Мұрағаттық материалды зерттеу кезінде клиникалық-морфологиялық (саркоидоз кезінде - бронх-тамыр шоғыры бойымен гранулемалардың пайда болуы, васкулиттердің болуы, кальцифицирленген пластинкалы Шауман денешіктерінің болуы және т.б.) анықталды., туберкулез кезінде - казеозды некроз және гранулема құрылымының аймақтылығы), морфометриялық (саркоидоз кезінде-плазмалық жасушалар, лимфоциттер санының көбеюі, гранулоциттер мен эпителиоидты жасушалар саны азаяды, строманың құрылымдық элементтерінің саны және интерстициальды тіндердің жойылуы артады, қан тамырларының саны артады, туберкулез кезінде - санының артуы гранулоциттер және эпителиоидты жасушалар, сәйкесінше алып көп ядролы жасушалар, казеозды некроздың болуы) олардың болуы осы ауруларды сенімді түрде ажыратуға мүмкіндік береді.

Қорытынды: Патоморфологиялық қорытындыны негіздей отырып, клиникалық диагнозды морфологиялық верификациялау, анықталған клиникалық-зертханалық деректерді, аспаптық зерттеу әдістерінің нәтижелерін ескере отырып, науқастарды тиімді емдеу.

Түйінді сөздер: саркоидоз, туберкулез, гранулема, морфометрия, морфология.

Abstract

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF GRANULOMATOUS INFLAMMATION IN SARCOIDOSIS AND PULMONARY TUBERCULOSIS

Raikhan Zh. Nygyzbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

Maria A. Svetkina¹, <https://orcid.org/0009-0003-3655-1269>

Leila M. Stabayeva^{1*}, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

Maida M. Tussupbekova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

Gulnazira N. Imanbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

Sabina S. Abieva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>

¹ «Karaganda Medical University» NCJSC, Department of Pathology,
Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Sarcoidosis and pulmonary tuberculosis are part of a heterogeneous group of granulomatous diseases, which unites over 70 diseases of various etiologies, characterized by the appearance of a cellular infiltrate in tissues – granulomas. Within the framework of one nosological form, for example, in sarcoidosis, the severity of clinical symptoms, the prevalence of the process, changes in laboratory, including immunological, indicators can be very diverse, which indicates their heterogeneity. The characteristic morphological signs corresponding to the initial stages of both sarcoidosis and pulmonary tuberculosis have not yet been established.

Aim – determination of criteria for granulomatous inflammation in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis for clinical, morphological and morphometric assessment of these pathologies.

Materials and methods: In 2019-2024, a retrospective analysis of 89 archival materials of patients with diagnosed sarcoidosis (27) and disseminated pulmonary tuberculosis (62) was carried out using a comprehensive computerized device "Leica DM 1000" to study the clinical, morphological and morphometric picture of lung tissue in these diseases in order to identify verification criteria.

Results: The study of archival material revealed clinical and morphological (in sarcoidosis - the formation of granulomas along the bronchovascular bundle, the presence of vasculitis, the presence of calcified Schauman bodies, etc., in tuberculosis - caseous necrosis and zoning of the granuloma structure), morphometric (in sarcoidosis - an increase in the number of plasma cells, lymphocytes, the number of granulocytes and epithelioid cells decrease, the number of structural elements of the stroma and destruction of interstitial tissue increases, the number of vessels increases, in tuberculosis - an increase in the number of granulocytes and epithelioid cells, respectively, giant multinucleated cells, the presence of caseous necrosis), the presence of which makes it possible to reliably differentiate these diseases.

Conclusion: Morphological verification of the clinical diagnosis with the substantiation of the pathomorphological conclusion, which will allow determining the appropriate tactics of examination, administration and treatment of the patient, taking into account the revealed clinical and laboratory data, the results of instrumental research methods.

Keywords: *sarcoidosis, tuberculosis, granuloma, morphometry, morphology.*

Резюме

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ И ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Райхан Ж. Ныгызбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6264-1872>

Мария А. Светкина¹, <https://orcid.org/0009-0003-3655-1269>

Лейла М. Стабаева^{1*}, <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

Майда М. Тусупбекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>

Гульназира Н. Иманбаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9091-4601>

Сабина С. Абиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7811-5367>

¹ НАО «Карагандинский медицинский университет», Кафедра Морфологии, г. Караганда, Республика Казахстан.

Актуальность: Саркоидоз и туберкулез легких входят в гетерогенную группу гранулематозных болезней, объединяющая свыше 70 заболеваний различных по этиологии, характеризующиеся появлением в тканях клеточного инфильтрата – гранулем. В рамках одной нозологической формы, например, при саркоидозе, выраженность клинической симптоматики, распространенность процесса, изменения лабораторных, в том числе иммунологических, показателей могут быть весьма разнообразными, что свидетельствует об их гетерогенности. До сих пор не установлены характерные морфологические признаки, соответствующие начальным стадиям как саркоидоза, так и туберкулеза легких.

Цель исследования – определение критериев гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких для клинико-морфологической и морфометрической оценки данных патологий.

Материалы и методы: 2019-2024гг. проведен ретроспективный анализ 89 архивных материалов больных с диагностированным саркоидозом (27) и диссеминированной формой туберкулеза легких (62) с применением комплексного компьютеризированного аппарата «Leica DM 1000» для изучения клинико-морфологической и морфометрической картины ткани легкого при данных заболеваниях с целью выявления критериев верификации.

Результаты: При исследовании архивного материала были выявлены клинико-морфологические (при саркоидозе - формирование гранулем по ходу бронхо-сосудистого пучка, наличие васкулитов, наличие кальцифицированных телец Шаумана, и т.д., при туберкулезе - казеозный некроз и зональность строения гранулемы), к морфометрическим (при саркоидозе - увеличение количество плазматических клеток, лимфоцитов, число гранулоцитов и эпителиоидных клеток снижается, увеличивается количество структурных элементов стромы и деструкции интерстициальной ткани, увеличивается количество число сосудов, при туберкулезе - увеличение числа гранулоциты и эпителиоидные клетки, соответственно гигантские многоядерные клетки, наличие казеозного некроза) наличие которых позволяет достоверно дифференцировать данные заболевания.

