

ӘОЖ 616.24-06:616-002.582-071

Қолжазба құқығында

СТАБАЕВА ЛЕЙЛА МЕДЕУБАЕВНА

**Саркоидозбен өкпенің шашыранды ауруларының
торакобиопсиялық материалдары бойынша клиника-морфологиялық
дифференциалды диагностикасы**

6D110100- Медицина

Философия докторы (PhD)

Дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Отандық ғылыми кеңесшілері:

М.М. Тусупбекова м.ғ.д., Қарағанды
медицина университеті КеАҚ-ң Патология
кафедра профессоры, Қазақстан;

Р.А. Бакенова м.ғ.д., ҚР Президенті Іс
Басқармасы Медициналық орталығы
ауруханасының бас терапевті, ҚР
терапевттер қауымдастығының вице-
президенті.

Шетелдік ғылыми кеңесші:

В. А. Цинзерлинг м.ғ.д., профессор, Алмазов
орталығының эксперименттік медицина
Институтының клиникаға дейінгі және
трансляциялық зерттеу орталығының
патоморфология ҒЗО меңгерушісі, Ресей.

Қазақстан Республикасы
Қарағанды, 2020

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	3
БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	4
КІРІСПЕ.....	6
I. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.....	13
1.1. Өкпенің шашыранды сырқаттарын диагностикалау мәселелерінің заманауи жағдайы.....	14
1.2. Саркоидоз және өкпенің басқада шашыранды ауруларының таралуы жайлы сұрақтар	16
1.3. Саркоидоздың этиологиясы және патогенезі.....	19
1.4. Өкпенің шашыранды гранулематозды зақымдалуының диагностикалық критерилеріне заманауи көзқарастар	22
II. МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ӘДІСТЕР.....	39
2.1 Зерттеу материалдарын енгізу критериилері және олардың сипаттамасы	39
2.2 Морфологиялық зерттеу жүргізу әдісі	45
2.2.1 Гистологиялық материалды морфометриялық бағалау	46
2.2.2 Гистологиялық материалды иммунды гистохимиялық зерттеу.....	46
2.2.3. Иммунды реактивтілік шкаласы (IRS).....	48
2.3. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу әдістері	49
III. ЗЕРТТЕУЛЕР НӘТИЖЕЛЕРІ.....	50
3.1. Саркоидоз және өкпенің басқа шашыранды ауруларының клиника-морфологиялық ерекшеліктері.....	50
3.2. Гистологиялық материалды морфометрлік бағалаудың нәтижелері.....	55
3.3. Гистологиялық материалды морфологиялық және иммунологиялық зерттеу нәтижесі.. ..	80
3.4. Орналасуына байланысты CD68 экспрессиясын салыстырмалы иммунды гистохимиялық бағалау	83
3.5. CD68 экспрессиясының қарқындылығы мен таралуын (IRS) иммуногистохимиялық бағалау.....	88
3.6 Имунологиялық тест нәтижелерін клиникалық-морфологиялық деректермен салыстыру.....	92
IV. ӨКПЕ САРКОИДОЗЫН ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ АЛГОРИТМІ.....	94
ҚОРЫТЫНДЫ.....	102
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	107
А ҚОСЫМШАСЫ Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлік	129
Б ҚОСЫМШАСЫ Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актілері.....	130

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.

1. ҚММУ этикалық комиссиясының қорытындысы № 256 - 17.10.2016 жыл;
2. МемСТ 7.1-2003. Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Жалпы талаптар және құрастыру ережелері;
3. ҚР МЖМБС 5.04.034-2011: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік жалпы білім беру стандарты. Жоғары оқу орнынан кейінгі білім. Докторантура. Негізгі ережелер (2012ж. 23 тамызындағы №1080 өзгерістер).
4. ҚР Ғылым және білім министрлігінің 28.09.2018 № 512 бұйрығының редакциялауға типтік ереже.

БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

1. TNF-альфа	Ісіктің некроздық факторы
2. ӨИА	Өкпенің интерстициальды аурулары
3. ҚР ДСМ	Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау министрлігі
4. КТ	Компьютерлік томография
5. БАЛ	Бронхальвеолярлы лаваж
6. CD	Диагностикалық кластер
7. ӨС	Өкпе саркоидозы
8. ӨША	Өкпенің шашыранды аурулары
9. КМК	Коммуналдық мемлекеттік кәсіпорын
10. КеАҚ	Коммерциялық емес акционерлік қоғам
11. ҚММУ	Қарағанды мемлекеттік медицина университеті
12. ҚР БҒМ	Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
13. АХЖ	Аурулардың халықаралық жіктелуі
14. АҚШ	Америка құрама штаттары
15. ДДСҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
16. ЖИТС	Жүре пайда болған иммун тапшылығы синдромы
17. ДНҚ	Дезоксирибонуклеин қышқылы
18. РНҚ	Рибонуклеин қышқылы
19. КС	Кортикостероидтар
20. ЭТЖ	Эритроциттердің тұну жылдамдығы
21. АТФ/(АПФ)	Ангиотензин түрлендіруші ферменті
22. КІЛТ	Кеуде ішіндегі лимфа түйіндер
23. МРТ	Магнитті-резонансты томография
24. РКТ	Рентгенологиялық компьютерлік томография
25. ЖШКТ	Жоғары шешімді компьютерлік томография
26. ТББ	Трансбронхиалды биопсия
27. ПТР	Полимеразды тізбекті реакция
28. ТРА	Туберкулездік рекомбинантты аллерген
29. Т-СПОТ	Туберкулезді диагностикалау үшін қолданылатын ELISPOT әдісіне негізделген диагностикалық тест
30. КФ тест	Квантиферонды тест
31. ИЛ/ ІЛ	Интерлейкин
32. γ-ИНФ	Гамма интерферон
33. HLA-DR	Адам лейкоцитарлық антигені-DR
34. ӨСОА	Өкпенің созылмалы обструктивті аурулары
35. ЖРВИ	Жіті респираторлық вирустық инфекциялар
36. УДЗ	Ультрадыбысты зерттеу
37. ЭАА	Экзогенді аллергиялық альволит
38. АҚ	Акционерлік қоғам
39. PBST	Phosphate buffered saline with Tween-20 / Tween-20 бар

		фосфатты-тұзды буфер
40. ИГХ		Иммунды гистохимия
41. IRS		Иммундыреактивтілік шкаласы
42. АМ/аМф		Альвеолярлы макрофаг
43. ҚР	ПШБ	Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының
МОА		Медициналық Орталығының Ауруханасы
44. ТМ/ТБ		Туберкулез микобактериясы/бактериясы
45. ОТҚД		Облыстық туберкулезге қарсы диспансер
46. ТҚЖ		Тыныс алу қозғалысының жиілігі
47. АГ		Артериялық гипертензия
48. ФБС		Фибробронхоскопия
49. ВАТС		видеоассоцияланған торақоскопия
50. ТАЖ		Тыныс алу жетіспеушілігі
51. ОКА		Облыстық клинкалық аурухана
52. ЖҚЖ		Жүрек-қантамыр жеткіліксіздігі
53. ЭхоКГ		Эхокардиография
54. ФГДС		Фиброгастродуоденоскопия
55. FVC		Қарқынды тіршілік өкпе сыйымдылығы
56. FEV		қарқынды тыныс шығарудың көлемі
57. PEF		Ең жоғары көлемді тыныс шығару жылдамдығы
58. MEF		Тыныс шығарудың көлемді қарқынды жылдамдығы
59. SVC		Баяу тіршілік сыйымдылығы
60. TV		Өкпені жабу көлемі
61. ERV		Дем шығарудың резервтік көлемі
62. SaO ₂		Қанның оттегімен шынайы (инвазивті) сатурациясы
63. АИТВ		Адам иммунитет тапшылығы вирусы
64. ToRCH		T – токсоплазмоз (Toxoplasmosis), R – қызамық (Rubella), C – цитомегаловирус (Cytomegalovirus), H – қарапайым ұшық вирусы (Herpes simplex virus), O – басқалары (other)
65. IgG		Иммуноглобулин G
66. ҚТБ		Қышқылға тұрақты бактерия
67. ҒЗИ		Ғылыми зерттеу институты
68. ЖҚА		Жалпы қан анализі
69. ҚӨТС		Қарқынды өкпенің тіршілік сыйымдылығы
70. DLCO		Көміртегі тотығының диффузиялық қабілеті
71. DLCO/VA		Көміртегі тотығының диффузиялық қабілеті/альвеола көлемі
72. ЖҚЖ ФК		Жүрек-қантамыр жеткіліксіздігі функционалдық класс
73. ДЭхоКГ		Допплер-эхокардиография
74. ИФТ		Иммундыферментті талдау
75. ӨАГ		Өкпенің артериялық гипертензиясы
76. ИФА		Интерстициальды фиброзданған альвеолит

КІРІСПЕ

Өзектілігі. Соңғы онжылдықта өкпе аурулары құрылымында жалпы белгілермен – өкпенің шашыранды рентгенологиялық көріністері және ұқсас клиникалық симптомдармен біріккен аурулардың «өкпенің шашыранды аурулары», «өкпенің диффузды аурулары», «өкпенің интерстициальды аурулары» деп аталатын гетерогенді тобы тұрақты түрде үдеуде. Олардың ішінде қызығушылық тудыратын өкпенің шашыранды туберкулезі, тыныс алу мүшелерінің саркоидозы, интерстициальды пневмония, өкпенің метастаздық зақымдалуы, лангерганс жасушалы гистиоцитоз және басқа да өкпенің гранулематозды аурулары [1-3].

Қазіргі уақытта өкпенің диссеминацияланған ауруларын саралап диагностикалау, атап айтқанда туберкулез бен өкпе саркоидозын саралап диагностикалау фтизиатрия мен пульмонологияның өзекті мәселесі болып отыр, бұл ретте диагностикалық қателер 75%-ға жетеді. Өкпенің саркоидозы әдетте кездейсоқ анықталады, көбіне профилактикалық қарап-тексерулер кезінде немесе өкпе функциясының жеткіліксіздігі болғанда финалда диагностикаланады. Клиникалық диагностиканың қиындықтары өкпенің гранулематозды ауруларының патогенді клиникалық-рентгенологиялық және морфологиялық белгілерінің болмауына байланысты [4-6].

Клиникалық тәжірибеде ауру кезеңінің клиника-морфологиялық верификациясын және үдеріс динамикасын бағалау күмәнді мәселе болып калуда. Сонымен қатар саркоидозбен ауыратын науқастар үшін кеш диагностикалаудың болжамы қолайсыз, әсіресе қайтымсыз фиброздық өзгерістердің қалыптасу кезеңінде. Саркоидоз кезінде казеозды некрозсыз гранулема қалыптасатындығы, ауру әр түрлі мүшелердің мультижүйелі зақымдалуымен сипатталатындығы және әр түрлі хемокиндердің және цитокиндердің, ісік некроздық факторының (TNF-альфа) босап шығуымен гранулематозды қабыну аймағында Т-жасушалардың белсенділігінің артатындығы мәлім [7-9].

Қазіргі уақытта барлық жерде саркоидозға шалдығу және таралуы артып келеді, әсіресе жас және орта жастағы адамдардың арасында саркоидозбен ауыру және таралуының артқаны байқалады. Өкпе саркоидозы барлық нәсілдік және этникалық топтардың адамдарында кездеседі, аурушандық жас топтары бойынша ең жоғары көрсеткіші 20-дан 39 жасқа дейінгі адамдарда [10-11].

Қазақстан жағдайында өкпенің интерстициальды ауруларының (ӨИА) өңірлік ауруханалардың диагностикалық мүмкіндіктері шектеулі болуына байланысты өзекті мәселе болып табылады. Қазіргі уақытта саркоидоздың және өкпенің басқа да интерстициальды зақымдануларының таралуын куәландыратын ҚР ДСМ ресми статистикалық мәліметтері жоқ, бұл өкпенің диссеминацияланған ауруларынан қайтыс болу жиілігі мен себебі туралы объективті бағалауды қиындатады [12].

Саркоидозға деген ғылыми қызығушылықтың үнемі жоғарылығына карамастан, бүгінгі таңда да көптеген даулы және шешілмеген мәселелер көп.

Саркоидоздың этиологиясы анықталмаған. Бұл ауру полиэтиологиялы деген болжам бар, көптеген тұқымқуалаушылық факторлар, сыртқы ортаның әсері, инфекциялық агенттер саркоидоз кезіндегі ерекше иммунды жауапқа әкелуі мүмкін [13-14].

Өкпенің шашыранды патологиясы кезінде клиникалық көріністердің кең спектрі минималды клиникалық және морфологиялық белгілерімен ерте кезеңдерде және өкпе жеткіліксіздігі қалыптасып фиброздану кезеңінде үлкен диагностикалық қиындық тудырады. Саркоидоздың клиникалық белгілері әр түрлі, ал арнайы диагностикалық тесттің болмауы инвазивті емес диагностиканы қиындатады. Клиникалық тәжірибеде өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасын туберкулезбен, соған қоса лангерганс жасушалы гистиоцитоз, аллергиялық альвеолит, лейомиоматоз, жиі ісіктік түзілістер сияқты гранулематозды үрдістермен жүргізуге тура келеді [15-17]. Тек 40-45% жағдайда саркоидоз диагнозын өзіне тән шағымдарды, зертханалық және сәулелік зерттеу әдістерінің деректерін негізге алып, дәл қоюға болады [18-19], бірақ морфологиялық негізденусіз жағдайлардың басым бөлігі қиындатылған. Өкпе саркоидозы көбіне жиі өкпе туберкулезі немесе басқа да диссеминацияланған аурулар диагнозымен өтеді.

Қазіргі таңда диагностиканың негізгі әдістерінің бірі науқастарды комплексті түрде зерттеу болып табылады. Ол зертханалы, сәулелі зерттеу әдістері және үдерістің морфологиялық верификациясынан тұрады.

Өкпе саркоидозының маңызды инвазивті емес диагностика әдісі болып алғашқы дифференциалды диагностиканың негізі ретінде компьютерлі томография саналады. Өкпе саркоидозы кезінде морфологиялық верификация мақсатында трансбронхиальды және трансторакальды биопсия қолданылады. Биопсия әдісін таңдау көрсеткіштері мен қарсы көрсетілімдерін ескере отырып, патологиялық үрдістің топографиялық орналасуымен анықталады. КТ-әдісі өкпе зақымдалуының ауқымын және айқындылық дәрежесін бағалауға мүмкіндік беретін жоғары ажыратымдылық қабілетке ие. Патологиялық үдерістің динамикасын қадағалауға мүмкіндік береді [20-22].

Күмән туған жағдайларда, клиникалық диагноздың морфологиялық верификациясы мақсатында компьютерлік томографияда алынған мәліметтер негізінде топографиялық аймақтардан өкпе биопсиясын жүргізген жөн.

Бұл ретте алынған биопсиялық материал морфологқа патологиялық үрдістің мүмкін дамитын құрылымдық өзгерістерін анықтауға мүмкіндік беретіндігін айта кету керек [23]. Диагностикалық мақсатта клиникалық тәжірибеде соған қоса, бронхальвеолярлы лаваж (БАЛ) сұйықтығының жасушалық құрамын игеру кең қолданыс тапты. Қазіргі таңда саркоидоздың әр түрінде және түрлі дәрежесінде өкпенің кейбір «сирек» кездесетін

аурулары кезінде бронхальвеолярлы лаваждың цитограммасы жақсы зерттелген. Алайда, өкпенің шашыранды туберкулезімен саркоидозының сараланған диагностикасының нақты морфологиялық критерийі жоқ [24].

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен өкпе туберкулезінің салыстырмалы диагностикасы ерекше қиындық туындатуы мүмкін, бұл патогномды клиника-рентгенологиялық критерийлердің жоқтығына негізделеді. Сондықтан диагноздың морфологиялық верификациясы өкпе тінінің шашыранды зақымдалуының диагностикасының алтын стандарты болып табылады. Клиникалық тәжірибеде морфологиялық зерттеу әдістерін қолдану өкпенін саркоид тәрізді гранулемалар әр түрлі үрдістер кезінде қалыптасу мүмкін екенің көрсетеді. Гранулематоз инфекциялық, аутоиммунды, лимфапролиферативті үрдістермен және паразитарлы аурулармен негізделу мүмкін. Бұл ереже әр түрлі гранулематозды үрдістердің дифференциалды диагностикасы кезінде маңызы бар морфологиялық критерийлерді әзірлеу қажеттілігін көрсетеді.

Өкпе саркоидозы кезінде патологиялық үрдіс әлсіз айқындалған альвеолит, соңғы кезеңдерінде гранулематоз және тін фиброзы қалыптасу ретінде көрініс табады. Гистологиялық зерттеу кезінде бронхтың мозаикалы стенозы, дистелектаз ошағы, гранулема кезіндегі ізбестену ошағы, пневмосклероз және фибринді плеврит аймақтары тәрізді өзгерістер байқалады. Алайда, тамыр қабырғасында фибриноидты ісіну және коагуляциялық некроз анықталатындығы да сипатталған. Кеуде ішілік саркоидозбен оқшауланған науқастар жиі жайылмалы фиброзға негізделген тыныс жеткіліксіздігінен қаза болатындығы басқа жұмыстарда көрсетілген. Әдебиеттердің мәліметтері бойынша, спонтанды стабилизация немесе регрессия жағдайлары әсіресе, аурудың I-II-ші кезеңдерінде орын алған жағдайлары да көрсетілген [25-26].

Саркоидоз кезінде басқа мүшелер мен лимфа түйіндерінің зақымдануы мүмкін. Саркоидоз алғашқы-өршімелі бронх-қауымдасқан лимфоидты тіннің және басқа мүшелермен әр түрлі топ лимфа түйінінің синхронды және/немесе метахронды зақымдалуымен инфекциялық-аллергиялық сипаттағы лимфоидты мүшелердің ауруы болып саналады [27-28].

Соңғы жылдары бірқатар аурулардың сараланған диагностикасында, диагностикалық мақсатта тіндерді иммунофенотиптеу маңызды орын алды, бұл патогенез мәселелерін, патологиялық үрдісті морфологиялық бағалау ерекшеліктерін шешуге мүмкіндік берді, сондай-ақ емдеу тактикасын таңдау және ауруды болжауын бағалауға мүмкіндік береді. CD68 – жасушаның лизасомалық аппаратында орналасқан, трансмембраналық экспрессиясы бар гистиоцит және макрофагтың маркері болып табылады. [30].

Альвеолярлы макрофагтар (CD68) – тыныс жолдарының жергілікті иммунитет жүйесінде басты байланыстырушы тізбек болып табылады және иммунопротектор және иммуномодуляторлар рөлін атқарады. Сондықтан макрофагтық тізбектің жасушасының маркері ретінде біз CD68-ді қолдандық. Ол тіндік макрофагтардың фагоцитарлы белсенділігі рөлін атқарып, жасуша

ішілік лизосомальды метаболизмде, сонымен қатар жасуша сыртылық байланыс «жасуша-жасуша» және «жасуша-патоген» иммунды патологиялық үрдісті де көрсетуі мүмкін [31-33].

Макрофагтардың рөлі туралы осы гипотезаны ескере отырып және өкпе саркоидозының дамуының патогенетикалық механизмдерінің бірі иммунопатологиялық үрдіс болып табылатынын, біз макрофагалды қатардың жасушаларының маркері ретінде CD68-дің ықтимал экспрессиясын бағалауды шештік.

Жоғарыда келтірілген мәліметтерді ескере отырып, өкпе саркоидозының морфологиялық сараланған диагностикасы үшін өкпенің құрылымдық компоненттеріндегі CD68-экспрессияның диагностикалық маңыздылығын анықтау жаңа әдісті бағалауға мүмкіндік береді.

Саркоидоз және басқа да гранулематозды үрдістердің маркерлерін іздеуге бағытталған зерттеулер бар екеніне қарамастан, алайда клиникалық-морфологиялық критерийлерді ескере отырып, бастапқы морфологиялық субстраты бар диагностикалық индикаторларды салыстыруға кешенді тәсіл әлі күнге дейін клиникалық-морфологиялық критерийлерді ескере отырып жүргізілген жоқ [34].

Клиникалық-зертханалық, функционалдық және сәулелік әдістермен кешенді өкпе саркоидозының морфологиялық верификациясымен өкпе фиброзын қалыптастыру және өршу патогенетикалық механизмдерін іздеу және өкпенің саркоидозымен қауымдасқан иммундыгистохимиялық маркерлерді қолдана отырып, сараланған диагностиканың алгоритмін әзірлеу өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: өкпенің басқа шашыранды ауруларымен өкпе саркоидозын саралап диагностикалауда CD68-иммунофенотиптеу әдісінің диагностикалық маңыздылығын зерттеу.

Зерттеудің міндеттері:

1. Өкпе саркоидозы және өкпенің басқа да шашыранды аурулары кезінде өкпе биопсиясы материалдары бойынша CD68 экспрессиясының патоморфологиялық сипаттамасы мен сандық бағасын беру;
2. Өкпе саркоидозы және өкпенің басқа да шашыранды аурулары кезінде өкпе биопсиясы материалдары бойынша гранулеманың жасушалық құрамын морфометриялық бағалауды беру;
3. Өкпе саркоидозы және өкпенің басқа да шашыранды аурулары кезінде өкпені КТ-зерттеу нәтижелеріне және патоморфологиялық үрдістердің сипаттамасына салыстырмалы талдау жүргізу;
4. Өкпенің саркоидозы және өкпенің басқа да шашыранды аурулары кезінде CD68 экспрессиясына, жасушалық инфильтратқа және өкпенің КТ мәліметтеріне салыстырмалы талдау жүргізу және «Өкпе саркоидозының ажырату диагностикасы» алгоритмін әзірлеу.

Ғылыми жаңалығы:

1. Саркоидоз бен өкпенің басқа да диссеминацияланған аурулары кезінде клиникалық гетерогенді топтарда алғаш рет салыстырмалы

иммуногистохимиялық зерттеу жүргізілді және торакобиопсия материалдары бойынша CD68 экспрессиясының рөліне баға берілді.

2. Әзірленген «Өкпе саркоидозының сараланған диагностикасы» алгоритмін гранулематозды үрдістің патогенезі туралы білімді түзетуге және CD68-ді иммунопатологиялық үрдіспен байланыстырылған өкпенің гранулематозды зақымдануларын морфологиялық верификациялау кезінде маркер ретінде қолдануды ұсынуға мүмкіндік береді.

3. Қазақстан Республикасында алғаш рет өкпенің жұқпалы және инфекциялық емес генездегі гранулематозды ауруларының эпидемиологиялық статусына ретроспективті талдау жүргізілді, бұл өкпенің саркоидозы бойынша тізілім құруға мүмкіндік береді, бұл ерте диагностиканың сапасын жақсартуға және терапияны түзетуге мүмкіндік береді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер

– Саркоидоз және өкпенің басқа да диссеминацияланған аурулары кезінде торакобиопсия материалында CD68 экспрессиясының патоморфологиялық және сандық сипаттамасы өкпе тінінің әртүрлі құрылымдық компоненттерінде CD68 локализациясы ерекшеліктерін анықтауға мүмкіндік береді.

– Морфометриялық талдау өкпенің әртүрлі диссеминацияланған аурулары кезінде торакобиопсия материалдары бойынша гранулемалардың жасушалық құрамын сандық сипаттауды жүргізуге және бағалауға мүмкіндік береді, мұның саркоидоз және өкпенің басқа да диссеминацияланған аурулары кезінде гранулемалардың сараланған диагностикасы кезінде тәжірибелік маңызы бар.

– Саркоидоз және өкпенің басқа да диссеминацияланған аурулары кезінде КТ-зерттеу деректері мен торакобиопсия материалының сандық және сапалық сипаттамасы жүргізілген бағалау саркоидоздың корреляциялық байланысы мен ажырату диагностиканың жаңа критерийлерін анықтауға мүмкіндік берді. Гранулеманың жасушалық құрамы мен жеңіл дәреженің тікелей корреляциясы, КТ-белгілер мен өкпе саркоидозының ассоциациясы анықталды, өкпе стромасында CD68 экспрессиясы мен IRS11 тікелей корреляциясы анықталды.

- CD68 иммуногистохимиялық маркерлерін қолдана отырып, морфологиялық верификациямен әзірленген «Өкпе саркоидозының ажырату диагностикасы» алгоритмі өкпенің саркоидозын және басқа да диссеминацияланған гранулематозды үрдістерді диагностикалаудың клиникалық-зертханалық, функционалдық және сәулелік әдістерін кешенді бағалай отырып, өкпе фиброзының қалыптасуы мен үдеуінің патогенетикалық механизмдері туралы білімдерді түзетуге мүмкіндік береді.

Тәжірибелік маңыздылығы:

– CD68-иммунофенотиптеу арқылы салыстырмалы клиникалық-морфологиялық тәсіл – өкпенің диссеминацияланған үрдістерін бағалауда патологоанатомдар мен сот-медициналық сарапшылардың тәжірибелік

қызметінде гранулематозды аурулардың патогенетикалық механизмін бағалаудың жаңа құралы болып табылады.

- CD68-иммунофенотиптеу макрофагтардың функционалдық иммунологиялық белсенділігін бағалаудың иммуноморфологиялық әдісі болып табылады және зерттеудің стандартты гистологиялық әдісін толықтырады және өкпе саркоидозы мен басқа гранулематозды ауруларды саралап диагностикалау кезінде критерий бола алады;
- Әзірленген алгоритм дербестендірілген терапия үшін пациенттер тобын дер кезінде стратификациялаумен өкпе саркоидозының сараланған диагностикасының клиникалық-морфологиялық принциптерін стандарттауға мүмкіндік береді.

Тәжірибеге енгізу

Диссертацияның материалдары бойынша 04.04.2018ж. № 0931 «Морфометриялық критерийлерін қолданып өкпе саркоидозы мен туберкулезі кезіндегі гранулеманың клиника-морфологиялық дифференциалды диагностикасының алгоритмі» атауы бойынша авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлік, авторлары М.М.Тусупбекова, Р.А. Бакенова, Л.М. Стабаева, Р.Ж. Нығызбаева, Г.Н.Иманбаева (А Қосымшасы). Қарағанды облысының «Облыстық туберкулезге қарсы диспансер» КМК және «Облыстық клиникалық аурухана» КМК патологоанатомиялық бөлімшелерінің тәжірибелік қызметіне, сонымен қатар «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ патология кафедрасында оқу үрдісіне «Туберкулез бен өкпе саркоидозы кезінде гранулеманың клиникалық-морфологиялық верификациясының алгоритмін құру» ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізу актілері бар (Б қосымшасы).

Автордың жеке үлесі

Автор жұмыстың мақсаты мен міндеттерін анықтады, зерттеу дизайнын әзірледі, отандық және шетелдік әдебиеттің 290 дереккөзінен іздеу және талдау жұмыстарын жүргізді, саркоидоз және диссеминацияланған өкпе аурулары бар 153 науқасқа ретроспективті талдау жасалды, торакобиопсия материалына морфологиялық верификация және иммуногистохимиялық зерттеу жүргізілді. Диссертацияда ұсынылған барлық материалды автордың өзі алды, өңдеді және талдады.

Жұмыстың апробациясы

Диссертацияның негізгі нәтижелері, ережелері, қорытындысы халықаралық форумдарда, соның ішінде халықаралық қатысумен III-ші Ресей фтизиатрларының Ұлттық қауымдастығының конгресінде (Санкт-Петербург, Ресей 2014ж.); «Internation journal on immunorehabilitation» XXII world congress on clinical pathology and rehabilitation in medicine (Dubai 2016ж.); 28th Congress of the European Society of Pathology (Cologne, Germany 2016ж.); «Ғылым әлемі және жастар: дамудың бағыты мен жаңа мүмкіндіктері» Жас ғалымдардың халықаралық конференциясының материалдары (Қарағанды, Қазақстан 2017ж.); халықаралық қатысумен

Республикалық ғылыми-практикалық конференция «Респираторлы медицинадағы инновациялық технологиялар» (Астана, Қазақстан 2017ж.); 30th Congress of the European Society of Pathology (Bilbao, Spain 2018); VIII Жылсайынғы халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Медицинаның өзекті мәселелері» (Баку, Әзірбайжан 2019ж.); патология кафедрасының отырысында; ҚММУ хирургиялық пәндер ғылыми-эксперттік комиссиясында (хаттамамен ғылыми сараптамалық комиссияның отырысында баяндалды және талқыланды) баяндалды.

Ғылыми-зерттеу жұмысының тақырыбы ҚММУ этикалық комитетінің мақұлдауына ие болды (хаттама № 256 -17.10.2016ж.).

Жарияланымдар

Диссертация материалдары бойынша орыс, ағылшын және қазақ тілдерінде 21 мақала жарияланды. ҚР БҒМ Білім және ғылым сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда 7 жұмыс жарияланды. Нәлдік емес Impact Factor бар және Scopus және Clarivate Analytics деректер базасына кіретін басылымдарда 4 жұмыс жарияланды, оның ішінде 1 мақала және 2 тезис.

Жұмыс он бір халықаралық конференцияда апробациядан өтті. Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы 2 куәлік бар: "Морфометриялық критерийлерін қолданып өкпе саркоидозы мен туберкулезі кезіндегі гранулеманың клиникалық-морфологиялық дифференциалды диагностикасының алгоритмі" және «Өкпе саркоидозының ажырату диагностикасы» алгоритмі (А қосымшасы). Қарағанды облысының «Облыстық туберкулезге қарсы диспансер» КМК және «Облыстық клиникалық аурухана» КМК патологоанатомиялық бөлімшелерінің тәжірибелік қызметіне, сонымен қатар «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ-ң патология кафедрасының оқу үрдісіне «Туберкулез бен өкпе саркоидозы кезінде гранулеманың клиникалық-морфологиялық верификациясының алгоритмін құру» ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізу актілері бар (Б қосымшасы).

Диссертацияның құрылымы және көлемі

Диссертация компьютерде терілген 136 бетті құрайды. Кіріспе, әдебиеттерге шолу, материалдар және әдістер, зерттеулер нәтижелері, талқылау, қорытынды және ұсыныстар бөлімінен тұрады. Диссертация 15 кестемен және 58 суретпен әрленген. Әдебиеттер тізімі 290 әдебиеттер көзінен тұрады.

Сонымен қатар іздеу базасындағы іздеу синтаксисі қолданылды. Pubmed: sarcoidos[All Fields] AND ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND ("granuloma"[MeSH Terms] AND (granulomatosis[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] AND ("diagnosis, differential"[MeSH Terms] AND "differential"[All Fields]) OR "differential diagnosis"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields])) AND CD68[All Fields])

I. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

1.1. Өкпенің шашыранды сырқаттарын диагностикалау мәселелерінің заманауи жағдайы

Өкпенің интерстициальды аурулары (ӨИА) – клиникалық көріністері ұқсас, ең жиі кездесетін патологияның бірі, қайтымсыз өкпе фиброзы және «кәрізді өкпе» қалыптасатын, клиникалық көріністері ауыр өкпе-жүрек жеткіліксіздіктерімен жүретін, үнемі адекватты терапияны қажет ететін сырқаттар тобы. ӨИА патогенезі және әр түрінің соның ішінде өкпенің шашыранды ауруларының патоморфологиялық ерекшеліктері бойынша сұрақтар қазіргі таңда жеткіліксіз зерттелген. Өкпенің шашыранды сырқаттарының қарапайым пневмониямен клиникалық көріністерінің ұқсастығын ескере отырып, сонымен қатар дифференциалды диагностика мақсатында емдік мекемелерде заманауи диагностикалық мүмкіндіктердің болмауы, жиі бұл науқастардың негізсіз антибактериальді терапия қабылдауы қажетті нәтиже көрсетпейді және аурудың болжамын қиындатады [35].

Өкпенің шашыранды зақымдалуы - бұл бронхөкпе жүйесінің гетерогенді сырқаттар тобы. Оған алғашқы (идиопатиялық) интерстициальды өкпе аурулары және олардың екіншілік зақымдалуы сонымен қатар инфекциялық, аутоиммунды, онкологиялық және кәсіптік аурулар енеді. Өкпенің шашыранды патологиясы кезіндегі клиникалық көріністердің ауқымдылығы ерте кезеңінде үлкен диагностикалық қиындық тудырады. Әдетте, оны кездейсоқ немесе аурудың соңында тыныс жеткіліксіздігі қалыптасқанда диагностикалайды. Бұл сырқаттарды өкпенің шашыранды зақымдалу тобына біріктіретін негізгі диагностикалық белгісі болып екі жақты шашыраудың рентгенологиялық синдромы табылады [36].

Соңғы жылдары диагностикалық үдеріске жаңа инновациялық технологияларды енгізуге байланысты өкпенің шашыранды зақымдалуының әр түрін ерте клиникалық диагностикалау мүмкіндігі туды. Ал видеоторокобиопсияны қолдану морфологиялық верификация жүргізуге мүмкіндік берді. Бұл өз кезегінде адекватты патогенетикалық терапия таңдауда және аурудың болжамын бағалауда тәжіибелік маңызға ие. Өкпенің шашыранды сырқатының морфологиялық субстраты болып гранулематозды қабынудың дамуы саналады [37].

Көптеген авторлар «өкпенің гранулематозды аурулары» түсінігін шашыранды немесе интерстициальды аурулар синониміне теңейді. Соңғы жылдары өкпенің интерстициальды ауруларының жіктелуі кең таралды ATS/ERS, 2001 [38].

ӨИА арасында қабылданған жіктеуге сәйкес интерстициальды өкпелік альвеолит, әдеттегі интерстициальды пневмония, идиопатиялық өкпе фиброзы және идиопатиялық интерстициальды пневмонияның басқа морфологиялық типіне ажыратады. ӨИА сирек түрі өкпенің гранулематозды зақымдалуы сияқты ерекше топты құрайды. Оған: саркоидоз, Вегенер гранулематозы, лангерганс жасушалы гистиоцитоз (Х гистиоцитозы), өкпе

альвеолярлы протеиноз, лимфангиолейомиоматоз, идиопатиялық өкпе гемосидерозы, Чарг-Стросс синдромы жатады, бұлар әлі күнге дейін клиникалық және морфологиялық диагностика бойынша пікір таластырады [39].

Патогенді фактордың әсеріне негізделген клиникалық көріністердің бір типтілігіне байланысты немесе аурудың ерте кезеңінде клиникалық көріністері болмаған жағдайда өкпе паренхимасында құрылымдық өзгерістер болса да өкпенің гранулематозды ауруларының клиника-морфологиялық верификациясы белгілі бір қиындықтар туындатады. Аурудың рентгенологиялық компоненті алғаш профилактикалық тексеру барысында, респираторлы сырқаттар кезінде немесе клиникалық өкпе жеткіліксіздігімен жүретін пневмосклероз және «кәрізді өкпе» қалыптасатын өкпе паренхимасында жуан құрылымдық өзгерістердің түзілуі кезінде кездейсоқ анықталады.

Гранулематозды аурулардың ішінде клиника-морфологиялық верификация бойынша ең қиындық тудыратын аурулар саркоидоз, туберкулез, өкпенің лимфоидты зақымдалуы, гиалинозға ұшыраған гранулема, лангерганс жасушалы гистиоцитоз (Х гистиоцитозы), эндогенді аллергиялық альвеолит, Вегенер гранулематозы, өкпелік альвеолярлы протеиноз, лимфангиолейомиоматоз, пневмокониоздар, туляремия, біріншілік немесе екіншілік текті ісіктік түзілістер.

Қазіргі таңға дейін өкпенің шашыранды ауруларының жіктелуі жайлы сұрақтар шешімін таппай отыр. Алдында АХЖ-ІХ қайта қаралымы бойынша саркоидоз «Басқа инфекциялық және паразитарлы аурулар» (130-136 коды) рубрикасына жатқызылды, және саркоидоз —136 болып кодталды, МКБ-Х қайта қаралымына сәйкес саркоидоз инфекциялық патологиядан шығарылды және оны D50-D89 КЛАСС ІІІ бөлімінде «Қан, қан жасаушы мүшелердің және иммунды механизмді зақымдайтын жеке бұзылыстардың аурулары» қарастырылады. Осыған байланысты саркоидоз туберкулезге қарсы қызметтің тікелей бақылауынан шығып қалып, науқастар басқа жұқпалы емес және әлеуметтік маңызы жоқ аурулармен зардап шегетін көптеген науқастар сияқты емдеу мекемелерінің жалпы желілеріне тапсырылды. Саркоидоздың инфекциялық патология рубрикасынан иммунологиялыққа ауысуы, саркоидозбен ауыратын науқастардың фтизиатрдың бақылауынан терапевтерге, педиатрларға, жалпы тәжірибе дәрігерлеріне және пульмонологтарға өтуіне әкелді [40-41].

Саркоидоз АХЖ-нің Х –шы қайта қаралымына сәйкес ІІІ-ші класқа «Қан, қан жасаушы мүшелердің және иммунды механизмді зақымдайтын жеке бұзылыстардың ауруларына» жатады және төменде көрсетілгендей ажыратылады.

D86 Саркоидоз

D86.0 Өкпе саркоидозы

D86.1 Лимфа түйіндерінің саркоидозы

D86.2 Өкпе саркоидозы лимфа түйіндерінің саркоидозымен

D86.3 Тері саркоидозы

D86.8 Басқада анықталған және қосарланған локализациялы саркоидоз

D86.9 Анықталмаған саркоидоз

Қазіргі таңда алынған бақылаулар негізінде алғашқы көріністерінің ерекшелігін, ағымын, басым орналасуын, ағымдағы қабынудың белсенділігінің айқындылығын және асқыныстарын көрсететін саркоидоздың әр түрлі жіктелуін ұсынады. Саркоидоздың біріңғай жіктелуін құрастырудың қиындығы саркоидоздың клиникалық нұсқасының көптүрлілігіне, ауру болжамының және белсенділіктің әмбебап критерийінің болмауымен сонымен қатар жалпыға бірдей қабылданған оның ауырлығына негізделген [41].

Аурудың ағымын сипаттау үшін өршімелі, стационарлық (тұрақты), қайталамалы саркоидоз түсінігін қолданады. Қарапайым ағымды саркоидоз қайта өршуі мүмкін, стационарлы болып сақталып, осы сатысында өршіп немесе келесі сатысына өтіп шашыранды түріне ауысып толқымалы ағымға ие болуы мүмкін. Асқыну ретінде бронх стенозын, ателектаз, өкпе және өкпе-жүрек жеткіліксіздігін сипаттайды. Патологиялық үдерістің қолайсыз ақыры ретінде пневмосклероз, өкпе эмфиземасын, сонымен қатар өкпе түбірінің буллезды және фиброзды өзгерістерін қарастырады [42].

Осылайша, гранулематозды аурулардың соның ішінде саркоидоздың клиника - морфологиялық верификациясы бойынша сұрақтар, сараланған диагностика критерийлерін құрастыруды талап етеді.

1.2 Саркоидоз және өкпенің басқада шашыранды ауруларының таралуы жайлы сұрақтар

Өкпенің гранулематозды (шашыранды) аурулары - 70-тен аса әр түрлі этиологиялы ауруды біріктіретін термин, оған тіндерде гранулема-жасушаларының жинақталуының ерекше түрінде ұйымдастырылғаны тән. Көптеген өкпенің белгілі гранулематозды ауруларының ішінде фтизиатрмен пульманологтың тәжірибесінде туберкулезбен саркоидоздың алатын орны ерекше. Алайда зерттеу тарихы бірнеше онжылдықты қамтыса да уақытылы диагностикалау, аурудың болжамы және қазіргі таңда жиі кездесу жиілігі денсаулық сақтау саласындағы өзекті мәселе. Патоморфоз салдарынан клиника-рентгенологиялық, лабораторлық, тіпті морфологиялық көріністер бойынша көп ұқсастық байқалады. Өкпенің туберкулезі, саркоидоз, басқада шашыранды аурулары сияқты, пневмония және онкологиялық үдерістер, олардың арасында сараланған диагностика жүргізуде белгілі бір қиындықтар туындайды [43,44]. Әр түрлі елдерде саркоидоздың таралуы 100 000 халыққа шаққанда 0,2 ден 64 жағдайға дейін жетті [45,46]. Африка, Азия, Орталық және Оңтүстік Америка елдерінде саркоидоздың таралу көрсеткіші өте төмен. Скандинавия елдерінде және АҚШ-тың афроамерикандық нәсілінде — өте жоғары [47,48]. АҚШ-да ақ және қара нәсілділердің арасындағы қатынас 10:1 ден 17:1-ге тең. Ирландық әйелдердің арасында саркоидоздың

таралуы бала туа алатын жастағы әйелдерде 100 000 халыққа шаққанда 213-ке тең. Саркоидоз сирек Үндістанда, Сауд Арабиясында, Испания және Португалияда, ал Жаңа Зеландияда өте сирек кездеседі. Эпидемиологиялық мәліметтерге сүйенсек саркоидоздың таралуы суық климатты аймақтарда жиі тіркелген [49-51].

Тек кең таралған аурулардың ғана емес, сондай-ақ өте сирек кездесетін аурулардың емімен айналысатын медицина деңгейі жоғары елдерде саркоидоздың кездесу жиілігі жоғары. Мысалы, Германияда 80 мыңдай адам өзінің саркоидозбен ауыратындығын біледі.

Өз жұмыстарында, А.А. Визель және қосалқы авторлар, Ресей Федерациясында саркоидоздың таралуы бойынша мәселелермен айналысып, Санкт- Петербургта таралу және сырқаттылық көрсеткіші 1988-2006 жылдар арасында айтарлықтай өзгермеген, 100 000 адамға шаққанда 19,7 және 20,0 - 3,5 және 3,2 жағдайға сәйкес [52-54]. Олардың мәліметтері бойынша 2015 жылы саркоидоздың таралуы бойынша көрсеткіш 100 мың халыққа шаққанда 20-ны құрайды. Бұл диагностика сапасының жақсаруына байланысты болуы мүмкін. Ауру кез келген жаста дами алатындығы белгілі. Балалар мен егде жастағы адамдардың ауырған жағдайлары сипатталған [55,56]. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозы еркектер мен әйелдер арасында кездесе береді, алайда жиі 52-85% әйелдер ауырады [57-60].

Саркоидоз және өкпенің интерстициальды ауруларының басқа түрлері бойынша Қазақстанда ресми статистика жоқ. Бірақ, 2004 жылдан 2010 жыл аралығында Орталық Қазақстанда, өкпенің интерстициальды ауруларымен 123 сырқаттардың ішінде өкпе саркоидозымен 19 жағдай тіркелді [61].