Заключение: Морфологическая верификация клинического диагноза с обоснованием патоморфологического заключения, что позволит определить адекватную тактику обследования, введения и лечения пациента с учетом, выявленных клинико-лабораторных данных, результатов инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, гранулема, морфометрия, морфология.

Дәйексөз үшін/ For citation/ Для цитирования:

Нығызбаева Р.Ж., Светкина М.А., Стабаева Л.М., Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С. Саркоидоз және өкпе туберкулезі кезіндегі гранулематозды қабынуды клиника-морфологиялық және морфометриялық бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 72-80. doi 10.34689/SH.2024.26.6.009

Nygyzbayeva R.Zh., Svetkina M.A., Stabayeva L.M., Tussupbekova M.M., Imanbayeva G.N., Abieva S.S., Abramova G.D. Clinical, morphological and morphometric assessment of granulomatous inflammation in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 72-80. doi 10.34689/SH.2024.26.6.009

Нығызбаева Р.Ж., Светкина М.А., Стабаева Л.М., Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С. Клинико-морфологическая и морфометрическая оценка гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 72-80. doi 10.34689/SH.2024.26.6.009

Кіріспе

Өкпе саркоидозы мен туберкулезі тіндерде жасушалық инфильтрат - гранулема пайда болуымен сипатталатын, этиологиясы әр түрлі ауруларды біріктіретін гранулематозды аурулардың гетерогенді тобына жатады [1,25].

Қазіргі таңда өкпенің гранулематозды ауруларының ішінде фтизиатр мен пульмонологтың тәжірибесінде саркоидоз бен туберкулез жиі кездеседі. Аталған аурулар бүгінгі күнде де денсаулық сақтау саласының өзекті мәселесі болуын тоқтатар емес. Диагностикадық қателіктер бұл сырқаттарда 75-80% құрайды. Бір нозологиялық түрдің аясында, мысалы саркоидоз кезінде, клиникалық симптомдардың айқындылығы, үрдістің жайылуы, зертханалық, онымен бірге иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеруі әртүрлі болуы мүмкін, бұл олардың гетерогенділігін растайды. Қазіргі уақытта саркоидоздың әртүрлі клиникалық ағымының түрлері мен кезеңдеріне сай келетін морфологиялық белгілер әлі күнге дейін бекітілмеген [2,22,28].

Өкпенің интерстициальді ауруларының (ӨИА) диагностикасына жоғары дәрежеде анықталатын компьютерлі томографиясы (ЖДАКТ) мен магнитті-резонансты томография (МРТ) секілді заманауи инновациялық технологиялардың кеңінен енгізілуі клиникалық диагнозын анықтауда жан-жақты қарастыруға мүмкіндік береді және көзделген торокоскопиялық биопсия жүргізуге негіздеме береді [5,7,16].

Қазіргі таңда Қазақстанда бұл аурулардың диагностикасына инновациялық технологияларды және жоғары сезімтал сәулелі диагностика әдістерін кеңінен қолданып, өкпенің интерстициальды ауруларының клиника-морфологиялық диагностикасының сұрақтары зерттелді [3,5,11].

Өкпенің әр түрлі гранулематозды аурулары, соның ішінде саркоидоз бен туберкулездің клиника-морфологиялық диагностикасы қиындықтар туғызады. Бұл клиникалық көріністерге, әсіресе, аурудың алғашқы кезеңдерінде қоздырғыштың және аурудың патоморфологиясының патоморфозына байланысты.

Үрдістің кезеңдеріне байланысты гранулематозды ауруды анықтаудың гистологиялық критерийлерін әзірлеу саркоидоздың клиника-морфологиялық алгоритмін

құрастыру, нозологиялық түрін анықтау және арнайы терапияның коррекциясын жүргізуге мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: Торакобиопсиялық материалдары бойынша өкпе саркоидозы мен туберкулез кезіндегі өкпедегі гранулематозды қабынулық үдеріске салыстырмалы морфометриялық бағалауды жүргізу.

Материалдар және зерттеу әдістері: 2019 жылдан 2024 жылдардың аралығында, Қарағанды қаласы КММ «Облыстық клиникалық ауруханасының» патологиялық анатомия бөлімінде және Қарағанды қаласының КММ «Облыстық туберкулезге қарсы диспансерінде» зерттелген стационардағы науқастардың торокобиопсиялық биоптаттары және медициналық карталары талдаудан өтті.

Зерттеудің жүргізілуі Қарағанды мемлекеттік медициналық университетінің клиникалық зерттеулердің этика Комитетімен мақұлданған (Хаттама № 256 17.10.2016ж.).

89 науқасқа зерттеу жүргізілді, олардың ішінде 62 адам өкпе туберкулезінің шашыранды түрімен ауырған 26-63 жас (орта жас $42,9 \pm 1,6$ жыл) аралығындағы ұлты әр түрлі ер мен әйел адам және 27 науқас өкпе саркоидозымен ауырған жас ерекшелігі 24-тен 67 жасқа дейін құрайтын (орта жасы $47,3 \pm 1,4$ жыл), ер мен әйел адамнан тұрады. Зерттеуге өкпенің шашыранды синдромымен және туберкулезінің шашыранды түрімен немесе өкпе саркоидозының верифицирленген диагнозымен ауыратын науқастар алынып, оларға клиникалық, құрал-жабдықтармен жүргізілетін зерттеулерден басқа, морфологиялық зерттеулер де жүргізілді.

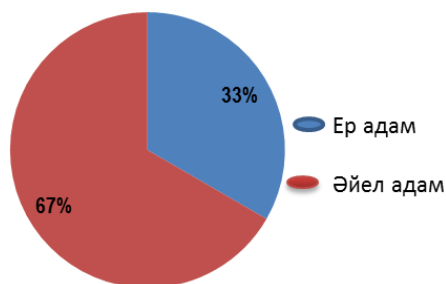
Науқастардың жастық және жыныстық құрылымы 5 кестеде және 1-2-ші диаграммада берілген.

Науқастардың жасы 24-тен 67 жас аралығын құрады. Орта жасы $47,3 \pm 12,4$ (өкпе саркоидозы - ӨС) және $42,9 \pm 14,6$ (өкпенің шашыранды туберкулезі - ӨШТ).