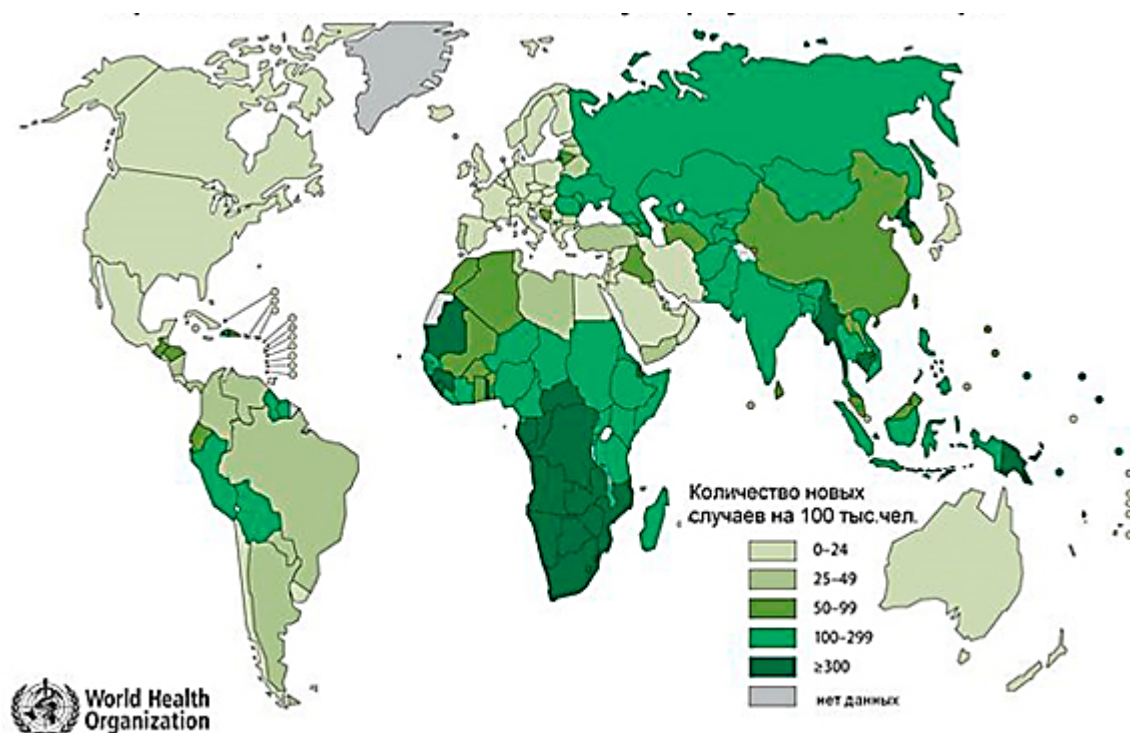
Әлеуметтік жағдайының анықталуы мына жағдайларға байланысты: саркоидоз еңбекке қабілетті, жас адамды жиі зақымдайды, мүгедектікке әкелетін себептер игерілген, өлімге әкелетін ақыры өзекті болып қала береді.

Соңғы жылдары саркоидозбен сырқаттылық деңгейінің ұдайы өсуі байқалады. Бұл оның жиілігінің шынайы жоғарлауына және диагностиканың жетілуіне байланысты [62,63]. Ең жиі патологиялық үдеріске өкпе және кеуде ішілік лимфа түйіндері шалдығады [64]. Сонымен қатар, ауырудың қолайсыз ақыры көптеген жағдайда жүрек-қантaмыр және орталық жүйке жүйесі патологияларының дамуымен байланысты.

Өкпе туберкулезі – Қазақстанда және Ресейде, бүкіл әлемде қауырт медициналық және әлеуметтік- экономикалық мәселелерінің бірі болып қалуда. Соңғы жылдарда туберкулез бойынша негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштердің төмендеуі байқалады. Көптеген дәріге тұрақтылықпен қоса негізгі антибактериальді препараттарға туберкулез микобактериясының алғашқы дәрілік тұрақтылығының жоғарғы деңгейде сақталуымен эпидемиологиялық жағдай асқынуда [65-67]. ДДСҰ 2017ж. берген мәліметтері бойынша, ғаламшарымызда 10 миллионға жуық адам туберкулезді жұқтырған (сур.1). Жыл сайын әлемде туберкулезден 3-5 млн. адам өледі, бұл барлық өлімнің 25% құрайды. ДДСҰ сарапшыларының берген қорытындысы бойынша барлық инфекцияларды, соның ішінде

ЖИТС-ті қосқанда туберкулез әлем бойынша көп адам өліміне әкелетіндігі мәлім. Осыған байланысты ДДСҰ туберкулезге қарсы күресте басым бағытты анықтады. 2017ж. Ресей Федерациясында туберкулезбен сырқаттылық 100 мың халыққа шаққанда 9,4% тен 48,3 қысқарды, бұл соңғы жылдары туберкулезбен өлімнің және сырқаттылықтың үздіксіз төмендеуінің жалпы тенденциясына сәйкес келеді [68,69].

2017 жылы Қазақстанда туберкулезбен барлығы 965 жағдай тіркелді, көрсеткіші 100 мың халыққа шаққанда 48,2, сырқаттылық деңгейі 8,8%-ға төмендеді, сонымен қатар тыныс алу мүшелерінің туберкулезімен сырқаттылық 9,9% көрсеткіш 41,4 [70].



Сурет 1. 2017 жылда әлемде өкпе туберкулезінің таралуы.

1-ші суретте көрсетілген 2017 жылғы мәліметтер бойынша бақылау кезеңінде туберкулезбен тіркелгендердің көп бөлігі мына аймақтарда кездескен: Қазақстан, Монғолия, Үндістанда, Перу, Боливия және Африканың көп бөлігінде (100000-ға 100 жағдайдан көп), Ресей, Индонезия және Алжирда (100000-ға 100 жағдайға аз), өз кезегінде Канада, Швеция, Финляндия, Франция және Австралия сияқты елдерде туберкулез жағдайы 100000-ға 10 жағдайдан аз тіркелген [71].

Әдебиеттерде өкпенің шашыранды аурулары: экзогенді аллергиялық альвеолит, лимфоидты интерстициальды пневмония, туляремия, лангерганс жасушалы гистиоцитоз сияқты аурулардың таралуы бойынша бірен-саран ғана мәліметтер бар, бұл тек клиникалық мәліметтердің ғана емес сонымен қатар жиі секционды мәліметтердің де мәнін қате түсінумен байланысты болуы мүмкін [72,73].

Жоғарыдағы айтылғандарды ескере келіп, өкпенің шашыранды ауруларының шынайы таралуы, оның жиілігі және құрылымы бойынша ресми статистикалық мәліметтердің болмауына байланысты қазіргі таңға дейін белгісіз. Осы жағдай өкпенің шашыранды ауруларының ағымының ерекшелігі бойынша мәліметтердің жүйелігін және объективті бағалауды қиындатады. Бар заманауи диагностикалық мүмкіндіктерге қарамастан, уақытылы диагностика жүргізбеудің негізгі себебі осы аурулар кезіндегі бірыңғай диагностикалық тактиканың жоқтығы болып табылады. Негізгі ауруды дәлелдеу үшін және заманауи адекватты терапияны таңдауда және аурудың болжамын бағалауда қажет клиникалық диагноздың морфологиялық верификациясының тиімді диагностикалық критерийі құрылмаған.

1.3. Саркоидоздың этиологиясы және патогенезі

Саркоидоз – этиологиясы белгісіз, сорылуға немесе соңы фиброзға әкелетін, казеозсыз эпителиоиджасушалы гранулема қалыптасатын өнімді қабынудың дамуымен сипатталатын көп жүйелі ауру [74,75].

Саркоидоз жайлы алғаш рет, тері сырқаты ретінде (папиллярлы псориаз) 1869ж. J.Hutchinson, кейін 1889ж. E.Besnier сипаттаған. 1899ж. С.Воеск алғаш рет «тері саркоидозы» терминін терідегі өзгерістің сырттай саркомаға ұқсастығына негіздеп қолданған. 1917 ж. J.Schaumann саркоидозға тән кеуде ішілік лимфа түйіндерінің зақымдалуын анықтап, ертеректе сипатталған барлық ауруларды біріктіріп, «қатерсіз лимфогранулема» терминін берді.

1934 жылы Страсбургтегі дерматологтардың халықаралық съезінде ауру «Бень – Бек - Шауман» атауына ие болды. 1948ж. Халықаралық конференцияның ұсынысы бойынша (Вашингтон, АҚШ) аурулардың халықаралық жіктеуінде «саркоидоз» түсінігі қолданылады [76-78].

Өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасы және этиологиясы мәселелері ХХ ғасырдың 80-ші жылдары қызығушылық танытты. Сол уақыттан бері көптеген ғылыми-зерттеу жұмыстары жазылды. Бұл тыныс алу мүшелерінің саркоидозбен сырқаттылық жағдайының жиілеуіне байланысты [79-82].

Саркоидоз диагностикасы жиі елеулі қиындық туындатады. Өйткені бұл ауру клиникалық симптомдардың қатаң спецификалық жиынтығына ие емес, ал диагноз жиі клиника-рентгенологиялық және аутопсиялық мәліметтердің негізінде тағайындалады.

1982 жылдары А.Г. Хоменко саркоидты және туберкулез гранулемасының гистологиялық ұқсастықтары жиі қателікке ұшыратты деп санады. Әсіресе гематогенді шашыраудың нәтижесінде және жиі туберкулез микобактериясының саркоидты гранулема тінінде, сонымен қатар басқа да саркоидозбен науқастардың диагностикалық материалында (қақырықтың бактериологиялық себіндісі, бронхальвеолярлы лаваж жуындысы) анықталуы

бұған дәлел. Саркоидоздың дамуында туберкулез микобактериясының L-пішінді және түйіршікті түрлерімен бірге микобактерияның типті және өзгерген формасының маңызы жайлы сұрақтар кеңінен талқыланды [83].

Жарты ғасырдан астам уақыт бойы саркоидоздың этиологиялық факторын гистологиялық, микробиологиялық, молекулярлы-биологиялық әдістердің көмегімен белсенді түрде іздеу жүргізілуде. Алдыңғы ғасырдың өзінде саркоидозбен науқастарда полимеразды тізбекті реакцияның көмегімен ДНҚ және РНҚ микобактериясының болуы жайлы жазылған. Алайда, саркоидоздың дамуындағы *Mycobacterium tuberculosis* – тің және басқада микобактериялардың патогенездік рөлі дәлелденген жоқ. Көптеген мамандардың пікірі бойынша саркоидозбен науқастарда 57.3% және туберкулезбен науқастарда 85.5% бөлінген микобактерияның түйіршікті түрі *Mycobacterium* тұқымдастығына жатады және ұқсас морфологиялық құрылымға ие. Биохимиялық, иммунологиялық және молекулярлы-генетикалық зерттеу әдістерінің көрсетуі бойынша, 80% саркоидозбен науқастарда анықталған микобактерияның түйіршікті формасынан алынған ревертант-культурасы *Mycobacterium tuberculosis* түріне жатады [84-86].

Саркоидоздың этиологиясы қазіргі таңға дейін белгісіз. Көптеген авторлар саркоидоздың туындауы вирусты этиологиялы және вируспен туберкулез микобактериясының бірлесіп ықпал етуі мүмкін деген мәліметтер келтірген [87-89]. Саркоидоздың дамуымен қоршаған ортаның экологиялық жағымсыз факторы арасында байланыстың болуы мүмкін деген болжам бар. Саркоидоздың ағымы мен туындауына сыртқы ортаның ықпалының байланысын зерттеу бойынша аяқталған зерттеулердің ең маңыздысы ACCESS (A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis, 2005). Semenzato G., саркоидозбен кейбір мамандықтардың оң байланысы анықталды (ауыл шаруашылығында), химиялық заттармен (инсектицидтер), қарашірік және зеңнің әсерімен, бірақ саркоидоздың жалғыз немесе басым себебін анықтауға зерттеу көмектеспеді. М.М. Илькович және қосалқы авторлардың берген (2005) мәліметтері бойынша өндірісі дамыған елдерде жыл сайын саркоидозбен науқастар саны 1,9%-ға жиілеген, осыған байланысты саркоидоздың ағымы және туындауына ықпал ететін жаңа факторларды іздеу жайлы сұрақ өзекті болып тұр. Химиялық элементтермен олардың байланысының табиғи алмасу циклын бұзатын антропогенді ластаушы заттардың ықпалы жайлы, бұлар патологиялық үдерістердің туындауына әкелетіндігі, тепе-теңдіктің бұзылысымен шақырылған, ағзада микроэлементтердің шектен тыс болуы немесе жеткіліксіздігі жайлы осы ғалымдардың жұмыстарында жазылған [90,91]. Алайда, саркоидозбен науқастардың биоортасында ауыр металдардың құрамын зерттеу бойынша жұмыстар бірен-саран ғана. Мысалы, қанда көптеген металдардың – литий, вольфрам, молибден, алюминий жоғарылауы анықталды, басым синергиялық сәйкестік түрінде. Қазіргі таңға дейін саркоидоздың дамуы мен ағымына ауыр металдардың және микроэлементтердің ықпалы жайлы жеткілікті мәліметтер жоқ, саркоидоз дамуының патогенетикалық тізбегінде жеке

микроэлементтердің және ауыр металдар қатысуымен болған дамуы мүмкін механизмі анықталмаған [92,93].

Этиологиялық фактор ретінде, нәтижесінде созылмалы синдромдар және қордалану ауруы туындайтын, белгілі бір мүшелерде олардың жинақталуына әкелетін, метоболиттік қайта құрылуға ұшырамайтын, ағзаға ксентиктердің ұзақ уақыт түсуі зерттелді [94].

Тыныс алу мүшелері саркоидозының таралуына, ағым сипатына, емнің тиімділігіне, сырқаттылыққа өмір сүру аймағының антропогенді ластану деңгейінің ықпалы анықталды. Әр түрлі деңгейде антропогенді жүктеме аймағында өмір сүретін тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен науқастардың шашынан эссенциальды және токсикалық микроэлементтердің сандық құрамы жайлы жаңа мәліметтер алынды. Төмен антропогенді жүктеме аймағында өмір сүретін науқастарда КС-терапия курсының ұзақтығы рецидив жиілігіне ықпал етпейді. 6-8 айлық курс кезінде, сондай-ақ 10-12 айлық курс кезінде рецидив жиілігі 8,0 %-дан аспайды. Жоғары антропогенді жүктеме аймағында өмір сүретін науқастарда, егер КС-терапия курсы 10-12 айға созса, рецидив жиілігі 19,9-дан 5,8%-ға төмендейді [95].

Сондай-ақ кәсіби факторлар да қарастырылды, оның ішінде шаң (кремний, асбест, металдар байланысы, органикалық байланыс, өсімдік және жануар текті шаңдар, никель байланысы). Жоғары тыныс жолдарына үнемі шаң-тозаң бөліктерінің ықпал етуі кезінде бос-радикальды реакцияның жоғары белсенділігі және фиброздалу үдерісінің белсенділігі, ФНО α , интерлейкин 6 және профиброгенді белсенділік қасиеті бар басқа медиаторлардың көп мөлшерінің лақтырылуы байқалады [96-98]. Ұзақ уақыт шаң-тозаң әсер еткен адамдардың бәрінде ӨИА туындамайды, сондықтан генетикалық фактордың да (жынысы, нәсілі) ықпалы болуы мүмкін. ИФА, саркоидоздың, лангерганс жасушалы өкпе гистиоцитозының, альвеолярлы микролитиаздың және басқаларының жанұялық түрі сипатталған. Гендік полиморфизм ӨИА әр түрінде байқалады. Саркоидоздың таралуының географиялық әр-түрлілігі байқалады. Мысалы, саркоидоз Скандинавия елдерінде салыстырмалы түрде жиі, ал Испанияда сирек кездеседі. Бұл ауру жиі және агрессивті түрде ақ нәсілділермен салыстырғанда қара нәсілділерде кездеседі [99-101].

Инфекциялық теорияны ұстанатындардың пікірі бойынша саркоидоздың қоздырушысы микобактерия, саңырауқұлақтар, спирохета, гистоплазма, хламидия, микоплазма және басқа микроорганизмдер [102]. Кей науқастарда саркоидоздың туындауы немесе өршуінде микобактерияның себепші болғанын толық жоққа шығару қиын. Осыған сәйкес бұл сұрақ ашық, әрі қарай зерттеуді талап етеді.

Сондықтан, саркоидозды туындатқан спецификалық агент әлі күнге дейін табылмады. Бірақ соңғы концепцияларға сәйкес, саркоидоз кезінде дамиды иммунды типті гранулема, саркоидоздың алғашқы өзгерген иммунды статустың немесе иммунды механизмдердің бұзылысына әкелетін тұқым қуалаушылық, экзогенді факторлардың әсер етуі нәтижесінде

дамитындығын дәлелдейді. Бұл жағдай әсіресе әр түрлі иммунды тапшылық жағдайлардың және иммунды статустың төмендеуінің күрт жоғарылауына байланысты өзекті [103]. Өкпелік макрофагтардың, қабыну хемиокиндерін, интерлейкиндерді және өсу факторларын өндіру қабілетімен шамадан тыс белсенділігі саркоидоз патогенезіндегі жетекші буындардың бірі болып саналады. Альвеолярлық макрофагтардың антигендерді ұсыну қабілеті саркоидозбен ауыратын науқастарда алынған бронхальвеолярлы лаваж нәтижелерінде анық көрсетілген [104,105].

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозының дамуы негізінде зақымдалған мүшелермен тіндерде гранулеманың қалыптасуына әкелетін, кейін эпителиоиджасушалы гранулеманы интерстициальды фиброзға тасымалдайтын белсенділігі артқан лимфоциттердің және альвеолярлы макрофагтардың күрделі байланысы жатыр [106-108]. Мүшелік деңгейде бұл үдерісті жүзеге асыру үшін бір-біріне байланысты схема жүзінде үш кезең түрінде ұсынуға болады (бірақ, нақты науқаста міндетті емес): 1- лимфоцитарлы инфильтрация (альвеолит), 2- эпителиоид жасушалы гранулеманың қалыптасуы (гранулематоз), 3- интерстициальды фиброз [109-111].

1.4. Өкпенің шашыранды гранулематозды зақымдалуының диагностикалық критерийлеріне заманауи көзқарастар

Ұқсас клиникалық сиптомдарға, рентгенологиялық көріністерге, функциональды бұзылыстарға және кейбір жалпы патофизиологиялық механизмдерге, сонымен қатар морфологиялық көріністерге байланысты гранулематозды аурулардың диагностикасы ерекше қиындық туындатады.

Саркоидоз кезінде барлық мүшелер мен жүйелер зақымдалады, әр түрлі диагностика жүргізуге арналған бағдарламалар ұсынылған. Қазіргі таңда саркоидоз диагностикасында 10-нан 20-ға дейінгі әр-түрлі диагностика әдістерін және 20дан астам клиникалық, иммунологиялық, биохимиялық және цитологиялық көрсеткіштерді қолдану ұсынылған. Диагностикалық сынақтардың техникалық қол жетімділігінің артуына байланысты медициналық көмектің құны, барлық деңгейдегі көмекке мұқтаж жандарға көмек көрсету үшін қажетті қызмет түрлерін қаржыландыру қиынға түседі.

Саркоидозды диагностикалау әдістерінің көптігі, қазіргі уақытта міндетті зерттеулер көлеміне қатысты келісімнің болмауы диагностика мен емдеудің максималды нәтижесіне қол жеткізу үшін сәйкес алгоритмді анықтауға мәжбүр етеді.

Саркоидоз диагнозын қою мерзімі үш айдан бірнеше жылға дейін жетуі мүмкін, өйткені саркоидоздың клиникалық көрінісі өте әртүрлі. Аурудың симптомсыз басталуы жуықтап алғанда 10% науқастарда кездеседі, біртіндеп – 70-75% және жедел –20-25% [112-114]. Ауру ағымының ерекшеліктеріне байланысты оның жедел және біріншілік-созылмалы түрлерін ажыратады. Саркоидоздың жедел түрі 70-85% жағдайда аурудың күрт кері дамуымен аяқталады. Алайда өте жиі 80-90% жағдайда аурудың ағымы біріншілік-

созылмалы сипатқа ие [115,116]. Ауру жиі ұзақ уақыт бойы симптомсыз өтуі мүмкін, бұл клиникалық симптомды бағалауға мүмкіндік бермейді. Өкпе мен басқа мүшелердегі айқын морфологиялық өзгерістер және науқастың салыстырмалы түрдегі қанағаттанарлық жағдайы арасындағы сәйкессіздік бұл саркоидозға тән басты ерекшелік. Бұл түрін болжайтын болсақ аяғы қолайсыз, созылмалы рецидивті ағым байқалады [117].

Физикальды зерттеу әдістері қатаң патогномды емес. Көп жағдайда везикулярлы немесе қатқыл тыныс сақталады. «Целлофан жарылуы» және «тығын үйкелісі» феномендерінің туындауы саркоидоздың фиброздың дамуы және «кәрезді» өкпе кезеңіне тән. Әдеттегі зерттеу әдістерінің ішінде қажетті ақпаратты қанның клиникалық талдауынан алуға болады: аурудың жедел түрі ЭТЖ жоғарылауымен, аздаған лейкоцитозбен, лимфопения және моноцитоздың жиі кездесуімен жүреді. Шеткері қандағы лимфопения жасушалық иммунитеттің төмендеуінің белгісі болып саналмайды. Тромбоцитопения гиперспленизм белгісімен кездеседі. Лабораторлық зерттеулердің ішінде қандағы жалпы кальцийді (гиперкальциемия орын алуы мүмкін) және АПФ белсенділігін анықтау ұсынылады [118,119].

Сыртқы тыныстың қызметін игеруде диагностикалық зерттеу әдістерінің интеграциясына зор мән берілген. Саркоидозды үдерістің фазасы, кезеңі әр түрі кезінде сыртқы тыныс қызметінің бұзылысын зерттеуде көптеген шешілмеген мәселелер бар. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен науқастарда емнің тиімділігі мен түзетулерді бақылауда, клиника-рентгенологиялық симптомдарды нақтылау үшін заманауи функциональды диагностика мүмкіншіліктері жеткіліксіз қолданылады. Кеуде ішілік саркоидозбен науқастарда сыртқы тыныс бұзылысының ерте диагностикасы үшін дем алу және дем шығару кезінде максимальды респираторлы қысымның және тыныс орталығының белсенділігін бағалау әдісінің мәні тағайындалды [120,121]. Бұл критерий фиброзды өзгерістердің дамуы кезіндегі өкпенің басқа да шашыранды аурулары үшін де тән болуы мүмкін.

Тыныс алу мүшелері саркоидозын сәулелі диагностикалаудың заманауи әдістеріне жатады: стандартты және сандық флюорография немесе классикалық және сандық полипозиционды рентгенография, компьютерлік томография.

Саркоидоздың рентгенологиялық көріністерінің көптүрлігін ескерсек, оның дифференциальды диагностикасы қиындық туындатады және заманауи медицинаның маңызды тәжірибелік міндеті болып саналады [122,123]. Кеуде қуысының рентгенографиясының стандартты әдісін қолдану 70% жағдайда диагнозды болжауға, өкпе тіні және кеуде ішілік лимфа түйіндерінің жағдайы жайлы ақпарат беруге, аурудың даму динамикасын бағалауға мүмкіндік береді [124,125]. Қазіргі таңда өкпе саркоидозының клиника-рентгенологиялық көріністері бойынша ұқсас аурулармен (экзогенді аллергия-лық альвеолит, альвеолярлы протеиноз, өкпе туберкулезінің шашыранды түрі, идиопатиялық фиброзды альвеолит, пневмокониоздар, бронхоальвеолярлы ісік және т.б.) сараланған диагностикалық белгілерінің

тереңдетілген талдауы мәселесіне арналған көптеген жұмыстар белгілі. Саркоидоз кезіндегі диссеминацияның рентгенологиялық симптомдар жиынтығы жиі өкпе тінінде өлшемі 2мм-ден 1см-ге жететін шашыранды көптеген ошақтардың болуымен сипатталады, бұл 80% саркоидозбен ауыратын науқастарда кездеседі [126]. Бұл ошақтар басым өкпенің жоғарғы және ортаңғы бөлімдерінде орналасады. Өкпе суретінің торлы-ұялы және ілмекті ақауы интерстицилік құрылымның инфильтрациясына негізделеді. Лимфа түйіндері 10-60% науқастарда ұлғайған. Фиброзды ошақтың туындауы әдетте диагноз тағайындалып қойғанда анықталып, кеш рентгенологиялық көрініс болып табылады. Бірақ сирек жағдайда алғашқы рентгенологиялық белгі болады, бұл диагностиканы анағұрлым қиындатып, өкпенің шашыранды аурулары кезінде нақты спецификалық ерекшелік бола алмайды [127]. Бұл ауру кезінде орталық бронхтарды ығыстырып, шеткері және өкпеде тізбекті көлеңкеде диффузды орналасқан кәрез түзу тән. Шашырау үдерісінің инволюциясы салдарынан дамиды өкпедегі дистелектаздық өзгерістер де кеш рентгенологиялық белгі болып саналады және өкпе құрылымының талшықты-торлы ақауымен, сонымен қатар эмфиземамен, булламен, өкпе тінінің гиповентиляция аймағымен жүреді. Өзгерістер бір жақты және екі жақты да қамтуы мүмкін. Әдетте бұндай өзгерістер жиі – емге қарамастан қайтымсыз және біртіндеп өршиді [128].

Әдебиеттерде саркоидоздың жекелеген рентгенологиялық көріністерін сараланған диагностикалауға арналған жұмыстар кездеседі, мысалы лимфа түйіндерінің ұлғаюы, өкпе тінінің өзгеруі, бұл бір-бірімен байланысқан симптомдарды комплексті бағалаусыз, бірлескен үрдістің көрінісі ретінде.

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозын сәулелі диагностикалауға арналған жалпылама жұмыстар аз және олар негізінде аурудың типтік нұсқаларын сипаттайды. Ал өкпе саркоидозының атипті түріне арналған жұмыстарда сәулелі диагностиканың заманауи әдістерінің бәрі қолданылмаған [129-131].

Өкпе тінінің жағдайын бағалауда шолу рентгенографиясы кеңінен таралған, қолжетімді әрі арзан технология болып қала береді, алайда, оның көптеген кемшіліктері бар: төмен контрасты шешуші қабілеті және жиынтықты тиімділігі бар [132,133].

Науқаста алғаш саркоидоз туралы болжам кеуде қуысына рентгенологиялық зерттеу жүргізгеннен кейін туындайды. Саркоидозбен науқастарда өкпенің және кеуде ішілік лимфа түйіндерінің зақымдалуының рентгенологиялық көрінісінде ерекшелік көп. 1958 жылдың өзінде К. Wurm кеуде ішілік саркоидоздың 3 рентгенологиялық кезеңін (және 7 типін) ұсынған: I кезең – кеуде ішілік лимфа түйіндерінің ұлғаюы, II кезең – олардың көлемінің кішіреюі және өкпе паренхимасының зақымдалу белгілерінің туындауы және III кезең - өкпелік фиброз.

Алайда, 1999 жылдан басқа Гранулематозды Патология (WASOG) және Саркоидоздың Бүкіләлемдік Қауымдастығы кеуде ішілік рентгенологиялық өзгерістерге негізделген жаңартылған жіктелу қабылдады (кесте 1). Бұл жіктелу көптеген шетел және отандық жұмыстарда қолданылады,

халықаралық келісімге енгізілген. Ол 5 кезеңді қарастырады (0 ден IV-ке дейін):

Кесте №1. Кеуде ішілік рентгенологиялық өзгерістер бойынша жіктелу

Кезең	Рентгенологиялық көрініс	Кездесу жиілігі
0	Кеуде қуысы мүшелерінің рентгенограммасында өзгерістер жоқ.	5%
I	Кеуде ішілік лимфа түйіндерінің лимфаденопатиясы; өкпе паренхимасы өзгермеген.	50%
II	Кеуде ішілік лимфа түйіндерінің лимфаденопатиясы; өкпе паренхимасының патологиялық өзгерістері.	30%
III	Кеуде ішілік лимфа түйіндерінің лимфаденопатиясы жоқ өкпе паренхимасының патологиясы.	15%
IV	Өкпенің қайтымсыз фиброзы	20%

Берілген жіктелу саркоидоздың тек торакальды көрінісін бейнелейді, саркоидоздың көрінуі көп мүшелік зақымдалу кезінде диагнозды құрастыруда толықтыру енгізуді қажет етеді. Саркоидоз кезінде кезеңділік деген ұғым шартты болып табылады, себебі ауру барысында кезеңділіктің сақталуы сирек кездеседі. Кезең-0 тек өкпе және кеуде ішілік лимфа түйіндерінің зақымдалуының жоқтығын дәлелдейді, басқа мүшелердегі саркоидозды жоққа шығармайды. Мысалы: науқас аурудың III –ші кезеңімен симптомсыз, ұзақ уақыт өмір сүруі мүмкін, ал науқас аурудың 0 –кезеңінде — күрт жүрек тоқтауынан немесе орталық жүйке жүйесінің зақымдалуынан өкпенің зақымдалуынсыз қаза болуы мүмкін.

Осыған байланысты саркоидоздың клиника-рентгенологиялық түрін ажыратуды ұсынады: КІЛТ саркоидозы, КІЛТ және өкпенің саркоидозы, өкпе саркоидозы, сонымен қатар тыныс алу мүшелерінің саркоидозы, басқа мүшелердің аздап зақымдалуымен біріккен және жайылмалы саркоидоз [134]. Алайда КІЛТ мен өкпедегі өзгерістердің арасындағы айырмашылық абсолютті мәнге ие болып отыр. Бір науқаста кеуде ішілік лимфаденопатия немесе онсыз өкпе паренхимасында бірнеше қараю ошағы байқалуы мүмкін еді.

Саркоидты гранулема да жататын өте аз көлемді патологиялық ошақты анықтауда рентгенологиялық әдістің сезімталдығының жеткіліксіздігі аңғарылды, бұл өкпе суретінде өзгеріс болмаған жағдайда, өкпе паренхимасының зақымдалуын нақты жоққа шығара алмайды.

Өкпеде-интерстицилік қабыну- альвеолиттің жоғары белсенділігі кезінде бірігуге бейім және «күңгүрт шыны» немесе "ground-glass" көрінісін

калыптастыратын көптеген ошақты көлеңкелер анықталады. Бұл саркоидозға және өкпедегі көптеген шашыранды үдерістерге тән. Кеуде қуысы мүшелерінің рентгенографиясы кезінде сызықты немесе қарайған ошақтар анықталады. Сонымен қатар өкпе суретінің күшеюі, әсіресе базальды бөлімдерінде, және де өкпенің басқа инфекцияларында анықталатын бейспецификалық өзгерістер. Альвеолярлы қараюлар және/немесе бал арасы үлгісі аурудың өте асқынған жағдайында анықталуы мүмкін [135,136].

Бронхологияның дамуымен, диагностика үшін, лимфа түйіндерінің пунктатын және бронхтың шырышты қабатынан алынған жұғындыны цитологиялық зерттеу кең қолданыла бастады. Бұл саркоидоздың және өкпедегі кейбір шашыраудың диагностикасында жақсы нәтижелер берді. Саркоидозды диагностикалаудың инвазивті әдістерінің ішінде трансбронхиальді биопсиямен бронхоскопияны қолданады, бұның үлкен диагностикалық мәні бар. Алғаш рет асқынусыз өкпенің терең бөлімдерінен, альвеоланың және бронхиоланың көп аймағынан, қажетті көлемде материал алуға мүмкіндік туды. Аз жарақат әкелу және әдістің қолжетімділігі бронхальвеолярлы лаважды қайталап жүргізуге және емге дейін және кейін өкпенің дистальді бөлімдерінің жасушалық элементтерінің популяциясын зерттеуге мүмкіндік береді. Бұның бәрі тек диагнозды нақтылауда ғана емес, сондай-ақ әр түрлі аурулардың патогенезін зерттеуде айтарлықтай көмек беруі мүмкін.

Өкпедегі әр түрлі шашыранды өзгерістерді саралап диагностикалап, патогенезін игерудегі клиникалық цитологияның маңызын анықтап және қайта қарауға шұғыл қажеттілік туындады [137-139].

Қазіргі таңда саркоидоз, идиопатиялық фиброзды альвеолит, пневмокониоз, өкпенің кейбір «сирек» кездесетін шашыранды аурулары кезіндегі бронхальвеолярлы лаваждың цитограммасы жеткілікті деңгейде жақсы зерттелген.

Бронхальвеолярлы лаваждың материалын лабораторлы зерттеу әдістерінің жиынтығы (цитология, цитохимия, электронды микроскопия, микробиология) өкпе гранулематоздарының көбісінің белсенді фазасы үшін патогномды белгілерін анықтауға мүмкіндік берді [140-142].

Саркоидозға цитограмманың лимфоцитарлы немесе макрофагальды типі тән. Макрофагальды элементтердің ішінде секрет бөлуші макрофагтар басым, вакуольденген макрофагтар да бар, ферментті белсенділіктің индексінің деңгейі төмен, қышқыл фосфатаза және жоғары - сукцинатдегидрогеназа белсенді. Тек биологиялық сынамаңы қолданғанда микобактерияның L-түрі анықталады, тән туберкулез микобактериясы жоқ. Электронды микроскопия барысында бронхальвеолярлы лаважда макрофагальды элементте сферопласт тәрізді түзіліс анықталады [143].

Өз кезегінде туберкулез кезінде, бронхальвеолярлы лаваждың цитограммасы лимфоцитарлы, макрофагальды немесе аралас сипатқа ие. Макрофагтардың ішінде биосинтездеуші жасушалар басым (35% жоғары), секрет бөлуші макрофагтардың саны жоғарлаған (12%-20%), қышқыл

фосфатазаның ферменттік белсенділік индексі жоғары, туберкулез қоздырғышы таяқша түрінде, туберкулез микобактериясының қышқылға тұрақты немесе қышқылға тұрақсыз түйіршікті шарының L-түрі [144-146].

Дегенмен, саркоидоз және басқа да шашыранды ауруларды бағалаудың нақты цитологиялық критерийлері жоқ.

Кейбір авторлардың зерттеуінде өкпе саркоидозымен науқастардың БАЛ, өкпе саркоидозының белсенділігінің белгілі маркері IL-33 пен IL-18V концентрациясы арасында байланыс орнатылған. Берілген зерттеудің нәтижесінде IL-33 өкпе саркоидозының өкпелік белсенділігінің маңызды факторы болып табылды [147].

Өкпеде патологиялық үдерістің шеткері орналасуы кезінде, олардың перибронхиальды орналасуында, аз көлемде зақымдалуда биопсиялық манипуляцияның тиімділігі төмендейді. Бұл биопсия материалына этиологиясы бойынша маңызды жасушалар және микробты флора түспеуімен түсіндіріледі. Биоптатта болатын бронхиальді эпителий жасушаларының жағдайы, бағаланатын болса тек бейспецификалық қабыну және дистрофия орын алғанда ғана, яғни өкпенің барлық ауруларымен жүретін үдерістер [148-151].

Бронхологиялық әдіс 100% жағдайда зерттеуге арналған бронхиальді эпителий жасушаларын алуға мүмкіндік береді, ал оның патологиялық үдеріске жақындығы ондағы айқын өзгерістердің болуын болжайды.

Бронхальвеолярлы лаважға көп жағдай жеткіліксіз болатынын атап айтқан жөн: трансбронхиальды биопсиясыз өте жиі микоз, туберкулез микобактериясы, пневмоцисталар және басқа үрдістер анықталмайды [152-154].

Бірнеше диагностикалық әдісті ұтымды біріктіру көп ақпарат алуға, өкпе саркоидозы болжам диагнозын 80% жағдайда растауға және науқастардың тексерілу мерзімін қысқартуға мүмкіндік береді [155-157].

Саркоидозбен науқастарда кеуде ішілік лимфа түйіндерін анықтауда магнитті-резонансты томография (МРТ) РКТ-мен диагностикалық мүмкіншіліктері ұқсас, бірақ өкпе паренхимасы жағдайына объективті баға бермейді, сондықтан жеке диагностикалық мәні жоқ [158,159].

Қазіргі таңда инвазивті емес әдістерден ең оңтайлысы – рентгенді компьютерлі томография (РКТ). Клиникалық тәжірибеге РКТ енгізу кеуде қуысы мүшелеріндегі өзгерістерді анықтаудағы сәуле диагностикасы әдістерінің мүмкіншіліктерін едәуір жоғарылатты. [160,161].

Алайда, жоғары шешуші қабілетке ие болуына қарамастан, алғашқы зерттеу кезінде РКТ диффузды фиброздың және үдерістің белсенді фазасының көрінісі бола алатын «күңгірт шыны» симптомының нақты морфологиялық сипаттамасын бермейді [162].

Бұл технология екіншілік өкпе бөлігі деңгейінде өкпе тініндегі заымдалудың орналасуын және таралуын егжей-тегжейлі бағалауға, инфильтрация аймағын көптеген ұсақ ошақты зақымдалумен шектеуге, бронхиальді ағаштың жағдайын бағалауға мүмкіндік береді, бірақ тыныс алу

мүшелерінің саркоидозын диагностикалауға айтарлықтай көмегі жоқ, емдеу жолын таңдау кезінде мәні жоқ аздаған қосымша ақпарат қана береді [163].

Жаңа инновациялық технологияларды енгізу өкпенің диффузды зақымдалуларын диагностикалауда алға басты, алайда кейде біркелкі көрініс орын алғанда және олардың параметрлерін сипаттау кезінде қорытынды диагноз қою үшін жеткіліксіз. Көптеген авторлардың ойы бойынша, кейбір аурулар кезінде (мысалы, лангерганс жасушалы гистиоцитоз, лейомиоматоз, асбестоз және т.б.) әдістің нақтылығы 85-90%-ға жетеді, спецификалық диагноз тағайындала алмайтын да көптеген аурулар бар (саркоидоз, өкпелік васкулиттер, өкпенің дәрілік зақымдалуы және т.б.) немесе бір-бірімен салыстыру жүргізілмейтін аурулар да бар (пневмокониоз, созылмалы эозинофильді пневмония және т.б.). Кеңінен таралған КТ зерттеулері және жинақталған мәліметтер саркоидоздың рентгендік сатыларының сипаттамасымен қатар, өкпе паренхимасының зақымдалуының КТ заңдылықтарының сипаттамаларын беруге, пациенттерді тексерудің морфологиялық және функционалды әдістерінің нәтижелерімен жақсырақ байланысып, өкпедегі қабыну және фиброздық өзгерістердің таралуы мен динамикасын дәл сипаттауға мүмкіндік береді [164-166].

Саркоидоз және екі жақты өкпелік шашырау синдромымен жүретін аурулар кезінде өкпе тінінің зақымдалуын морфологиялық зерттеу және сәуле диагностикасы мәліметтерімен салыстыру РКТ және КТВР өзгерістің таралуын және айқындалуын ғана нақтыламайды, сонымен қатар морфологиялық субстратқа максимальды түрде жақындайтынын көрсетті [167].

Саркоидоз кезіндегі өкпе тінінің компьютерлік-томографиялық өзгерістерін ұпай түрінде бағалаудың әдісі және оның болжам алгоритмі әзірленді. Аурудың клиникалық ерекшеліктерін бағалады, оның функционалды, рентгенологиялық және морфологиялық сипаттамасы, сонымен қатар ем нәтижесі немесе 3 жыл бойы ем жүргізілмей аурудың динамикасы. Ауру ағымын болжау үшін ең маңызды параметрі болып аурудың рентгенологиялық кезеңі, компьютерлік-томография паттерндері (ұпай түрінде), көптеген функционалды параметрлер және енгізу саналды. Болжамның нақтылығы 87,8% құрады және жыл бойы аурудың көріну динамикасын ескерген кезде 94,5%-ға дейін жоғарылады [168,169].

Өкпе саркоидозының барлық кезеңінде патологиялық үдерістің динамикасын адекватты бағалауға мүмкіндік беретін басты критерий және жүргізілетін емнің тиімділігі болып жоғары шешілетін компьютерлі томография мәліметтері бойынша рентгенморфологиялық белгілер және перфузионды сцинтиграфия мәліметтері бойынша өкпенің микроциркуляторлық арнасының жағдайы есептеледі.

Сцинтиграфия (Ga) саркоидоздың ағымын болжауға (регрессия немесе реактивация) және таралуын, белсенділігін нақтылауға мүмкіндік береді. Патогенезге және морфологиялық зерттеудің деректерін салыстыруға қатысты КТВР кеңейтілген сипаттамасын жеке мамандар жүргізеді. Сонымен

қатар, бұл әдістің нозологиялық ерекшелігі жоқ, үдерістің ремиссиясы және өкпенің айқын фиброзы кезінде теріс нәтиже береді [170,171].

Алынған материалды цитологиялық және гистологиялық зерттеумен бірге өкпенің трансбронхиалды биопсиясы (ТББ) әдістерін әзірлеу патологиялық үдерістің табиғатын морфологиялық салыстыру мүмкіндіктерін одан әрі кеңейтті. Бірақ, өкпенің өте шектеулі аймағынан алынған материал патологиялық үдерістің мәнін үнемі аша бермейді; материалдың аз көлеміне байланысты әр-түрлі қосымша цитохимиялық және электронды-микроскопиялық әдістерді қолдану мүмкін емес, бұның бәрі бұл әдіс үшін мүмкіндіктерді шектейді. Сонымен қатар, гистологиялық зерттеулер гранулематоздардың дифференциальды диагностикасында үнемі көмектесе алмайды [172,173].

Эндоскопиялық техниканы қолдану өкпенің және плевра қуысының барлық бөлімдеріне диагностикалық қарау жүргізуге, гистологиялық зерттеу үшін өкпе тінінен және кеуде ішілік лимфа түйіндерінен биопсия алуға мүмкіндік береді.

Бұл диагностика әдісі зерттеудің 60-80% нәтижелі, ал 30% жағдайда әрі қарай емдеуді қажет ететін асқынуды туындатады. Өкпенің трансбронхиальды биопсиясын жүргізу өз кезегінде асқынудың туындауына қауіп әкеледі. Бұндай жағдайларда қорытынды диагноз материалды патоморфологиялық зерттегенен кейін қойылуы мүмкін [174-177]. Биопсияның аз инвазивті әдістерін қолдану отадан кейінгі ауырсыну синдромының айқындылығын азайтады, науқастың хирургиялық бөлімде болу уақытын қысқартады [178-180].

Культуральды зерттеу және полимеразалы тізбекті реакция жолдары арқылы микробиологиялық әдістер өкпенің инфекциялық ауруларының этиологиялық диагнозын қоюға ықпал етеді. Бұдан басқа, респираторлы жүйенің микробты колонизациясын бағалау және кәрізді өкпе кезеңінде екіншілік флораның сипатын анықтау мүмкін [181-183].

Саркоидоздың диагностикасы жиі ауыр қиындық әкеледі, бұл ауру қатаң симптомдардың спецификалық жиынтығына ие емес, ал диагноз жиі клиника-рентгенологиялық мәліметтер негізінде қойылады. Оң рентгенологиялық динамикасы жоқ науқастарда зерттелген параметрлердегі барлық бастапқы өзгерістер байқалғандығы атап өтілді.

Саркоидоз кезіндегі бронхиальды обструкция ұсақ бронхтардағы гранулеманың түзілуі кезіндегі бронх ағашының саңылауының тарылуының нәтижесі немесе кеуде ішілік лимфа түйіндерінің ұлғаюынан бронхтардың қысылуы нәтижесінде, сонымен қатар бронхтың тыртықты фиброзы ретінде сиқысыздануы болуы мүмкін. Фиброздың дамуы кезінде өкпенің өмірлік сиымдылығы төмендейді, барлық науқастарда өкпе көлемімен сиымдылығының өзгерісі, бронхиальды өтімділіктің және газ алмасу үдерісінің бұзылысы байқалады [184-187].

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозының белсенді түрімен зардап шегетін науқастарда ішек дисбактериозының дәрежесі және жиілігі

бағаланды. Ауру ауырлығы арасындағы байланыс зерттелді, кортикостероидты препараттармен емдеу, тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен науқастарда ішек дисбактериозының айқындылығы, тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен науқастарда реабилитацияның тиімділігіне ішек дисбактериозы терапиясының әсері зерттелді [188].

Көптеген зерттеушілердің жұмыстарында осы ауруға тән симптомдардың (әлсіздік, жөтел, еңтігу, терідегі өзгерістер, көрудің төмендеуі және басқалары) және синдромдардың (Лефгрен, Хеерфордт—Вальденстрем) тізімінен әрқашанда ауруды жасушалық деңгейде нақтылау қажет. Яғни морфологиялық зерттеу әдісін қолдана отырып, сол немесе басқа мүшелерде саркоидты типті гранулеманы анықтау көрсетілді [189,192].

Қазіргі таңда дифференциальды диагностиканың алтын стандарты болып клиникалық диагноздың морфологиялық верификациясы саналады.

Өкпенің шашыранды ауруларының патогенезі негізінде гранулематозды қабыну жатыр, екі аурудың да дамуы кезінде ағзаның көптеген жасушалық және гуморальдық жүйесі іске қосылады. Өкпе тінінде гранулеманың түзілуі қорғаныш қабілетіне ие әр түрлі метаболиттік реакция тізбегімен жүзеге асады, алайда дамуының белгілі бір кезеңінде бұл реакциялар физиологиялық бүтіндігінің шегінен шығып, өз бетінше зақымдаушы фактордың рөлін алуы мүмкін [193,194].

М.М. Илькович өзінің монографиясында диагнозды гистологиялық ажырату қажеттігін көрсетті, әсіресе аурудың типті емес ағымы орын алғанда. Мысалы, саркоидты реакцияның даму мүмкіндігінде, саркоидозға ұқсас гистологиялық жағдай орын алғанда, бірақ әлсіз көрініс табатын және зақымдалған мүшенің немесе шеткері түйіндердің шектелген аймағында [195].

Қарапайым жарық микроскопының көмегімен, микроскопиялық көрінісі бойынша диагнозды тағайындап, гистологиялық ажырату қиын, бұл қате қорытынды беруге және науқасты бұрыс емдеуге әкеледі, бұл патологиялық үрдістің жаңа жиынтық бағалауын өңдеуді қажет етеді.

Саркоидозды саралап диагностикалау пульманологияның өзекті мәселелерінің бірі. Барлық күмән туған жағдайда көкірек лимфа түйіндерінің және өкпенің биоптатынан алынған гранулематозды қабынудың микроскопиялық көрінісін бағалау шешуші рөлге ие. Бұндай бағалау әрдайым міндетті емес, бұл жағдайда сараланған диагностика қиындап немесе тіпті тұйыққа тіреледі. Бұл таңқаларлық емес, өйткені бір-біріне ұқсас эпителиоидты жасушалы гранулемалар туберкулез және саркоидоз кезінде де, басқа да көптеген ауруларда да кездеседі, соның есебінен туберкулез бен саркоидоздың сараланған диагностикасы саласы айтарлықтай кеңейеді, ал оның шекарасы өте шашыраңқы болады. Өз кезегінде саркоидоздың морфологиялық субстраты болып эпителиоидты жасушалы гранулема – мононуклеарлы фагоциттер – макрофагтар мен эпителиоидты жасушалардың жиналуы, алып көп ядролы жасушалар, лимфоциттер мен гранулоциттер немесе онсыз. Жасушалардың тасымалдануы және ажырату үдерістері

цитокиндермен – төмен молекулалы ақуызбен, иммундық жүйенің жасушалары шығаратын жасушалармен реттеледі.

Басқа мүшелерден жиі саркоидоз 90% - ға дейін өкпе және кеудеішілік лимфа түйіндерін зақымдайды.

Саркоидоз кезінде гранулеманың қалыптасуы моноцитарлық қатардың жасушаларынан тұрады: Лангханс түріндегі макрофагтар, эпителиоидты және алып көпядролы жасушалар, CD4+ Т-лимфоциттер және фибробластар казеозды некроздың орталық аймағынан тыс, әдетте, периваскулярлы гранулемалар орналасады, ангиогенез тән [196-198]. Алып жасушалы гранулеманың қалыптасу кезеңінде айқын фиброзбен гранулеманың айналасында концентрациялық құрылымдардың қалыптасуы тән. Алып көп ядролы жасушаның болуы. Бұдан басқа, өкпе тінінде кальций мен темір тұздары бар Шауманның кальцийленген пластиналы денесі, сондай-ақ Хамазаки-Весебергтің липофусцин қасиеттері бар сары-қоңыр түсті денесі анықталады. Гранулемалар негізінен субплевральды аймақта орналасады, бір-бірімен айналмалы орналасқан дәнекер тінді талшықтармен шектеледі. Кей жерлерде фиброз, гиалиноз, дистелектаздар мен компенсаторлық эмфизема ошақтары кездеседі. Альвеола аралық кеңістіктер кей жерлерде қалыңдатылған, бірқатар альвеолаларда сыдырылған альвеолоциттер, экссудат және қан құйылу амақтары бар. Кейбір гранулемалар мен периваскулярлы аймақтардың құрамында пигменттелген макрофагтар анықталады. Плевра қалыңдатылған, фиброздалған [199]. Алайда биоптатта дамудың әр түрлі кезеңінде тәжірибе жүзінде үнемі гранулема анықталады және саркоидоз кезіндегі үдерістің клиникалық-рентгенологиялық және морфологиялық сатысы арасында сәйкестік жоқ [200,201]. Кейде морфологиялық көрініс бойынша гранулематоздардың бір бөлігі туберкулез диагнозына да, саркоидозға да жатқызылмайды.

Соған қоса микоплазальық этиологиялы гранулематоздарға некроздың белгілерінсіз бірен-саран макрофагты гранулемалар тән [202].

Әдебиетте эпителиоидты жасушалы төмпешіктермен некрозсыз гранулемалар түріндегі өнімді өзгерістердің болуы ҚТБ анықталған кезде саркоидоз диагнозын екіталай етіп, бұл туберкулез туралы ойлауға негіз болады [203,204]

ПТР көмегімен ауыр айқындалған әртүрлі мүшелердің туберкулездік зақымданулары кезінде типтік қышқылға төзімді таяқшалар болмауы мүмкін немесе диагнозды сенімді қою үшін жеткіліксіз ең аз мөлшерде болуы мүмкін деген дәлелдер бар. Бұл ретте тіндерде жасушадан тыс иммундыгистохимиялық микобактериялар ретінде айқындалатын полиморфты коктар анықталады. Некрозды массалардың айналасында іс жүзінде Лангханстың эпителиоидты және алып жасушалары жоқ. Мұның барлығы аурудың патоморфозын ескере отырып, туберкулездің патогенезі мен диагностикасын одан әрі зерттеу қажеттілігін куәландырады [205-208].

Гистологиялық тұрғыда альвеола қуысындағы өкпе эозинофилиясы орын алған жағдайда әртүрлі мөлшерде макрофагтар, кейде көп ядролы

эозинофильдер, сондай-ақ осы аймақтардың шеттері бойымен альвеола ішілік белоктық экссудат анықталады. Альвеола ішілік жасушалық инфильтраттың некрозы тән, алайда аралық тінде некроз дамымайды. Гистиоциттермен шарбақ тәрізді қоршалған эозинофилдермен орталық некроздан тұратын эозинофильді абсцесстер кездеседі. Облитерациялайтын бронхиолит және беріштенетін пневмония ошақтары диффузды альвеолярлы зақымдалу аймақтарымен бірігеді. Альвеола ішілік экссудация альвеола аралық перденің эозинофильдермен, лимфоциттермен, плазма жасушаларымен, 2-ші типті альвеолациттердің пролиферациясымен жүреді. Некрозсыз васкулит өкпе артериясымен веналарының ұсақ иірімдерін зақымдай алады, бұл кезде периваскулярлы және кейде эозинофильдермен және басқада қабынулық жасушалармен трансмуральды инфильтрация байқалады [209,210].

Әсіресе клиникалық тәжірибеде жиі ауру сатысын анықтау және үдеріс динамикасын бағалау кезінде мәселе туындайды. Сонымен қатар, кеш диагностика саркоидозбен ауыратын науқастарда, әсіресе қайтымсыз фиброзды өзгерістердің қалыптасу сатысында болжам жасай алады [211].

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозына күдік туған емделушілерде диагноздың морфологиялық верификациясын жүргізу мүмкін болмаған жағдайда, иммунологиялық тесті таңдау кезінде өкпенің саркоидозына тән морфологиялық деректермен салыстырмалы диагностикалық тиімді және күшті корреляциялық байланысы бар АТР немесе т-СПОТ тестке артықшылық беру керектігі жайлы жұмыстар бар. М.А. Белокуровтың ойы бойынша алынған мәліметтер бактериологиялық және молекулярлық-генетикалық қақырықты зерттеудің, бір иммунологиялық тестердің (АТР, КФ тест және т-СПОТ сынамасы), саркоидозға тән тыныс алу мүшелерінің рентгенологиялық өзгерістері кезінде теріс нәтижелері болған жағдайда инвазивті араласуды жүргізуге мүмкіндік береді [212].

Гранулематозды аурулардың морфологиялық диагностикасын жалпы емдеу желісі жағдайында жүргізе алады, алайда заманауи әдістердің бәрін қолданған күннің өзінде ол белгілі бір қиындықтар туындатуы мүмкін.

Бірақ морфологиялық зертеу және кейбір морфологиялық сипатты белгілер жүргізу мүмкін болған жағдайда, верификация тек иммундыгистохимиялық әдісті қолдану кезінде ғана мүмкін болады. Бұл ретте, осындай зақымданулардың клиникалық және радиологиялық көрінісі, сондай-ақ олардың нақты жиілігі одан әрі зерттеуді қажет етеді [213,214].

ӨИА диагностикасының иммунологиялық әдістері айналымдағы антигендерді немесе оларға қарсы антиденелерді анықтау кезінде этиологияны нақтылауға ықпал етеді, иммундық тапшылықты сапалық және сандық сипаттауға мүмкіндік береді. Бұдан басқа, олар иммундыкомпетентті жасушалардың белсенділік маркерін анықтау жолымен ммунопатологиялық үдерістің белсенділігін анықтау үшін қызмет етеді.

Мысалы, лимфоидты аралық пневмонияны алғашқы лимфомамен салыстырмалы диагностикалау мақсатында иммундыгистохимиялық бояу

және ағынды цитометрия жүргізілуі қажет. Лимфоидты аралық пневмония кезінде инфильтрация поликлонды (В- және Т-жасушалы), ал лимфоматозды инфильтрат моноклонды болып табылады.

Лангерганс жасушалы гистиоцитоз кезінде гистологиялық өзгерістер әртүрлі болуы мүмкін. Кейде өкпеде эозинофильді гранулема типі бойынша айқын эозинофильді инфильтрацияны анықтайды. Алайда эозинофильді пневмонияға қарағанда үрдіс басым аралық [215]. Инфильтратта Лангерганс гистиоциттерін анықтаудың диагностикалық мәні бар, иммунды гистохимиялық зерттеу кезінде бұл жасушаларда S100, CD1a және лангериннің белок экспрессиясы байқалады [216,217].

Морфологиялық диагностиканың қиындықтары туляремия кезінде байқалды. Саркоидоз, туберкулез, жүйелі қызыл ноқталы лимфаденитте немесе некроздайтын лимфадениттің басқа түрлерінде гистопатологиялық дұрыс түсіндірілмеулерді болдырмас үшін туляремияның гистоморфологиялық көрінісін білген жөн [218].

Сутинен С., Сырьяля Х., туберкулезбен саркоидоздың және В типті штамынан туындаған туляремияның гистопатологиясын зерттеді, лимфа түйіндерінің биопсиясы үлгілерінде салыстырды. Сонымен қатар, туляремияның ерте кезеңдерінде тек некрозсыз реактивті өзгерістер байқалды. Эпителиоидты жасушалар реакциясы бар немесе жоқ некроздың ошағы екінші апта бойы және төртінші апта бойы казеозды некрозда байқалды. Макрофагтар жасушалардың басым түрі болды, бірақ кейде лимфоциттер, гетерофильді гранулоциттер, көп ядролы алып жасушалар мен фиброциттер сияқты басқа жасушалар табылды. Аргирофильді талшықтар туляремияда некрозды зақымдануларда болған жоқ, бірақ жиі туберкулезде де [219,220].

Цитокин профилі, гранулематоз басым және айқын клиникалық көріністері бар саркоидозбен ауыратын науқастарда, иммундық жауаптың жасушалық буынын күшейтетін цитокиндердің, гранулеманың қалыптасуында негізгі рөл атқаратын цитокиндердің жоғары өнімімен сипатталады [221,222]. Сондай-ақ өкпеде спецификалық емес және спецификалық үдерістің иммундыпатогенезін анықтайтын қабынуға қарсы цитокиндердің диагностикалық маңызы бар параметрлері белгіленген. Өкпеде шашыранды үдерістер кезінде диагностикалық қатардан бактериялық пневмонияны ерте алып тастау үшін сенімді интеграл ретінде қан сарысуындағы IL-8 - қабынудың басты индукторының деңгейінің жоғарлағаны нақты мәлімет болып табылады [223,224].

Сонымен қатар, саркоидоз кезінде өкпе фиброзының дамуы мен өршуін көрсететін зерттеу нәтижелері алынды. Ол Th-1 және Th-2 цитокиндерінің тепе-теңдігінің Th-2 жағына қарай жылжуы жағдайында, ИЛ-4/ИЛ-2 қатынасының жоғарылауымен және перифериялық қандағы γ -ИНФ деңгейінің төмендеуімен көрінеді. Бұл осы патологияда фиброздауды ерте диагностикалау үшін қолдануға болатындығын көрсетеді. [225,226].

Саркоидоздың созылмалы толқымалы ағымына бейімділігі бұл ауру кезінде қабыну үдерісінің белсенділігін бағалаудың сенімді критерийлерін іздеудің маңыздылығын алдын ала анықтайды. Саркоидоз кезінде иммунопатологиялық үрдістің күрделі сипаты оның белсенділігінің әмбебап маркерінің бөлінуін қиындатады. Әдебиетте туберкулез және саркоидоз ағымдарын сипаттайтын маркерлерді іздеуге бағытталған жұмыстар аз емес, алайда бастапқы ұқсас морфологиялық субстраты бар екі ауру кезінде мұндай индикаторларды кешенді салыстыру әлі күнге дейін жүргізілген жоқ [227-230].

Саркоидоз кезінде жүйелі қабыну үдерісінің белсенділік белгілерімен науқастарда шеткері қанында моноциттердің фазалық биіктігінің мәнінің төмендеуі тән. Саркоидоз кезінде шеткері қанда моноциттердің морфометриялық көрсеткішін зерттеу кезінде аурудың қолайлы ағымы бұл жасушалардың өлшемінің (атап айтқанда, периметр, диаметр, және ауданы) фазалық жоғарлауымен ұштасқан, қабынуға қарсы емнің тиімділігін және ағымының болжамын және қабынулық үдерістің белсенділігінің диагностикалық маркері жайлы түсініктерді кеңейтуге мүмкіндік берді [231].

Соңғы жылдардағы зерттеулерде $TNF\alpha$ - цитокин гранулемасын қалыптастыруға үлес қосқан медиаторлардың арасында басты рөлге ие екендігі көрсетілген. 2003 жылы H.Fehrenbach және қосалқы авторлардың зерттеулері бойынша, альвеолярлы макрофагтар (CD68) саркоидоз патогенезінде $TNF\alpha$ in situ негізгі өндіріс көзі болып табылатындығы көрсетілді. Сондықтан макрофагтардың жиналуы гранулема ізашарлары болуы мүмкін, егер өздері гранулема in situ nascendi болмаса [232]. Көптеген бөтен агенттерге ағзаның иммундық жауабы осындай. Бірақ мұндағы парадокс қорғаушылардың бар болып, ал ауру тудырушы және бастаушы зиянды агенттің жоқ болуында. Сондықтан зерттеушілер саркоидоз кезінде иммундық жүйенің жасушалық реакцияларының тепе-теңдігі бұзылады деп санайды [233,234].

Мысалы, саркоидоздың фиброзды-кистозды түрі анықталған жағдайда *Aspergillus spp* шақырған қосарланған инфекцияның болуына тексеру жүргізген жөн. Саркоидоздың фиброзды-кистозды нысаны бар науқастарда *Aspergillus*-ке IgG анықтау өкпенің созылмалы аспергиллезін анықтаудың тиімді құралы болуы мүмкін және дұрыс ем тағайындау үшін қажет [235].

Көп ядролы алып жасушалар көптеген ісік тіндерінің, ісік тәрізді ошақтардың ажырамас бөлігін құрайды және иммунологиялық және иммунологиялық емес пайда болған гранулемамен жиі байланысты. Көп ядролы алып жасушалар, эпителиоидты жасушалар және макрофагтар және олардың туындылары гранулеманың пайда болуын талап ететін гистологиялық белгілер болып табылады. Алып жасушалардың әр түрінің болуы әдеттегі гистологиялық әдістерде диагноз қою қиын болатын зақымдануларға байланысты. Демек, иммуногистохимия сияқты арнайы әдістер адам лейкоцитарлық антиген-DR (HLA-DR) және CD68 және CD45 (LCD) сияқты моноциттермен макрофагтарда экспрессияланатын иммундық

жауаптың әртүрлі маркерлерін пайдалана отырып, әртүрлі алып жасушалардың шығу тегін дұрыс диагноз қойып және түсіну үшін пайдаланылуы мүмкін. Осы зерттеудің авторларымен әртүрлі сипаттамадағы айнымалы алып жасушалық зақымданулардағы LCA, CD68 және HLA-DR экспрессиясын, атап айтқанда, алып жасушалы (орталық және шеткері) гранулеманы және туберкулезді гранулеманы бағалау және талдау әзірленген. HLA-DR жоғары экспрессиясы CD4-Хелпер жасушаларына микробтық антигенін ұсыну үшін маңызды фактор болып табылады, сол арқылы олардың инфекцияға жауап ретінде реттелу фактісін растайды [236]. Саркоидозды гранулеманың жасушалық элементтерінің көпшілігі белсендірілген күйде болады, бұл HLA DR экспрессиясын көрсетеді, өкпе биоптатында және лимфа түйіндерінде 90% жағдайда HLA- DR экспрессиясын көрсетеді. HLA-DR экспрессиясының дәрежесі жоғары жергілікті белсенділігі бар саркоидоз кезінде жоғары (шағын фиброз, ірі гранулемалар, алып жасушалары 8-10% және одан да көп гранулемалар).

Саркоидоздың клиникалық нысанына (сатысына) байланысты HLA-DR, CD3, CD4, CD7, CD8, CD20, CD64 және CD163 экспрессиясының статистикалық шынайы айырмашылықтары жоқ. Ал гранулеманың жасушалық элементтерінің ең типтік комбинациялары 1 фенотипі (HLA-DR+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ және CD 64+) және 2 фенотип (HLA-DR+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) болып табылады. Осы фенотиптері бар науқастар интоксикациялық синдромның айқын көрінуіне және респираторлық шағымдардың болуына байланысты анық ерекшеленеді [237,238].

2015 жылы шеткері қандағы CD34 жасуша-ізашарлар саны жақында диагностикаланған өкпе саркоидозы бар емделушілерде айтарлықтай жоғары болғаны және CD4 / CD8 жиілігімен оң корреляция көрсеткендігі дәлелденді [239].

О. М. Моисеева жүргізген иммундыгистохимиялық талдаудың деректері бойынша саркоидоз кезінде гранулемада моноклеарлық қатардың жасушалары басым болды: CD3 және CD68. Сонымен қатар, қабынулық инфильтрат жасушасына және эндотелиальді жасушада HLA-DR айқын экспрессиясы байқалды. Бұл патологиялық үдерістің аутоиммундық сипатын көрсетеді. Жоғарыда айтылғандардан, жасушаішілік лизосомальды метаболизмде және жасушадан тыс, жасушалық және жасушалық-патогенді өзара әрекеттесуде тіндік макрофагтардың фагоцитарлық әрекеттерінде CD68 маңызды рөл атқарады. Бірақ саркоидоздың сараланған диагностикасында осы иммунологиялық маркердің диагностикалық маңыздылығын анықтау бойынша жұмыстар жүргізілген жоқ, бұл осы зерттеуге негіз болды [240-242].

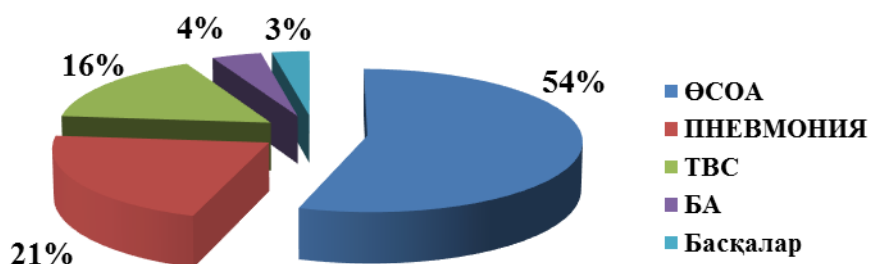
Өз кезегінде, мәскеулік ғалымдар ошақтың ішкі аймағы құрылымының морфологиялық өзгерістерінің нақты сипаттамаларына талдау жүргізуге мүмкіндік беретін некрозды саркоидты гранулематоз және өкпе туберкулезінің сараланған диагностикасының компьютерлік морфометрия

әдісін әзірледі. Дегенмен осы патологиялар арасындағы айырмашылықтар таусылмайды [243].

Гранулематозды аурулардың морфологиялық диагностикасы жалпы емдеу желісі жағдайында жүргізілуі мүмкін, бірақ ол заманауи әдістердің барлық түрін қолданғанда да белгілі бір қиындықтарды тудыруы мүмкін [244,245].

Саркоидоз, басқа да жүйелі аурулар сияқты, оның түріне, ұзақтығына және фазасына байланысты аурудың әртүрлі кезеңдерінде пайда болатын клиникалық көріністердің алуан түрлілігімен сипатталады. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозы әдетте симптомсыз басталады және өкпені рентгенологиялық зерттеу кезінде кездейсоқ анықталады. Аурудың даму шамасына қарай құрғақ жөтел пайда болады, кейде кеуденің ауыруы, содан кейін басты белгісі алдымен жоғары физикалық жүктеме кезіндегі еңтігу, кейін әдеттегі физикалық жүктеме кезіндегі еңтігу болып саналады [246,247]. Қатты тыныс алу және құрғақ сырылдар анықталуы мүмкін. Жалпы симптомдар деп аталатын деректер туберкулездің, ревматизмнің және басқа да аурулардың қате диагностикасын негіздейді. Үдерістің ұзақ үдемелі ағымында өкпе фиброзы қалыптасады, өкпенің өмірлік сыйымдылығы төмендейді, тыныс алу жеткіліксіздігі артады (еңтігу тіпті тыныштықта пайда болады, физикалық жүктеме кезінде күшейетін диффузды цианоз пайда болады); жиі «барабанды саусақтар» симптомын анықтауға болады. Мұндай симптоматика лимфагранулематоздың медиастинальды формасына, шашыранды туберкулезге, пневмокониозға, өкпедегі және т.б. ісіктік үдерістерге де тән. Ерекше клиникалық белгілердің болмауы көптеген ауруларды тудыратын ұлы имитатор ретінде саркоидоз туралы түсінік үшін негіз болды [248,249].

Өкпенің саркоидозын диагностикалау үшін анамнездік деректерді, науқастың шағымдарын және дәрігерлік тексеру нәтижелерін барабар бағалаудың маңызы зор. Бұрын жүргізілген жұмыстарда өкпенің интерстициальды, соның ішінде гранулематозды ауруларының салыстырмалы диагностикасы мәселелеріне елеулі назар аудару қажет екендігі көрсетілді. Бұл зерттеу деректері көрсеткендей, онда өкпенің интерстициальды аурулары бар 123 науқас тексерілді, стационарға түскенше 97,5% жағдайда диагноз анықталмаған. Аурудың жедел басталуы әдетте бактериялық пневмониямен немесе өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (СОӨА) асқынған ЖРВИ ретінде бағаланды, 2-ші суретте клиникаға дейінгі кезеңде негізгі қате диагноздар СОӨА (54%), пневмония (21%), өкпе туберкулезі (16%) және т. б. көрсетілді [250].



Сурет 2. ӨИА кезіндегі бұрыс диагноздардың құрылысы (n=123)

Әдебиеттердегі мәліметтерді талдау негізінде өкпенің диффузды зақымданулары арасында тыныс алу мүшелерінің саркоидозы жетекші орындардың бірі болып табылады және мүгедектікке әкелуге байланысты маңызды әлеуметтік мәні бар. Алайда зақымданудың жүйелілігі, айқын патогенді симптомдар мен дифференциалды-диагностикалық критерилердің болмауы диагностикалық қателіктердің санының көптігіне (75% - ға дейін), диагнозды анықтаудың ұзақ мерзіміне әкеледі [251,252]. Осы немесе басқа иммунологиялық тестер (CD34, CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, және CD64) көмегімен салыстырмалы диагностиканың ерекшелігіне деген үміт ақталмады, сонымен қатар саркоидоз дәл осы диагнозды тағайындауға мүмкіндік беретін нақты зертханалық, сәулелік және морфологиялық критерийлерсіз, этиологиясы анықталмаған гранулематоз болып қала береді.

Осылайша, саркоидоздың клиникалық-морфологиялық диагностикасын жетілдіру ерте диагностикаға, емдеу нәтижелерін жақсартуға, фиброздың дамуын алдын алуға және тиісінше науқастарды функционалдық және әлеуметтік оңалтуға ықпал етуі мүмкін.

Аурудың жүйелі сипаты өкпе саркоидозы бар науқастарды тексеру мен емдеуде мультидисциплинарлық тәсіл қажеттілігін растайды.

Саркоидоздың диагностикасы клиникалық, сәулелік және гистологиялық белгілердің үйлесіміне негізделген. Айқын клиникалық көріністің болмауы, рентгенологиялық көріністердің медиастинальды аденопатиямен және өкпелік диссеминациямен бірге жүретін басқа аурулармен ұқсастығы саркоидозды анықтауда белгілі бір диагностикалық қиындықтар тудырды.

Бұл мәселені шешу үшін патоморфологиялық өзгерістерді, ауру сатылары мен болжауды бағалау мақсатында саркоидоздың клиникалық-морфологиялық диагностикасы алгоритмін әзірлеуге мүмкіндік беретін дифференциалды диагностиканың қадамдық алгоритмін әзірлеу қажет, бұл емдеу-алдын алу мекемелерінің ресурстарын оңтайлы пайдалануға, медициналық қызметтердің сапасын жетілдіруге және дәрігерлік қателіктерді азайтуға мүмкіндік береді..

II. Материалдар және әдістер

2.1 Зерттеу материалдарын енгізу критерийлері және олардың сипаттамасы.

Материалды таңдау кезінде бронх-өкпе патологиясымен науқастарды клиника-морфологиялық зерттеу үшін қажет жалпы қабылданған критерийлерді қолдандық. 2011-ші жылдан 2016 жылдар аралығында Нұр-Сұлтан қаласының ҚР Президент істерін басқару Медициналық орталығы ауруханасында, Фтизиопульмонология, Санкт-Петербург қаласы (Ресей), Қарағанды қаласы КМК «Облыстық клиникалық ауруханасы» патологанатомиялық бөлімшесінде және Қарағанды қаласының КМК «Облыстық туберкулезге қарсы диспансерінде» стационарлық науқастардың 153 медициналық картасына саралау жүргізілді. Бронх-өкпе жүйесінде орын алуы мүмкін патологиялық үдерістердің сәулелі зерттеу диагностика мәліметтері (УДЗ, кеуде қуысына рентген, КТ), гистологиялық зерттеумен өкпенің трансторакальды биоптатын бағалау, жоғарыда аталған патоморфологиялық лабораторияларда жүргізілді.

Материалды дайындап, ғылыми сараптама жүргізу барысында стандартты диссертациялық зерттеу әдістері: тақырыптың өзектілігін негіздеу, зерттеудің мақсаты мен міндеттерін анықтау қолданылды. Алдыға қойылған міндеттерді шешу барысында морфологиялық, иммундыгистохимиялық, математика-статистикалық, аналитикалық және графикалық әдістер қолданылды.

Ретроспективті рандомизацияға ұшырамаған зерттеу Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің клиникалық зерттеулер этикасы бойынша тәуелсіз Комитетпен құпталған (хаттама № 256 -17.10.2016ж.)

Жұмыс мұрағаттағы өкпенің аутопсиялық және биопсиялық материалдарын зерттеуге негізделген. Өкпенің шашыранды зақымдалуының рентгенморфологиялық белгілерімен 153 науқаста, клиникалық симптомдармен лабораторлық зерттеу мәліметтерінің жиынтығында, аурудың нозологиялық мәнін түсіндіруде жеткіліксіздік танытқан. Бұл 2011-2016 жылдар аралығында ауруханаға тексерілуге түскен науқастарда аз инвазиялы торокоскопиялық әдіс арқылы өкпе тінінен алынған биопсиялық материалды заманауи инновациялық технологияларды қолдана отырып өкпе зақымдалуының ерекшеліктерін ежей-тегжейлі зерттеу үшін көрсеткіш болып табылды. Барлық науқастарға лабораторлық-құрал-жабдықтық зерттеу әдістері жүргізілді: қанның жалпы және биохимиялық талдауы, спирометрия, зәрдің жалпы және биохимиялық талдауы; рентгенологиялық зерттеу (кеуде қуысына рентгенография және компьютерлік томография өкпенің ашық биопсиясы).

Өкпенің интерстициальды зақымдалуының ерекшеліктерін клиника-морфологиялық бағалау жұмыс мақсатына сәйкес, зерттелетін материалды науқастардың IV тобына бөлді:

I-ші топ (n=44) – өкпе саркоидозы клиникалық диагнозымен жағдай, науқастарда клиника-рентгено-морфологиялық зерттеу жиынтығы негізінде ажыратылған, ақыры қолайлы;

II топ (n=32) – өкпенің шашыранды туберкулезі диагнозы қойылған материалдар;

III топ (n=29) – өкпенің сирек шашыранды аурулары (ӨША) бар науқастар енгізілген. Олардың арасында пневмокониоздар (n=7), интерстициальды фиброзды альвеолит (n=4), лангерганс жасушалы гистиоцитоз (n=3), экзогенді аллергиялық альвеолит (n=9), бронхальвеолярлы ісік (n=6);

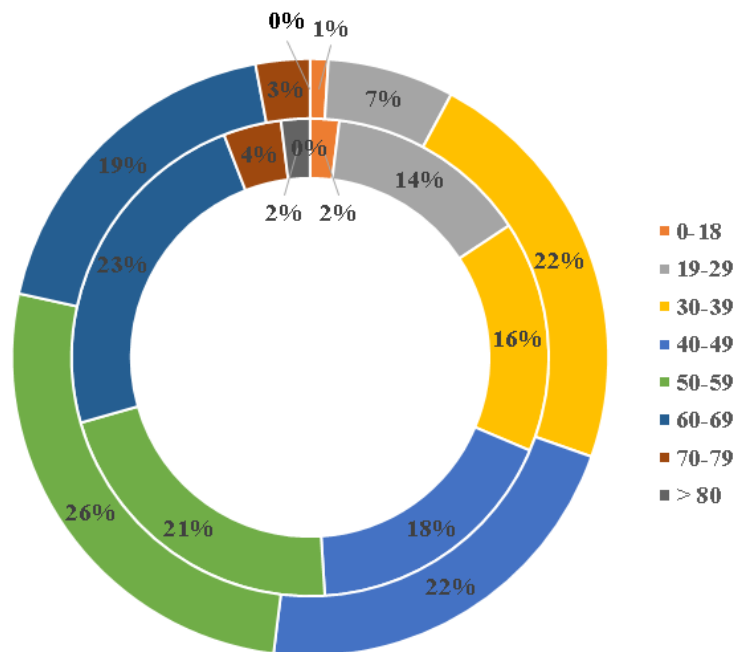
IV топ (n=48) – қабыну үдерісінің клиника-морфологиялық белгілерінсіз өкпе тінінің аутопсиялық материалын морфологиялық зерттеу жүргізетін науқастардың өлім себебі тыныс жеткіліксіздігіне байланыссыз бақылау тобы.

Науқастарды зерттеудің скринингтік картасында жасы, жынысы, аурудың субъективті және объективті белгілері ескерілді, сәуле әдістерінің (УДЗ, рентгенологиялық, КТ-мәліметтері) сонымен қатар морфологиялық және иммунологиялық зерттеу нәтижесі сарапталды.

Кесте 2. ӨША сырқаттылығымен жастық құрылым

Жасы (жаста)	Еркек		Әйелдер	
	N (науқастар)	%	N (науқастар)	%
0-18	1	2,0	1	1,0
19-29	7	13,7	7	6,9
30-39	8	15,7	23	22,5
40-49	9	17,6	22	21,6
50-59	11	21,6	27	26,5
60-69	12	23,5	19	18,6
70-79	2	3,9	3	2,9
> 80	1	2,0	-	0,0
Барлығы	51	100	102	100

Жастық топты жыныс бойынша саралау кезінде, тексеруден өткен науқастардың ішінде әйелдер 66% (102 адам) басымдылық танытты. Науқастардың жасы 15тен 80 жасқа дейінгі аралықты қамтиды, берілген патология ең жиі 40 жастан 69 жас аралығында байқалған (кесте 2). Жастық топты ескере келе өкпенің шашыранды ауруларының жиілігі диаграммада көрсетілген (сурет 3).



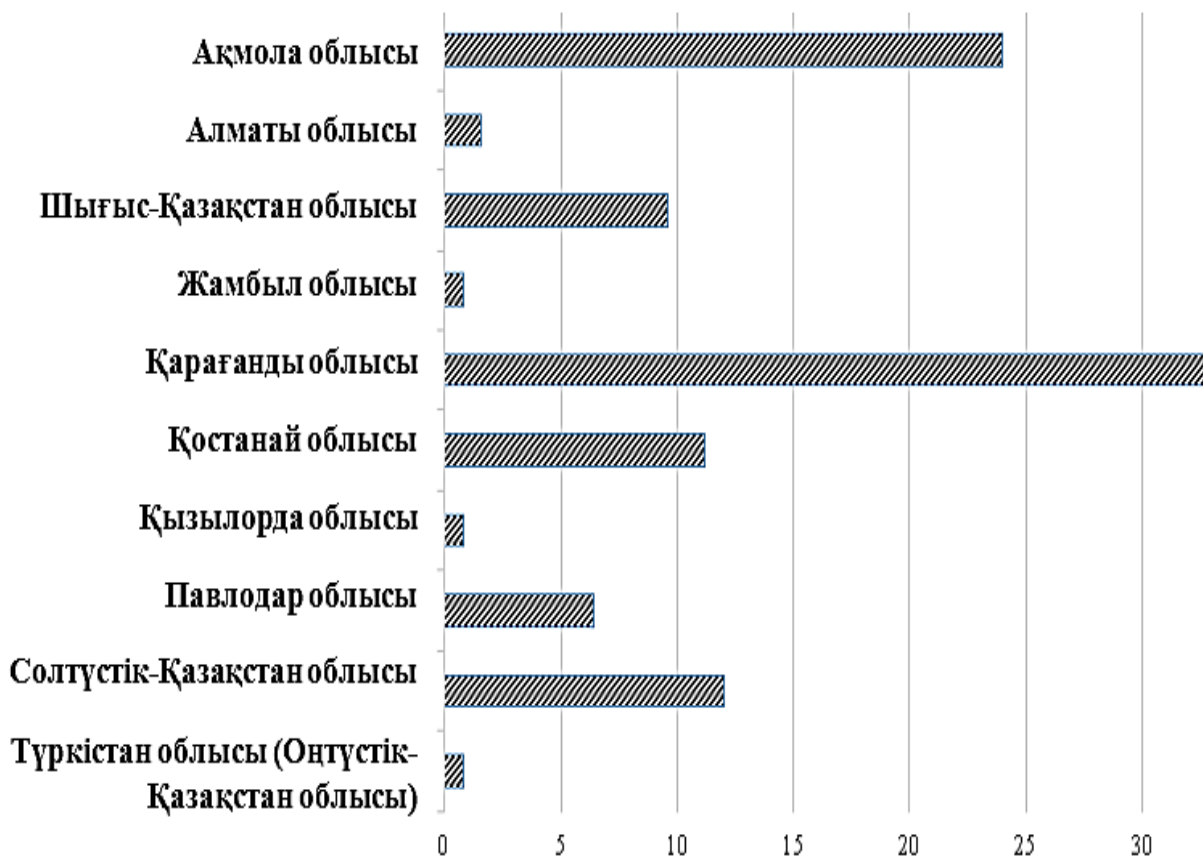
Сурет 3. Жастық топты ескере келе өкпенің шашыранды ауруларының жиілігі

Кесте 3 - Науқастардың жасы және жынысына байланысты өкпенің шашыранды ауруларының құрылымы

Топтар/топшалар	n	Жастың орташа көрсеткіші	Еркек	Әйел
Саркоидоз	44	39±13,9	14 (31,8%)*	30 (68,2%)
Өкпенің шашыранды аурулары	29	-	11 (38%)	18 (62%)
Бронхальвеолярлы ісік	6	51±7,9	4 (66,7%)	2 (33,3%)
ЭАА	9	49±5,9	3 (33,3%)	6 (66,7%)
ИФА	4	41±10,9	1 (25%)	3 (75%)
Пневмокониоздар	7	57±14,9	3 (42,9%)	4 (57,1%)
Лангерганс жасушалы гистиоцитоз Х	3	41±4,9	0 (0%)	3 (100%)
Туберкулез	32	45±36,9	15 (46,9%)	17 (53,1%)
Бақылау тобы (қабыну үрдісінің клиникалық және морфологиялық белгілерінсіз)	48	42±9,9	11 (22,9%)	37 (77,1%)
*жақшада осы топтағы науқастар санының пайызы көрсетілген.				

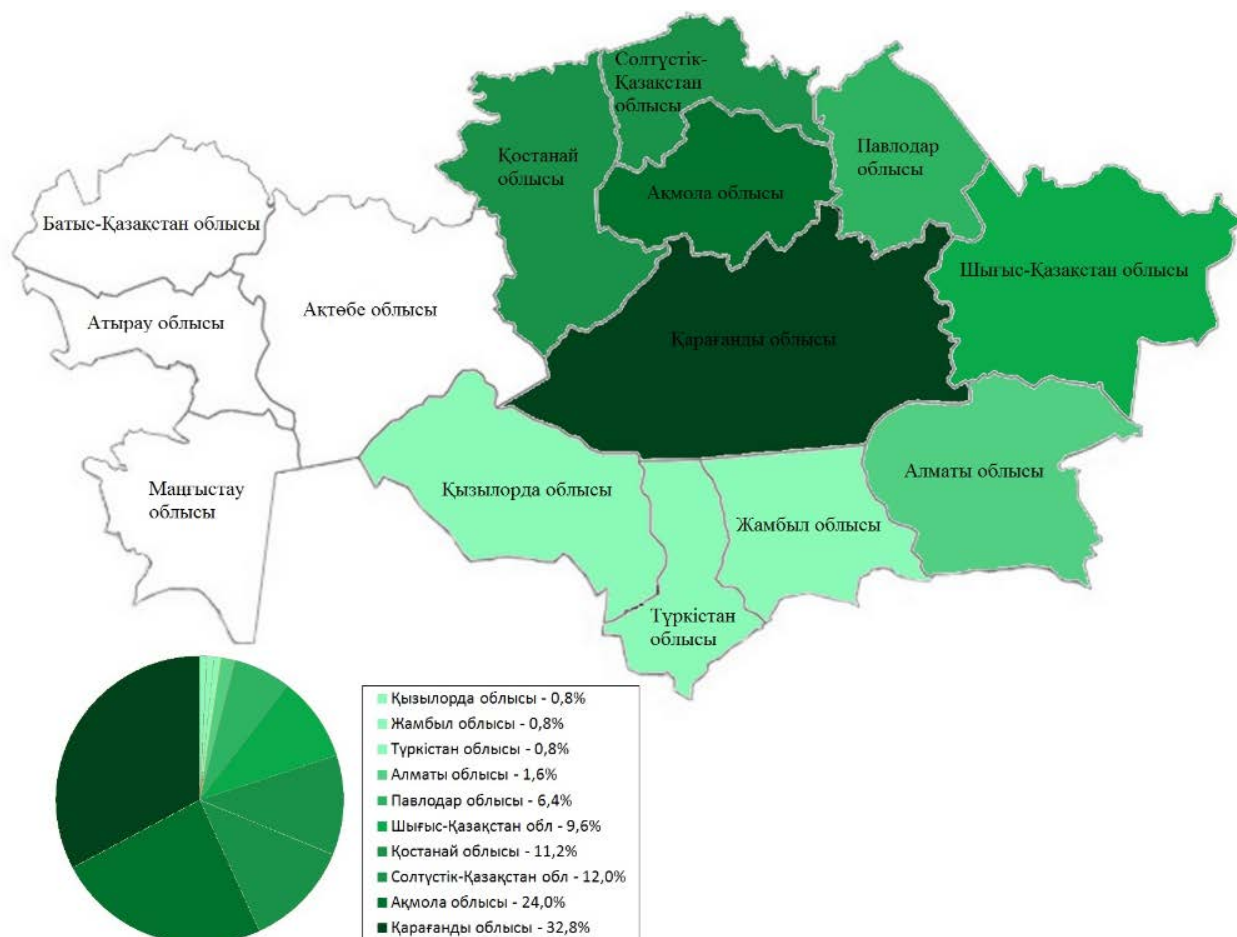
Зерттелген науқастардың жастық құрамын талдауда барлық зерттеу тобында еңбекке қабілетті жастағы науқастар басымдылық танытты. Өкпе саркоидозы тобында өте жас науқастар (39±13,9 жас) құрамы бойынша аздап әйелдер (68,2%) басымдылық тынытты. Өкпенің шашыранды ауруларының

сирек түрінде де әйелдер (62%) басымдылық танытты. Бұл жағдайда науқастардың орташа жасы $41 \pm 4,9$ - $57 \pm 14,9$ аралығын қамтыды. Лангерганс жасушалы гистиоцитоз тек 100% әйелдерде кездесті. Өкпе тубекүлезі сияқты спецификалық үдеріспен науқастар тобында орта жас $45 \pm 36,9$ жыл, әйелдер мен ер адамдарда бірдей жиілікте 46,9% және 53,1% кездесу анықталды. Бақылау тобы салыстырмалы түрде жас науқастардан тұрды ($42 \pm 9,9$ жас), оның ішінде әйелдер саны 77,1% (кесте 3).



Сурет 4 - 2011-2016 жылдар аралығында Қазақстан Республикасы облыстарында өкпе саркоидозының кездесу жиілігі

Қазақстан Республикасының облыстары бойынша өкпе саркоидозының таралуы бойынша алынған нәтижелерді талдай отырып, біз бұл патологияның ең көп Қарағанды облысында - 78 жағдай, ал Оңтүстік Қазақстан облысында 5- жағдай кездесетінін аңғардық (сурет 4).



Сурет 5 - 2011-2016 жж. ҚР аймағында өкпе саркоидозының таралуы

Қазақстан Республикасының аймақтарында өкпе саркоидозының таралуын анықтау үшін ақпарат алмастыру бойынша байланыс тағайындалған 2011-2016жж республикадағы облыстардың басым бөлігінде науқастардың амбулаторлы картасы зерттелген. Алынған мәліметтер бойынша саркоидоздың таралу көрсеткіші Ақмола және Қарағанды облыстарында жоғары және салыстырмалы түрде еліміздің оңтүстігінде көрсеткіш төмен, шамамен 0,8% (сурет 5).

Бұл деректі диагностиканың сапасын ескере отырып, тексерудің инновациялық әдістерін енгізумен қатар клиникалық диагнозды морфологиялық верификациялау мақсатында клиницистер мен морфологтардың тығыз өзара әрекеттесуімен және мамандардың сабақтастығымен түсіндіруге болады.

Бұдан басқа, өкпе саркоидозының қауіп факторларының арасында зиянды өндіріс жағдайлары, ауыр климаттық жағдайлардың болуы маңызды екені жалпыға мәлім, Орталық Қазақстан облыстарының жетекші орынға ие болуымен түсіндіруге болады.

Бұл ретте Батыс Қазақстан, Ақтөбе, Атырау және Маңғыстау сияқты бірқатар облыстарда ӨША және саркоидоздың таралу құрылымы бойынша ресми статистикалық деректерді кездестірмедік.