Науқастарды жыныстық ерекшеліктеріне байланысты үлестіру келесі түрде көрінеді: ӨС 27 ауыратын науқастардың көп үлесін 18 (66,6%) әйел адамдар алады, 9 (33,3%) ер адамдар. ӨШТ ауыратын 62 науқастың ішінде еркектер басым 55(88,7%), ал әйелдер саны 7(11,3%) құрайды.

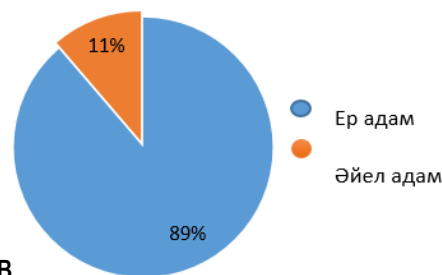
Науқастарды жас ерекшелігіне байланысты үлестіру /Table 1. Distribution of patients by age/.

Жасы	Өкпе саркоидозы	Өкпенің шашыранды туберкулезі
24-45 жас	16 (59,3%)	29 (46,8%)
46-67 жас	11 (40,7%)	33 (53,2%)
Барлығы	27	62



А
Сурет 1 А. Өкпе саркоидозы. Науқастардың жыныстық құрылымына байланысты ӨС үлестірілуі.

/ Figure 1 A. Pulmonary sarcoidosis. Distribution of the increase in patients depending on their sexual structure/.



В
Сурет 1 В. Өкпенің шашыранды туберкулезі. Науқастардың жыныстық құрылымына байланысты ӨШТ үлестірілуі.

/ Figure 1 B. Scattered tuberculosis of the lungs. Distribution of ERT depending on the sexual structure of patients.

Гистопрепараттардың морфометриялық талдауы «Leica DM 1000» микроскопымен және Г.Г. Автандилов ұсыныстарына негізделі, морфометриялық тор қолданылуымен жүргізілді (1990). Саркоидоз және туберкулез кезіндегі морфологиялық өзгерістерді объективтеу мақсатында жасушалық инфилтраттың сандық бағалануы жүргізілді. Өкпе тінінің гистологиялық кесінділерінде Г.Г. Автандилов (1990) торы көмегімен нүктелі әдісті қолданып, 100 есе үлкейтілім кезіндегі гранулемалардың көлемі бағаланды.

Жасушалық инфилтраттың гистологиялық сандық бағалануы 500 жасушада репрезентативті гранулеманың қабырғасында 400 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілді. Дәнекер тіннің жетілуінің гистологиялық жартылай сандық бағалануы репрезентативті гранулеманың қабырғасында 100 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілді. Репрезентативті аймақтың бір көру алаңының кесінді ауданы 100%-ға саналды: <= 10% - "-" жетілген дәнекер тіннің болмауы. >10% - <=50% - "+" – жетілген дәнекер тіннің ұсақ ошақтық жайылуы; >50% - <=80% - "++" жетілген дәнекер тіннің ірі ошақтық жайылуы; >80% - "+++" – дерекі талшықты дәнекер тіннің диффузды жайылуы (фиброз). Ангиогенездің гистологиялық сандық бағалануы репрезентативті гранулеманың қабырғасында 400 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілген. Визуальды анық шекаралары бар және орталықтан шетке дейін гранулеманың 4 полюсінде қабырғалардың қалыңдықтары өзара тең гранулемалар репрезентативті болып саналды.

Нәтижелер

Саркоидоз гранулемасының түзілу кезеңдері:

I-кезең - эпителиоидты-жасушалық гранулеманың қалыптасуы, казеозды некроздың болмауы.

II-кезең - эпителиоидты-жасушалық гранулеманың қалыптасуы, Пирогов-Лангханс типті көп ядролы алып жасушаның болуы, ядролары шашыраңқы орналасқан «тиындардың шашылуы» немесе «бес саусақты қолғап» тәрізді.

III-кезең - фиброзды гранулема

- Бронх тамырлық шоғыр, өкпелік вена, өкпе артериясы қабырғасында бөлікше аралық сегментарлы және бөліктік плеврада лимфалық тамырлар жолы бойымен гранулеманың қалыптасуы тән;

- Васкулиттің түзілуі;

- Липофусциннің қасиеті бар сары-қоңыр түсті Хамазаки-Весеберг денешіктері бар

Құрамында кальций тұздары және темірі бар, кальцифицирленген пластинкалы Шауман денешіктерінің болуы;

Өкпедегі туберкулезді гранулеманың патоморфологиясы:

I-кезең - гранулема ортасында кең ауқымды казеозды некроз, айналасында эпителиоидты және лимфоидты жасушалар орналасқан, бірен-саран Пирогов-Лангханс алып жасушалары кездеседі;

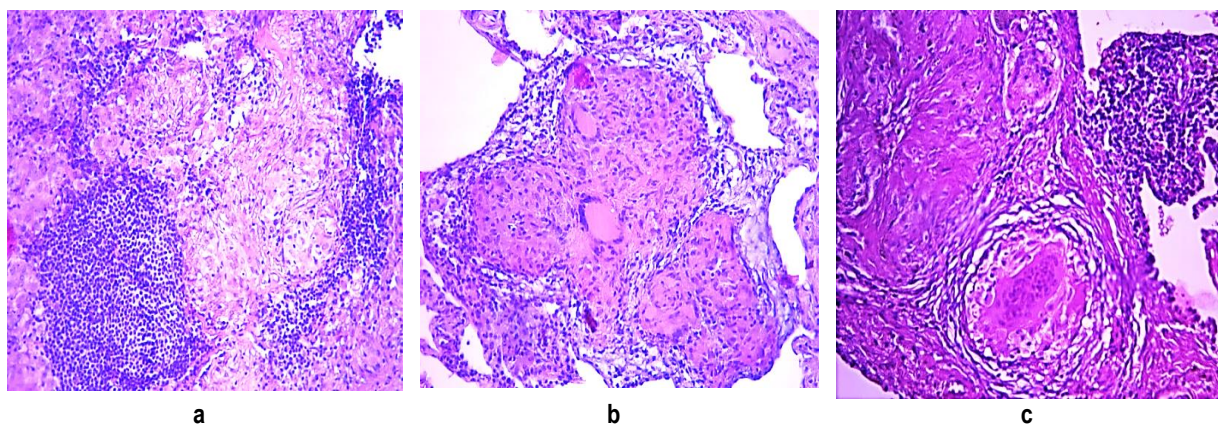
II-кезең - көп ядролы Пирогов-Лангханс алып жасушаларымен спецификалық эпителиоидты-жасушалық гранулеманың түзілуі, Пирогова-Лангханс жасушаларында ядро созылмалы моншақтар сияқты периферияда орналасады, гранулема ортасында казеозды некроз ошағы орналасады;

III-кезең - көп ядролы Пирогов-Лангханс алып жасушаларымен алып жасушалық гранулеманың түзілуі, гранулема ортасында казеозды некроз ошағы сақталады;

IV – кезең - гранулеманың фиброздануы, кальциноз (петрификация);

Өкпе саркоидоз және туберкулез кезіндегі гранулемалардың жасушалық құрамының морфометриялық көрсеткіштері.

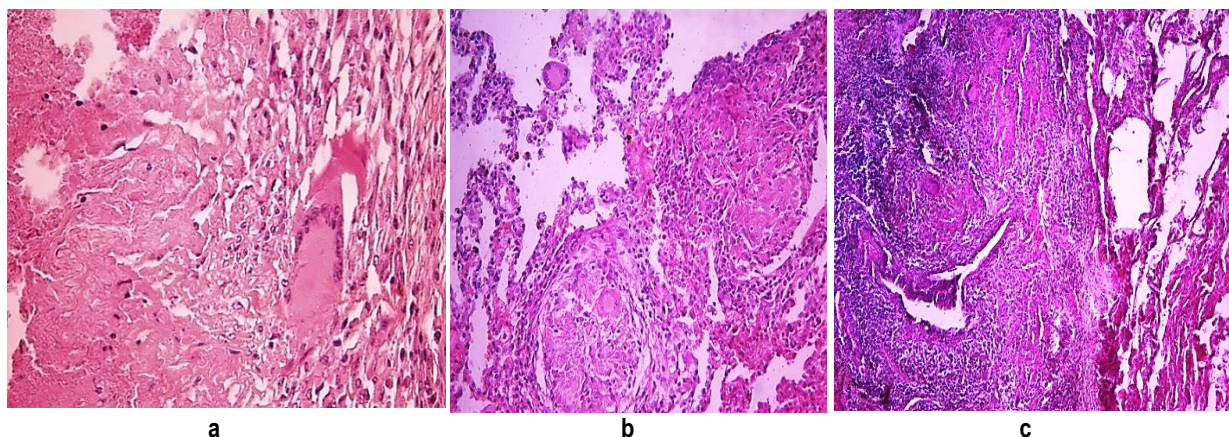
Саркоидоз бен туберкулез кезінде объективті морфологиялық өзгерістерді анықтау мақсатында жасуша инфилтратына сандық бағалау жүргізілді. Өкпе тінінің гистологиялық кесіндісін нүктелік есептеу әдісімен Г.Г. Автандилов (1972) торының көмегімен нүктелік санау әдісі арқылы өкпенің биоптатының гистологиялық кесіндісіндегі жасушалық инфилтраттың санын саналды.



Сурет 2. а - Саркоидоздағы эпителиодты гранулема, гранулеманың ортасында некротық аймақ жоқ; б - Саркоидоздағы алып жасушалы гранулема. Пирогов-Лангханс типті көп ядролы алып жасушалар; с - Плевраның айқын фиброзы және көп ядролы алып жасушалармен түзілген гранулема.

Бояуы: гематоксилин және эозин. Үлк.Х 200;

/ Figure 2. epithelioid granuloma in a-sarcoidosis, there is no necrotic area in the center of the granuloma; b is a giant cell granuloma in sarcoidosis. Pirogov-Langhans-type multi-core giant cells; C is a pronounced fibrosis of the pleura and a granuloma formed by multi-core giant cells. Coloring: hematoxylin and eosin. Magnification.x 200/;



Сурет 3. а - Гранулеманың ортасында үлкен казеозды некрот, Пирогов-Лангханс типті көп ядролы бірен-саран алып жасушалар, олардың ядролары «моншақ» тәрізді шеткері орналасқан; б - Туберкулез кезіндегі «солғын» гранулема; с - Туберкулез гранулемасының фиброзы. Бірен-саран Пирогов-Лангханстың көп ядролы алып жасушалары көрінеді. Бояуы: гематоксилин және эозин. Үлк. а x 400, б x 100, с x 200;

/ Figure 3. A - large caseous necrosis in the center of the granuloma, multi-core sparse giant cells of the Pirogov - Langhans type, whose nuclei are located on the periphery like "beads"; b - "faded" granuloma in Tuberculosis; c-tuberculosis granuloma fibrosis. A few of the Pirogov-Langhans multi-core giant cells are visible. Coloring: hematoxylin and eosin. Magnification. a x 400, b x 100, C x 200/;

Кесте 2.