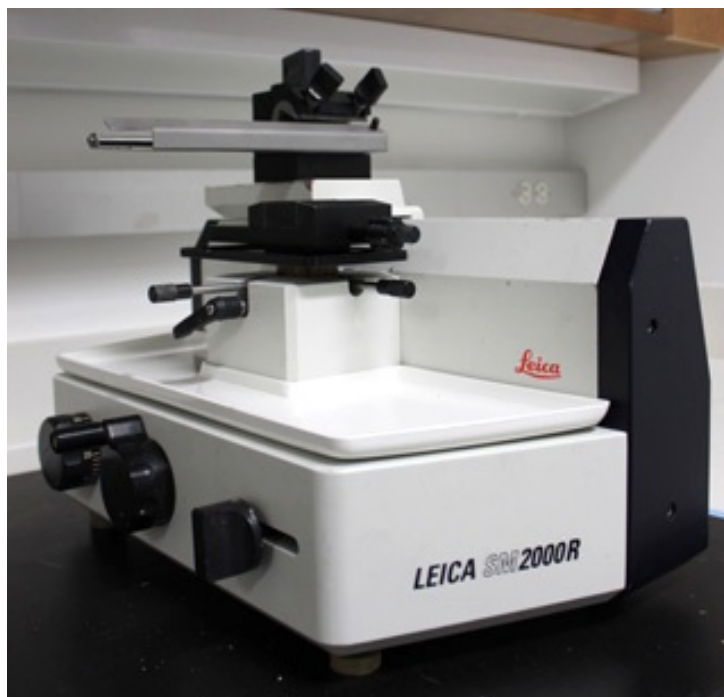


Сурет 6– Зерттеу дизайны

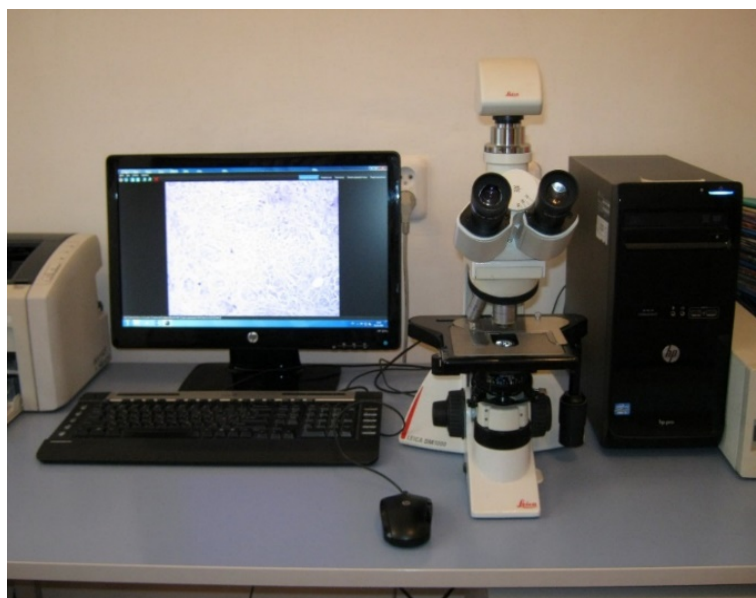
6-суретте көрсетілгендей, зерттеу дизайны бірнеше кезеңнен тұрады: 1-өкпенің шашыранды патологиясы бар материалдарды іріктеу; 2-зерттеудің клиникалық – құрал жабдықтық әдістері деректерін алу мақсатында амбулаторлық карталарды зерттеу; 3-морфологиялық зерттеу жүргізу (гематоксилин және эозинмен, Ван-Гизон әдісі бойынша Массон әдісі бойынша, Циль – Нильсен бойынша); 4-негізгі аурудың клиникалық-морфологиялық верификациясы қиын болған жағдайда CD68-ге қарсы антиденелерді пайдалана отырып, иммундыгистохимиялық зерттеу жүргіземіз; 5-нозологиялық түріне байланысты зерттеу топтарын қалыптастыру; 6-өкпе саркоидозының салыстырмалы диагностикасының алгоритмін жасау.

2.2. Морфологиялық зерттеу жүргізу әдісі

Видеоторокоскопиялық әдіспен алынған өкпе тінінің биопсиялық материалын шолу микроскопиясында жүргізу үшін 10% буферлік формалинде бекітеді, алынған материалдың көлеміне байланысты экспозициясы 1-3тәулік. Әрі қарай материал гистологиялық зерттеуге арналған жалпыға белгілі әдіс бойынша жүргізіледі [253, 254].



Сурет 7 - Компьютерленген «Leica microsystems» жиынтығы. Сырғанақ микротом «Leica SM 2000R»



Сурет 8 - Компьютерленген «Leica microsystems» жиынтығы. Микроскоп «Leica DM1000» сандық түрлі-түсті микросуреттеумен

Алынған қалыңдығы 4-5 микрон парафинді кесінділер гематоксилин және эозин, Циль-Нильсен бойынша карболды фуксинмен боялады, фиброздану үдерісін бағалау мақсатында материал Ван-Гизон әдісі бойынша пикрофуксинмен және Маллори бойынша боялды.

Анықталған патоморфологиялық өзгерістерді морфологиялық верификациялау мақсатында даярланған микропрепараттарды «Leica microsystems» фирмасының арнайы аппаратты компьютерленген жиынтықты 100, 200 және 400 ұлғайтқыштарда сандық, түрлі-түсті фотосуреттеуге арналған «Leica DM 1000» микроскопында қарады (сурет 7,8).

Макроскопиялық және гистологиялық зерттеулер жалпы қабылданған ұстанымдарға сай жүргізілді.

Морфологиялық зерттеулер КеАҚ Қарағанды Медицина Университетінің Патология кафедрасында жүргізілді.

2.2.1. Гистологиялық материалды морфометриялық бағалау.

Гистологиялық препараттарға морфометриялық талдау «LeicaDM 1000» микроскопының көмегімен жүргізілді. Саркоидоз кезіндегі морфологиялық өзгерістерді нақтылау мақсатында жасушалық инфилтратқа сандық баға жүргізді. Өкпе тінінің гистологиялық кесінділерін 100 ұлғайтқышта Г. Г. Автандиловтың торы арқылы нүктелі есептеу әдісімен гранулеманың көлемдері бағаланды.

Жасушалық инфилтратқа гистологиялық сандық баға репрезентативті гранулема қабырғасында 400-есе ұлғайтқышты қолданып 100 жасушаға жүргізілді. Қарағанда жасушалар көп, анық шекаралары бар және орталықтан шетке дейін гранулеманың төрт полюсінде қабырғалардың қалыңдықтары өзара тең гранулемалар репрезентативті болып саналды. Дәнекер тінің жетілуін бағалайтын жартылай сандық гистологиялық бағалау репрезентативті гранулеманың қабырғасында 100 есе ұлғайтқышта жүргізілді. 100% ретінде репрезентативті аймақтың 1 көру алаңындағы кесінді аймағы саналды: $\leq 10\%$ - «-» жетілген дәнекер тінінің болмауы; $>10\%$ - $\leq 50\%$ - «+» – жетілген дәнекер тінінің ұсақ ошақты өсіп-өнуі; $>50\%$ - $\leq 80\%$ - "++" жетілген дәнекер тінінің ірі ошақты өсіп-өнуі; $>80\%$ - «+++» – ірі талшықты дәнекер тінінің диффузды өсіп-өнуі (фиброз). Ангиогенездің гистологиялық сандық бағасы 400 есе ұлғайтқышта репрезентативті гранулеманың қабырғасында жүргізілді.

2.2.2. Гистологиялық материалды иммундыгистохимиялық зерттеу

Иммундыгистохимия гистологиялық препараттар бойынша диагноз қою мүмкін болмаса немесе патологияның клиникалық маңызды молекулалық критерийлерін нақтылау қажет етілсе патоморфологияда қолданылатын зерттеудің қосымша әдістерінің бірі.

Иммундыгистохимиялық зерттеу Нұр-Сұлтан қаласының «Ұлттық ғылыми медициналық орталығы» АҚ-ның морфологиялық лабораториясында

жүргізілді. Автор лаборатория меңгерушісі Б.А. Ибраимовқа және осы зертхананың қызметкерлеріне шексіз алғысын білдіреді.

Иммундыгистохимияның антиген-антидене реакциясын қолданатын басқа иммунологиялық диагностикалық әдістен айырмашылығы зерттеудің құрылымдық арнайылығында. Бұл реакцияда тек белгі (боялу бар ма жоқ па) ғана емес, сондай-ақ оның күші де (боялу қарқыны), және гистологиялық препаратта белгінің аймаққа таралуы (жасуша мембранасының, цитоплазманың, ядроның, т.б. боялуы) бағаланатынын білдіреді.

Иммундыгистохимиялық зерттеу үшін 5мкм қалыңдықтағы гистологиялық парафинді кесінділер даярланды. Әрі қарай депарафиндену жүргізіліп, кесінділер дегидратацияланып, биотехнологиялық өнімдерді өндіретін ThermoFisher компаниясының PBST буферінде шайылды.



Сурет 9 - Қолмен санау әдісі арқылы иммундыгистохимиялық зерттеу әдісін жүргізу

Даярланған кесінділерді иммундыгистохимиялық бояу қол әдісі арқылы өндірушінің нұсқауларына сәйкес антиген детекциясының (DAKO EnVision System, HPR mouse/rabbit) стрептавидин—биотинді жүйесін қолдана отырып жүргізілді (сурет 9). Оң реакцияны көру үшін хромоген ретінде 3,3-диаминобензидин тетрагидрохлорид (DAB) қолданылды.

Зерттеуді жүргізу үшін тышқанның моноклонды анти-IgG3 антиденесі ThermoFisher CD68-антигеніне қарсы қолданылды, 1:100 қатынасында еріту арқылы, Клон PG-M1 (сурет 10).

Сурет 10 - Көзбен шолуға арналған құрылғы және қажет материалдар

ИГХ зерттеу нәтижелерін бағалап, мұрағаттау жүйесін және суреттерді талдау үшін сандық фотокамерамен (сурет 8) және компьютермен жабдықталған, микропрепараттардан алынған суреттерді сандық күйде сақтауға және арнайы бағдарламалардың көмегімен әр түрлі морфологиялық әдістерді талдауға мүмкіндік беретін «Leica microsystems» компьютерленген жиынтығы қолданылды.

2.2.3. Иммуныреактивтілік шкаласы (IRS)

CD68 экспрессиясының дәрежесі (альвеолярлы макрофагтардың маркері) иммунды-позитивті жасушалардың саны бойынша жартылай сандық әдіс арқылы есептеліп, мына диапазондарда түрленді: 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-30%, 30-40% арнайы боялған жасушалар. Микросуреттер Leica DM 1000 (Leica, Германия) камерасының көмегімен орындалды.

Иммундыгистохимиялық реакциялар алғашқы антидене өндіруші фирманың ұсыныстарына негізделіп стандартқа сай әдістермен жүргізілді. Қазіргі таңда иммундыгистохимиялық әдіс өкпенің гранулемалы ауруларының диагностикасын жүргізетін жалғыз әдіс ретінде қарастырылмайды.

Өкпе тінінің иммундыреактивтілік шкаласы (IRS) иммунды боялу қарқыны ұпайын және позитивті боялған альвеолярлы макрофагтардың (AM) таралуына көбейту арқылы есептелді.

Экспрессия сипаты белсенділігіне қарай төмен, орташа, жоғары болып бағаланды.

Қызметтік белсенділіктің әлсіз дәрежесі цитоплазмалық мембрананың әлсіз диффузды боялуымен жүретін жасушаларға тән.

Қызметтік белсенділіктің орташа дәрежесі нақты мембраналық экспрессиясы, цитоплазманың орташа диффузды боялуы жүретін жасушаларға тән.

Қызметтік белсенділіктің жоғары дәрежесі ықшамды және тығыз орналасқан түйіршіктермен цитоплазма және мембрана қарқынды боялатын жасушаларға тән.

Жалпы IRS ұпайы 0 - 12 құрайды. IRS бағалау шкаласы: 0-2 ұпай - негативті реакция; 3-4 ұпай - әлсіз реакция; 6-8 ұпай - орташа реакция; 9-12 ұпай – экспрессияның жоғары дәрежелі реакциясы [255-257].

2.3. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу әдістері

Алынған мәліметтерді статистикалық талдау IBM Corp. Released 2011 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) және Microsoft Excel 2013 бағдарламаларын қолдану арқылы жүргізілді. Мәліметтерді талдау $\alpha=0,05$ және $\alpha=0,01$ маңыздылық деңгейінде жүргізілді. Сандық мәліметтердің қалыпты таралуын тексеру Колмогоров-Смирнов критерилерін қолдана отырып жүргізілді. Ауыспалы мәндер орташа және стандартты ауытқулар ретінде ұсынылған, айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы Манн - Уитни және Краскел - Уоллис критерилерін қолдана отырып анықтады. Сапалы мәліметтер үшін Пирсонның хи-квадратын қолдандық. Зерттелген ауыспалы мәндердің бір-бірімен ішкі байланысын бағалау үшін Спирмен және Пирсонның корреляциялық коэффициенті қолданылды [258-260].

III. НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

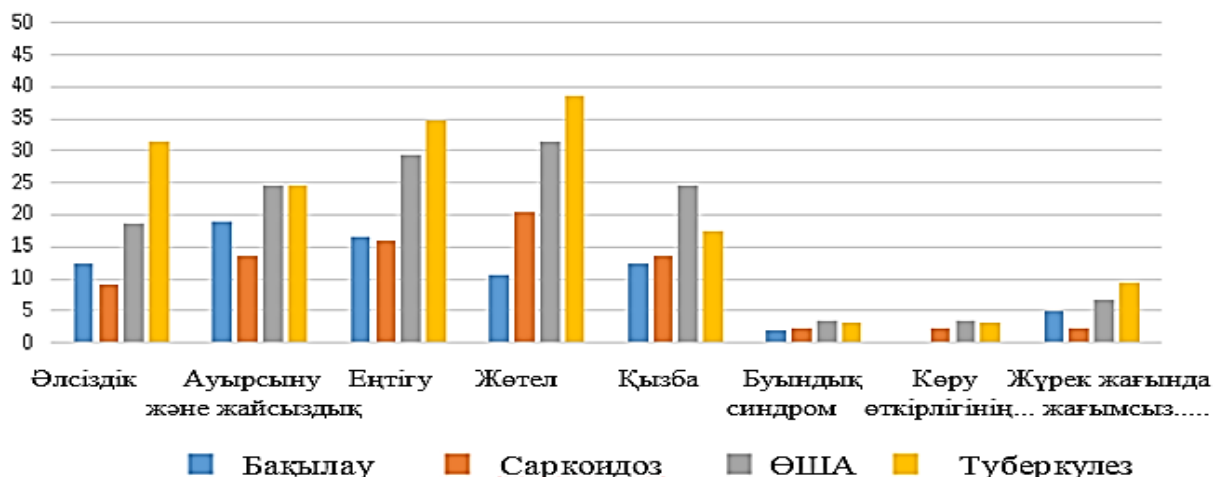
3.1 Саркоидоз және өкпенің басқа шашыранды ауруларының клиника-морфологиялық ерекшеліктері

Саркоидоздың клиникалық-морфологиялық диагностикасының қиындықтары өзекті болып табылады. Өйткені осы патологияның негізгі клиникалық белгілері салыстырмалы түрде шектелген және басқа да гранулематоздық аурулармен өте ұқсас: еңтігу, жөтел, қанды қақырық, плевраның зақымдануы және өкпеден тыс симптомдар. Осыған байланысты диагностикалық маңыздылығы клиникалық белгінің болуы немесе болмауы ғана емес, сонымен қатар оның айқын көрінуі, өзгергіштігі, сондай-ақ зерттеудің қосымша әдістерін ескере отырып, басқалармен, оның ішінде өкпеден тыс симптомдармен үйлесуі де бар.

Науқастардың 153 медициналық карталарының клиникалық материалын талдау клиникаға дейінгі кезеңде ӨША арасында гранулематоздық үдерістердің кате диагностикасының бар екенін көрсетті, олардың ішінде тыныс алу мүшелерінің саркоидозы жетекші орынға ие. ӨША тобында зерттеу кезінде аурудың ұзақтығы бірнеше айдан 4 жылға дейін (орта есеппен 2 жыл 9 ай) болғаны атап өтілді. ӨША науқастарда аурудың басталуынан клиникалық диагнозды тағайындауға дейінгі мерзім және адекватты терапияны тағайындау уақыты 3-4 аптадан бірнеше жылға дейін ауытқиды, бұл орташа есеппен 2,5 жылды құрады. Клиникалық диагнозды тағайындау кезеңінің ең көп ұзақтығы өкпе саркоидозы бар науқастар тобында орын алды.

Өкпенің саркоидозы диагностикаланған және шашыранды өкпе аурулары бар науқастардың анамнездік деректерін бағалаумен салыстырмалы талдау жалпы клиникалық симптомдардың болуын көрсетті.

Олардың ішінде бастысы мазасыздық, шаршағыштық, жалпы әлсіздік, жұтыну кезіндегі ыңғайсыздық, бірақ көріністер қарқындылығының әртүрлі дәрежесінде байқалды.



Сурет 11- Медициналық құжаттардағы мәліметтер бойынша ауруханаға түскен кездегі шашыранды өкпе ауруларымен науқастардың киникалық шағымдары

ӨША-мен байланысқан науқастар тобында клиникаға түсу кезінде аз өнімді жөтел, дене жүктемесі кезінде және жүктемесіз еңтігуге, жалпы әлсіздікке, кеуде қуысындағы жайсыздыққа және осы шағымдардың әртүрлі үйлесімі сияқты шағымдар байқалды.

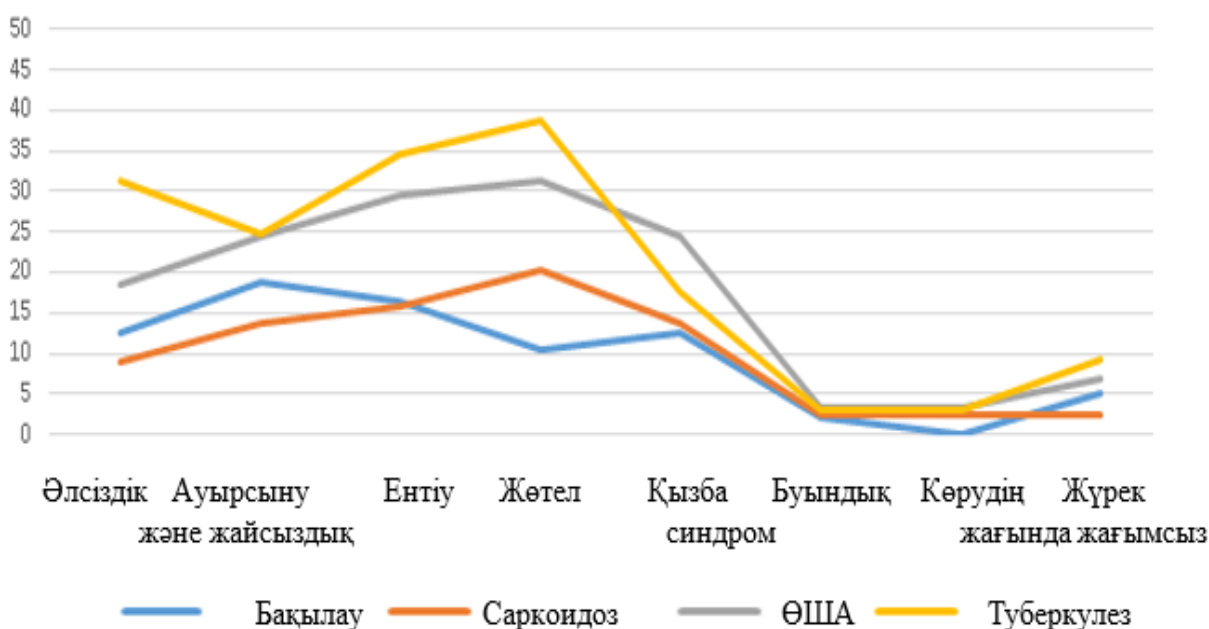
11-ші суретте ұсынылған диаграммада аз өнімді жөтел көптеген ӨША кезінде науқастардың жиі айтатын шағымдарының бірі болып табылады, бірақ зерттеу топтарындағы ем қабылдаушыларда 35 жағдай байқалды (саркоидозбен науқастар тобында 20,5%, өкпенің сирек кездесетін шашыранды аурулары тобында 31,1% және туберкулезбен науқастар тобында 38,7%). Бақылау тобында жөтелге шағымданған 5 адам 10,4%. Бұл ретте саркоидозбен сырқаттанған науқастар ешқандай шағым жасамаған жағдайлар да бар.

Кесте 4 - Зерттеу топтарындағы клиникалық көріністер

Клиникалық белгілер	Клиникалық топтар (n-153)						
	Бақылау тобы (n-48)	Саркоидоз (n-44)	P value ¹	Өкпенің шашыранды аурулары	P value ¹	Туберкулез (n-32)	P value ¹
Әлсіздік	12,5 (6/48)	9,1 (4/44)	0,257	17,2 (5/29)	0,567	31,3 (10/32)	0,04*
Ауырсыну және жайсыздық	18,8 (9/48)	13,6 (6/44)	0,440	24,1 (7/29)	0,869	25,0(8/32)	0,201
Еңтігу	18,5 (9/48)	15,9 (7/44)	0,720	31,0 (9/29)	0,218	34,4 (11/32)	0,114
Жөтел	10,4 (5/48)	20,5 (9/44)	0,181	41,4 (12/29)	0,002*	37,5 (12/32)	0,004*
Қызба	12,5 (6/48)	13,6 (6/44)	0,872	24,1 (7/29)	0,189	18,8 (6/32)	0,446
Буындық синдром	2,1 (1/48)	2,3 (1/44)	0,924	3,4 (1/29)	0,716	3,1 (1/32)	0,771
Көру өткірлігінің төмендеуі және /немесе көрудің бұлыңғырлануы	0 (0/48)	2,3 (1/44)	0,924	3,4 (1/29)	0,196	3,1 (1/32)	0,771
Жүрек жағында жағымсыз сезімнің болуы	2,1 (1/48)	2,3 (1/44)	0,951	3,4 (1/29)	0,716	9,4 (3/32)	0,143

* статистикалық мәні бар ерекшелік (p<0.005)

4-ші кестеде ұсынылған мәліметтерден көрініп тұрғандай, таңдалған киникалық белгілері бойынша саркоидозбен ауыратын науқастар тобында бақылау тобынан айырмашылық жоқ. Өкпенің шашыранды аурулары бар науқастар тобы «жөтел» сияқты киникалық белгісі бойынша бақылау тобынан (P-value=0,002) және туберкулезбен науқастар тобынан (P-value=0,004) ерекшеленеді. Әлсіздік, еңтігу, қызба, көру өткірлігінің төмендеуі, жүрек жағында жағымсыз сезімнің болуы, буындық синдром сияқты киникалық белгілер бойынша бақылау тобынан (p<0,05) ерекшелік болмады. Бұл берілген аурудың киникалық көрінісінің гетерогенділігімен, таңдаудағы науқастардың коморбидтілігімен, сондай-ақ медициналық құжаттардағы киникалық жазбалардың біртектілігі мен үлгілігімен байланысты болуы мүмкін. Алынған мәліметтер, зерттелетін таңдаудағы саркоидозбен сырқаттанған науқастарда арнайы киникалық белгілер анықталмады.



Сурет 12 – Медициналық құжаттардағы мәліметтер бойынша ауруханаға түскен кездегі шашыранды өкпе ауруларымен науқастардың шағымдарының құрылымы

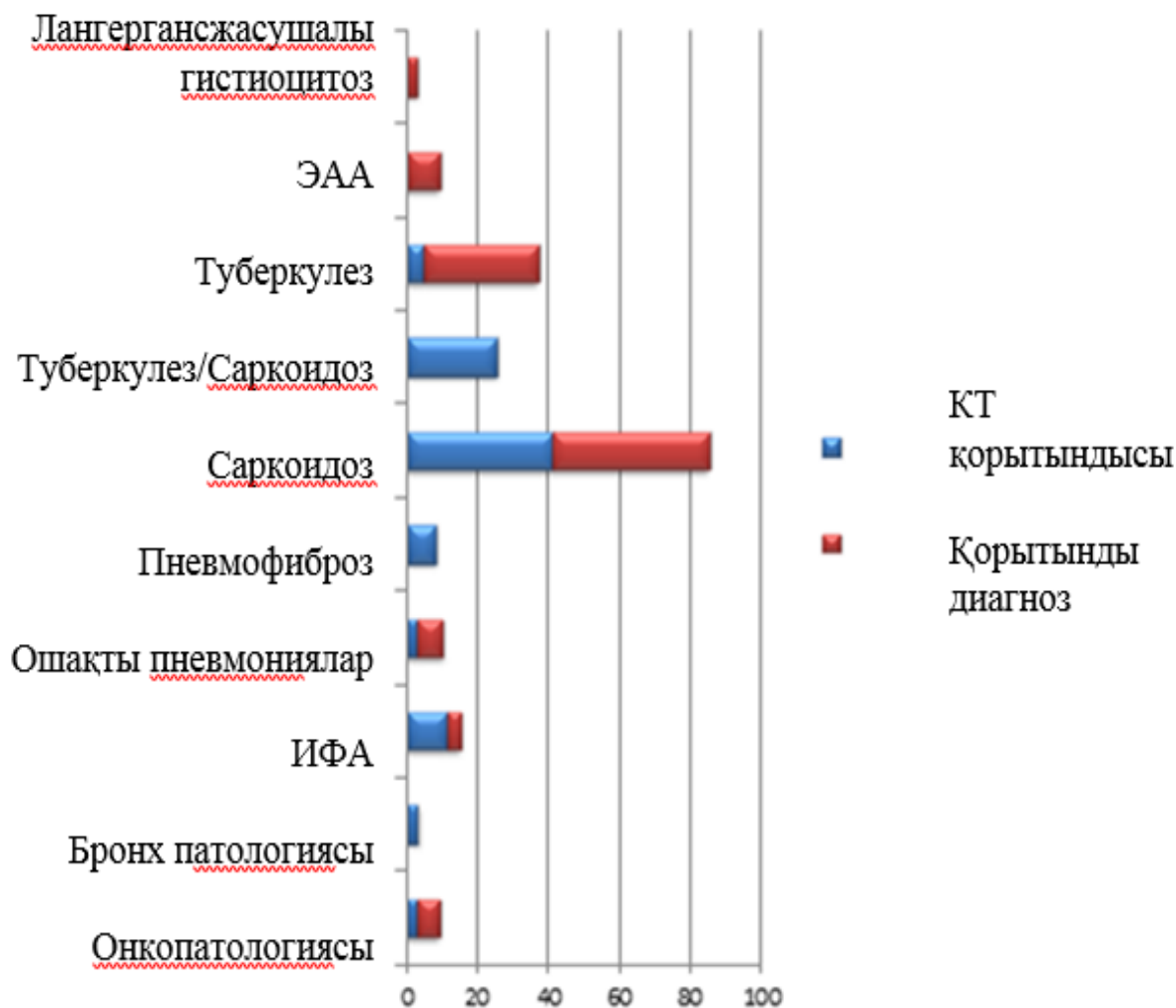
12-ші суретте киникалық мәліметтер бойынша статистикалық маңызды ерекшеліктер анықталмағандығы көрсетілген.

КТ-зерттеу қорытындыларының және киникалық диагноздардың корреляциясының салыстырмалы талдауы кеуде қуысының мүшелерінің - КТ - әдістерінің диагностикалық маңыздылығы дәрежесін көрсетеді.

Өкпе саркоидозының диагностикасы КТ зерттеу мәліметтері бойынша 41 жағдайда (93%) гистологиялық расталып бұл әдістің маңыздылығы туралы айтады, бірақ «Өкпе туберкулезі? Өкпе саркоидозы?» диагнозымен морфологиялық нақтыланбаған 25 жағдай бар. Өз кезегінде, алғаш рет өкпе

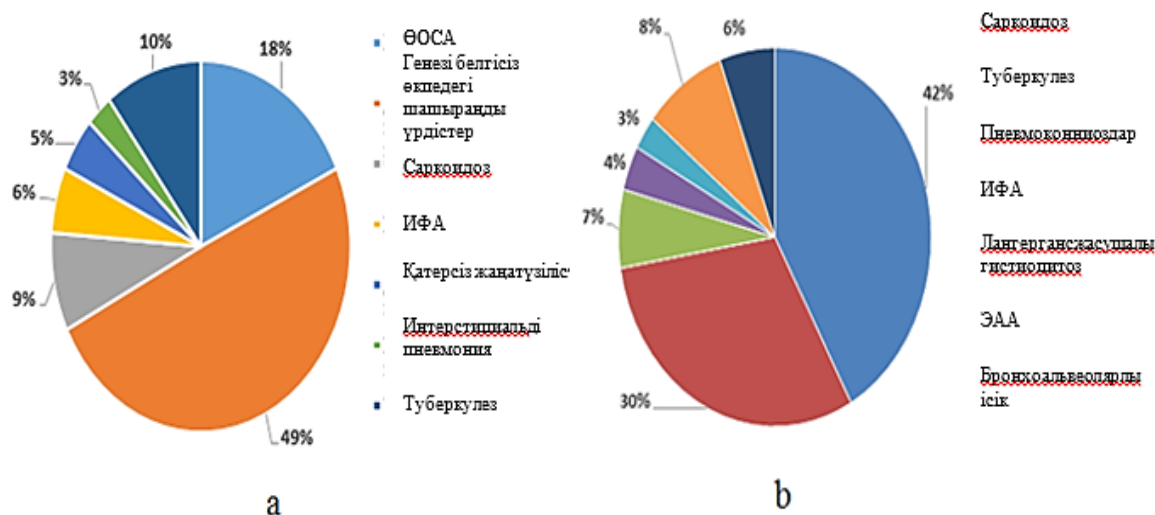
туберкулезімен 32 морфологиялық расталғандардың ішінен 5 жағдай анықталды, ал КТ - зерттеудің көмегімен лангерансжасушалы гистиоцитоз және ЭАА анықталған жоқ.

Алынған нәтижелер ӨША-ның әр түрінде клиникалық диагноздың морфологиялық верификациясын жүргізудің орындылығын көрсетеді (сурет 13)



Сурет 13 - Қорытынды диагнозы бар кеуде қуысы мүшелерін КТ-зерттеу деректері бойынша, қорытындылардың корреляциясын салыстырмалы талдау

Құрал-жабдықтық және кеуде қуысының мүшелеріне жүргізілен КТ әдістерінің қорытындыларын салыстырмалы талдау және гистологиялық зерттеу нәтижелері қорытынды клиникалық диагнозды верификациялауға мүмкіндік берді. Бұл терапияны таңдауда, ауруды болжауды бағалауда және науқасты одан әрі оңалтуда маңызды мәнге ие.



Сурет 14 – Науқастардағы алғашқы (а) және қорытынды (b) диагноздардың талдауы

Науқастарды тексерудің аспаптық және гистологиялық әдістерін жүргізгеннен кейін өкпе саркоидозына күдікті науқастардың бастапқы клиникалық диагнозымен олардың қорытынды диагнозын талдау 14a,b суретте көрсетілген.

ӨСОА және себебі анықталмаған өкпедегі шашыранды үдерістер кезінде клиникалық диагнозының сәйкессіздік жиілігі ең үлкен, 18% және 49% сәйкес болды.

Саркоидоз кезінде бастапқы және тағайындалған диагноздардың ажырау жиілігі 9%, интерстицилік пневмония, интерстицилік фиброзды альвеолит және өкпенің қатерсіз жаңа түзілістерінде 3% дан 6%-ға дейін, өкпенің шашыранды туберкулезінде - 10% құрады.

Морфологиялық зерттеуден кейін саркоидоз 42% жағдайда, бастапқы клиникалық диагноз 9% болғанда, туберкулез 30% жағдайда, ал бастапқы клиникалық диагноз 10% болғанда верификацияланған.

Лангерганс жасушалы гистиоцитоз 3%, ЭАА 8%, пневмокониоз 7% жағдайлар сияқты нозологиялар себебі белгісіз өкпедегі шашыранды үдерістер алғашқы (49%) диагнозы бар тобында анықталды.

Диагностиканың инновациялық әдістерін пайдалана отырып, морфологиялық зерттеулер жүргізу бізге өкпедегі патологиялық үдерісті оңай верификациялауға мүмкіндік береді.

3.2. Гистологиялық материалды морфологиялық зерттеудің нәтижелері

Өкпе саркоидозының классикалық ағымында морфологиялық өзгерістердің көрінісі гранулематоздың морфогенезінің әр сатысына тән типтік көріністермен сипатталды, бұл саркоидоз және өкпедегі басқада гранулематозды үдерістердің клиникалық диагнозын морфологиялық верификациялауда маңызды диагностикалық мәнге ие. Қазіргі таңда

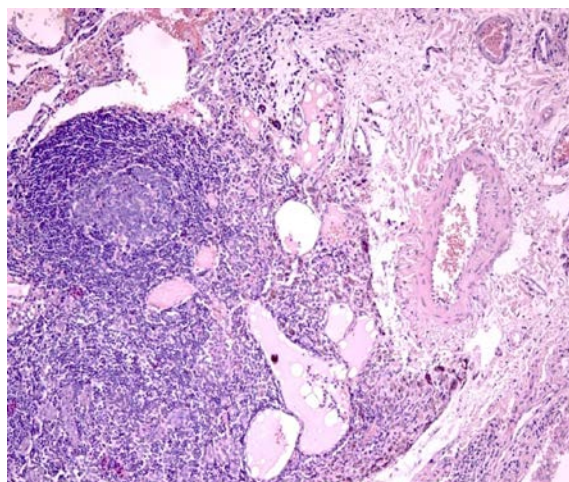
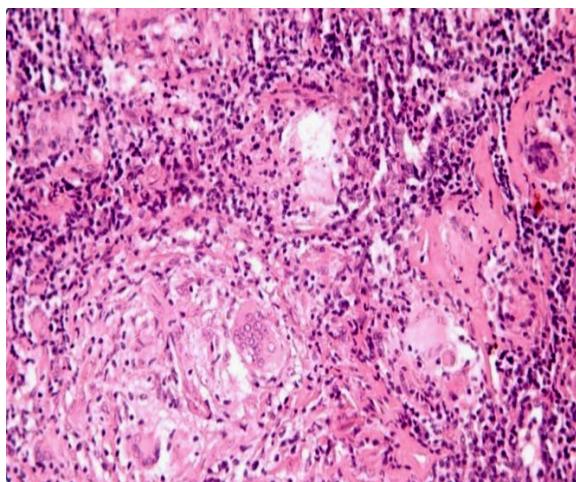
гранулеманың қалыптасуының бірнеше сатысы бар, бұл ретте бірінші саты қатаң типтік өзгерістер жоқ лимфоцитарлық альвеолит сатысы ретінде белгіленеді.

Саркоидоз кезіндегі гранулеманың патоморфологиялық ерекшеліктері болып бронх-тамыр шоғыры, өкпелік вена, өкпе артериясы қабырғасы, бөлік аралық, сегментарлы және бөліктік плевра, лимфа тамыры және субплевралық аймақ бойымен лимфоидты-алыпжасушалы гранулеманың қалыптасуы саналады. Құрамы бойынша бұл лимфоидты-алып жасушалы гранулема орталық аймағында казеозды некрозсыз, гранулеманың маңайында қалыптасқан гранулемалар бір-бірінен ірі талшықты дәнекер тінінің концентрлі орналасқан талшықтарымен бөлінеді. Гранулематоздың соңғы сатысында Шауманның табақша тәрізді денелеріне кальцийдің шөгуімен жүретін фиброздану үдерісі дамиды, құрамында кальций тұздары мен темір және липофусцин қасиетіне ие сары-қоңыр түсті Хамазаки-Весеберг денешігі бар, сондай-ақ васкулиттер анықталады [261,262].

Өкпе саркоидозы бар верификацияланған топта бірінші міндетті шешу кезінде торакобиопсия материалын гистологиялық зерттеудің нәтижелері бізге өкпе саркоидозы кезінде патоморфологиялық өзгерістердің даму сатысын сипаттайтын бірқатар типтік өзгерістерді бөліп көрсетуге мүмкіндік берді.

Аурудың I-ші кезеңі лимфоцитарлық альвеолиттің дамуымен сипатталады, бұл ретте, көбінесе периваскулярлы және субплевралды аймақтарда шашыраңқы лимфоидты-жасушалық инфильтрация байқалады (сурет 16).

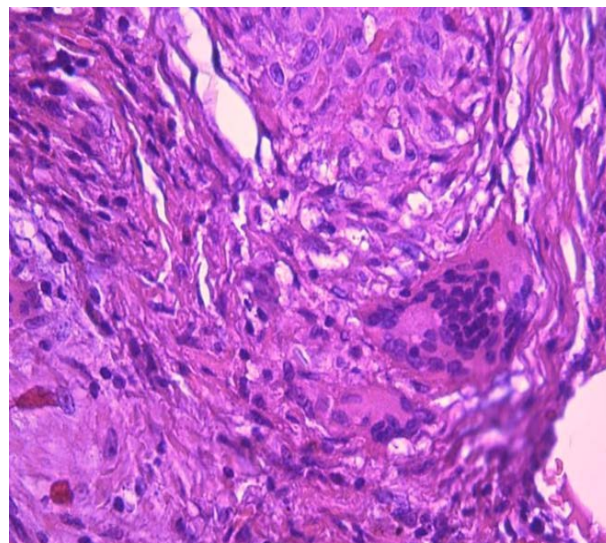
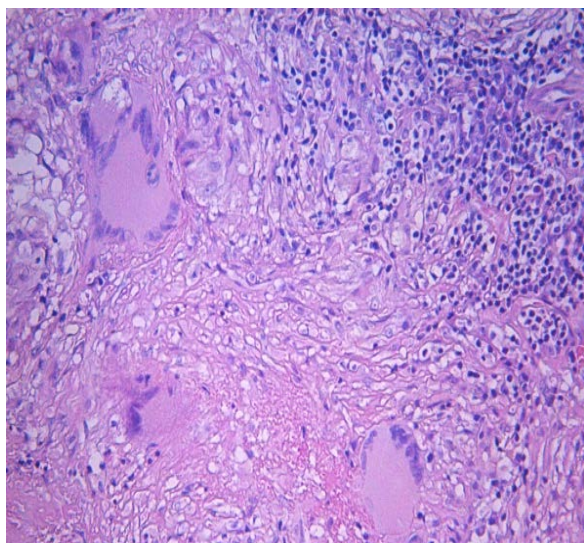
Гранулематоздың II - кезеңі, басында орталығында казеозды некроз аймағының болмауымен лимфоидты - жасушалы гранулеманың қалыптасуымен жүреді, бұл жерде бірен-саран алып жасушалар анықталуы мүмкін, олардың ішінде аздаған Ланханс типті көп ядролы жасушалар. Біз саркоидоз кезінде гранулемадағы алып жасушалардың құрылысының ерекшеліктерін атап өттік, бұл «монеталардың шашылуы» немесе «қолғаптың саусақтары» түрінде алып жасушалардың цитоплазмасында ядролардың өзіндік орналасуымен көрініс табады (сурет 17a, b).



a

b

Сурет 16 - Некроз аймағынсыз периваскулярлы орналасқан лимфоидты гранулеманың қалыптасуы. Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а – 200; b -100



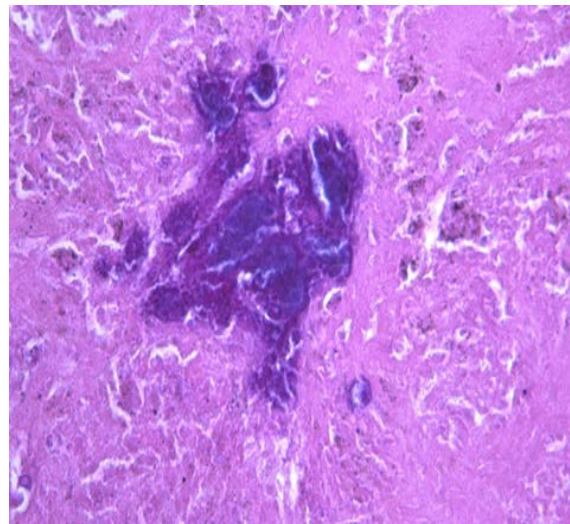
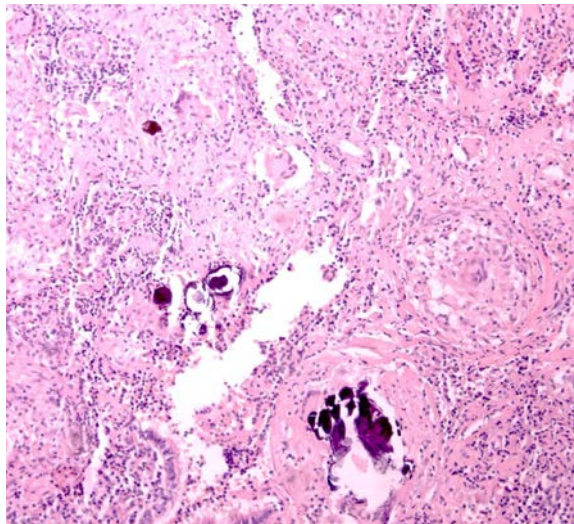
a

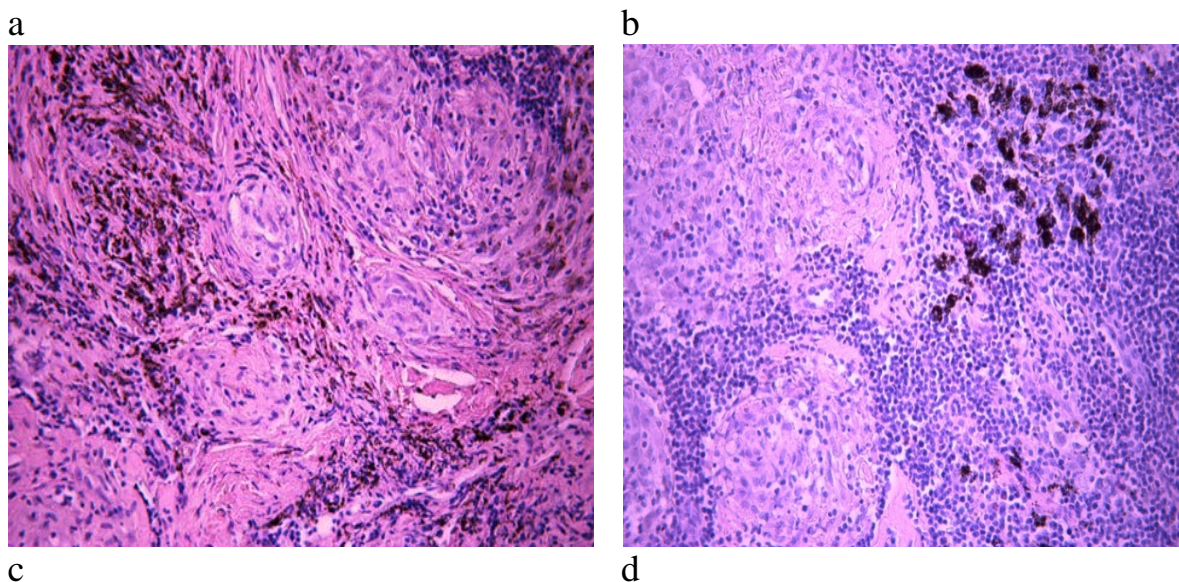
b

Сурет 17 - Саркоидоз кезіндегі өкпе. а – периваскулярлы қалыптасқан орталығында сақина тәрізді фиброзданған некротды аймақсыз лимфоидты-жасушалы гранулемалар; b - «монеталардың шашылуы» түрінде Ланханс типті көп ядролы алып жасушалардың болуы. Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а – 100; b -400

III - Лангханс типті көп ядролы жасушалардың басымдылығымен алып жасушалы гранулеманың басымдылық кезеңі. Бұл кезеңде гранулемада фиброздану үдерісінің басталуы да көрініс табуы мүмкін.