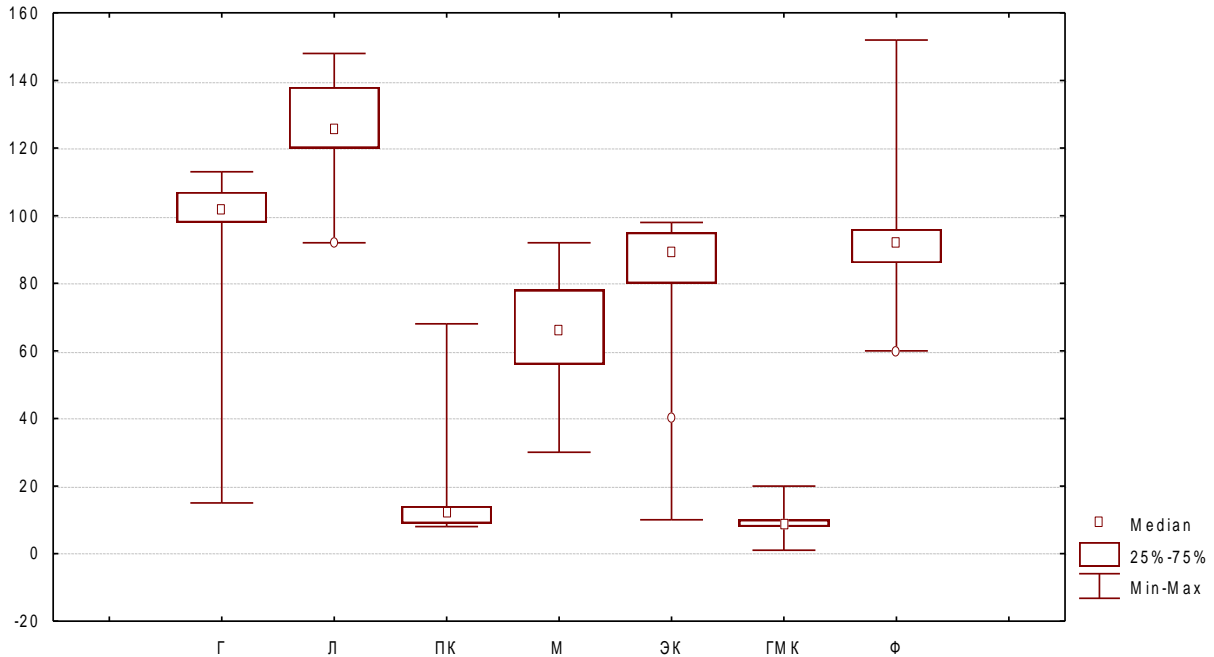
Гранулеманың жасуша құрамының көрсеткіштері, өкпе саркоидозындағы және өкпенің шашыранды туберкулезіндегі стромальды компоненттер және ангиогенез / Table 2. Indicators of granuloma cell composition, stromal components in pulmonary sarcoidosis and sputum tuberculosis of the lungs and angiogenesis/.

Гранулеманың жасушалық құрылысы	Өкпе саркоидозы	Өкпенің диссеминирленген туберкулезі
	Медиана (квартильдер)	
Гранулоциттер	30 (26,5;40)	102 (98;106,5)
Лимфоциттер	161 (154;174,5)	126 (120,5;138)
Плазмалық жасушалар	44 (37;50)	12 (9,5;13,5)
Макрофагтар	54 (44,5;58)	66 (57;76,5)
Эпителиодты жасушалар	52 (40,5; 58)	89 (82;95)
Көп ядролы алып жасушалар	3 (1;3,5)	9 (8;10)
Строманың құрылымдық жасушалары (фибробласттар, фиброциттер)	165 (155;178,5)	92 (86;96)
Ангиогенез	21 (17;23)	7 (5,5;8)

Берілген кесте бойынша, өкпе тініндегі қабыну үрдісінің басымдылығын нұсқайтын, туберкулездің негізі компоненттері болып гранулоциттер, эпителиодты жасушалар және көп ядролы алып жасушалар екенін көре аламыз. Саркоидоз кезінде иммундық жүйенің зақымдалуын дәлелдейтін плазмалық жасушалар мен лимфоциттердің саны артады, ал гранулоциттер мен эпителиодты жасушалардың саны төмендейді. Сонымен қатар,

строманың құрылымдық элементтері (фибробласттар, фиброциттер) және тамырлар саны жоғарлайды.

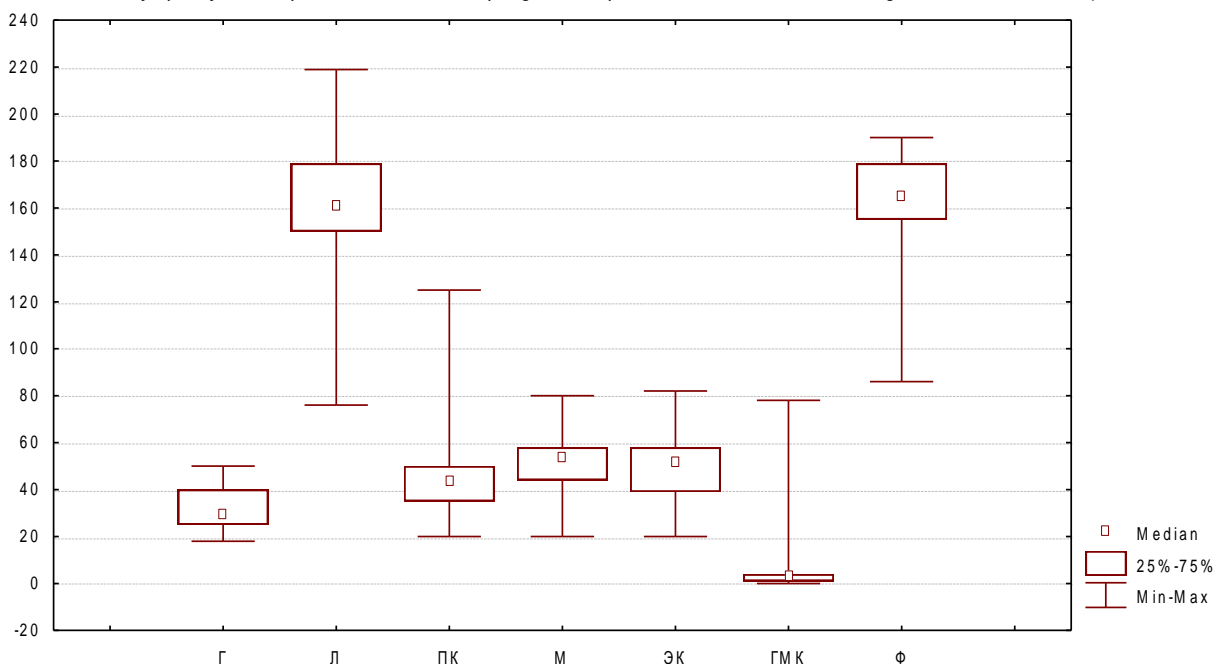
Алынған нәтижелердің талдауы, өкпе саркоидозы бар науқастарда, ауыр регенераторлы өзгерістердің дамуы мен ара ұяшығы тәрізді өкпенің түзілуін түсіндіретін, строманың құрылымдық жасушаларының көбеюі мүмкін екендігін дәлелдейді. Өкпе тінінің ремодельденуі ары қарай өкпенің өзгерістері мен интерстициальды деструкциясына алып келетін, активті ангиогенезбен жүреді.



Сурет 4. Өкпенің диссеминирленген туберкулезіндегі гранулеманың жасушалық құрылымының диаграммасы.

*Г – гранулоциттер, Л – лимфоциттер, ПК – плазмалық жасушалар, М – макрофагтар, ЭК – эпителиодты жасушалар, ГМК - көп ядролы алып жасушалар, Ф – фибробласттар.

/ Figure 4. Diagram of the cellular structure of granuloma in disseminated pulmonary tuberculosis. *G-granulocytes, L-lymphocytes, PC-plasma cells, m-macrophages, EC-epithelioid cells, GMK-multi-core giant cells, F-fibroblasts/.



Сурет 5. Өкпе саркоидозындағы гранулеманың жасушалық құрылымының диаграммасы.

Г – гранулоциттер, Л – лимфоциттер, ПК – плазмалық жасушалар, М – макрофагтар, ЭК – эпителиодты жасушалар, ГМК - көп ядролы алып жасушалар, Ф – фибробласттар.

/ Figure 5. diagram of the cellular structure of granuloma in pulmonary sarcoidosis. G-granulocytes, L-lymphocytes, PC-plasma cells, m-macrophages, EC-epithelioid cells, GMK-multi-core giant cells, F-fibroblasts /.

* Статистикалық маңызды айырмашылықтар, $p < 0,05$ / Table 3. * Statistically significant differences, $p < 0,05$.

Гранулеманың жасушалық құрамы	Өкпенің диссеминирленген туберкулезі	Өкпе саркоидозы	р
	Медиана (квартильдер)		
Гранулоциттер	102 (98;106,5)	30 (26,5;40)	$p=0,011^*$
Лимфоциттер	126 (120,5;138)	161 (154;174,5)	$p=0,057$
Плазмалық жасушалар	12 (9,5;13,5)	44 (37;50)	$p=0,003^*$
Макрофагтар	66 (57;76,5)	54 (44,5;58)	$p=0,171$
Эпителиодты жасушалар	89 (82;95)	52 (40,5; 58)	$p=0,012^*$
Көп ядролы алып жасушалар	9 (8;10)	3 (1;3,5)	$p=0,000^*$
Строманың құрылымдық жасушалары (фибробласттар, фиброциттер)	92 (86;96)	165 (155;178,5)	$p=0,016^*$
Ангиогенез	7 (5,5;8)	21 (17;23)	$p=0,00^*$

χ^2 критерийін қолданғанда гранулеманың жасушалық құрамының статистикалық маңызды айырмашылықтары анықталды (3-ші кесте). Ангиогенез деңгейінде, көп ядролы алып жасушаларда және де плазмалық жасушаларда елеулі айырмашылықтар байқалды. Қабыну жауабының айқындылығына байланысты тамырлардың тығыздығы айтарлықтай өзгерген. Жалпы алғанда, өкпе саркоидозы кезінде гранулемаларға жақын аймақтарда тамыр қабырғасының тығыздығының айтарылықтай ұлғаюы анықталды.

Талқылау

Жоғарыда айтылғандарды қорытындылай келе, өкпе саркоидозы кезіндегі гранулематозды қабынудың морфологиялық құрамының ерекшеліктерін айтуға болады: фибробласттар пролиферациясының әсерінен деструктивті және фиброздық өзгерістердің айқын көрінуі, көп ядролы алып жасушалардың, плазмалық жасушалардың және гранулоциттердің санының төмендеуі кезіндегі айқын көрінген ангиогенез. Өкпе тінінің саркоидоз кезіндегі морфологиялық өзгеріс ерекшеліктеріне гранулемалардың қалыптасуы, лимфоцитарлы альвеолиттің дамуы склероздық өзгерістер және ангиогенез жатады [13,15].

Өкпенің шашыранды туберкулезінде гранулемаларда статистикалық маңызды эпителиодтық жасушалардың айтарлықтай жоғарылауы байқалды. Өте жиі эпителиодты жасушалардың гранулемасының конгломераттары тым ірі болып, биоптат беткейінің кесіндісінде және боялған кесінділерде тіптен қаруланбаған көзбен де анықталған. Эпителиодты жасушалардың бір бөлігі сопақша немесе ұршық тәрізді пішінді иеленіп, олардың ядролары ірі сопақшалы болып, цитоплазманың 3/2 бөлігін алып орналасады. Басқа эпителиодты жасушалар дұрыс емес полиганальды пішінді, дөңгелек немесе бүйрек тәрізді ядролармен және вакуольденген цитоплазмасымен, өздерінің цитологиялық ерекшеліктерімен макрофактарды еске түсіреді [21,26].

Сондай-ақ, көп ядролы алып жасушалардың статистикалық маңызды сандық ұлғаюы байқалады. Алып жасушалар полиморфизммен ерекшеленді. Олардың Лангханс жасушаларындағы тәрізді көп бөлігі жасушалардың перифериясы мен цитоплазматикалық мембранасының астында орналасқан немесе бөгде жасушалардағыдай орталығында орналасқан өлшем

және саны әр түрлі ядролары болады. Кейбір гранулемалар бүтін көп ядролы алып жасушалардан тұрады, олардың арасынан эпителиодты жасушалар бірлі-жарым көрінеді.

Өкпе туберкулезі кезінде эпителиодты жасушалы гранулемалардан басқа некроз ошақтары анықталды. Олар үлкенірек немесе кішірек ауқымды болып және ірімшік немесе «фибриноидты» некроз ошақтары секілді болған, яғни, арасында ядролық детрит қалдықтары орналасқан (бөлек хроматинді кесек және дән), экстрацеллюлярлы коагуляциянды некроз секілді эозинофильді нәзік дән, гомогенді немесе талшықты массалар түрінде [10,23,29].