IV- гранулеманың фиброздану кезеңі, олардың айналасында ірі талшықты дәнекер тіннің концентрлі орналасуы байқалады. Фиброз аймағында жиі петрификатталған Шауман денешігі және липидті пигменттер бар Хамазаки - Весеберг денешіктері (сурет 18a,b,c,d).





Сурет 18 - Фиброз және дистелектаз ошақтары, лимфоидты инфильтрация, тамырлар склерозы, кальцифицирленген Шауманның табақшалы денесі (a,b) және липидті пигменттердің болуымен Хамазаки-Весеберг денешіктері (c,d). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: a,d – 100; b,c -200

Өзгерістер қатаң түрде арнайы болмағандағы саркоидоздың бірінші және екінші сатыларында морфологиялық верификациясы кезіндегі диагностикалық қиындықты атап өткен жөн. Бұндай өзгерістер өкпенің басқада гранулемалық ауруларының көрінісі болуы мүмкін: лимфоидты интерстициальды пневмония, өкпе лимфомасы, өкпенің лимфангиолейомиоматозы, экзогенді аллергиялық альвеолит, лимфоцитарлы пневмония немесе лимфоидты фолликулдардың қалыптасуы сияқты өкпенің басқа да гранулематозды ауруларының көрінісі болуы мүмкін немесе аутоиммунды үдерістер, біріктірілген патология, атап айтқанда, саркоидозбен өкпе туберкулезі, сондай-ақ негізгі аурудың атипиялық ағымы сияқты лимфоидты тінің гиперплазиясының көрінісі ретінде лимфоидты фолликулдардың қалыптасуы. Бұл бақылаулар тіпті гистологиялық зерттеу кезінде қиындықтарды білдіреді және диагнозды верификациялау үшін неғұрлым сезімтал морфологиялық зерттеу әдісін, атап айтқанда морфометрияны немесе иммуногистохимияны пайдалануды талап етеді.

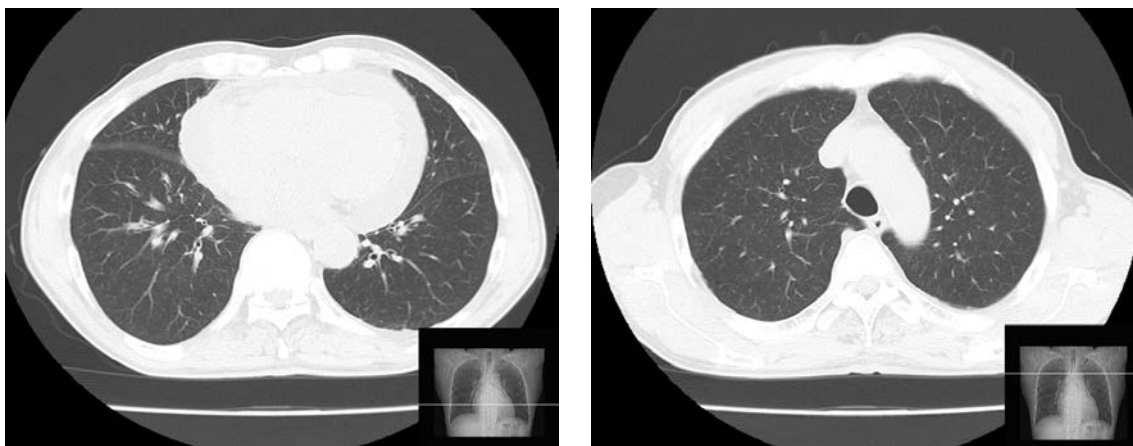
Өкпе саркоидозы диагностикасының қиындықтары туралы келесі клиникалық бақылаулар дәлелдейді.

Клиникалық жағдай №1

Науқас А, 1972 жылы туған, 2011-ші жылы үнемі мазалайтын әлсіздікке, аздаған физикалық жүктемеден кейін туындайтын енгіуге, құрғақ жөтелге, тершендікке шағымданып терапевтке келді. Сұрау барысында бұрын туберкулезбен ауырмағандығы анықталды, туберкулезбен қатынасты теріске шығарды. Флюорографияны әр жыл сайын өтеді. Бейспецификалық антибактериальды терапия курсы өтті – тиімсіз. Кеуде қуысының шолу

рентгенограммасында - себебі белгісіз өкпедегі шашыранды ошақтар анықталды.

Науқастың кеуде сегментінің мұрағаттық компьютерлік томограммалары талданды, ұшынан диафрагмаға дейінгі барлық өкпе аймағында әркелкі орналасқан көптеген ұсақ мономорфты ошақтар, диаметрі 2.0 см-ге дейін жететін ірі ошақтар анықталды, кейбіреуі ыдыраған қуыспен (сурет 19 а,b). Өкпе түбірі бронхөкпе лимфа түйіндерінің ұлғаюына байланысты аздап кеңейген.



а

б

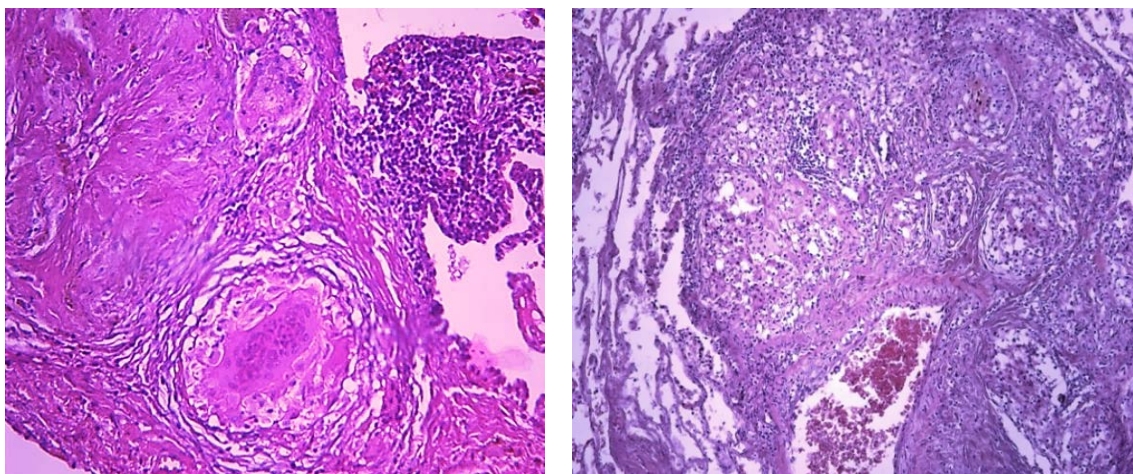
Сурет 19 - Өкпе саркоидозы кезіндегі КТ-көрініс. Екі өкпенің төменгі бөлімдерінде 1-2 см-ге дейін жететін төмен тығыздықты инфильтрат түрінде контуры анық емес фиброзды талшықты түріндегі өкпе тінінің бірігу аймағы анықталады (а); екі жақтың жоғарғы бөліктерінде көптеген ұсақ ошақтар анықталады (б)

Көкірек лимфа түйіндерінің аздап ұлғайғаны анықталды. Радиолог өкпеде екі жақты шашыраудың КТ-белгілерінің болуы туралы қорытынды жасады. Гематогенді - шашыранды туберкулез жоққа шығарылған жоқ.

Өкпедегі туберкулездік үдерістің болу мүмкіндігін ескере келе науқас фтизиатрдың тексерісінен өтті. Туберкулез микобактериясына үш рет тапсырған қақырық талдауы теріс нәтиже көрсетті. Науқасқа созылмалы эндобронхиттің көрінісін анықтаған ФБС жүргізілді.

Өкпеге жүргізілген компьютерлік-томографиялық зерттеу нәтижелері бойынша өкпе түбірінің және көкірек аралықтың лимфаденопатиясымен өкпенің шашыранды зақымдануы қайта анықталды. Өкпе саркоидозына және туберкулезіне салыстырмалы диагностика жүргізу мақсатында өкпе биопсиясын жүргізу үшін ауруханаға жатқызылды. Науқасқа өкпенің видеоассистирленген аз инвазиялы трансторакальды биопсия жүргізілді. Өкпе биоптатын гистологиялық зерттеу нәтижесі бойынша (қорытынды № 2814-15 - 30.07.2011) өкпе тінінде саркоидты типті гранулемамен гранулематозды қабыну анықталды.

Микроскопиялық зерттеу кезінде өкпе тіні материалында эпителиоидты жасушалардан, лимфоциттерден және бірен-саран алып, көп ядролы жасушалардан тұратын гранулематозды құрылымның қалыптасуы байқалды.



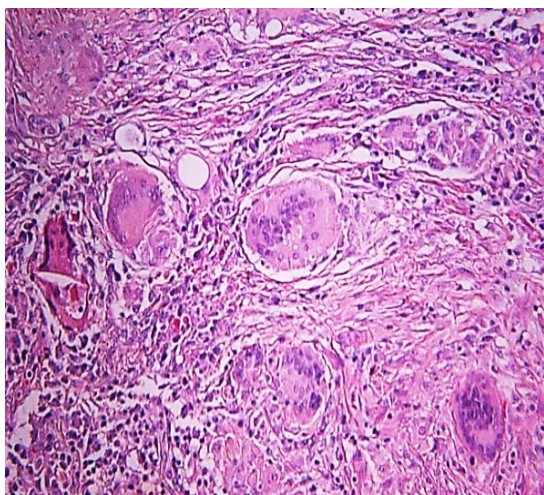
а.

б.

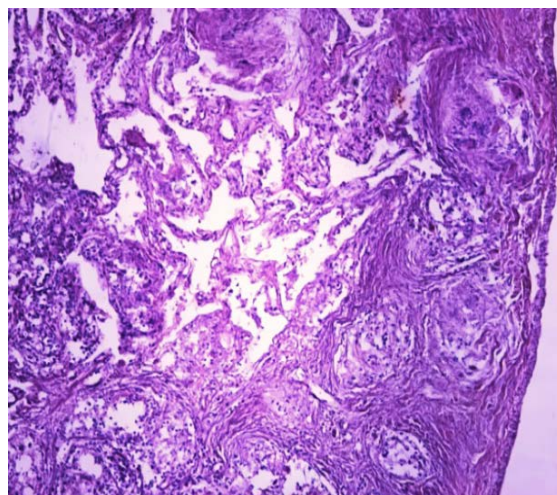
Сурет 20 – Өкпе саркоидозы кезіндегі эпителиоидты-макрофагальді гранулеманың қалыптасуымен гранулематоз: субплевральді аймақтардағы саркоидты гранулемалар (а); тамыр айналасындағы саркоидты гранулемалар (б); Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ: а - х 200; б - х 100

Гранулемалар басым субплевральды аймақта және периваскулярлы орналасқан, бір-бірімен циркулярлы орналасқан дәнекер тінді талшықтармен шектелген, кей жерлерде фиброз, гиалиноз, дистелектаз және компенсаторлы эмфизема ошақтары анықталады, альвеола аралық перде ошақты қалыңдаған, кейбір альвеолаларда десквамацияға ұшыраған альвеолоциттер бар, экссудаттың беріштенуі және қан құйылу аймағы байқалады (сурет 20а,б).

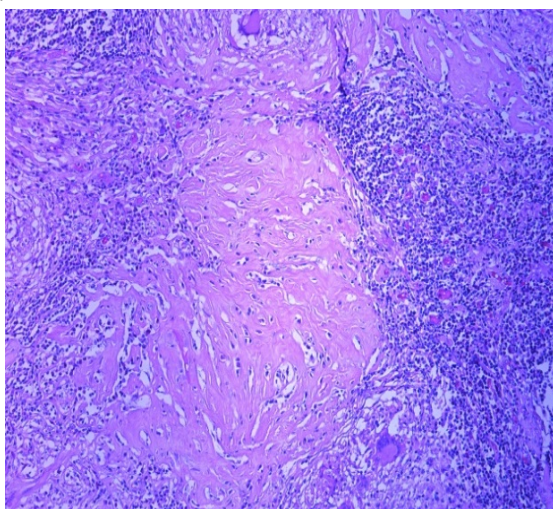
Кей гранулеманың құрамында және периваскулярлы аймақта пигменттелген макрофагтар анықталады. Плевра қалыңдаған, фиброздалған (сурет 21а,б). Фибриноидты некрозы бар ұқсас алып жасушалы гранулемалар лимфа түйінінің тінінде анықталады (сурет 21с,д). Қорытынды: Сипатталған патоморфологиялық көріністе, эпителиоидты-макрофагальды гранулеманың қалыптасуымен жүретін өкпе саркоидозы кезіндегі гранулематоз жайлы айтылған.



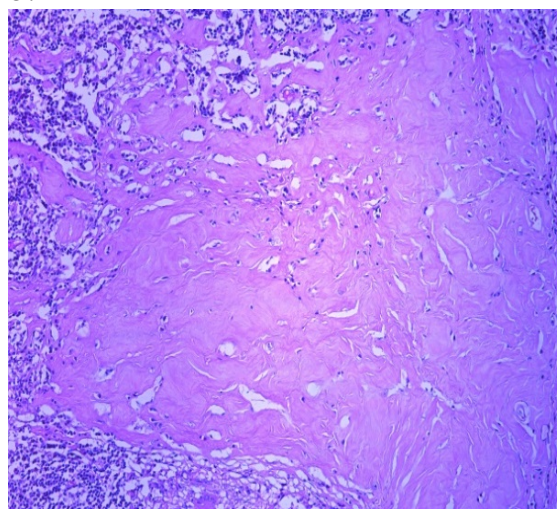
a.



b.



с

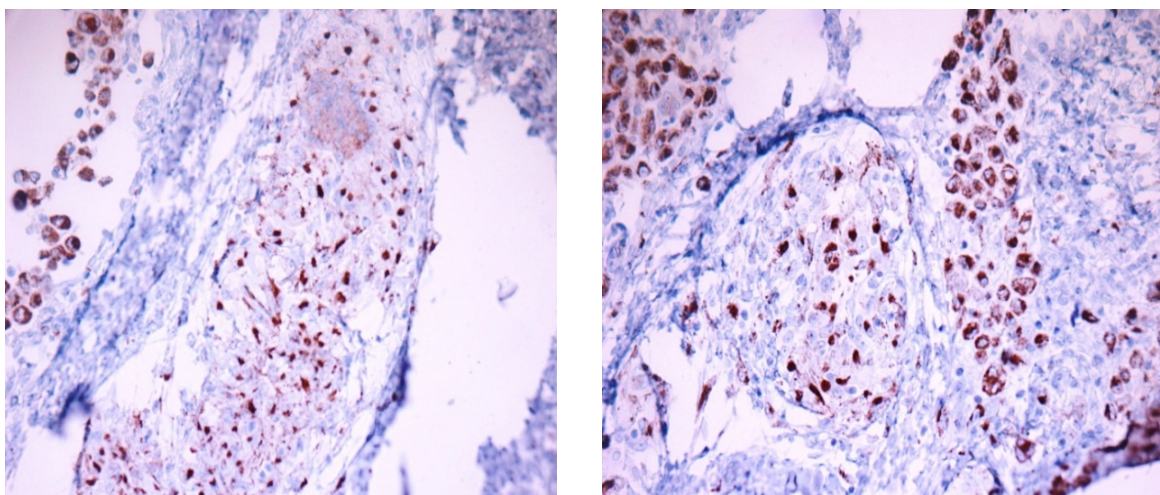


d

Сурет 21 – Өкпе саркоидозы кезіндегі эпителиоидты-макрофагалды гранулеманың қалыптасуымен гранулематоз: эпителиоидты-жасушалы гранулема, көп ядролы алып жасушалар (а); гранулеманың фиброзы, дистелектаздар, саңылауындағы сыдырылған альвеолоциттер (b); лимфа түйініндегі фибриноидты некрозы бар алып жасушалы гранулемалар (с); лимфатүйініндегі фибриноидты некроз (d). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ: с- х 200; d- х 100

Өкпе саркоидозы диагнозымен верификацияланған топта CD68 қарсы антиденелерді қолдана отырып өкпе тінін иммундыгистохимиялық бояу кезінде стромада анық көрсетілген CD68 оң жасушалар мен альвеола саңылауында әлсіз дәрежеде CD68 экспрессиясының жоғары дәрежесі байқалады. Бұл ретте CD68 позитивті жасушалар басым гранулемада орналасады, яғни локорегионалды орналасу ерекшелігі бар (сурет 22 a,b). Бұл қабыну үрдісінің басталуы көптеген қабыну цитокиндерін қарқынды синтездейтін CD68 және Т-жасушаларының көп мөлшерде аралық тінде пайда болуымен байланысты. Саркоидоз кезінде гранулематозды қабынудың белсенділігі макрофагты - моноцитарлы жүйелер мен лимфоциттердің әртүрлі фенотиптері арасындағы өзара әрекеттесудің нәтижесі болып

табылады. Иммунофенотиптеу нәтижелері негізінде науқасқа «өкпенің саркоидозы» қорытынды диагнозы қойылды.



а

б

Сурет 22 - Өкпе саркоидозы. альвеола саңылауларымен стромасындағы, басым гранулема аймақтарында CD68 экспрессиясы (а,б). CD68 –ге қарсы антиденелермен иммундыгистохимиялық бояу. Ұлғ.: а, б – 400

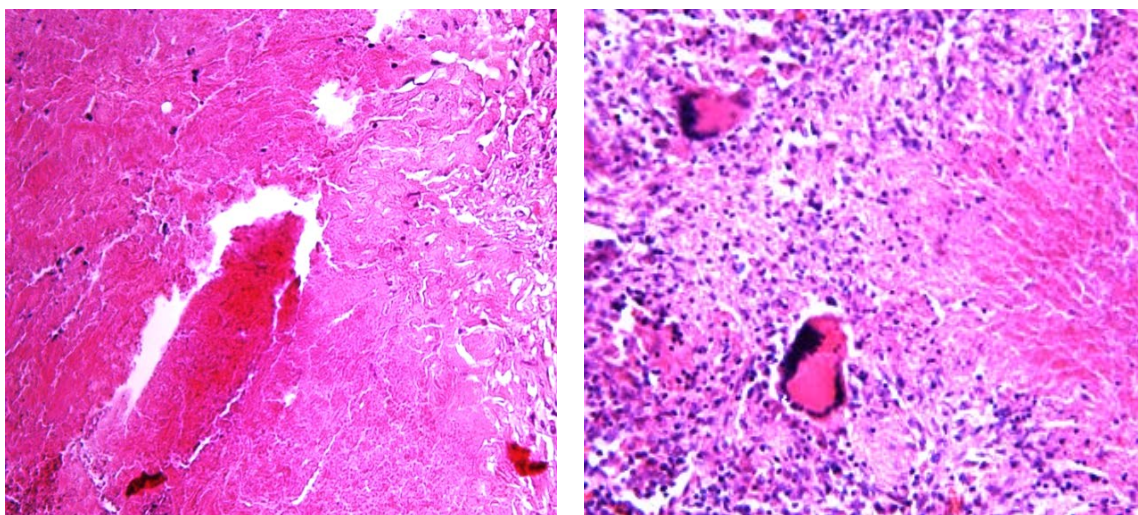
Бұл клиникалық жағдайда науқаста мына симптомдардың болуы әлсіздік, тершеңдік, ентігу, сонымен қатар компьютерлік томограммада шашыранды үдерістің кеуде ішілік лимфаденопатиямен болуы өкпедегі туберкулезді үдерістің барын жоққа шығармайды. ТМБ-на қақырықты зерттеудің 3 мәрте теріс нәтижесі де туберкулез үрдісін жоққа шығармайды. Өкпе тініне биопсия жүргізу салыстырмалы диагноз жүргізу сұрақтарын шеше алды. Өкпе тінін гистологиялық зерттеу туберкулезді үдерісті жоққа шығарды және саркоидты эпителиоидты-макрофагты гранулемаға тән өзгерісті анықтады.

Осылайша, саркоидозбен қауымдасқан науқастар тобында гранулеманы иммундыгистохимиялық зерттеу кезінде CD68 экспрессиясының жоғары дәрежесі байқалады, бұл патологиялық үрдісті нақтылау кезіндегі маңызды диагностикалық мәні бар.

Өкпе туберкулезі диагнозы бар екінші топтағы материалдың гистологиялық зерттеудің нәтижелері өкпе туберкулезіне тән патоморфологиялық өзгерістерді көрсетеді:

I-кезең – гранулеманың ортасында казеозды некроз аймағы, айналасында шарбақ тәрізді эпителиоидты және лимфоидты жасушалар орналасқан, бірен-саран Лангханстың алып жасушалары болуы мүмкін (сурет 23а).

II-кезең - Лангханс типті көп ядролы алып жасушалары бар спецификалы эпителиоидты-жасушалы гранулеманың қалыптасуы, ондағы ядро периферия бойымен "моншақтар ретінде" және созылған пішінде, гранулеманың ортасында - казеозды некроздың ошағы орналасқан (сур. 24а);

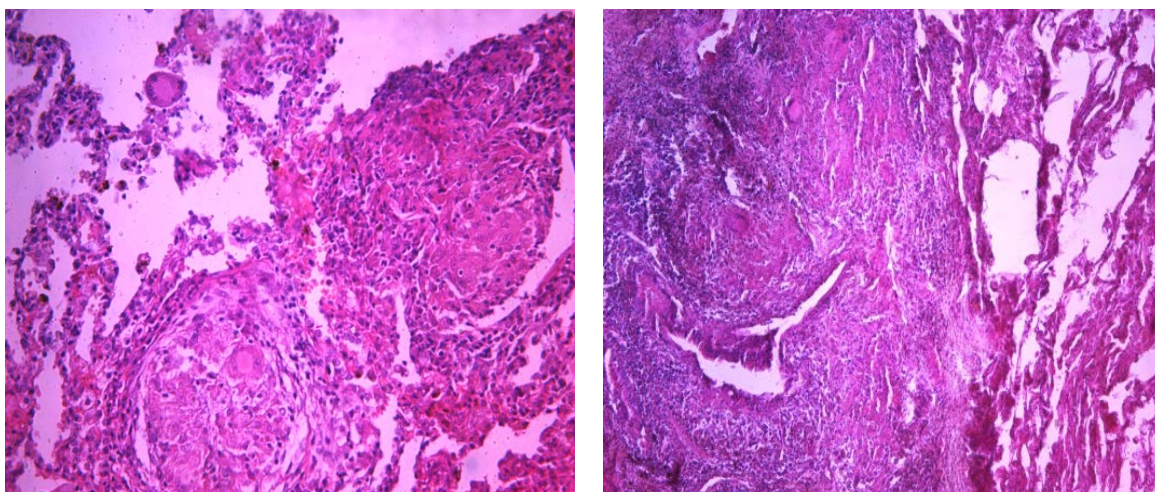


а

б

Сурет 23 - Өкпе туберкулезі; тамыр төңірегінде орналасқан казеозды некроз аймағы бар лимфоидты гранулемалар (а); Лангханс типті көп ядролы алып жасушалы эпителиоидты-макрофагальды гранулемалардың қалыптасуы (б). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а – 200; б -400

III - кезең – Лангханс типті көп ядролы алып жасушалары бар алып жасушалы гранулеманы қалыптастыру (сур. 24 а).



а

б

Сурет 24 - Өкпе туберкулезі; казеозды некроз аймағы бар алыпжасушалы гранулеманың қалыптасуы (а); гранулеманың фиброздалу және кальциноз ошақтары (б). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а, б – 200

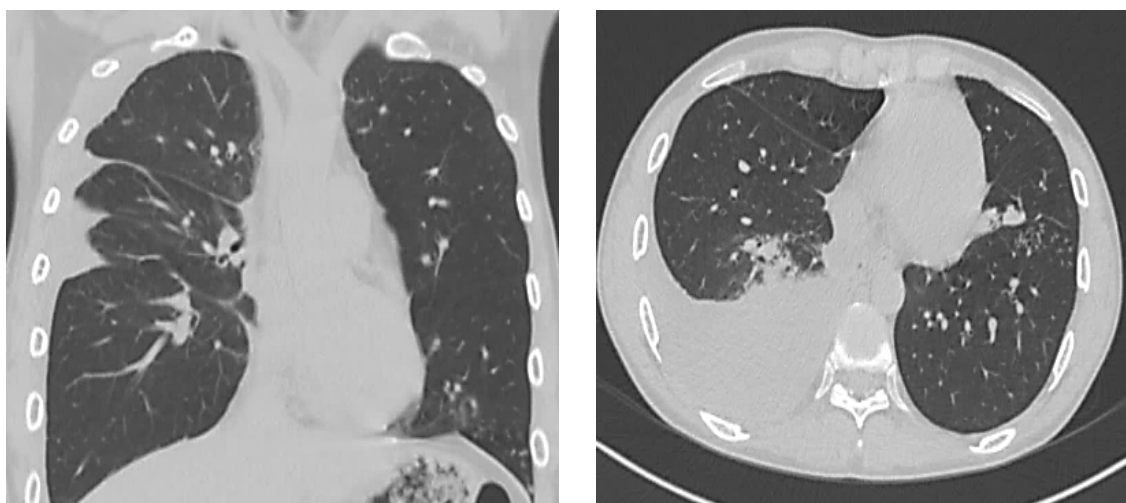
IV – кезең – гранулеманың тереңдегіне ену жолымен гранулеманың фиброздалуы, кальциноз (сур. 24 б).

Туберкулез гранулемасының қалыптасу кезінде оның құрамы реакция түрімен және үдерістің фазасымен анықталатынын ескерген жөн, казеозды некроз аймағы және құрылымының ерекше аймақтылығы бар, сондай-ақ жаңа түзілген тамырлар мен васкулиттер жоқ [263-266].

Өкпе туберкулезінің спецификалық белгілерінің болуына қарамастан, тәжірибеде диагностикалық тұрғыдан күрделі жағдайлар кездеседі, олар анамнездік, КТ-зерттеу деректерін және өкпенің морфологиялық көрінісін мұқият талдауға қарамастан, инновациялық әдістерді пайдалана отырып, салыстырмалы диагностика критерийлерін әзірлеуді талап етеді.

Клиникалық жағдай 2

Науқас Г. 45 жаста, дене температурасының 39-40°C-ге дейін жоғарлауына, терлеуге, әлсіздікке, шаршағыштыққа, шырышты-ірінді бөлініспен қақырықты жөтелге, еңтігуге шағымданып медициналық көмекке жүгініп келді. Анамнезінен белгілі болғаны, клиникалық симптомдар 2-3 апта көлемінде үдеген, алайда науқас медициналық көмекке жүгінбеген. Науқастың айтуы бойынша туберкулезбен ауырмаған, туберкулезбен қатынасты жоққа шығарды. Зиянды әдеттері – шылым шегу. Тыныс алу жеткіліксіздігінің белгілерімен, бронхиттік және интоксикационді синдромдардың көріністерімен «Екіжақтық пневмония, ауыр дәрежелі» диагноз бойынша жедел жәрдем бригадасымен стационарға жеткізілді. Объективті қарау кезінде терінің орташа айқындалған бозару, гипергидрозы, орташа тахипноэ және жақастылық, бұғанаүстілік лимфатүйіндердің ұлғаюы байқалды. Бронхылық және орташа бронхобструкциялы синдром, тахикардия - аускультативті белгілер анықталды.



а

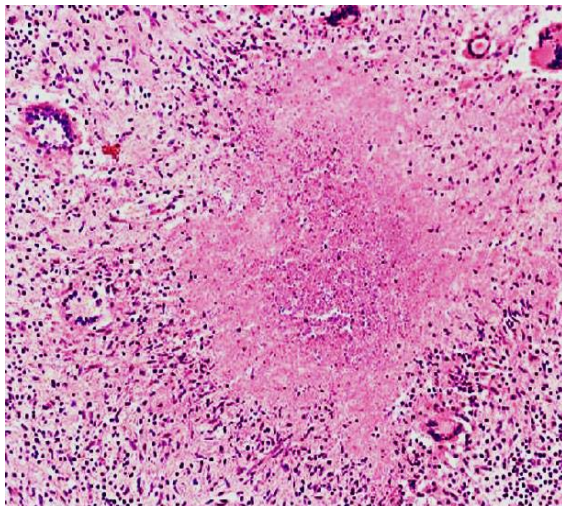
б

Сурет 25 - Өкпе туберкулезі кезіндегі КТ-бейнесі: а - ұсақ және орта ошақты өкпе шашырауы. Өкпе тінінің тығыздалуы, мәліметтер көбінесе пневмофиброзды дәлелдейді. б - тығыздау ошақтарының бірігуі үрдісімен ұсақ ошақты шашырау. Оң жақ плевра қуысындағы сұйықтық

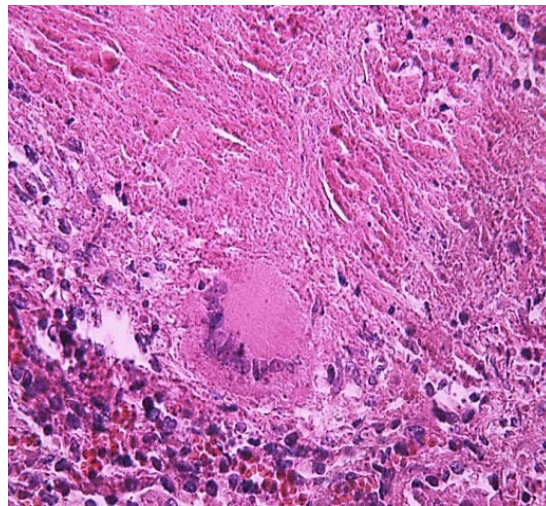
ТБ қақырықты үш қайтара тапсыру – теріс. Рентгенограммада кеуде қуысы мүшелерінде - шашырау синдромы.

КТ- зерттеу мәліметтері бойынша өкпе саркоидозына ұқсас өкпенің жоғарғы бөліктерінде басым екіжақтық шашыранды зақымдалуының белгілері анықталды (сурет 25 а,б).

Шашыранды өкпе туберкулезін күмән туындап тексеруді толықтыруға жіберілді (Манту сынамасы 2ТБ – оң), диагностикалық өкпе торакобиопсиясы өткізілді. ӨША және өкпе саркоидозымен салытырған кезде өкпе туберкулезі анықталған жағдайларда CD68 маркерді анықтау үшін иммундыгистохимиялық тәсілдің апробациясын өткіздік.



а

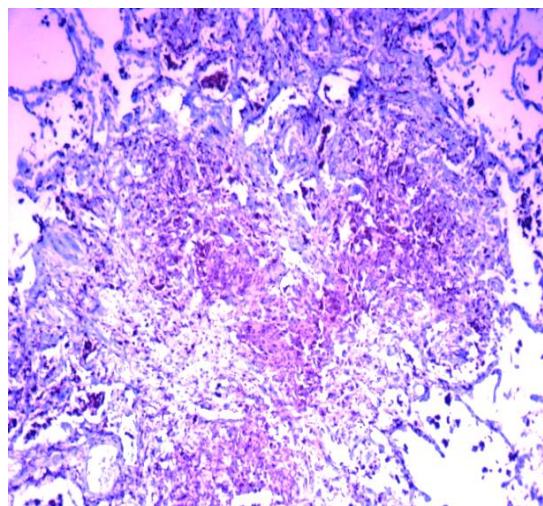
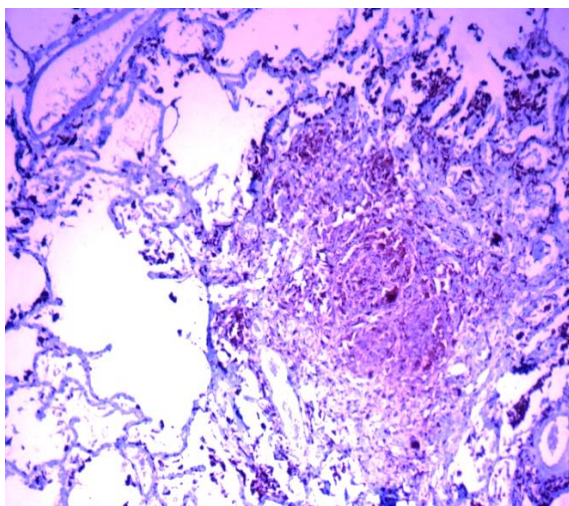


б

Сурет 26 - Өкпедегі туберкулез кезіндегі гранулема. Гранулеманың орталығындағы казеозды некроз, перифериясында эпителиоидты жасушалармен, лимфоциттермен, Лангханс алып көпядролы жасушалармен қоршалған (а); Лангханс алып көпядролы жасушасы (б). Бояуы гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а - х 200; б - х 400

Микроскопиялық зерттеуде спецификалық гранулеманың қалыптасуы анықталды, орталығында казеозды некроз ошағы, маңайында шарбақ тәрізді, созылыңқы эпителиоидты жасушалар, лимфоциттер, макрофагтар және алып көп ядролы Лангханс жасушалары орналасқан (сурет 26а,б). Гранулеманың құрылымында жаңадан түзілген қан тамырлары жоқ.

Өкпе туберкулезі бар топтағы өкпе тінін иммундыгистохимиялық зерттеу кезінде CD68 қарсы антиденелерді пайдалана отырып, стромада көп дәрежеде некроз ошақтары бұлыңғыр массалар түрінде және альвеола саңылауында бірен-саран позитивті макрофагты жасушалармен CD68 нақты анықталған экспрессиясының орташа дәрежесі байқалады (сурет 27 а,б).



а

б

Сурет 27 - Туберкулез кезіндегі өкпе тіні. Стромада аз мөлшерде CD68 экспрессиясы (a,b). Иммуногистохимиялық бояу CD68-ге қарсы антиденемен. Ұлғ. a, b – 100

Бұл жағдайда, қақырықты үш рет ТБ тексеу алғашында теріс нәтиже көрсетті. Алайда ӨШТ күмән туып, әрі қарай тексерулерді толықтыруға бағытталды, 2ТБ Манту сынамасы оң нәтиже көсетті. Видеоторакобиопсия бойынша өкпе тінінің гистологиялық, иммуногистохимиялық зерттеуі жүргізілді, бұл өкпенің шашыранды туберкулезімен зақымдалу жайлы ойлап, клиникалық диагнозды морфологиялық және иммуногистохимиялық анықтауға мүмкіндік берді.

Клиникалық жағдай №3.

Науқас С. 61жаста. Респираторлық симптоматикасыз кәсіптік тексеруден өткен кезде өкпенің жоғарғы бөлігінің проекциясында рентгенологиялық түрде ошақтық көлеңкелер анықталды. Анамнезінде темекі шегудің ұзақтығы тәулігіне 2 қорапқа дейін, қылмыстық-атқару жүйесі жүйесінде жұмыс істеген, онда эпидемиологиялық жағдай әрдайым қолайлы емес, сондай-ақ былғары кәсіпорнында күкіртсутегімен, аммиакпен, көміртегі тотығымен, жүнмен және жануарлардың терісімен, бояғыштармен байланыста болған. Туберкулезбен ауыратын әкесімен қарым-қатынаста болған.

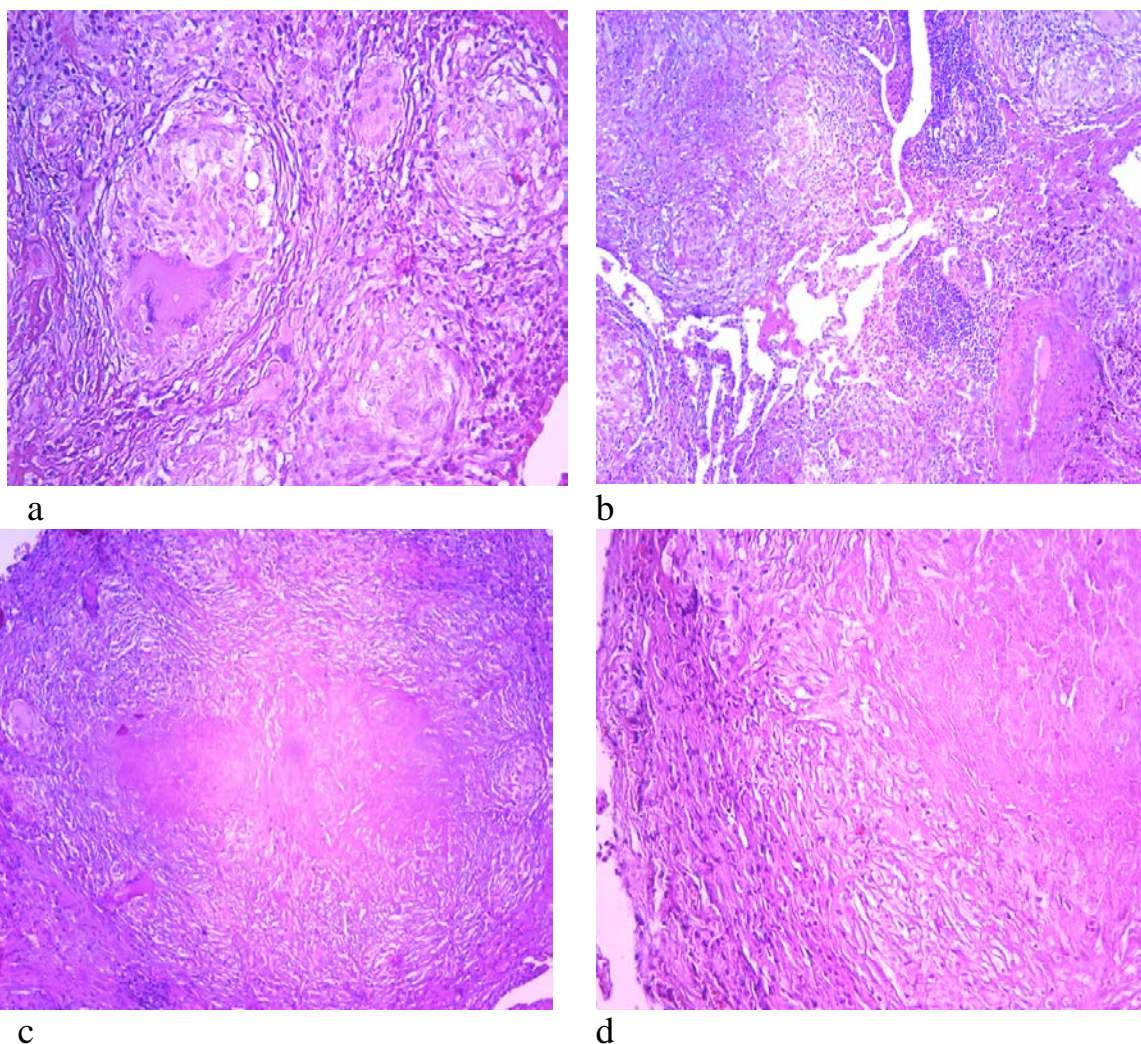
Өкпеде ошақтық көлеңкелердің болуын ескере отырып, өкпенің жоғарғы бөлігінде ошақтық өзгерістердің перилимфатикалық орналасуымен өкпенің диссеминирленген үрдісін анықтаған өкпеге КТ-зерттеу жүргізілді. Аталған өзгерістер өкпенің саркоидозы деп бағаланған, бірақ туберкулез үдерісі де жоққа шығарылмады.

Кейіннен туберкулезге қарсы диспансер жағдайында өкпе туберкулезіне тексеру жүргізілді. Комиссиялық зерттеу кезінде туберкулез үшін сенімді деректер анықталған жоқ.

Диспансер жағдайында тексерудің анық емес нәтижелерін ескере отырып, диагнозды нақтылау мақсатында өкпенің бейноторакоскопиялық биопсиясы жүргізілді. Өкпе тінінің гистологиялық зерттеуі фибриноидты некрозы бар гранулалардың, Пирогов-Лангханстың жасушалары бар екенін анықтады.

Туберкулез толықтай жойылған жоқ. Пульмонолог биопсиялық материалды қайта қарауды ұсынды.

Микропрепараттарды қайталап қарау кезінде, берілген материалда өкпе тіні гранулематозды құрылымдармен ұсынылған, басым ядролары шашыраған тиын сияқты ортасында орналасқан Ланханс типті көп ядролы алып жасушалы гранулеманың қалыптасу кезеңіндегі саркоидозды гранулемаға тән. Периваскулярлы аймақта жинақталып орналасқан гранулемалардың төңірегінде біртекті дөңгелек пішінді лимфоциттердің таралу орталығынсыз лимфоидты фолликулдардың қалыптасуымен лимфоцитарлы инфильтрация байқалады (сурет 28 a,b,c,d).



Сурет 28 – Өкпе тіні: Саркоидоз кезіндегі гранулема көп ядролы алып жасушалардың түзілуімен (a); Саркоидоз кезіндегі лимфоидтық фолликулдардың түзілуімен гранулеманың периваскулярлы орналасуы (b); Туберкулез кезіндегі гранулема казеозды некроз аймағымен, альтерация фазасы (c); Туберкулез кезіндегі казеозды некроз аймағының маңайында лимфоидты инфильтрациямен дәнекер тінді қабаттың болуы (d). Бояуы гематоксилин және эозин. Ұлғ.: a, d x 200; b, c x 100

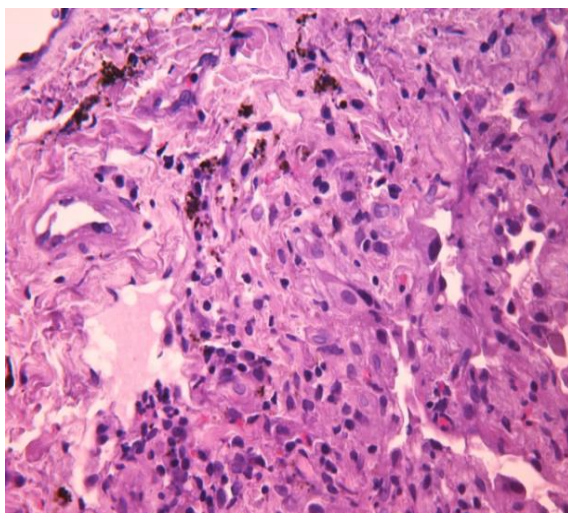
Гранулематозды құрылымдар бір-біріне жақын орналасқан және бір-бірімен ірі талшықты дәнекер тіндердің будаларымен ажыраған, кейбір гранулемалар организация және гиалиноз кезеңінде. Сонымен қатар, өкпе тінінің басқа аймақтарында диаметрі бойынша әртүрлі мөлшердегі орталық бөлігінде казеозды некроз, төңірегіндегі ірі дәнекер тіні талшықтары, аздаған лимфоидты инфильтрациялармен көрініс орын алған, бұл Гон ошағындағы үдерістің асқынуын білдіретін негіз бола алады.

Қайта қаралу кезінде бұл жағдайда беріштену белгілерімен алып жасушалы гранулеманың қалыптасу кезеңіндегі саркоидоз және орталық аймағында казеозды некрозы бар гранулеманың қалыптасуы кезеңіндегі өкпе туберкулезі қосалқы патологиясы орын алған.

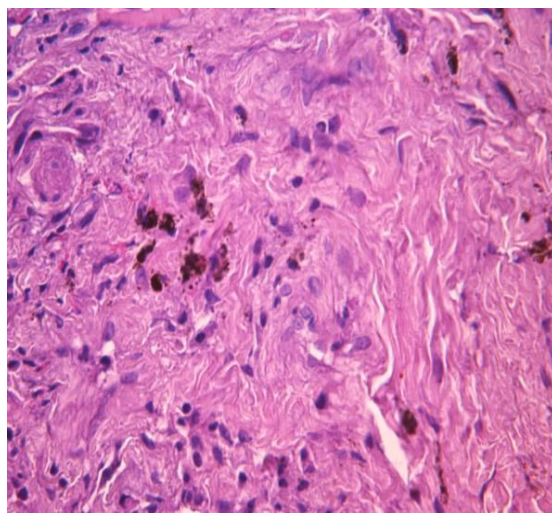
Жоғарыда келтірілген мәліметтер бойынша берілген клиникалық жағдайда альтерация фазасының басым болуы байқалып, яғни иммундытапшылығы жағдайынның желеуінде үрдістің өршуі, ауру ағымын өзара нашарлатады.