Кейбір жағдайларда өкпеде эпителиодты жасушалы гранулемалар анықталмай, олардың орнына фиброзды тінді өспелер байқалады, бұл саркоидоз бен туберкулездің кеш көріністеріне тән. Мұндай жағдайларда біздің материалды дифференциалды диагностикалау қиындық туғызбайды, себебі, туберкулезбен ауыратын науқастарда, эпителиодты-жасушалы гранулемалармен қоршалған, дөрекі фиброз бен гиалиноз ошақтары анықталады, бұл үдемелі туберкулезге тән. Өкпе интерстициясында, периваскулярлы және перибронхиальды тінде, сондай-ақ үлесшеаралық дәнекер тіндер бөлімдерінде параспецификалық өзгерістер лимфоидты және макрофагальды жинақталулар түрінде көрінеді [3,14,18].

Осылайша, этиологиясы туберкулез болып табылатын созылмалы гранулематозды қабыну кезінде гранулеманың құрылымдық ұйымдастырылуы гранулоциттер және эпителиодты жасушалар басым болатын айқын жасушалық инфильтрациямен сипатталады, ал саркоидоз кезінде – лимфоциттер мен плазмалық жасушалардың басым болуы, айқын фиброз және строманың ангиогенезі байқалады [12,23].

Өкпенің шашыранды зақымдалуын диагностикалау тыныс алу мүшелерінің дифференциалды диагностикасының ең қиын мәселелерінің бірі болып саналады. Өкпе туберкулезін және тыныс алу мүшелерінің саркоидозын диагностикалау ерекше қиындықты туғызады, ол патогномоникалық клиникорентгенологиялық критерийлердің болмауымен байланысты. Көптеген авторлардың мәліметтері бойынша, дифференциалды диагностиканың қиындығы көптеген диагностикалық қателіктерге (40-60%-ға дейін)

және дұрыс диагноз қоюдың ұзақтығының бірнеше айлар, тіпті жылдарға дейін созылуына алып келеді [1,27].

Бактерияның бөлінуі болмаған жағдайда, қазіргі таңда дифференциалды диагностиканың алтын стандарты болып диагноздың морфологиялық верификациясы саналады.

Спецификалық туберкулездік үрдістің ерте кезеңінде сияқты, тыныс алу мүшелерінің саркоидозының ерте кезеңінде айқын клиникалық көріністердің болмайтындығы көрінді. Осы зерттеудің мәліметтері бойынша, науқастарды дәрігерге қаралуға итермелеген клиникалық симптомдар тек жағдайлардың үштен бірінде кездеседі [6,9]. Олардың ішінде науқастарды жетел, енгіту сияқты респираторлы симптомдар жиі мазалады, ал қызба мен тершеңдік сирегірек кездесті. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен ауыратын науқастарда тек енгіту ғана жиі кездесті. Клиникалық симптоматиканың диагностикалық маңызының сандық көрсеткіштері төмен нәтижелер көрсетті.

Кеуде қуысы мүшелерін сәулелік әдіспен зерттеу саркоидоздың және тыныс алу мүшелерінің туберкулезінің диагностикасы үшін басты орынды алады. Саркоидоздың жиі кездесетін рентгенологиялық көріністеріне кеуде қуысының лимфаденопатиясы, көлемі әртүрлі, миллиардыдан 0,7 см дейін және одан да үлкен, жайылмалы интерстициальды және ошақты өзгерістер жатады. Дегенмен, бұл рентгенологиялық көріністер саркоидоз үшін патогномикалық болып саналмайды, олар туберкулез кезінде де кездесуі мүмкін. Онымен қоса, саркоидоз кезінде локальды қараюлар кездесуі мүмкін, бірақ ондай өзгерістер атипиялық болып саналады. Фиброзды және буллезды-дистрофиялық өзгерістер саркоидоздың кеш көріністері болып саналады және олардың спецификалығы жоғары емес [8,20,24].

Қорытынды. Саркоидозы бар топтарда рентгенологиялық мәліметтерге талдау жасау барысында екі жақты және көптеген ошақты 69,6% лимфаденопатиямен қосарланатын өзгерістер жиі кездесті, ол рентгенологиялық әдісті тыныс алу мүшелерінің саркоидозының шынайы диагностикасы үшін қолдануды шектейді.

Диагноздың морфологиялық верификациясы, бұрын айтылғандай, өкпе тінінің шашыранды зақымдалуының диагностикасында «алтын стандарт» болып табылады. Гранулемалардың морфологиялық көріністерін және құрамын бағалау қорытынды клиникалық диагноз қоюға және уақытылы спецификалық емді бастауға көмектеседі.

Осылайша, бірінші сатыда жүргізілген зерттеулерден алынған мәліметтер өкпе туберкулезінің және тыныс алу мүшелерінің саркоидозының заманауи дифференциальды диагностикасында қолданылатын стандартты әдістердің төмен диагностикалық тиімділігін дәлелдейді, бұл олардың біріккен диагностикалық кешенде қолданылуын қажет етеді және морфологиялық негізделіп жетілген, жаңа әдістерді ойлап табуға, іздестіруге итермелейді. Көптеген авторлардың ойынша, осы сипаттамаға гранулемалардың морфологиялық құрамын сандық

бағалауға негізделген заманауи морфометриялық әдістер сәйкес келеді.

Авторлардың қосқан үлесі. Бұл мақаланы жазуға барлық авторлар бірдей қатысты.

Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ. Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жариялауға ұсынылмаған және басқа баспагерлердің қарауында емес.

Қаржыландыру. Бұл жұмыс барысында сыртқы ұйымдар мен медицина өкілдерінен қаржыландыру болған жоқ.