Өкпенің сирек кездесетін шашыранды аурулары бар үшінші тобында, олардың ішінде интерстициальды фиброзды альвеолит, лангерганс жасушалы гистиоцитоз, бронхальвеолярлы ісіктер, пневмокониоздар, экзогенді аллергиялық альвеолит.

Лангерганс жасушалы гистиоцитоз кезінде өкпе тінінде шашырай орналасқан ірі талшықты дәнекер тін түрінде фиброздану белгісімен өкпе тінінің аздаған бөлігі байқалады.



a

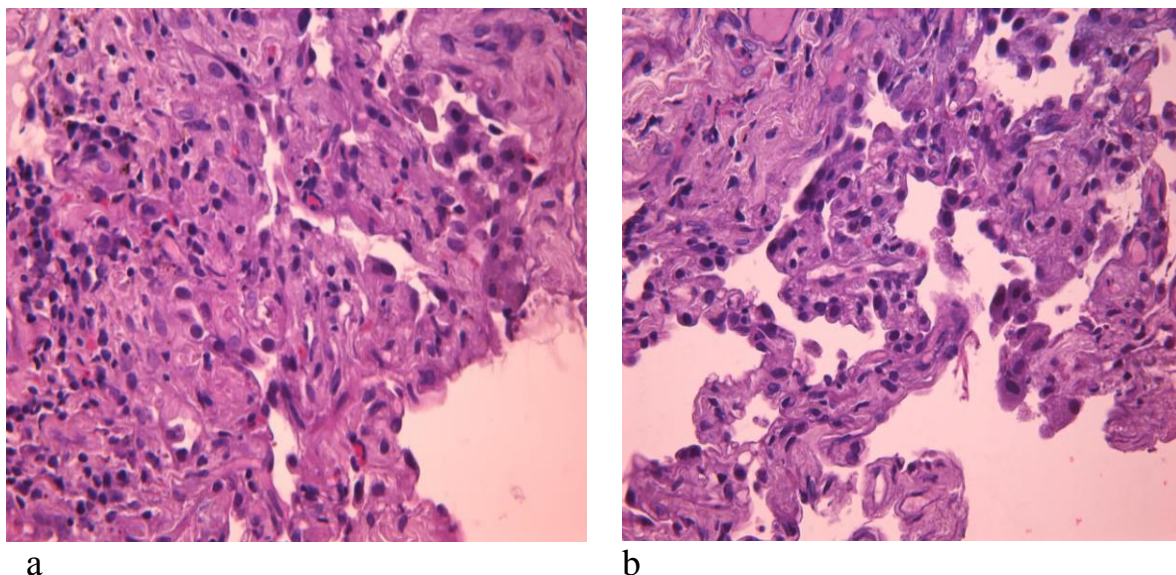


b

Сурет 29 - Лангерганс жасушалы гистиоцитоз: пигменттенген макрофагтардың периваскулярлы жиналуымен фиброз аймақтары, гистиоциттер және эозинофилдермен инфильтрациясы (a,b). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: a, b – 200

Өкпе паренхимасының фиброз аймағында склероздалған тамырлар орын алған, едәуір мөлшерде кара түсті пигменттердің периваскулярлы орналасуы байқалады (сурет 29 a,b).

Өкпе паренхимасында ірі гиперхромды ядролары домалақ пішінді, ядроның цитоплазмасын толықтай жабатын гистиоциттер типті ірі жасушалы ошақты, айқын инфильтрациямен, олардың арасында шашырай орналасқан эозинофильдер байқалады. Альвеолааралық перделер 2 ретті ірі альвеолоциттердің пролиферациясы есебінен кеңейді, альвеолярлы жолдар саңылаулары деформацияланған (сурет 30 а,б).



Сурет 30 - Лангерганс жасушалы гистиоцитоз; гистиоциттер және эозинофилдермен инфильтрациясы, альвеолааралық перделердің қалындауы, альвеола жолдарының саңылаулары деформацияланған, 2 қатарлы ірі альвеоциттердің пролиферациясы (а, б). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а, б – 200

Бұл патология кеш сатыларда верификациялауға қиындық тудырмайтынына қарамастан, ерте лангерганс жасушалы гистиоцитоз өкпенің көптеген шашыранды ауруларымен ұқсас көрініске ие [267,268].

Клиникалық жағдай №4

1984 жылы туған А науқас, 2011жылдан бері өкпенің шашыранды патологиясымен зардап шегеді, ауруханаға орташа физикалық жүктеме кезіндегі ентікпеге, соңғы екі жылда физикалық жүктемеге төзімділіктің төмендеуіне шағымданып түсті.

Динамикада (2011, 2012, 2013, 2014, 2015, желтоқсан 2015ж.) кеуде сегментінің КТ-зерттеуінің суреттерін талдау оң нәтиженің жоқ екенін көрсетті, оның ішінде СМКС қабылдау желеуінде.

Науқасқа сыртқы тыныс алу қызметін бағалауы өткізіліп, спирометриялық белгілер өкпенің ауа өткізгіш қабілетінің бұзылуының орташа айқындылығын көрсетті, сынамаға дейін және сынамадан кейін мәліметтер 5-ші кестеде көрсетілген.

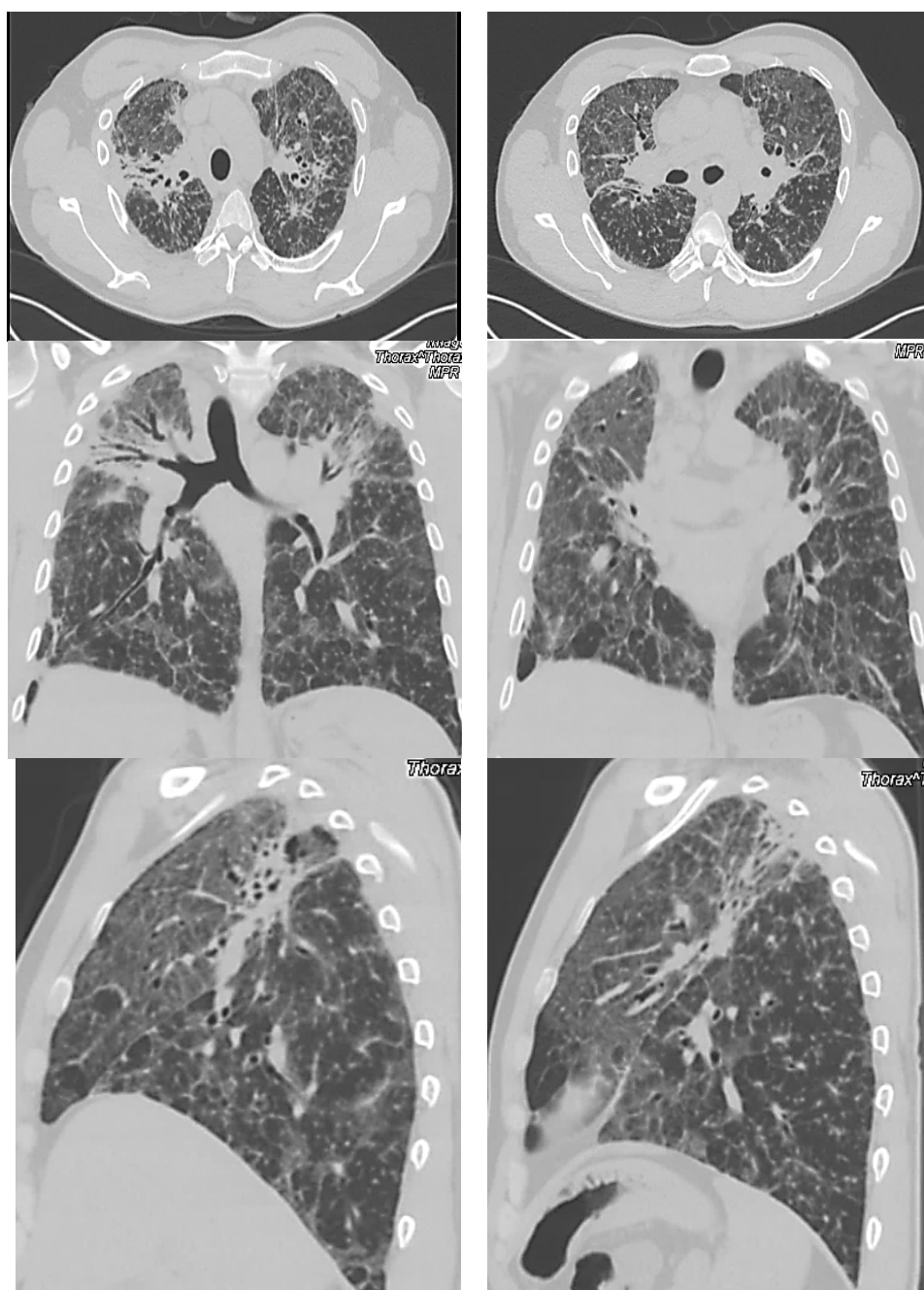
Кесте 5 - Сынамамен сыртқы тыныс алу қызметін анықтау

Зерттеу өткізетін күні	Құлау қаупін бағалау:	Сынамаға дейін:	Сынамадан кейін:	Қорытынды:
24.10.2018.	<ul style="list-style-type: none"> • Соңғы 3 айдың ішінде құлады ма: жоқ • Сүйемелдеу керек пе: жоқ • Басы айнала ма: жоқ • Құлаудың қаупі: құлаудың қаупі төмен (кқт) 	FVC 63,42% FEV1 68,13% PEF 59,84% FEV1/FVC 90,00%. MEF 75 64,54% MEF 50 89,23% MEF 25 71,23% SVC 58,46%	FVC 69,52% FEV1 74,08% PEF 65,40% FEV1/FVC 89,26% MEF 75 71,80% MEF 50 96,14% MEF 25 66,60%	Рестриктивті тип бойынша өкпелік желдетілудің аздап төмендеуі. Бронхолитик пен сынама теріс
31.05.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Ақырғы 3 айдың ішінде құлады ма: жоқ • Сүйемелдеу керек пе: жоқ • Басы айнала ма: жоқ • Құлаудың қаупі: құлаудың қаупі төмен (кқт) 	FVC 81.76% FEV1 85,41% PEF 84.43% FEV1/FVC 107,91% MEF 75 97,06% MEF 50 94,88% MEF 25 75,37% SVC 82,41% TV ^{ooooo} % ERV 97,97%	FVC 77,67% FEV1 81,99% PEF 86,06% FEV1/FVC 109,04% MEF 75 99,80% MEF 50 85,33% MEF 25 77,21%	Рестриктивті тип бойынша өкпенің желдетілуінің бұзылуы орташа. Бронхолитик пен сынама теріс

Контрастсыз кеуде қуысының КТ (23.10.2018ж.) бойынша фиброздың күшеюі, паренхимасының «күңгірт шыны» нысанды тығыздалуының көбеюі, лимфатүйіндерінің ұлғаюы байқалды. Перибронхиальді және периваскулярлы көптеген ұсақ көлемді ошақтар анықталып, ұсақ ошақтардың бір бөлігі өкпенің кортикальді бөлімдерінде централобулярлы орналасқан. Оң жақ өкпенің жоғарғы бөлігінде (пункциялы биопсияның орны) жанасып орналасқан плеврамен бронхтардың тракциясын шақыратын фиброздалған тығыздалудың ошағы байқалды. Барлық өкпеде шашыранды тығыздалу, фиброзы бар бөлікшеішілік, бөлікшеаралық интерстицийдің қалыңдауына негізделген өкпе тінінің ретикулярлы өзгерістері анықталды (сурет 31). Төменгі бөлігінің оң жағындағы костальді плевра ошақты тығыздалған. Өкпеішілік лимфатүйіндері ұлғайған:оң жағында

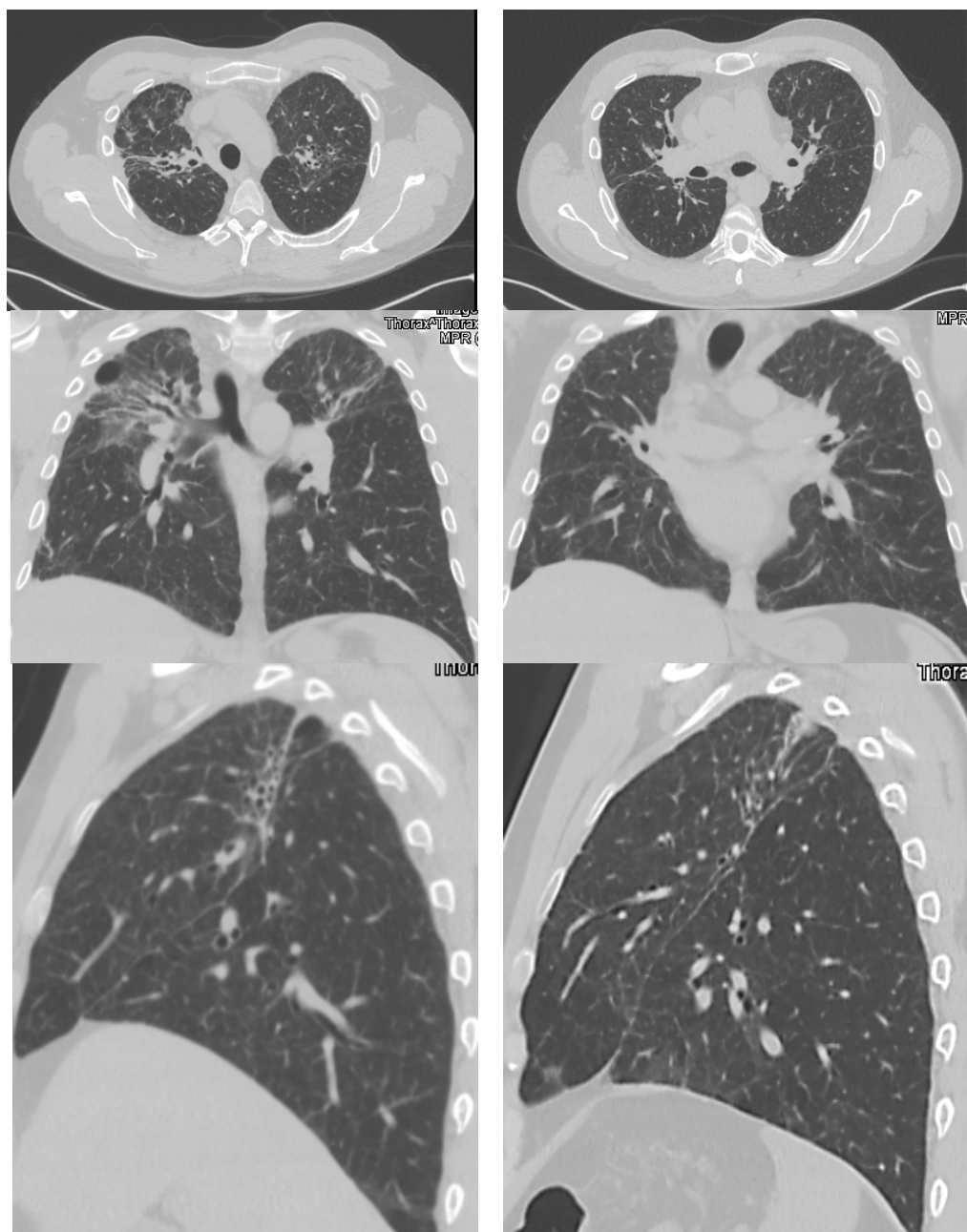
паратрахеальді, 7мм ден көп, ені 1,5см дейін; аортопульмональді 7мм, ені 1,4см дейін; коронарлы және субкоронарлы, ошақты конгломерат қалыптастырылды, ені 1,2см дейін.

Кеуде қуысы мүшелерін КТ зерттеу қорытындысы бойынша өкпелік фиброздың белгілерінің күшеюімен өкпе саркоидозының бейнесіне сәйкес келеді. Алдыңғы 23.10.2018ж. КТ мәліметтерін салыстыру бойынша айқын оң динамика байқалып, өкпенің барлық бөлімдерінде көптеген ұсақ ошақтар және кеуде ішілік лимфа түйіндерінің көлемі мен саны азайды. Оң жақ жоғары бөлімінде бронхоэктаздардың қалыптасуымен жанасып орналасқан плеврамен бронхтардың тракциясына алып келетін фиброздалған тығыздалудың аймағы анықталады.



Сурет 31 - Өкпе және өкпеішілік лимфатүйіндерінің саркоидозының КТ

бейнесі (емдеуге дейін)



Сурет 32 - Өкпе және өкпеішілік лимфатүйіндері саркоидоздың КТ бейнесі (динамикасында)

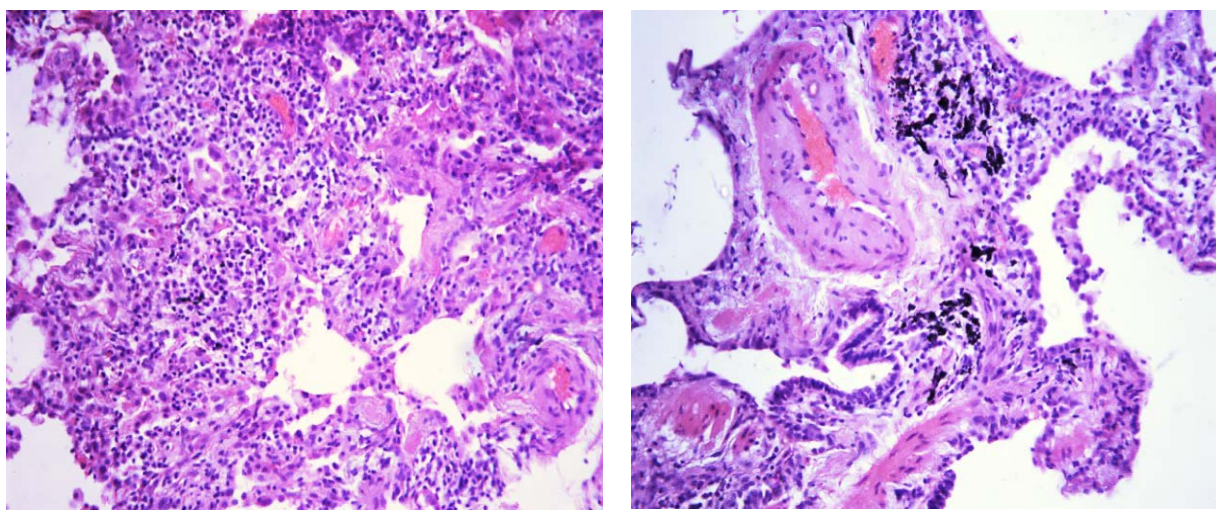
Соған қоса бронхтардың тракциясымен фиброзды өзгерістер сол жақ өкпенің жоғарғы бөлігінде байқалды. Екі өкпеде де, бөлікшеішілік, бөлікшеаралық интерстицийдің фиброзды қалындауына негізділген ретикулярлы өзгерістері анықталды (сурет 32). Осы зерттеу бойынша қорытынды өкпе саркоидозының көрінісіне сай.

Алдыңғы 23.10.2018ж. КТ зерттеудің нәтижесімен салыстыру бойынша айқын оң динамика байқалды.

Эндоскопиялық материалды цитологиялық зерттеу (бронхтардан алынған биопсиялық материал) аздаған лимфоидты инфильтрацияның

желеуінде атипиясыз, орташа айқындалған пролиферация жағдайындағы көптеген бронхиальді эпителий жасушалары анықталғанын көрсетті. Эпителиоидты жасушалар анықталды. Бұл зерттеу бойынша қорытынды: Гранулемалы үрдіс (мүмкін, саркоидоз). ТМБ – на қақырықты талдау GeneXpert тәсілі бойынша (26.10.18)-теріс. № 8988. ПТР-диагностикасы бойынша инфекциялардың басқа қоздырғыштары (қақырық) 29.10.2018. Туберкулез микобактерияларының ДНК-сың анықтау (DNA *Mycobacterium tuberculosis*)- теріс. Диаскин-тест (26.10.18) - теріс

Өкпе тінін морфологиялық зерттеу бойынша қорытынды 08.04.16ж.: Өкпе саркоидозының 2-ші кезені, беріштену және фиброз белгілері бар эпителиод жасушалы және алыпжасушалы гранулемалардың қалыптасуы. Өкпенің дистелектазды аймақтары бар субплевральді фиброзы.



а

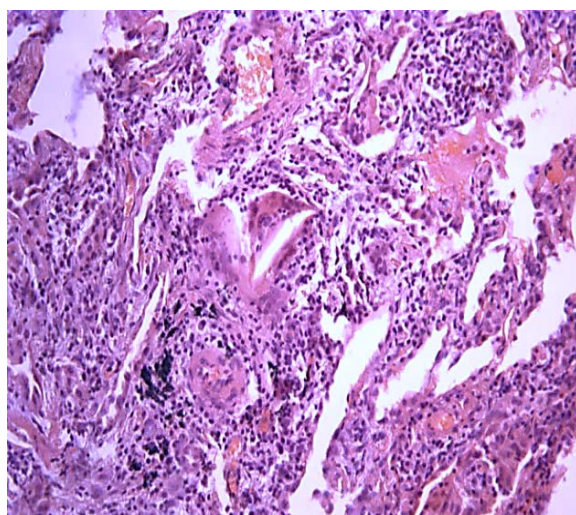
б

Сурет 33 - Экзогенді аллергиялық альвеолит кезіндегі өкпе: альвеола аралық перденің лимфоциттермен, эозинофилдермен, бірен-саран плазма жасушаларымен инфильтрациясы (а); периваскулярлы және перибронхиальды аймақта лимфоидты инфильтрация және қоңыр пигменттің жинақталуы (б). Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а – 100; б – 200

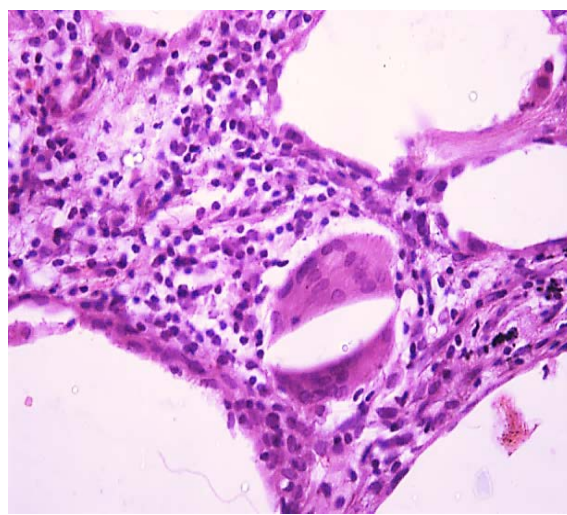
Экзогенді аллергиялық альвеолиті бар науқастар тобына қатысты, онда өкпе тінінде лимфоциттермен, эозинофилдермен және бірен-саран плазма жасушалармен альвеола аралық перденің диффузды инфильтрациясы, бронхиола қабырғасының шырышты қабатының деструкциясы, эпителидің сыдырылуы және саңылауының бітелуі облитерациялаушы бронхиолит түрінде байқалады. Қабырғаның бұлшықетті қабатының гипертрофиясы, көптеген альвеолалардың саңылауында сыдырылған альвеолоциттердің шоғыры, олардың ішінде ірі альвеолоциттер көпіршікті цитоплазмамен, сонымен қатар өкпеде саңылаулары тісше тәрізді бронхиолоспазмның көптеген аймақтары кездеседі [269]. Периваскулярлы және перибронхиальды аймақтарда перибронхиальды склероз, көбінесе лимфоидты инфиляция және қоңыр пигменттің жиналуы байқалады (сурет 33 а,б).

Субплевралы аймақта склероз және фиброз есебінен висцералды плевраның қалыңдауы байқалады, осы аймақтарда ателектаз және эмфизема ошақтары бар, эозинофилдер мен плазмоциттердің жұғындысымен лимфоциттердің инфильтрациясы, альвеола аралық перденің қалыңдауы, альвеола саңылауында ине тәрізді құрылымдары бар, созылыңқы пішінді алып көпядралы жасушалар кездеседі (сурет 34a).

Әртүрлі кесінділердің көбісінде бір типті көрініс орын алады. Кей жерлер айқын емес гранулематозды құрылымдардың қалыптасуымен: альвеола аралық перделер кеңейеді, лимфоциттермен, эозинофилдермен және бірен-саран плазмоциттермен диффузды инфильтрация аясында, көптеген алып көп ядролы таңғажайып пішінді жасушалар анықталады, ателектаз және компенсаторлы эмфизема аймақтары бар. Басқа аймақтарда альвеола саңылауында көпіршікті цитоплазмамен метаморфоз құбылысымен сыдырылған альвеолоциттер, басқаларында- созылыңқы пішінді, сиқысыз, көп ядролы алып жасушалар кездеседі (сурет 34b).



а



б

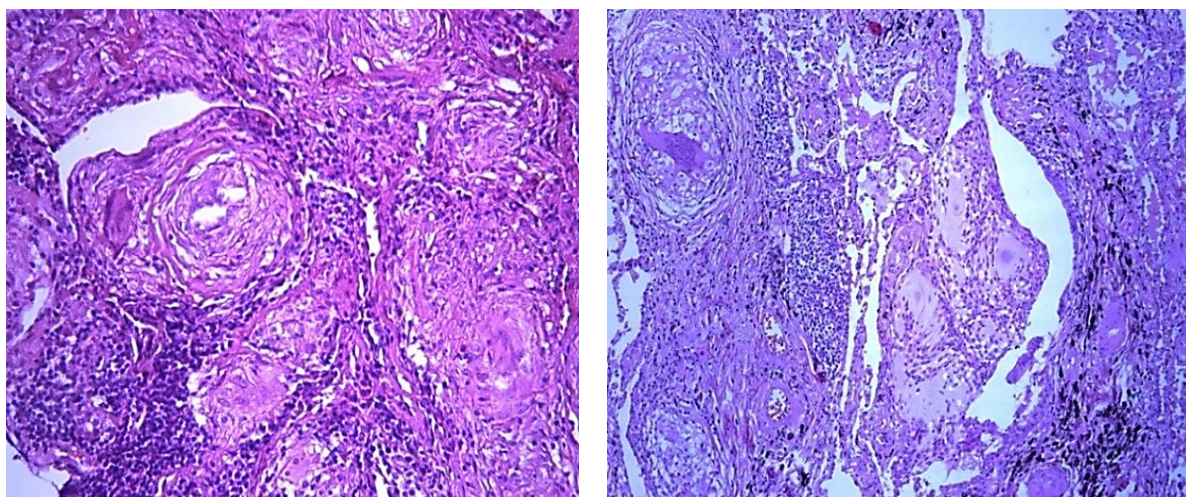
Сурет 34 - Экзогенді аллергиялық альвеолит кезіндегі өкпе: өкпедегі фиброз аймағындағы ателектаз ошағы, альвеола аралық перденің лимфоциттермен, эозинофильді жұғындыларымен және плазмоцитті инфильтрациямен қалыңдауы, альвеола саңылауында ине тәрізді құрылымдар алып көп ядролы жасушалар, ателектаз және эмфизема ошақтары (a); альвеола саңылауында инелі құрылымды, сиқысыз созылыңқы пішінді көп ядролы алып жасуша бар (b). Ұлғ.: а – 100; б – 200

Экзогенді аллергиялық альвеолит кезінде гранулемалар туберкулез бен саркоидозға қарағанда, бұрыс пішінді, өлшемі кіші, анық емес шекаралары бар, әдетте аллергиямен байланыс тоқтатылғаннан кейін жоғалады. Экзогенді аллергиялық альвеолит кезінде саркоидозға қарағанда лимфоциттермен және плазмоциттермен перигранулематозды инфильтрация тән емес.

Экзогенді аллергиялық альвеолит кезінде гранулеманың ортасында некроз ешқашан анықталмайды.

Клиникалық жағдай №5.

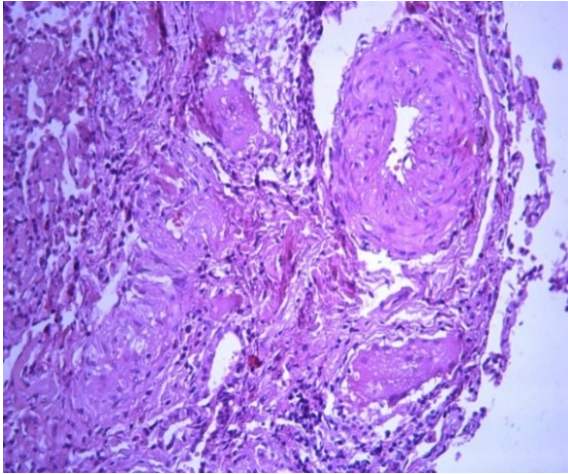
27 жастағы Т., науқас өткен жылдың мамыр айынан бастап өзін сырқатпын деп санайды. Хаттама бойынша пневмониядан емделген. Сол жылдың маусым айында өкпенің және плевраның ВТС биопсиясы жүргізілген. GeneXpert екі рет өткізіліп нәтижесі теріс болғанына қарамастан, кейбір гранулеманың орталығында некроз байқалған гранулемаларға негізделіп, «Өкпе туберкулезі» диагнозы қойылған. Тексерілулерін әрі қарай толықтырып, гистологиялық материалды қайтадан кеңес алуға жіберді.



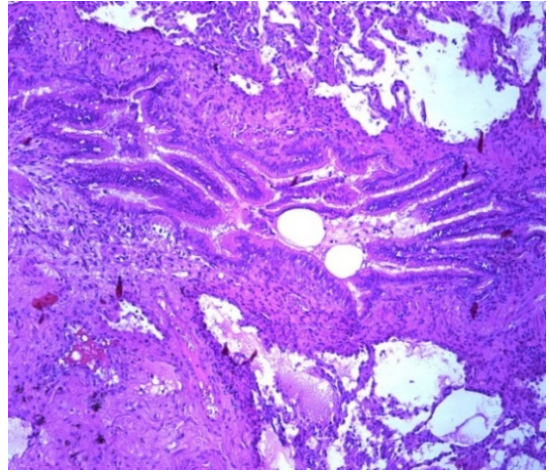
а б
Сурет 35 - Фиброз және кәрезді өкпе ошақтарымен алыпжасушалы гранулемалардың қалыптасу кезеңіндегі өкпе саркоидозы; саркоидоз кезіндегі гранулема, айналасында лимфоидты инфильтрация (а); гранулема мен Хамазаки-Весеберг табақша-денешіктері (б); Бояуы: гематоксилинмен эозин. Ұлғ.: а x 200; б x 100

Қайта морфологиялық зерттеу кезінде өкпе тінінде іріталшықты дәнекер тіннің будалармен айқын шектелген гранулемалы құрылымдардың қалыптасуы анықталды. Олардың айналасында тығыз талшықты дәнекер тіннен құралған концентрлі құрылымдар мен Хамазаки-Весеберг табақша-денешіктер қалыптасқан (сурет 35а,б).

Эндотелийдің вакуолизациясы байқалған бұлшық етті қабатының дистрофиялық өзгерістері және гипертрофиясымен склерозданған тамырлардың айналасында гранулемалар периваскулярлы орналасқан, тамырлардың көбісінде саңылаулары күрт тарылған. Фиброз желеуінде ателектазды және компенсаторлы эмфиземаның ошақтары, субплевральді аймақтарға жақын «кәрезді өкпе» тәрізді ұсақ көлемді кисталы өзгерістердің қалыптасуы, оған қоса экссудаттың беріштенуімен ұйымалы-десквамациялы пневмонияның аймақтары және перибронхиальді лимфоидты инфильтрациямен көптеген бронхиолоспазмдар, саңылаулары десквамациялы экссудатқа толғаны байқалды (сурет 36 а,б).



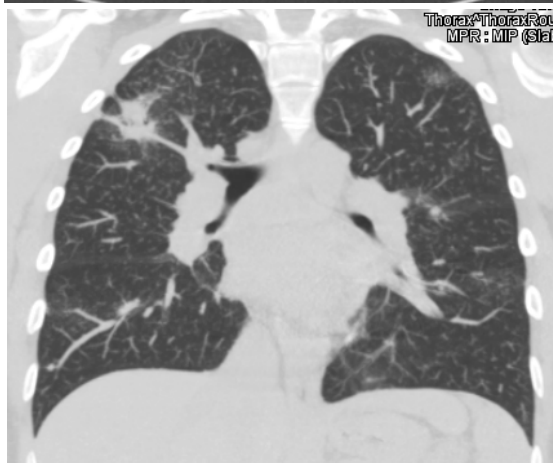
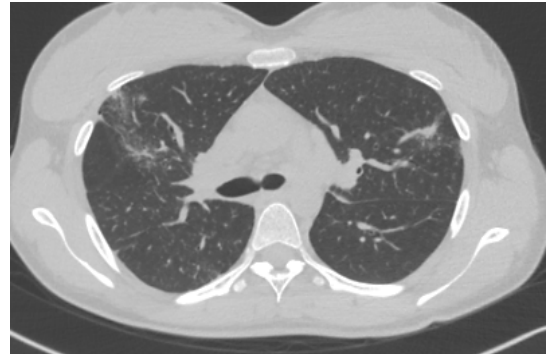
а



б

Сурет 36 - Фиброз және кәрезді өкпе ошақтарымен алыпжасушалы гранулемалардың қалыптасу кезеңіндегі өкпе саркоидозы; гранулемалардың периваскулярлы орналасуы (а); бронхиолоспазмдар және лимфоидты инфильтрация (б); Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: а,с х 200; б,д х 100

Гистологиялық зерттеу бойынша қорытынды фиброз және кәрезді өкпе ошақтарымен алыпжасушалы гранулемалардың қалыптасу кезеңіндегі өкпе саркоидозына сәйкес келеді. Беріштену белгілерімен ошақты ұйымалы-десквамациялы пневмония.



Сурет 37. Өлшемінің азаюы, тығыздалудың қарқындылығы, сондай-ақ ұсақ түйіндердің кішіреюі, «күңгірт шынылығының» және барлық топтағы лимфа түйіндерінің азаюы байқалады

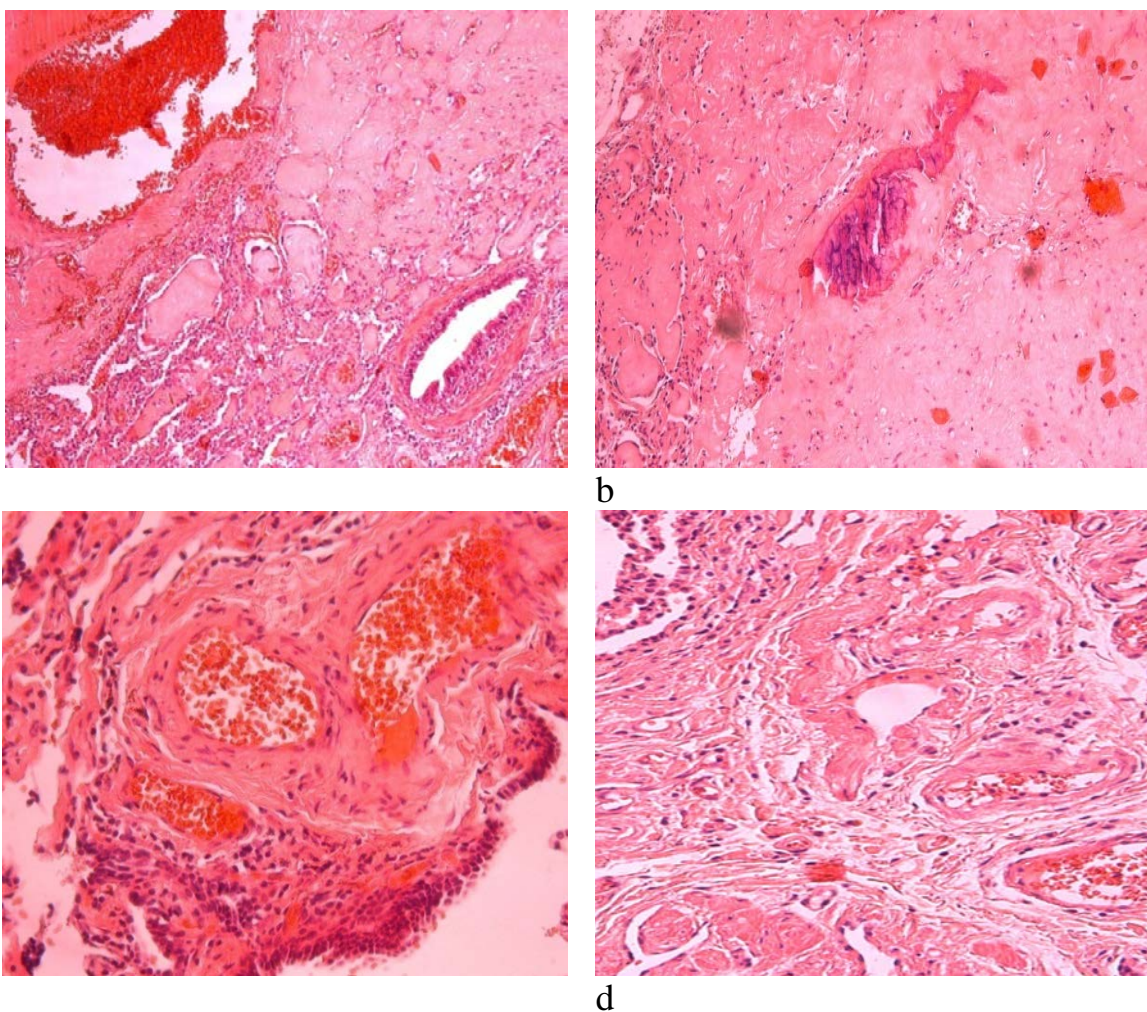
Кеуделік сегменттің МСКТ-ның мәліметтері бойынша перилимфатикалы орналасқан ошақтармен шашыранды үдеріс және кеудешілік лимфатүйіндердің айқын лимфаденопатиясы байқалды. 1 жылдан кейінгі қорытынды КТ бейнесі басым, медиастинальды лимфаденопатиямен өкпе саркоидозына сәйкес келді (сурет 37).

КТ- зерттеу мәліметтері бойынша алдыңғы КТ мәліметтерін салыстырған кезде өкпедегі консолидациялы тығыздалу аймақтарының айқын кішіреюі, оған қоса ұсақ ошақтармен «күнгірт шынылықтың» көлемі және санының азаюы анықталды.

Өкпенің шашыранды ауруларының бірі ретінде экзогенді аллергиялық альвеолитті ерте диагностикалаудың барлық қиыншылықтары барысында, осы патологияда пайда болатын типтік гистологиялық өзгерістерге назар аудару қажет. Экзогенді аллергиялық альвеолит кезінде салыстырмалы диагностика үшін морфологиялық белгілердің арасында эозинофилдер мен инелі құрылымды көп ядролы алып жасушалары бар лимфоцитарлы инфильтрацияның болуы тән.

Осылайша, келтірілген клиникалық жағдай анықталған морфологиялық өзгерістерді есепке ала отырып, анамнездік деректерді, клиникалық-зертханалық және қосымша зерттеу әдістерін және салыстырмалы диагностиканы ескеріп, кешенді тәсіл қажеттілігін көрсетеді, бұл аурудың болжамын бағалауда және терапияны таңдауда маңызы зор.

Тамыр ішілік склероздаушы бронхальвеолярлы ісік кезінде өкпе тінін гистологиялық зерттеу барысында, бірен-саран петрификат ошақтары анықталатын, гиалиноздалған дәнекер тінді талшықтармен ұсынылған, құрылымсыз біртекті түзіліс бар өкпе тінінің жалпы құрылымын сақтаған аймақтармен ұсынылған, ұқсас түзіліс альвеола және бронхиола саңылауын толтырып, кейде көпіршік тәрізді құрылым түзеді [270]. Патологиялық түзіліс және гиалиноз аймағында қоршалған, деформацияланған бронхиолаларда эпителидің метаплазиясы және саңылауының тарылуы байқалады (сурет 38a,b). Өкпе паренхимасында көптеген ангиоматоз ошақтары анықталады, бұл жағдайда тамырлар таңғажайып бейнеге еніп, олардың кейбіреуі «хилёзді» сұйықтыққа толған, ал кейбіреуі толыққанды, артерио-венозды анастомоздар да орын алған. Өкпе тінінің субплевральды аймағында фибриноидты өзгерістермен және строманың фиброзы желеуінде периваскулярлы лимфоидты инфильтрациясымен әртүрлі калибрлі тамырлардың пролиферациясы байқалады (сурет 38 c,d). Өкпе артериясының қабырғасы бұлшық ет қабатының есебінен әркелкі қалындаған және гипертрофияланған.



Сурет 38 - Бронхальвеолярлы ісік кезіндегі өкпе: а – альвеола саңылауында құрылымсыз біртекті түзіліс; петрификация ошағы (b); ангиоматоз ошағы, периваскулярлы инфильтрация, тамыр саңылауындағы хилезді құрылым (c); тамыр қабырғасындағы фибриноидты өзгерістер (d); Бояуы: гематоксилин және эозин. Ұлғ.: a,b x 200; c,d x 400

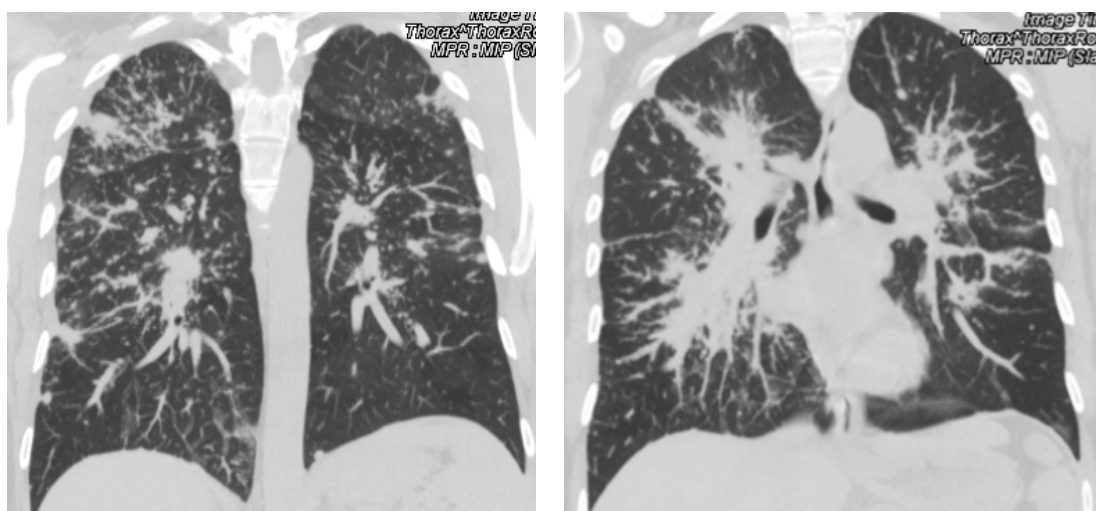
Патологиялық үдерісті анықтау қиын болған клиникалық жағдайды ұсынамыз.

Идиопатиялық фиброздаушы альвеолит кезінде өкпе тінінің құрылымы альвеола аралық перденің фибропластикалық қалыңдауының есебінен бұзылған, көп мөлшерде альвеолярлы макрофагтардың альвеоладағы 2-ші типті альвеолоциттермен араласуы, пролиферациясы, интерстициде аздап айқындалған лимфо-плазмоцитарлы және эозинофильді инфильтрация анықталған. Кей жерлерде альвеоланың жабынды эпителиінің жазықтануы мен бронхиолалардың эпителиі бұрыс пішінді ұсақ кисталардың қалыптасуымен, орталық аймағының некрозынсыз бірен-саран гранулемалар кездеседі. Тамыр қабырғасының склерозды қалыңдауы, стаз, тромбоз, толыққандылық, локальды қан құйылу, көмірлі пигменттің шөгуі байқалды.

Клиникалық жағдай №6.

1972 жылы тұған науқас А., 2016 жылы ашық-түсті шырышты қақырықты жөтелге, аздаған физикалық күш түскен кезде еңтігудің

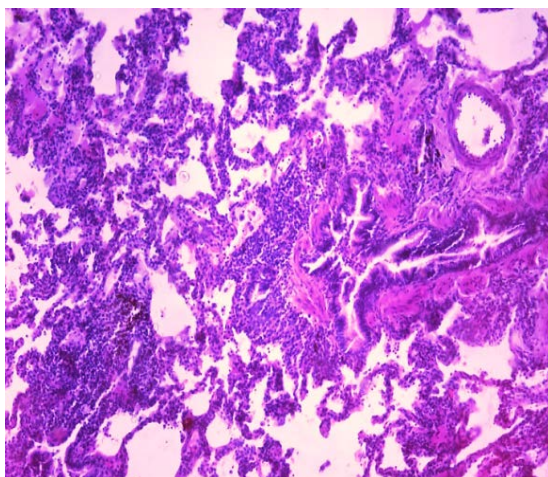
байқалуына, кеудедегі ысқырықпен байқалатын қыйындатылған тыныс алудың эпизодтарына, қабырға аралық аймақтарының ауырсынуына және жалпы әлсіздікке шағымданып ауруханаға түсті. Өкпеде шашыранды үрдіс анықталды, осыған байланысты туберкулезге қарсы диспансерде тексерістен өтіп, фиброзды альвеолит диагнозы қойылды. Бірақ өкпенің морфологиялық бейнесінің сипаттамасы толық берілмеді, тек өкпе тінінің гранулемалық зақымдалуы туралы сипаттама берілді – гранулеманы сипаттаусыз. Кеуде бөлімінің КТ зерттеу бойынша екі өкпенің периваскулярлы және субплевральді бөлімдерінде, басым периваскулярлы орналасқан көптеген гранулемалы түйіндер анықталды. Бөлікаралық плевраларда бірен-саран ұсақ түйінді қалыңдықтар байқалады. Түйіндердің көп шоғырланған аймақтарында аздап айқындалған фиброздық, ретикулярлы өзгерістер табылды (сурет 39).



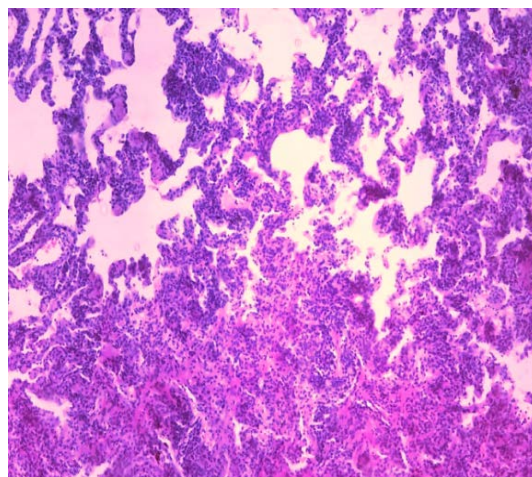
Сурет 39 - Кеуде бөлімінің КТ зерттеуі. Периваскулярлы басым орналасқан көптеген гранулемалы түйіндер

Барлық топтарда көкірек аралық лимфа түйіндерінің ұлғаюы байқалады. Радиолог қорытынды берді: екі жақты орналасқан өкпенің шашыранды үрдісінің белгісі (өкпе саркоидозына ұқсас көрініс). ДЭхоКГ – орташа дәрежелі өкпелік артериальді гипертензияның белгілері.

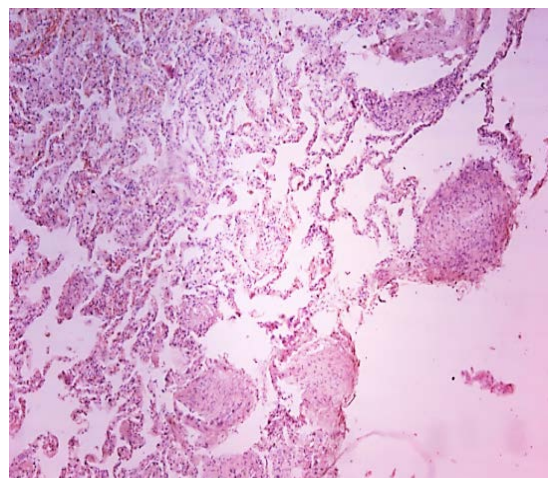
Биопсиялық материалды қайта гистологиялық зерттеу кезінде өкпе тінінде ателектаз және компенсаторлы эмфизема ошақтары, микроциркуляторлы арнаның тамырларының толыққандылығы және бір қатар альвеолалардың саңылауларында ошақты қанқұйылулар байқалды. Аз мөлшерде перифериясында лимфоциттер орналасқан біртепті эпителиоидты жасушалардан құралған жеке шашыранды орналасқан гранулемалы құрылымдар кездеседі. Кей гранулемалық құрылымдар фиброз жағдайында, айналасында артериалық типті пигменттенген тамырлар қабырғасының бұлшық етті қабатының гипертрофиясымен, кейбіреуінің склерозданғаны анықталады (сурет 40 a,b,d,c).



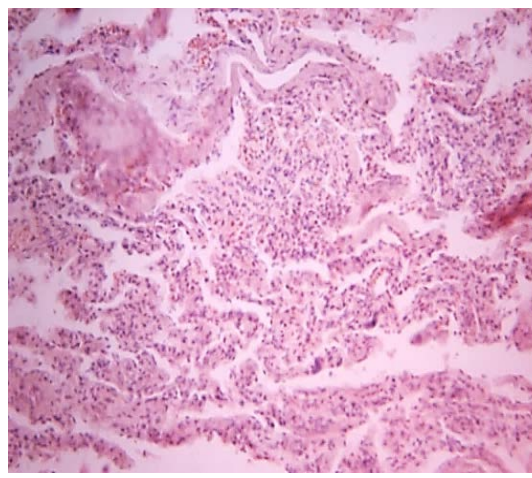
a



b



c

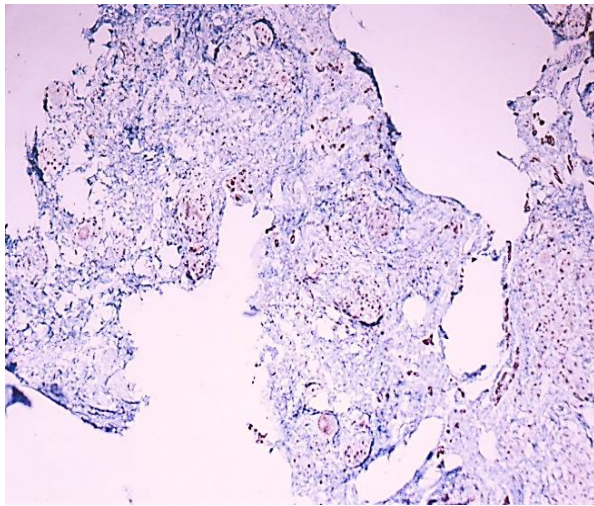


d

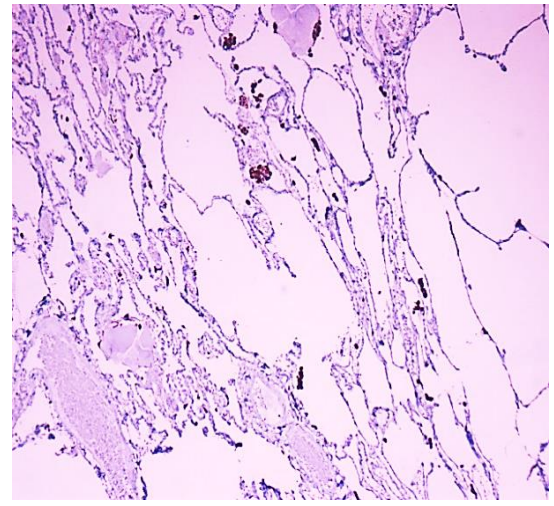
Сурет 40 - Интерстициальды фиброзды альвеолит: альвеолааралық перденің лимфоциттермен жайылмалы инфильтрациясы, бронхиолоспазмдар, фолликулярлы бронхиолит (a); беріштену, компенсаторлы эмфизема ошақтары (b); Өкпе саркоидозы: алыпжасушалы гранулемалар (c); саркоидоз кезіндегі тамырлардың толыққандылығы және альвеолалардың саңылауларында ошақты қан құйылулар (d). Бояуы гематоксилин және эозин. Ұлғ.: a,b x 100; c,d x 200

Гистологиялық зерттеу бойынша қорытынды берілді: Өкпедегі саркоидозды эпителиоидты-лимфоидты жасушалы гранулемалар.

Зерттеу барысындағы 2017 жылғы КТ мәліметтермен салыстырған кезде өкпенің барлық сегменттерінде көптеген гранулемалық түйіндердің «жойылуымен» сипатталатын бейнесінің айқын жақсаруы байқалды. Талшық тәрізді фиброзды өзгерістер сақталып, олардың бойымен оң жақ жоғарғы және төменгі бөліктермен сол жақ жоғарғы бөлікте бірен-саран түйіндер орналасады. Алдында сипатталған лимфалық түйіндердің көлемі кішірейді. Қорытынды: Зерттеу динамикасында, КТ мәліметтерімен салыстырғанда көрінісінің айтарлықтай жақсарғаны байқалады.



а



б

Сурет 41 – Өкпе тіні: саркоидоз кезіндегі өкпе тіні стромадағы CD68 экспрессиясымен (а); интерстицилік фиброзды альвеолит кезіндегі өкпе тінінің CD68 экспрессиясы тамыр саңылауының төңірегінде (б). CD68-ге қарсы антиденемен иммундыгистохимиялық бояу. Ұлғ.: а,б x100

Фиброздаушы альвеолит кезінде CD68 –ге қарсы антиденелерді қолдана отырып иммундыгистохимиялық бояу кезінде маркердің орналасуы өкпе тінінің тамыр саңылауында басым болып, бірақ CD68 экспрессиясының статистикалық маңызды ерекшелігі анықталмады.

Өкпе саркоидозы және интерстициальды фиброздаушы альвеолит кезіндегі CD68 салыстырмалы талдау, бірінші патологияда күшті экспрессия гранулемада және оның айналасында, ал интерстициальды фиброздаушы альвеолит кезінде қан тамырларының саңылауында CD68 әлсіз экспрессиясы байқалатындығын көрсетті (сурет 41 а,б).

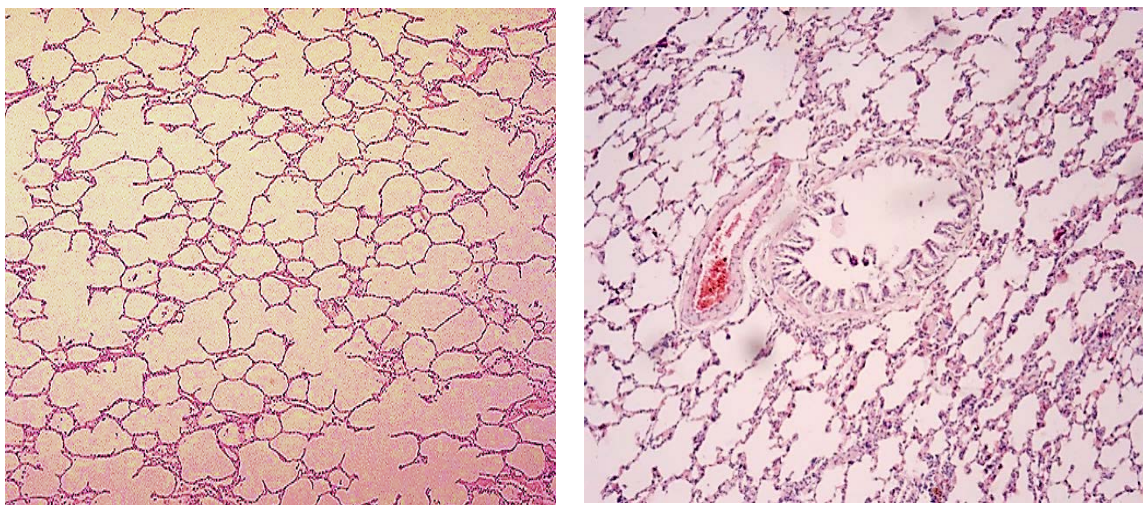
Келтірілген клиникалық жағдайда науқаста 2 жыл бойы өкпенің көптеген шашыранды ауруларына тән шағымдар байқалған, бірақ «Пневмония» диагнозы бойынша ем қабылдаған. Туберкулезге қарсы диспансерге әрі қарай тексерілу үшін бағытталып «Фиброздаушы альвеолит» диагнозы қойылды. Ұзақ уақыт қабылдаған емнен кейін оң нәтиже байқалмаған. Биопсиялық материалды қайта морфологиялық зерттеу кезінде «Өкпедегі саркоидозды эпителиоидты-лимфоидты жасушалы гранулема» диагнозы қойылды. CD68 қарсы антиденені қолданып иммундыгистохимиялық бояу кезінде өкпе саркоидозына тән, біз анықтаған нәтижелер бойынша стромада берілген маркердің экспрессиясы байқалады.

Қайта гистологиялық зерттеу барысында ИФА кезінде өкпе тінінде строманың айқын инфильтрациясы және перибронхылы аймақтың лимфоидты және бірен-саран плазма жасушалардың болуы себебінен альвеола аралық перденің қалыңдауы байқалады, ұсақ респираторлы бронхиолалар тарылған, саңылауы жұлдызша тәрізді, перибронхылы аймақтың белгілі жерлерінде лимфоидты фоликулдардың қалыптасуы байқалады, кей альвеолалардың саңылауында лимфоциттер жұғындысы, сыдырылған альвеолоциттер бар экссудат қалыптасқан, олардың арасында

алыпжасушалы метаморфозбен альвеолоциттер анықталады, перинуклеарлы аймақта ірі жасушалар пигментті шаң тәрізді қосындылардан тұрады. Қабыну үдерісінің беріштену көрінісі ретінде аралық тіннің тығыздалу аймақтары бар.

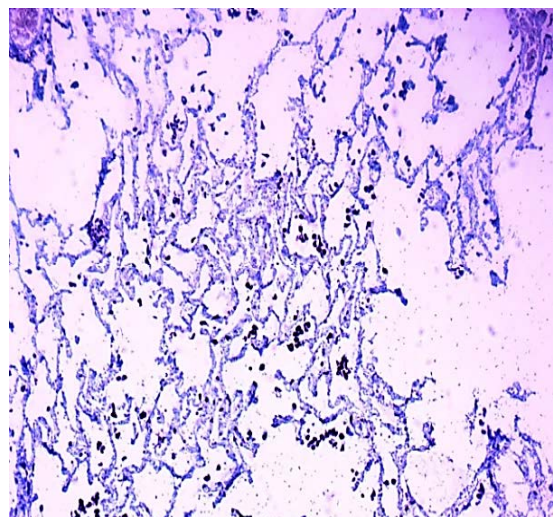
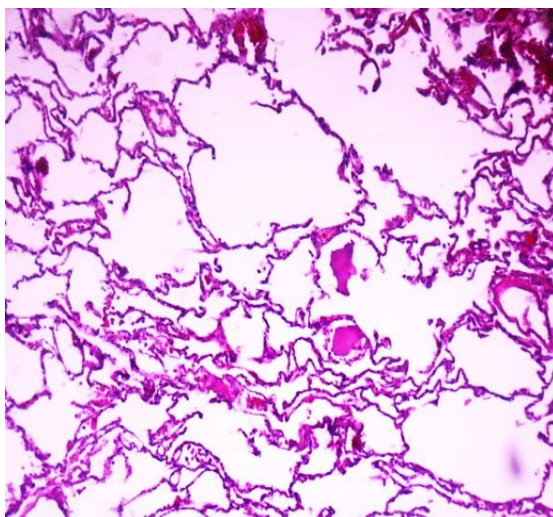
Бұл патология өкпе саркоидозының ерте кезеңінің көрінісіне ұқсас. Бұл өкпе саркоидозының морфологиялық негіздемесінің күрделілігін және өкпенің шашыранды үдерістерінің салыстырмалы диагностикасының барлық белгілерін есепке алу қажеттігін көрсетеді, оларды білмеу патоморфологиялық өзгерістерді қате түсініп анықтауға әкелуі мүмкін.

Науқастардың өлім себебі тыныс жеткіліксіздігімен қауымдаспаған, қабыну үдерісінің клиника-морфологиялық белгілерісіз. Өкпе тінінің аутопсиялық материалын морфологиялық зерттеу тобында өкпе тіні гистологиялық түрде ауалы, альвеолалары бар қалыпты гистокұрылыммен берілген, олар жасушалардың екі түрімен ұсынылған: I және II типті пневмоциттер. Капиллярлы тамырлардың торы және бос бекіп орналасқан макрофагтары бар нәзік талшықты дәнекер тінмен строма бейнеленген, бронхтармен бронхиолалар типтік құрылымды болып саңылаулы дөңгелек тәрізді, шырышты қабаты цилиндрлі эпителиймен жабылған, веналар және артериялармен сүйемелденген (сурет 42).



Сурет 42 - Қалыпты өкпе құрылысы. Бояуы гематоксилин және эозин. Ұлғ.:
x 100

Бақылау тобында, зерттелетін өкпе тінінің гистологиялық көрінісі гематоксилин және эозинмен бояу кезінде, дистелектаздық өзгерістер ошағымен, альвеола саңылауында сыдырылған эпителимен (альвеолярлы макрофагтар), тамыр толыққандылығымен және ісінумен ұсынылған өкпенің тіні сақталған гистокұрылымымен бейнеленген.



а

б

Сурет 43 - Өкпе тіні (бақылау тобы): дистелектаз ошағы, альвеола саңылауындағы макрофагтардың десквамациясы, ісіну (а). Бояуы: гематоксилинмен эозин: Ұлғ.:а x 200; альвеола саңылауында CD68 экспрессиясының әлсіз дәрежесі (б). CD68-ге қарсы антиденелермен иммундыгистохимиялық бояу: Ұлғ.:б x100

CD68-ге қарсы антиденелерді қолдана отырып иммундыгистохимиялық бояу кезінде альвеола саңылауында осы маркердің экспрессиясының әлсіз дәрежесі анықталды (сурет 43). Иммундыгистохимиялық маркер CD68 экспрессиясының орналасуы мен дәрежесі респираторлы жеткіліксіздік дәрежесімен байланысты. Бронхиола-альвеолярлы CD68 экспрессиясы әлсіз дәрежеде зақымдалу аймағындағы альвеолярлы-капиллярлы тосқауылдың диффузды потенциалының құрылымдық қызметтік шектелуіне және қорғану-бейімделушілік фагоцитарлы қызметтің тасымалына ықпал етеді.

Осыған байланысты, науқастардың осы тобындағы өкпенің гистологиялық құрылысы жалпыға ортақ құрылымға ие болды, бронхтар артериялармен жүреді, альвеолалық жолдардың және қалталардың ауалығы біркелкі таралады. Альвеола саңылауындағы CD68 әлсіз экспрессиясы альвеола саңылауында сыдырылған альвеолярлы макрофагтардың көп мөлшері және стромада олардың болмауы байқалатынын көрсетті.

Клиникалық диагнозды қою кешенді интерпретацияға және клиникалық-зертханалық деректерге, КТ-зерттеу нәтижелеріне сүйеніп, диагностикалық торакобиопсия жүргізу кезіндегі патоморфологтың қорытындысын ескере отырып, негізделуі тиіс. Бұл өкпедегі гранулематозды түзілісті ерте саралап диагностикалауға және адекватты этиопатогенетикалық ем таңдауда тәжірибелік маңызы зор.

3.3. Гистологиялық материалды морфометриялық бағалау нәтижелері

Екінші міндетті шешу үшін торокобиопсия материалдары бойынша гранулеманың жасушалық құрамын және өкпе саркоидозы кезінде фиброздану үдерісін және өкпенің басқа да шашыранды ауруларын бағалау үшін морфометриялық зерттеу жүргізілді. Бұл аурудың ерте сатыларында, диагностика жағдайларында клиникалық диагнозды морфологиялық верификациялауда немесе ауру дамуының кеш кезеңінде клиникалық диагностикада, сондай-ақ біріккен патология жағайларында диагностикалық маңызы бар.

Гистологиялық жартылай сандық бағалау репрезентативті гранулемада Г.Г. Автандиловтың торының көмегімен нүктелі есептеу әдісі арқылы жүргізілді. Репрезентативті гранулема ретінде жоғары жасушалы, дәнекер тінінің жетілуін бағалау (фибробластар/фиброциттер) репрезентативті гранулеманың қабырғасындағы фиброздану үдерісінің көрсеткіші ретінде визуальды гранулема қабылданды. 100% болып репрезентативті аймақтың 1 көру алаңындағы кесінді аймағы саналды: $\leq 10\%$ - «-» жетілген дәнекер тінінің болмауы; $>10\%$ - $\leq 50\%$ - «+» – жетілген дәнекер тінінің ұсақ ошақты өсіп-өнуі; $>50\%$ - $\leq 80\%$ - "++" жетілген дәнекер тінінің ірі ошақты өсіп-өнуі; $>80\%$ - «+++» – ірі талшықты дәнекер тінінің диффузды өсіп-өнуі (фиброз).

Жүргізілген морфометриялық талдаулардың нәтижелері 6-шы кестеде ұсынылған.

Кесте 6 - Өкпе саркоидозы және басқа да өкпенің шашыранды аурулары кезіндегі гранулеманың, стромалық компоненттердің және ангиогенездің жасушалық құрамының көрсеткіштері

Гранулеманың жасушалық құрылымы	Саркоидоз (n-44)	Туберкулез (n-32)	Өкпенін шашыранды аурулары (n-29)				
			Лангерганс жасушалы гистиоцитоз (n-3)	Бронхальвеол ярлы ісік (n-6)	ЭАА (n-9)	ИФА (n-4)	Пневмококкиоздар (n-7)
Гранулоциттер	9,2±3,4	8,4±2,4	10,0±1,0	10,8±1,5	1,1±0,9	1,8±0,8	5,2±3,4
Лимфоциттер	10,3±4,2	13,0±3,0	1,3±0,6	20,3±2,6	18,9±1,8	16,9±1,8	10,3±4,2
Плазмалық жасушалар	15,8±3,7	12,0±2,1	4,3±0,6	4,7±0,8	16,7±1,7	18,7±1,7	11,8±3,7
Макрофагтар	30,9±2,8	10,3±2,9	20,0±2,0	12,0±1,4	6,7±2,6	5,7±2,6	8,9±2,8
Эпителиоидты жасушалар	13,2±3,2	13,6±4,0	0,0±0,0	0,0±0,0	1,8±0,8	1,1±0,9	13,2±3,2
Көпядролы алып жасушалар	4,1±1,9	3,3±2,2	1,1±1,0	0,0±0,0	2,4±0,7	0,0±0,0	1,1±1,9

Строманың құрылымдық элементтері (фибробластар фиброциттер)	26,3±43,1	20,6±5,1	11,0±1,0	12,5±1,9	19,7±0,9	15,7±0,9	26,3±43,1
Ангиогенез	19,5±4,2	6,9±1,5	12,7±2,1	19,5±3,6	20,2±4,2	24,2±4,2	23,5±4,2
Атипиялық жасушалар	0,0±0,0	0,0±0,0	35,0±2,6	29,2±4,7	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Моноциттер	7,5±2,3	10,7±4,4	10,3±3,5	6,2±2,8	6,7±1,0	5,7±1,0	7,5±2,3
Эозинофилдер	0,0±0,0	0,0±0,0	8,0±2,6	4,3±1,5	7,3±1,0	9,3±1,0	0,0±0,0
Нейтрофилдер	3,8±2,2	5,3±2,7	0,0±0,0	0,0±0,0	17,6±2,2	15,6±2,2	8,8±2,2

Саркоидоз кезінде гранулеманың жасушалық құрамының негізгі компоненті болып иммунды сипатты зақымдалудың барын дәлелдейтін макрофагтардың (30,9±2,8) және плазмалық жасушалардың (15,8±3,7) көп мөлшері саналады және өкпе туберкулезі кезіндегі гранулема құрамынан ерекшелетін аз мөлшерде лимфоциттер санының (10,3±4,2) және моноциттердің (7,5±2,3) болуы анықталды. Саркоидоз кезінде строманың (фибробластар/фиброциттер) құрылымдық элементтерінің саны туберкулезге қарағанда көп, сәйкесінше 26,3±43,1 және 20,6±5,1, саркоидоз кезіндегі ангиогенезде - 19,5±4,2 және туберкулезде - 6,9±1,5. Салыстырмалы талдау барысында туберкулез кезіндегі гранулеманың құрамына қарағанда (10,3±2,9) саркоидты гранулемада (30,9±2,8) макрофагтардың көп мөлшері анықталды.

Туберкулез кезіндегі гранулеманың құрамын морфометриялық талдау көп мөлшерде лимфоциттердің (13,0±3,0) және моноциттердің (10,7±4,4) барын көрсетті. Бұл саркоидозға қарағанда қабыну үдерісінің басымдылығын білдіреді. Эпителиодты және алып жасушалардың сандық құрамы екі гранулеманың құрылымында шамамен тең екендігін атап өткен жөн. Саркоидоз кезінде эпителиодты жасушалар - 13,2±3,2; алып жасушалар - 4,1±1,9 және туберкулез кезінде - эпителиодты 13,6±4,0 және алып жасушалар - 3,3±2,2. Гранулеманың құрамында эозинофилдер анықталмады. Өкпенің басқа да шашыранды ауруларында жасушалық гранулеманы талдау кезінде лангерганс жасушалы гистиоцитоз және бронхальвеолярлы ісік үшін көп мөлшерде гранулоциттер (10,0±1,0 и 10,8±1,5) және атипиялық жасушалар 35,0±2,6 и 29,2±4,7 анықталды, бұл гранулеманың морфогенезімен түсіндіріледі. Зерттелетін гранулеманың арасында лангерганс жасушалы гистиоцитоз кезінде (20,0±2,0) макрофагтар санының көптігі анықталды. Микроскопиялық зерттеу барысында антигенпрезентациялаушы жасушаларға жататын макрофагальды жүйенің реттеуші жасушаларының типін білдіретін Лангерганс жасушаларының болуымен сипатталады. Әрі қарай гранулеманың жасушалық құрамының саны бойынша макрофагтар

бронхальвеолярлы ісікте $-12,0 \pm 1,4$, пневмокониозда $- 8,9 \pm 2$, ЭАА кезінде $- 6,7 \pm 2,6$, ИФА $-5,7 \pm 2,6$ анықталады. Көп мөлшерде эозинофильдер ИФА кезінде байқалды, ол $9,3 \pm 1,0$ құрады; лангерганс жасушалы гистиоцитоз кезінде $- 8,0 \pm 2,6$; экзогенді аллергиялық альвеолитте (ЭАА) $-7,3 \pm 1,0$, бронхальвеолярлы ісікте аз $- 4,3 \pm 1,5$, саркоидоз және өкпе туберкулезі, пневмокониоздар кезіндегі гранулеманың жасушалық құрамында анықталған жоқ. ЭАА және ИФА кезінде аз мөлшерде эпителиоидты ($1,8 \pm 0,8$ және $1,1 \pm 0,92$ сәйкес), ЭАА кезінде алып жасушалар $2,4 \pm 0,7$ және ИФА кезінде анықталған жоқ.

Пневмокониоздар кезіндегі гранулеманың жасушалық құрамын бағалау строманың құрылымдық жасушалары (фибробласты/фиброциты) $- 26,3 \pm 43$, ангиогенез $-23,5 \pm 4,2$ сияқты көрсеткіштердің көп мөлшері анықталғанын атап өткен жөн, фиброзданудың белсенді үдерісінің морфологиялық эквиваленті болып табылатын гранулеманың жасушалық құрамы: эпителиоидты жасушалар $13,2 \pm 3,2$, плазма жасушалары $11,8 \pm 3,7$, лимфоциттер $10,3 \pm 4,2$, моноциттер $7,5 \pm 2,3$, макрофагтар $8,9 \pm 2,8$, нейтрофилдер $8,8 \pm 2,2$, гранулоциттер $5,2 \pm 3,4$ және аз мөлшерде алып көп ядролы жасушалар $- 1,1 \pm 1,9$. Пневмокониоздардың кәсіби даму қаупінің белгілі факторына карамастан морфологиялық верификацияның, атап айтқанда гранулеманың қалыптасуының бастапқы сатыларында немесе соңғы сатысында немесе біріккен патологияда маңызы бар. Морфометриялық деректерді бағалау елеулі мәнге ие.

Саркоидоз кезіндегі гранулеманың жасушалық құрамын бағалаудың басты критері строманың құрылымдық жасушалары (фибробластар/фиброциттер), ангиогенез [271], гранулема құрылымында макрофагтардың сандық қатынасы ретінде морфометриялық көрсеткіш болуы мүмкін. Алынған нәтижелерді талдау өкпе саркоидозы бар науқастарда фиброз үрдісі басым екенін дәлелдейді. Строманың (фибробластар/фиброциттер) құрылымдық жасушаларының ұлғаюы орын алады. Бұл ауыр регенераторлық өзгерістердің даму механизмдерінің бірі болатын, "кәрізді" өкпенің қалыптасуына дейін строманың (фибробластардың, фиброциттердің) құрылымдық жасушаларының ұлғаюы орын алатынын дәлелдейді. Өкпе тінін ремоделдеу интерстициалды тіннің фибрилла (фиброз) түзуін үдетеді және деструкциясына әкелетін белсенді ангиогенезбен жүреді.

3.4. Орналасуына байланысты CD68 экспрессиясын салыстырмалы иммундыгистохимиялық бағалау

Жалпыға ортақ, саркоидоз (Бенье-Бека-Шауман ауруы) этиологиясы анықталмаған созылмалы мультисистемдік сырқат болып табылады. Саркоидоз кезінде өкпенің зақымдалуы жағдайлардың 90% құрайды.

Қабыну ошағында Т-лимфоциттермен макрофагтардың күрт пролиферациясы және жинақталумен сипатталатын казеозды емес

гранулеманың қалыптасуы саркоидозға тән. Өкпе саркоидозы кезінде қабыну үдерісіне иммунды және бейиммунды механизмдердің қатысатыны бізге мәлім. Бұл жағдайда, этиологиялық фактордың түріне байланыссыз альвеолярлы перденің зақымдалуы және патологиялық үрдіске өкпе интерстициінің қатысуы орын алады [271]. Морфогенезі этиологиялық фактордың ауа арқылы түсуімен және 1-ші кезекті альвеолоциттердің зақымдалуымен байланысты болуы мүмкін, басқа жағдайда – гематогенді. Зақымдалу тәжірибелік маңызы бар өкпе интерстициі аймағында қабыну-склероздық реакцияны тудыратыны жайлы атап өткен жөн. Гранулеманың қалыптасуына үлес қосатын медиаторлардың ішінде TNF-alpha-ның маңызы зор, ең жоғары деңгейдегі биоактивті TNF-alpha гранулеманың ізашары болуы мүмкін [272].

Ең көп және жақсы зерттелген популяция болып альвеола саңылауында орналасқан, альвеола эпителиімен тығыз жанасқан және ауаның және сыртқы ортаның әсеріне тікелей ұшырайтын альвеолярлы макрофагтар (аМф) саналады. Оның ізашарлары өкпе капиллярында «өкпенің тамыр ішілік макрофагтары» анықталады. Макрофагтар антигенді фагоциттейді және әр түрлі про- және қабынуға қарсы медиаторларды ажыратады, сонымен қатар эффекторлы молекулалар, цитокин, протеаза және протеаза ингибиторын қосқанда. Ұсақ ауа жолдарының айналасында макрофагтармен олардың түрлерінің болуы перибронхиальды фиброздың дамуымен байланысты екендігі анықталды. Бұл жағдайда фибробластардың белсенділігі артып, кейін шамадан тыс коллаген түзіліп, пневмофиброз дамиды. [273, 274].

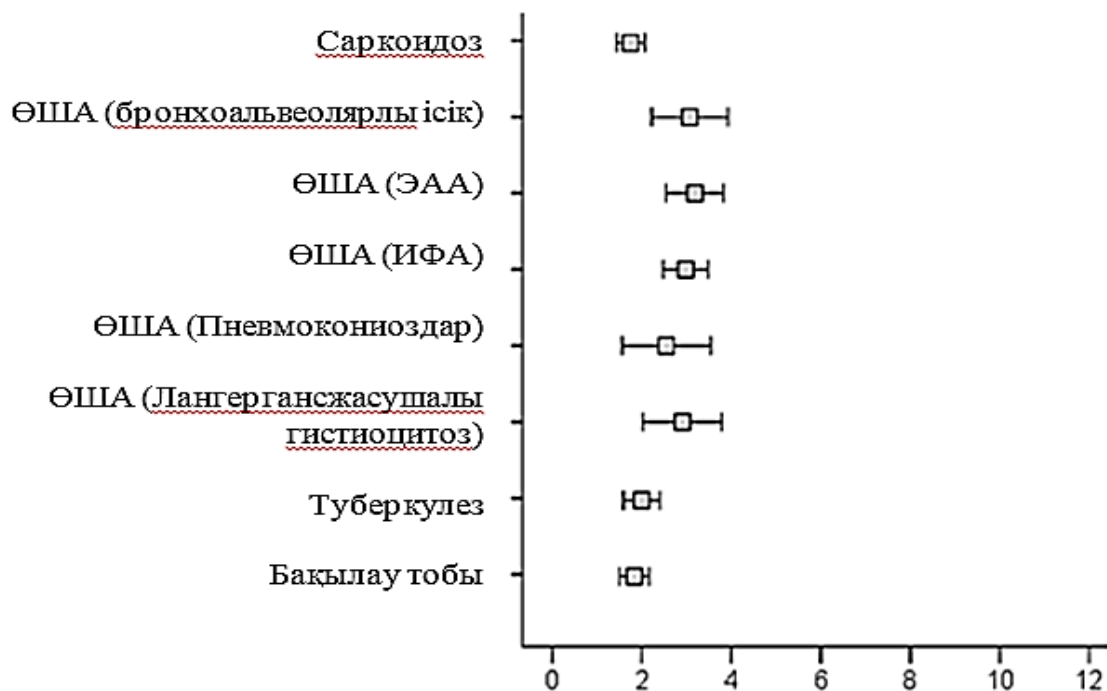
Тіндерде цитокиндердің, гормондардың немесе экзогенді текті факторлардың әсерінен Мф өзінің қызметтік жағдайын айтарлықтай өзгертеді. Бұл жасушалардың түрін өзгертуін гранулематозды қабыну аймағында көруге болады, макрофагтар фагацитоздық қасиеттерінен тайып, эпителийдты жасушалардың көрсеткіштері қатарына сәйкес инертті түріне, массивті липидті қосындылармен көпіршікті жасушалар немесе антигендерді тиімді анықтайтын дендритті жасушаларға айналады [275, 276].

Альвеолярлы макрофаг CD68 - бұл белок, қан моноцитінде және тіндік макрофагтарда экспрессияланады. Одан басқа олар лимфоциттерде, фибробластарда және эндотелиальды жасушаларда болуы мүмкін. Белок макрофаг маркёры және макрофакты текті ісік жасушалары ретінде кең қолданылады [277].

Жоғарыда айтылғандарды және өкпе саркоидозындағы гранулематозды үдерістің гистоқұрылымдық ерекшеліктерін ескере отырып, анықталған альвеолярлы макрофагтар саркоидоз патогенезінің механизмінің бірі өкпенің басым зақымдануымен жүйелік иммунопатологиялық үдеріске байланысты саркоидоздың патогенезіндегі тармақтың бірі бола алады деп санаймыз.

Саркоидоз және басқада шашыранды аурулар кезінде өкпе тінде CD68 иммунофенотиптеудің диагностикалық мәнін бағалау мақсатында гистологиялық фенотипі бойынша гетерогенді топтағы өкпе тініне салыстырмалы иммуногистохимиялық зерттеу жүргізілді. Өкпе тінде CD68

құрылымдық орналасуына байланысты 3 топқа ажыратты: I топ – альвеола саңылауымен альвеола қабырғасының эпителилік жасушасында орналасқан CD68 позитивті жасушаны, сондай-ақ альвеола саңылауында бос жатқанды да және альвеола қабырғасындағыны анықтау; II топ – өкпе тінінің стромасында орналасқан CD68 позитивті жасушаларды анықтау; III топ – тамырдың саңылауында орналасқан CD68 позитивті жасушаларды анықтау;

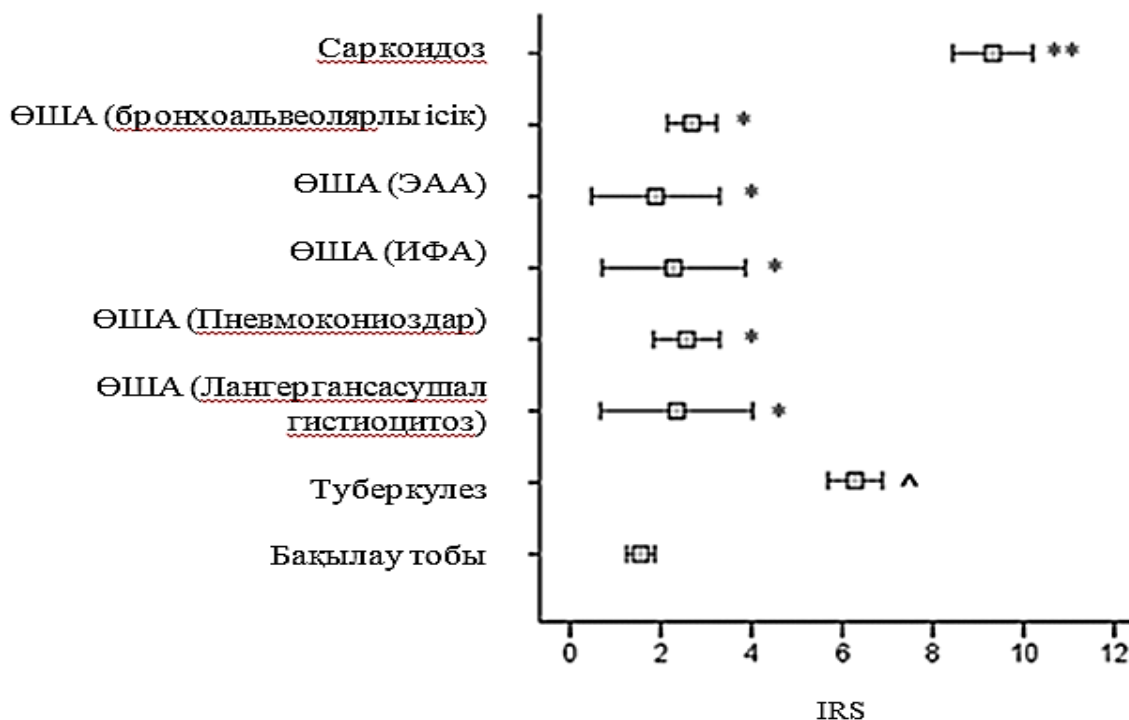


Сурет 44 - Тамырлардағы иммунреактивтілігі (IRS) талдауы

Тамырлардағы иммундыреактивтілік (IRS) шкаласының деңгейін анықтау кезінде топтар арасында статистикалық маңызды ерекшелік анықталған жоқ $p < 0,01$ (сурет 44).

Кесте 7 - Тамырлардағы иммунреактивтілігінің көрсеткіштіктері (Mediana (Q25; Q75))

Топтың атауы	IRS (Mediana (Q25; Q75))
Саркоидоз	1,76 (1,64; 2,05)
Туберкулез	1,79 (1,67; 1,98)
Өкпенің басқа шашыранды аурулары (ӨША)	
Бронхальвеолярлы ісік	3,09 (2,21; 3,87)
ЭАА	3,09 (2,54; 3,92)
ИФА	3,01 (2,39; 3,64)
Пневмокониоздар	2,81 (2,57; 3,98)
Лангерганс жасушалы гистиоцитоз	3,11 (2,21; 4,32)
Бақылау тобы	1,78 (1,64; 2,01)



*- ӨША тобынан статистикалық маңызды айырмашылық жоқ ($p < 0,01$).

** - ӨША тобының туберкулезбен ауыратындардан статистикалық маңызды айырмашылықтары ($p < 0,01$).

^ - ӨША тобынан және саркоидоз тобынан статистикалық маңызды айырмашылықтары ($p < 0,01$).

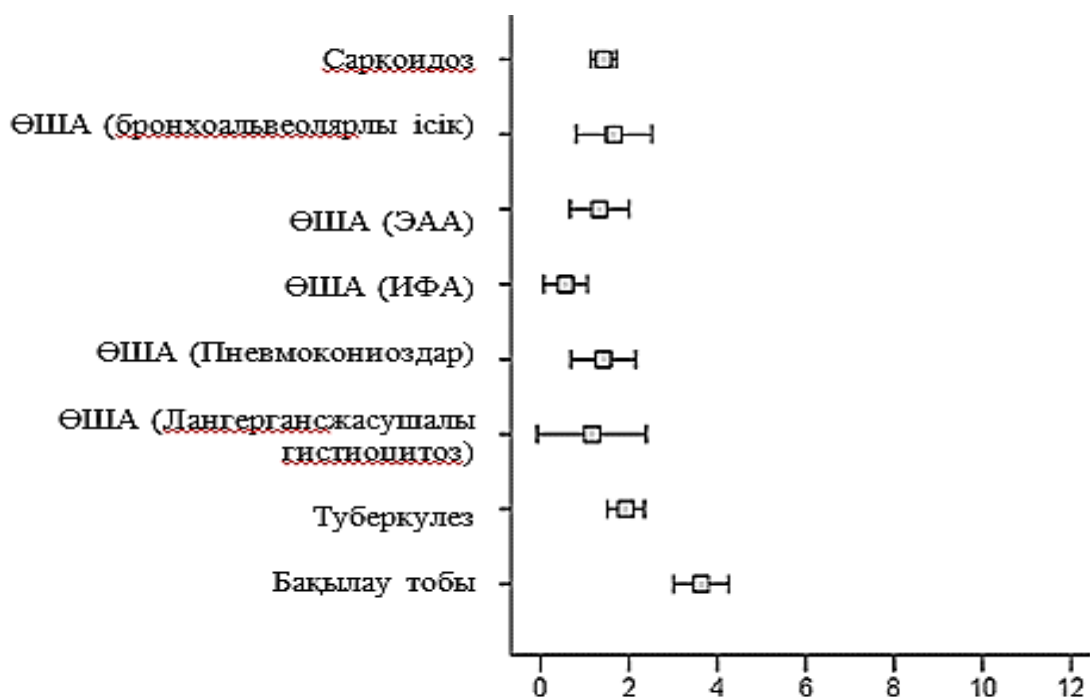
Сурет 45 Стромадағы иммунреактивтілігі (IRS) талдауы

Кесте 8 - Стромадағы иммунреактивтілігінің көрсеткіштіктері (Mediana (Q25; Q75))

Топтың атауы	IRS (Mediana (Q25; Q75))
Саркоидоз	10,26 (10,01; 10,45)
Туберкулез	6,07 (5,97; 6,18)
Өкпенін басқа шашыранды аурулары (ӨША)	
Бронхальвеолярлы ісік	2,62 (2,49; 2,98)
ЭАА	2,01 (1,87; 2,10)
ИФА	2,19 (1,98; 2,34)
Пневмокониоздар	2,23 (2,11; 2,43)
Лангерганс жасушалы гистиоцитоз	2,21 (2,19; 2,37)
Бақылау тобы	1,28 (1,54; 1,68)

Стромадағы IRS талдауы сирек шашыранды аурулар тобында CD68 экспрессиясы деңгейінде ерекшеліктер анықталмағанын көрсетті ($p < 0,01$). Туберкулезбен ауыратын топтағы CD68 экспрессиясының деңгейі шашыранды аурулар тобынан статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетеді ($p < 0,01$). Саркоидозбен топта CD68 экспрессиясының деңгейі

шашыранды аурулар тобынан, бақылау тобынан және туберкулезден статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетеді $p < 0,01$ (сурет 45).