Әдебиеттер:

1. Ариэль Б.М., Дворковская И.В., Зильбер Э.К., Майская М.Ю., Ковальский Г.Б. [и др.] О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза. Пульмонология. 2016. 26(3). С.309-315. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315>
2. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Медицинская иммунология 2015. Т.7(2), С.98-104. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-98-104>
3. Двораковская И.В. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. Архивы патологии. 2014. Т. 76, № 1. С. 27–31.
4. Козырев О.А. [и др.] Трудности диагностики саркоидоза в терапевтической практике. Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 2 (36). С. 44-46.
5. Тусупбекова М.М. [и др.] Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких. Мед. новости. 2016. № 9 (264). С. 60-62.
6. Цинзерлинг В.А. [и др.] Проблемы морфологической диагностики туберкулеза. Арх. патологии. 2015. №3. С.3–9. DOI: 10.17116/patol20157733-9
7. Цинзерлинг А.В. [и др.] К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики. Журнал инфектологии. 2013. № 3. С. 67-70.
8. Alijotas-Reig J. [et al.] Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. Immunol Res. 2018. Vol. 66, № 1. P. 120-140. DOI: 10.1007/s12026-017-8980-5
9. Cinetto F., Agostini C. Advances in understanding the immunopathology of sarcoidosis and implications on therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Sep;12(9):973-88. doi: 10.1080/1744666X.2016.1181541
10. Crouser E.D., et al. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
11. Jara L.J. [et al.] Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. 017. Vol. 65, № 1. P. 8-16. DOI: 10.1007/s12026-016-8811-0
12. Judson M.A. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. F1000Prime Rep. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89

13. Judson M.A. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008 Sep. 29(3):415-27, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.009
14. Melani A.S., Simona A., Armati M, d'Alessandro M, Bargagli E.A Comprehensive Review of Sarcoidosis Diagnosis and Monitoring for the Pulmonologist. *Pulm Ther.* 2021 Dec;7(2):309-324. doi: 10.1007/s41030-021-00161-w.
15. Mitchell D.N., et al. Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. *J Clin Pathol.* 1977 May;30(5):395-408. doi: 10.1136/jcp.30.5.395
16. Mortaz E. [et al.] The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* 2016. Vol. 15, № 4. P. 334-339.
17. Musaelyan A. [et al.] Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2018. Vol.17, №9. P.926-934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004
18. Obi O.N., Saketkoo L.A., Russell A.M., Baughman R.P. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med (Lausanne).* 2022 Oct 12;9:991783. doi: 10.3389/fmed.2022.991783
19. Patterson K. [et al.] The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018. Vol.153, №6. P.1432-1442. DOI:10.1016/j.chest.2017.11.030
20. Qiu J, Mitra J, Ghose S, Dumas C, Yang J, Sarachan B, Judson MA. A Multichannel CT and Radiomics-Guided CNN-ViT (RadCT-CNNViT) Ensemble Network for Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics (Basel).* 2024 May 18;14(10):1049. doi: 10.3390/diagnostics14101049
21. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2017. Vol.24, № 1. P. 59-65. DOI:10.1097/MOH.0000000000000301
22. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine.* 2018. Vol. 85, № 5. P. 553-559.
23. Sève P., et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 2021 Mar 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766.
24. Sikjær M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med.* 2021 Oct.187:106548. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106548.
25. Sun B. [et al.] SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. *Int J Neurosci.* 2018. V.128, №5. P.442-448. DOI:10.1080/00207454.2017.1398152
26. Tozman E.C. Sarcoidosis: clinical manifestations, epidemiology, therapy, and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 1991 Feb;3(1):155-9
27. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization. 2017. p.147.
28. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. p.267. <https://iris.who.int/handle/10665/274453>.
29. Yatsynovich Y., Valencia D., Petrov M. et al. Updates on the Role of Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Curr. Treat Options. Cardio-vasc. Med.* 2018. Vol. 20, N 9. P. 74. DOI: 10.1007/s11936-018-0670-7
30. Zissel G., Müller-Quernheim J. Specific antigen(s) in sarcoidosis: a link to autoimmunity? *Eur. Respir. J.* 2016. V.47, № 3. P.707709. doi: 10.1183/13993003.01791-2015.

References:

1. Ariel' B.M., Dvorkovskaya I.V., Zil'ber E.K., Maiskaya M.Yu., Koval'skii G.B. [i dr.] O nekotorykh eshche ne ispol'zovannykh vozmozhnostyakh differentsial'noi diagnostiki sarkoidoza i tuberkuleza [On some unused possibilities of differential diagnostics of sarcoidosis and tuberculosis]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2016. 26(3). pp.309-315. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315> [in Russian]
2. Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. Immunologicheskie metody v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza i sarkoidoza organov dykhaniya [Immunological methods in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis of respiratory organs]. *Medit'sinskaya immunologiy* [Medical Immunology]. 2015. V.7(2), pp.98-104. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-98-104> [in Russian]
3. Dvorakovskaya I.V. i dr. Morfologicheskoe issledovanie v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza i sarkoidoza [Morphological study in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis.]. *Arkhivy patologii* [Archives of pathology]. 2014. T. 76, № 1. pp. 27–31. [in Russian]
4. Kozyrev O.A. [i dr.] Trudnosti diagnostiki sarkoidoza v terapevticheskoi praktike [Difficulties in diagnosing sarcoidosis in therapeutic practice]. *Vestnik SurgU. Meditsina* [Bulletin of Surgut State University. Medicine]. 2018. № 2 (36). pp. 44-46. [in Russian]
5. Tussupbekova M.M. [i dr.] Morfologicheskaya verifikatsiya sarkoidoza s drugimi granulomatoznymi porazheniyami legkikh [Morphological verification of sarcoidosis with other granulomatous lung lesions]. *Med. Novosti* [Med. news]. 2016. № 9 (264). pp. 60-62. [in Russian]
6. Tsinzerling V. A. [i dr.] Prblemy morfologicheskoi diagnostiki tuberkuleza [Problems of morphological diagnostics of tuberculosis]. *Arkhivy patologii* [Archives of pathology]. 2015. №3. pp.3–9. DOI: 10.17116/patol-2015-77-3-3-9 [in Russian]
7. Tsinzerling A.V. [i dr.] K voprosu ob etiologii makrofagal'nykh granulem v organakh dykhaniya i limfateskikh uzlakh: nablyudeniya iz praktiki [On the etiology of macrophage granulomas in the respiratory organs and lymph nodes: observations from practice]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2013. № 3. pp. 67-70. [in Russian]

Байланыс ақпараты:

Стабаева Лейла Медеубаевна – PhD, патология кафедрасы, "Қарағанды медицина университеті" КеАҚ, патологоанатом дәрігері, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., <https://orcid.org/0000-0001-8598-1829>

Пошта мекенжайы Қазақстан Республикасы, 100008, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40.

E-mail: Stabaeva@qmu.kz

Телефон: +7 7013277033