Сурет 46 Эпителийдегі иммунреактивтілігі (IRS) талдауы

Кесте 9 – Эпителийдегі иммунреактивтілігінің көрсеткіштіктері (Mediana (Q25; Q75))

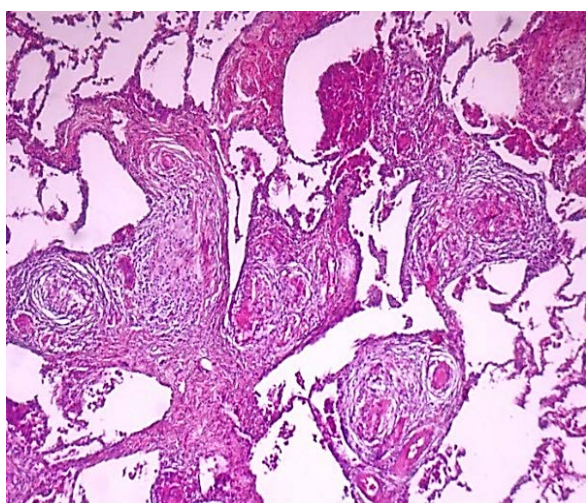
Топтың атауы	IRS (Mediana (Q25; Q75))
Саркоидоз	2,05 (1,93; 2,11)
Туберкулез	1,98 (1,93; 2,07)
Өкпенің басқа шашыранды аурулары (ӨША)	
Бронхоальвеолярлы ісік	2,14 (2,01; 2,27)
ЭАА	2,10 (1,88; 2,19)
ИФА	2,06 (1,93; 2,14)
Пневмокониоздар	1,96 (1,87; 2,14)
Лангерганс жасушалы гистиоцитоз	1,99 (1,78; 2,12)
Бақылау тобы	3,93 (2,89; 4,17)

Эпителийде IRS деңгейін талдауда $p < 0,01$ кезінде әр түрлі топтар арасында спецификалық ерекшелікті көрсеткен жоқ (сурет 46).

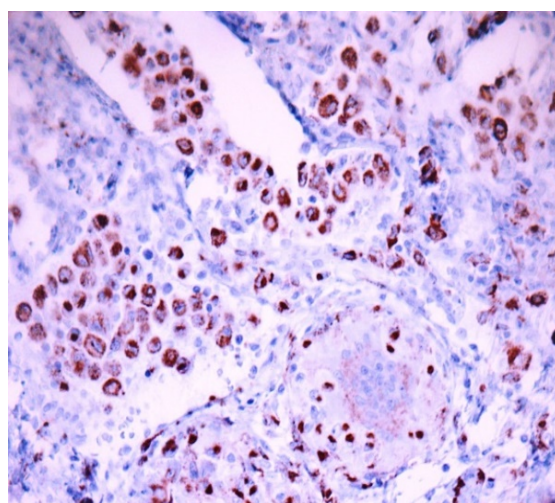
Бақылау тобындағы науқастардың өкпе тінінде CD68 альвеола саңылауында (аз мөлшерде макрофагтар анықталады (aMф), альвеолярлы эпителиден құралған тереңдіктерде орналасқан) позитивті жасушалар анықталады. Бейспецификалық альвеолярлы макрофаг (aMф) ретінде таңбаланады.

3.5 CD68 экспрессиясының иммунреактивтілігінің (IRS) қарқындылығы мен салыстырмалы санын иммундыгистохимиялық бағалау

Торакобиопсиялық материалдың әртүрлі құрылымдарындағы орналасуымен CD68 экспрессиясын салыстырмалы бағалауы өткізілді. Гранулемалардың гистологиялық бағалауымен гематоксилин және эозинмен бояуы қолдынап көргеннен кейін материал алдын ала таңдалды. Бұл гистологиялық материалда гистологиялық зерттеу кезінде сақина тәрізді фиброзды қалыптастырумен Лангханс түрі бойынша жасушалардың болуымен, альвеоциттер десквамациясының ошақтарымен және дистелектазбен алып жасушалық түйіршіктер табылды.



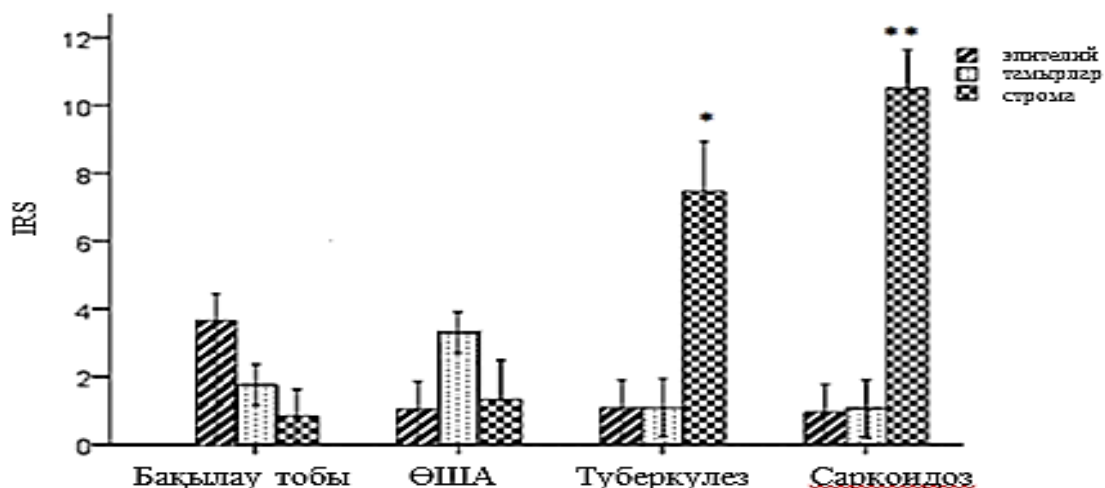
а



б

Сурет 47 – Өкпе саркоидозы. Дистелектаздар және альвеоциттердің сыдырылу ошағымен, Лангханс типті алып жасушасы бар гранулема (а). Бояуы гематоксилин және эозин; Стромадағы, альвеола саңылауындағы және тамырдағы CD68 экспрессиясы (б). CD68-ге қарсы антиденелермен иммундыгистохимиялық бояу. Ұлғ.: а x100; б x400

CD68 қарсы антиденелерді пайдалана отырып иммуногистохимиялық зерттеу кезінде стромда CD68 экспрессиясының жоғары дәрежесі анықталды, ол орналасуының локорегионалды ерекшелігі бар нақты сызылған құрылымдармен ұсынылған, сондай-ақ альвеол мен қан тамырларының саңылауында CD68 позитивті макрофагалды жасушалармен ұсынылған (сурет 47).



Сурет 48 - IRS альвеолярлы эпителийде, тамырлар және стромада

Кесте 10 - ӨША кезіндегі әр түрлі морфологиялық құрылымдарда иммундыреактивтіліктің (IRS) баллдарына сипаттама

Саркоидоз	IRS ұпайлары			
	0 - 2	3 - 4	6 - 8	9 -12
Альвеолярлы эпителидегі CD68+	40(82%)	4(9%)	0	0
Тамырдағы CD68+	41(93%)	3(6,8%)	0	0
Стромалық жасушалардағы CD68+	2(4,5%)	3(6,8%)	3(6,8%)	36(82%)
Бақылау	IRS ұпайлары			
	0 - 2	3 - 4	6 - 8	9 -12
Альвеолярлы эпителидегі CD68+	42(87,5%)	6(12,5%)	7(14,6%)	0
Тамырдағы CD68+	41(85,4%)	7(14,6%)	0	0
Стромалық жасушалардағы CD68+	42(87,5%)	6(12,5%)	0	0
Өкпенін шашыранды аурулары	IRS ұпайлары			
	0 - 2	3 - 4	6 - 8	9 -12
Альвеолярлы эпителидегі CD68+	26(89,6%)	3(65,5%)	0	0
Тамырдағы CD68+	7(24,1%)	12(41,4%)	10(34,5%)	0
Стромалық жасушалардағы CD68+	14(48,3%)	15(51,7%)	0	0
Туберкулёз	IRS ұпайлары			
	0 - 2	3 - 4	6 - 8	9 -12
Альвеолярлы эпителидегі CD68+	25(78%)	7(21,8%)	0	0
Тамырдағы CD68+	27(84%)	5(15,6%)	0	0
Стромалық жасушалардағы CD68+	0	0	26(81,2%)	6(18,8%)

ӨША кезіндегі әр түрлі морфологиялық құрылымдарда иммундыреактивтіліктің (IRS) ұпайларын талдау (сурет 48) барысында келесі нәтижелер анықталды: бақылау тобында CD68 экспрессиясы альвеолаларда жоғары деңгейде (IRS 9,5 ұпай), ӨША тобында CD68 экспрессиясы тәжірибе жүзінде болмаған (IRS 0-2 ұпай), өкпе туберкулезі кезінде

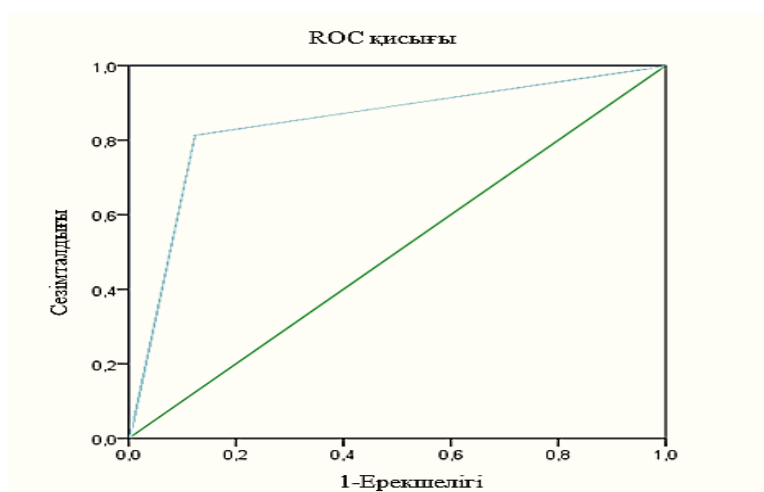
CD68экспрессиясы орташа дәрежеде (IRS 7,5 ұпай). Өкпе саркоидозы кезінде өкпе тінінің стромында CD68 өте жоғары экспрессиясы байқалды және IRS 11 ұпайды құрады (кесте10).

Кесте 11 – зерттеу тобында өкпе тінінің стромасында және тамырларында, альвеолярлы эпителийде, альвеола саңылауында CD68 экспрессиясы

Топшалар	Альвеола саңылауындағы жасушалардағы CD68+	Тамырлардағы CD68+	Строма жасушаларындағы CD68+
1	2	3	4
Бақылау тобы (n-48)	0,3±1,2	1,6±1,0	0,9±0,8
Өкпенің шашыранды аурулары (n-29)	0,9±0,8	1,1±0,8	2,2±1,4
Туберкулез (n-32)	1,0±0,8	0,9±0,9	6,1±1,1
Саркоидоз (n-44)	0,8±0,8	0,8±0,8	10,5±1,1*

* - өкпенің шашыранды аурулары, бақылау және туберкулезі бар топтардан статистикалық маңызды айырмашылығы (p<0.01)

Біздің зерттеулеріміз CD68+ экспрессиясы альвеола саңылауында осы топтарда статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмайтынын көрсетті. Өз кезегінде өкпе туберкулезі тобында CD68+ экспрессиясы тін стромасында орташа дәрежеде байқалады 6,1±1,1, ал өкпе саркоидозымен топта CD68+ экспрессиясы тін стромасында жоғары 10,5±1,1 бұл 11-ші кестеде көрсетілді. Корреляциялық талдау нәтижесінде CD68+ салыстырмалы санының экспрессия деңгейі мен CD68+ иммундыреактивтілік ұпайы (IRS) арасындағы тікелей күшті байланыс анықталды.



Сурет 49 – Саркоидоз кезіндегі стромадағы (IRS 9-12) жасушаларының CD68+ экспрессиясы үшін ROC –қисықтары

Берілген ROC қисығы диагностикалық үлгінің болжамдық қабілетіне ықпал етеді.

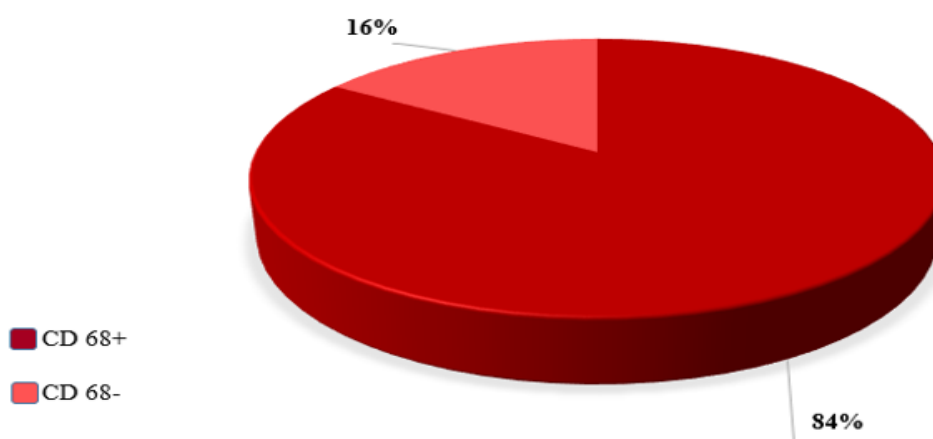
Кесте 12 – Саркоидоз кезіндегі стромадағы жасушаларының CD68+ экспрессиясының көрсету үшін ROC қисығын құрастыру сапасының бағалауы (AUC)

Қисық астындағы аудан

Аудан	Стд. қателік ^a	Асимптотикалық мәні ^b	Асимптотикалық 95% Сенім аралығы	
			Төменгі шегі	Жоғарғы шегі
0,813	0,027	0,000	0,831	0,893

AUC=0813, үлгі сапасы жақсы

Бұл жағдайда сезімталдық пен ерекшеліктің үйлесімділігінің ең оңтайлы нүктесі 0,813 сәйкес келеді, бұл өкпе саркоидозы кезінде CD68 көрсеткіштерінің жоғары дәрежесін көрсетеді (сурет 49).



Сурет 50 - CD68-дің диагностикалық мәнін талдау

Басқа зерттеу топтарымен салыстырмалы сипаттау негізінде зерттеу нәтижелері CD68 экспрессиясының жоғары сезімталдыққа ие екендігін көрсетті. Бұл саркоидоз кезіндегі арнайы маркер ретіндегі диагностикалық мәнін көрсетеді. Біздің зерттеулерімізде саркоидоз кезіндегі 84% жағдайларда CD68-дің диагностикалық мәні анықталды (сурет 50).

CD68 маркерін иммундыгистохимиялық анықтау жолымен өкпе тіндерін гистологиялық зерттеген кезде, ӨША қауымдасқан саркоидоз кезінде гранулеманың құрылымында CD68 экспрессиясын анықтаған. Бұл иммунопатологиялық патологиялармен қауымдасқан науқастардың осы тобы дәлелдейді. Бұл CD68 маркері бізге жалпы клиникалық-морфологиялық сипаттаманы, әдістері мен тәсілдерін бөліп көрсетуге, сондай-ақ иммунопатологиялық үдеріс орын алуы мүмкін. Арнайы терапия қажет ететін науқастардың тобын анықтауға мүмкіндік береді.

3.6 Иммунологиялық тест нәтижелерін клиникалық-морфологиялық деректерімен салыстыру

Біз клиникалық-морфологиялық, мофометриялық және компьютерлік томография деректерінің салыстырмалы сипаттамасына негізделген мәліметтерді талдадық.

Кесте 13 – Әр түрлі шашыранды үдерісттер кезіндегі КТ белгілерін салыстырмалы талдау

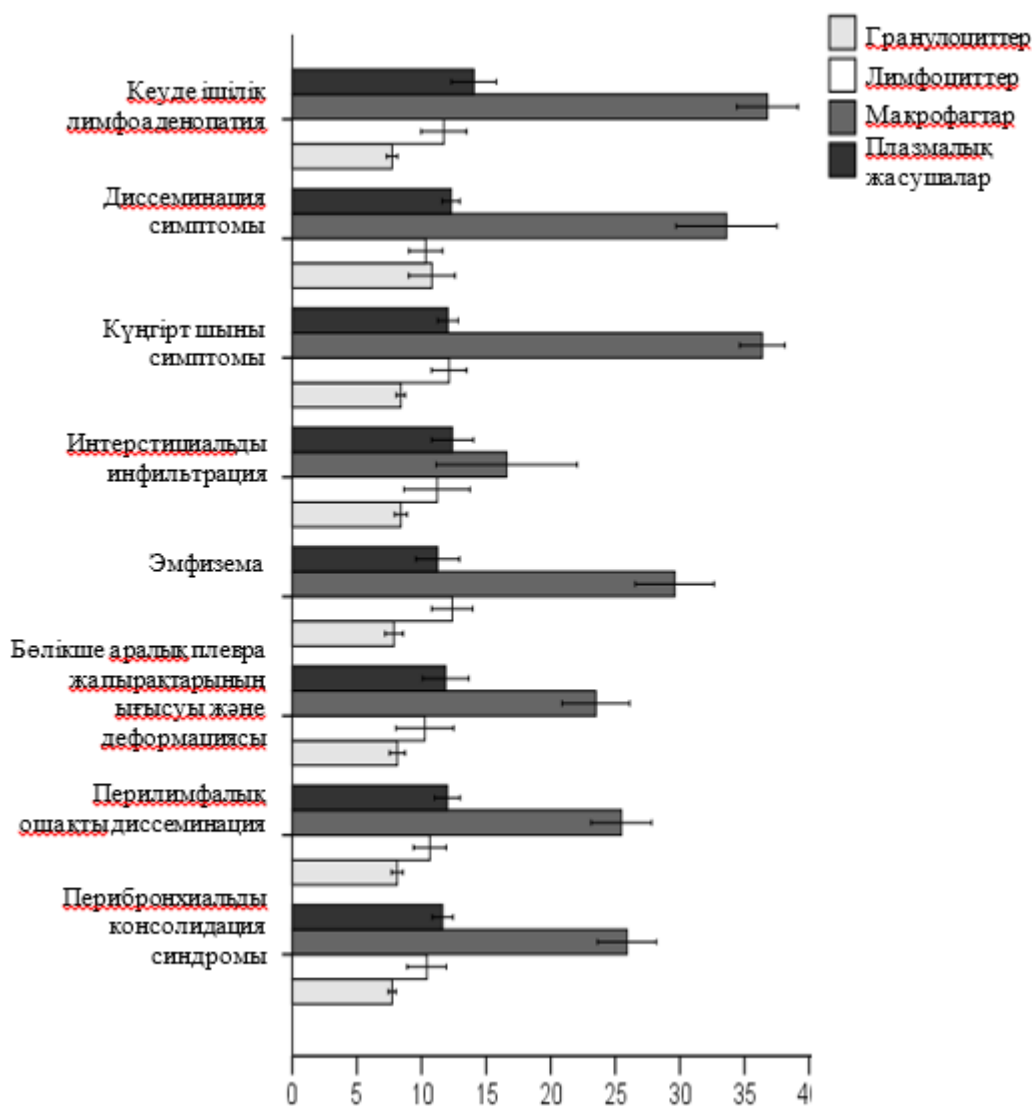
Белгілердің атауы	Саркоидоз (n-44)	Өкпенің шашыранды аурулары (n-29)	Туберкулез (n-32)	P value		
				Саркоидоз және ӨША	Саркоидоз және туберкулез	ӨША және туберкулез
Кеуде ішілік лимфоаденопатия	40,9 (18/44)	17,2 (5/29)	18,8 (6/32)	0,041 *	0,034 *	0,879
Шашырау симптомы	70,5 (31/44)	34,5 (10/29)	62,5 (20/32)	0,476	0,003 *	0,029 *
«Күңгірт шыны» симптомы	52,3 (23/44)	24,1 (7/29)	37,5 (12/32)	0,203	0,017 *	0,261
Интерстициальды инфильтрация	11,3 (5/44)	13,8 (4/29)	15,6 (5/32)	0,588	0,785	0,841
Эмфизема	18,2 (8/44)	13,8 (4/29)	12,5 (4/32)	0,503	0,621	0,882
Бөлікше аралық плевра жапырақтарының ығысуы және деформациясы	18,2 (8/44)	24,1 (7/29)	25,0 (8/32)	0,472	0,538	0,938
Перилимфалық ошақты диссеминация	38,6 (17/44)	20,7 (6/29)	18,7 (6/32)	0,063	0,107	0,850
Перибронхиальды консолидация синдромы	50,0 (22/44)	17,2 (5/29)	25,0 (8/32)	0,697	0,005 *	0,460
* p<0,05						

Жүргізілген зерттеу нәтижелері саркоидозбен ауыратын науқастар тобының өкпенің шашыранды ауруларымен науқастар тобынан (p<0,05) "кеуде ішілік лимфоаденопатия" (p=0,034), "шашырау симптомы" (p=0,003),

"күңгірт шыны симптомы" ($p=0,017$) және "перибронхиальды шоғырлану синдромы" ($p=0,005$) сияқты КТ-белгілері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтарын көрсетеді.

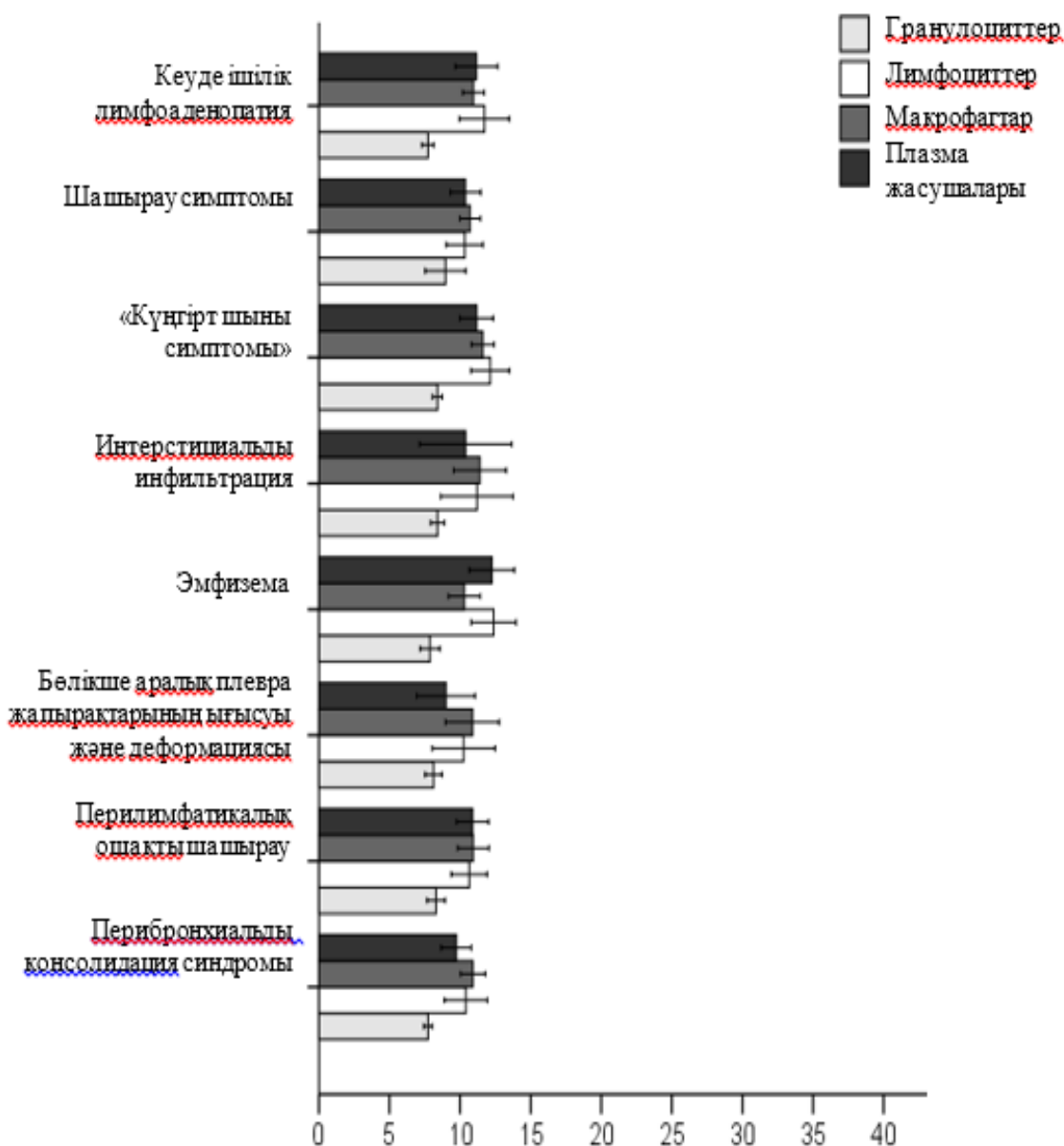
Саркоидозбен науқастар тобы өкпенің шашыранды аурулары бар науқастар тобымен салыстырғанда "кеуде ішілік лимфоаденопатия" ($p=0,041$) белгісі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетеді. «Диссеминация симптомы» ($p=0,476$), «күңгірт шыны симптомы» ($p=0,203$), «интерстициальды инфильтрация» ($p=0,588$), «эмфизема» ($p=0,503$), «бөлікше аралық плевра жапырақтарының ығысуы және деформациясы» ($p=0,472$), «перилимфатикалық ошақты шашырау» ($p=0,063$) және «перибронхиальды консолидация синдромы» ($p=0,67$) зерттеу топтары арасында статистикалық маңызды ерекшелік анықталған жоқ.

Туберкулез және өкпенің шашыранды аурулары бар науқастар арасында "диссеминация симптомы" КТ-белгісі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды ($p=0,029$).



Сурет 51 – саркоидоз кезіндегі КТ-белгілермен байланысты жасушалық инфильтраттың құрамы

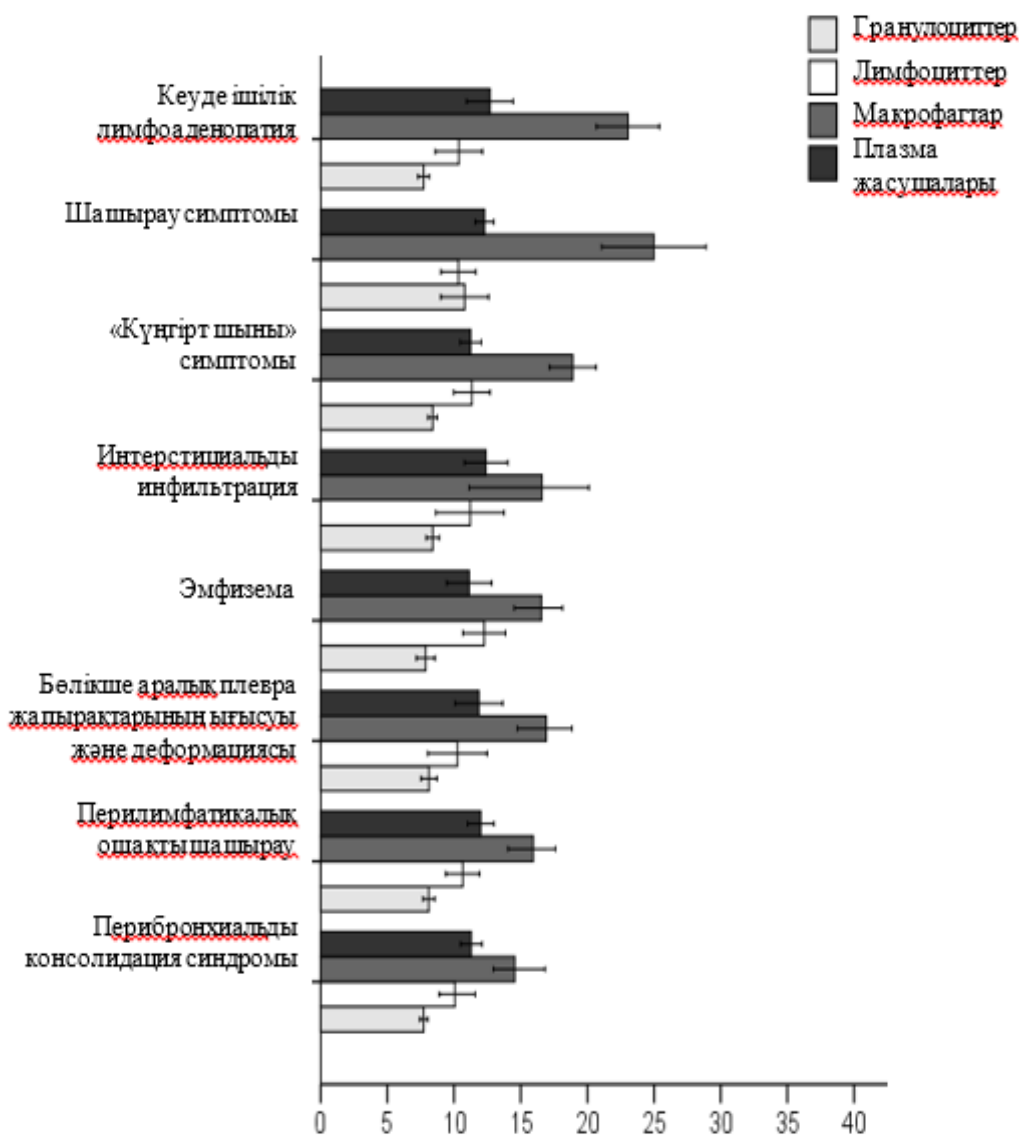
Жүргізілген талдау 51-ші суретте көрсеткендей, саркоидоз кезіндегі «кеудеішілік лимфоаденопатия», «күңгірт шыны симптомы» және «шашырау симптомы» КТ-белгілері гранулемадағы макрофагтар санының артуымен байанысты ($p < 0,05$). Топтар арасында «эмфизема», «бөлікше аралық плевра жапырақтарының ығысуы және деформациясы», «перилимфатикалық ошақты диссеминация» және «перибронхиальды консолидация синдромы» сияқты белгілер бойынша айырмашылық анықталған жоқ ($p < 0,05$).



Сурет 52 – туберкулез кезіндегі КТ-белгілермен байланысты жасушалық инфильтраттың құрамы

Ұсынылған 52-ші суреттен көріп отырғанымыздай, туберкулез кезінде гранулеманың жасушалық құрамы және «кеуде ішілік лимфоаденопатия»,

«күңгірт шыны симптом», «шашырау симптом», «эмфизема», «бөлікше аралық плевра жапырақтарының ығысуы және деформациясы», «перилимфатикалық ошақты шашырау» және «перибронхиальды консолидация синдромы» сияқты КТ-белгілері бойынша топтар арасында айырмашылық анықталмады ($p < 0,05$).



Сурет 53 – ӨША кезіндегі КТ-белгілермен байланысты жасушалық инфильтраттың құрамы

Жүргізілген талдау көрсеткендей, ӨША кезіндегі «кеудеішілік лимфоаденопатия», «күңгірт шыны симптом» және «шашырау симптом» сияқты КТ-белгілері гранулемадағы макрофагтар санының артуымен байланысты ($p < 0,05$).

Мәліметтерді талдау үшін логистикалық регрессиялық модель қолданылды. R квадрат Нэйджелкерк (детерминацияның жалған коэффициенті) моделі үшін 57,2% -ды құрады. Ол 81,6 % жағдайды дұрыс

сипаттайды. Іріктеу көлемінің аздығын, сонымен қатар зерттелген кейбір ауыспалылардың параметрлік емес сипатын ескере отырып, бұл модельдік сипаттарды қанағаттанарлық деп санау керек.

Кесте 14 – Бинарлы логистикалық регрессияның негізгі нәтижелері

Ауыспалылар	В	Стандартты қате	Вальд	Маңызы	Exp (В)	Exp(В) арналған 95% ДИ	
						Төменгі	Жоғарғы
КТ – белгілер							
Кеуде ішілік лимфоаденопатия	-0,805	0,515	2,442	0,118	0,447	-	-
Шашырау симптомы	0,078	42,325	0,00	1,00	1,082	-	-
«Күңгірт шыны симптомы»	20,931	16,935	0,00	0,99	-	-	-
CD68+							
IRS (9-12)							
стромада	2,123	0,635	11,177	0,001	8,353	2,407	28,989

Алынған мәліметтер негізінде көретіміз, басқа белгілерден ерекшелігі стромада CD68+ IRS (9-12) болуы саркоидоздың ықтималдылығын 8 есе арттырады.

IV. Өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасының алгоритмі

Өкпенің интерстициальды гранулематозды ауруларының клиникалық диагностикасы мен емдеу сапасы емдеу-диагностикалық шараларының дұрыс ұйымдастырылуына байланысты. Өкпенің интерстициальды ауруларымен ауыратын науқастарды жүргізу бойынша ERS/ATS ұсыныстары өміршеңдік болжамын анықтау үшін өкпедегі морфологиялық өзгерістерді міндетті бағалауды қарастырады [278,279].

Диагностикалық үрдісті жүргізу барысында өкпе саркоидоздың кадамдық дифференциалды диагностикасы ең маңызды болып табылады. Жалпы клиникалық тексерудің кезеңінде өкпе шашырауының орын алуы мүмкін белгілі себептері, соның ішінде туберкулез және кәсіпке-негізделген факторлар алынып тасталады. Бұл кезеңде науқасқа жоғары шешімді компьютерлік томография және торакальды хирургтың тексеруі жүргізіледі.

Ол науқастың жағдайына байланысты өкпенің биопсиясын (бейнеторакоскопиялық биопсия) жүргізу мүмкіндігін бағалайды және рентгенологтың қатысуымен резекцияға қолайлы өкпе аймағын анықтайды. Операциядан кейінгі кезең аяқталғаннан кейін науқас терапиялық бөлімшеге ауыстырылады, онда морфологиялық верификациямен кешенді зерттеу және жүргізілген иммунологиялық тестер негізінде қабыну үрдісінің сипаты мен белсенділігіне баға беріледі. Мүдделі клиницистермен бірлесіп талқылау барысында міндетті түрде дәрігер-пульмонолог және патоморфологтың қатысуымен ИФА (ИЛФ немесе ИИП) нозологиялық нысаны туралы мәселе шешіледі және этиопатогенетикалық терапия бағдарламасы анықталады.

Жоғарыда баяндалғанның негізінде біз өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасы алгоритмін ұсындық, ол келесі кезеңдерден тұрады:

- I. бірінші кезең – физикальды тексерулер;
- II. екінші кезең – клиника-лабораторлық мәліметтерді бағалау;
- III. үшінші кезең – диагностикалық материалды алу үшін құрал-жабдықтық (инвазивті емес және инвазивті) және хирургиялық әдістерді қолдану;
- IV. төртінші кезең – патологиялық үдерістің сипатын бағалау мақсатында зерттеудің гистологиялық және иммунологиялық әдістерін қамтитын диагноздың морфологиялық верификациясы;

Тексерудің әрбір кезеңінде мамандар (терапевтер, сәулелік диагностика дәрігерлері, пульмонологтар, патоморфологтар, торакальды хирургтың консультациясы және КТ-зерттеудің сәулелік диагностика бойынша маман) науқасты жүргізудің барлық аспектілерін, оның жай-күйін бастапқы бағалауды, аурудың патогенезін, ағымының клиникалық нұсқасын (тез үдейтін, баяу үдейтін), емдеумен болжамын консилиум түрінде бірге талқылайды.

I. Бірінші кезең: Физикальді тексерулер

Анамнездік мәліметтер: Сыртқы орта факторының, аллергиялық профиль және кәсіптік қызметтің әсері бойынша.

Қарау: саркоидозды диагностикалаудың маңызды аспектісі, әсіресе жиі кездесуіне байланысты терінің зақымдалуы саркоидоз кезінде. Терідегі өзгерістерді анықтау және оларды гистологиялық верификациялау жиі эндоскопиялық және ашық диагностикалық операцияларды жасамауға мүмкіндік береді.

Шағымдар. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозы жиі симптомсыз басталады және кездейсоқ өкпенің рентгенологиялық зерттеуінде анықталады. Мүмкін болатын шағымдар:

- ✓ *Жөтел* – саркоидоз кезінде көбінесе құрғақ. Кеш кезеңдерінде жөтел өкпенің шашыранды интерстициальды өзгерістерінің, салыстырмалы түрде сирек плевраның зақымдалуының нәтижесі болып табылады.

- ✓ *Ентігу* - шығу тегі өкпелік, орталық, метаболизмдік және жүректік болуы мүмкін. Жиі өкпенің күшейген рестриктивті бұзылыстары мен диффузиялық қабілетінің төмендеуінің көріністері болып табылады.
- ✓ *Ауырсыну мен ыңғайсыздық* саркоидоз кезіндегі кеуде қуысындағы РКТ-да анықталған өзгерістердің көлемі және сипатына тікелей байланысы жоқ. Ауырсыну сипатты белгілерсіз болып, сүйектерде, бұлшық еттерде және буындарда орналасуы мүмкін.

Сонымен қатар, гранулемалық үрдіске қатысты мүшелердің зақымдалуына негізделмеген шаршағыштық, әлсіздік, қалтырау және буындық синдромдар байқалуы мүмкін.

II. Екінші кезең: Клиника-лабораторлық мәліметтерді бағалау:

Қанның клиникалық талдау көрсеткіштері қалыпты мәнде болуы мүмкін. Өкпе саркоидозының жедел түрінде ЭТЖ-нің жоғарлауы, үрдістің белсенділігінің артуының белгілеріне лейкопения, орташа лейкоцитоз, бауыр ферменттерінің (АлАТ, АсАТ, СФ) мөлшерінің жоғарлауы байқалуы мүмкін.

Үрдістің белсенділігін анықтау үшін ангиотензин айналдыратын ферменттің белсенділігін (осындай жағдайда қалыптыдан 150% дейін жоғарлау мүмкін) анықтауға болады. Лефгрен синдромы және басқа саркоидоздың жедел нысандары кезінде С-реактивті ақуыздың деңгейінің жоғарлауы тән.

Гиперкальциемия мен гиперкальциурия науқастардың 15–20% кездеседі. Гранулемалы қабыну аймақтарындағы макрофактармен белсенді түрдегі Д дәруменінің өндірілуінің жоғарлауымен шақырылған гиперкальциемия саркоидоздың белсенді түрінің көрінісі болып табылады.

Бүйрек қызметін бағалау үшін қанның жалпы талдауы, креатинин және қанның несепнәр азотын анықтау қажет.

Туберкулинді сынама дифференциалды диагностика мақсатымен жасалатын ең қажетті алғашқы зерттеулердің бірі.

Саркоидоздың белсенді түрі кезінде 2 ТБ-ті Манту ППД-Л сынамасы теріс нәтиже береді. Өз кезегінде, өкпе саркоидозы кезінде Манту сынамасының оң болуы ерте жұқтырудың немесе өкпенің қосалқы туберкулезінің белгісі болуы мүмкін, сондықтан мұндай жағдайлар мұқият сараланған диагностиканы талап етеді.

Спирометрия өкпе саркоидозы кезіндегі қажетті зерттеулердің бірі. Көлемдерді (ФТШК, ДФК₁ және олардың қатынастары ДФК₁/ФТШК%) өлшеп форсирленген дем шығарудың спирометриялық маңызын және көлемді жылдамдылығын — шыңын (ДШКЖШ), сонымен бірге форсирленген дем шығарудың басталғаннан 25%, 50% және 75% деңгейлерде (ШКЖ₂₅, ШКЖ₅₀ және ШКЖ₇₅) анықтау қажет. 25% тен 75% ФТШК (ОЖК₂₅₋₇₅) аймағындағы орташа көлемді жылдамдығын анықтау қажет. Сонымен қатар, өкпе саркоидозының кеш сатыларында кездесетін көміртек тотығының (DLco) сіңіру дәрежесін бағалау бойынша жалғыз дем алу әдісімен өкпенің диффузиялық қабілетін өлшеу ұсынылады.

ЭКГ (Холтер бойынша мониторингтің көрсеткіштері) жүрек саркоидозын анықтауға қажет тәсіл.

Көздің зақымдануын жоққа шығару мақсатында **Офтальмологтің кеңес алу.**

Ш. Үшінші кезең: Аспаптық зерттеу тәсілдері

Өкпе саркоидозымен сырқаттанған науқастардың бәрінде жүрізілетін сәулелік диагностикаға кеуденің шолу рентгенографиясы, спиральді компьютерлік томографиясы мен жоғары ажыратымдылықты компьютерлік томография (ЖАКТ) кіреді. Шолу рентгенограммасында лимфалық түйіндердің ұлғаюының әсерінен көкірек қуысының көленкесінің кеңеюі байқалады. Лимфаденопатия қайтымды болуы мүмкін.

«Күңгірт шыны» симптомы – саркоидозды альвеолит үрдісінің көрсеткіші болып табылатын әр түрлі дәрежелі өкпе тінінің мөлдірлігінің төмендеуі және ерте дамитын кезеңдерінің белгілерінің бірі. *Диссеминация синдромы*- өкпе саркоидозының II–III типі кезіндегі өкпенің КТ бейнесінде ұсақ ошақты көленкелер ең жиі белгісі болып табылады. Өкпе тінінде миллиарлыдан бастап 0,7 см-ге дейін көптеген шашыранды ошақты көленкелер анықталады. Ұсақ ошақтар эпителиоидты гранулемалардан құралған. Бұл көленкелер көбінесе костальді, бөлікаралық немесе сегментаралық плевраға жанасып орналасқан. Саркоидоз кезінде ошақтардың «перилимфалық» орналасуы басым.

Ошақты көленке симптомы- пневмониялық рентгенологиялық симптомдық кешен кезінде инфильтративті-дестелектаздық тығыздалулармен қосарланған шектелген сегмент немесе субсегменттің айналасындағы гранулемалардың жиналуы - жалған «фокустар» байқалады. Өкпе саркоидозының рентгенологиялық белгілерінің атипиялық түрлері туралы ұмытпаған жөн.

Компьютерлік томография әдісі (КТ, МСКТ) өкпе тінінің барлық құрылымдарын қабат-қабатымен егжей-тегжейлі бейнесін алып ұсақ патологиялық өзгерістерді тауып өкпе патологиясын анықтауға арналған қол жетімді әдіс.

Көкірек қуысы және өкпе түбірінің көленкесінің екіжақты кеңеюімен бейнеленетін лимфалық түйіндердің ұлғаюы саркоидозға тән.

Созылмалы ағым кезінде науқастардың бір бөлігінде лимфатүйіндердің құрылымдарының орталығында орналасқан көптеген екіжақты әр түрлі пішінді ізбесті қосындылар түрінде кальцинаттар туындайды. Негізгі белгілердің бірі болып әр түрлі сипатты шашыранды, жағдайлардың көбісінде перилимфалық таралуымен.

Көптеген біріккен ұсақ ошақтар немесе альвеолааралық перделердің диффузды қалыңдауы белсенді саркоидозға тән «күңгірт шыны» симптомының морфологиялық субстраты болып табылады. Бұл сырқаттың соңғы нұсқасын өкпенің басқа шашыранды патологияларынан ажырату керек.

Саркоидоздың ұзақ ағымды түрінде жоғарғы бөліктерімен түбір айналасындағы аймақтарында бронх ауалы саңылаулардың қисаюымен өкпе тінінің тығыздалу ошақтары байқалады.

Зерттеудің бронхологиялық тәсілдері. Бронхоскопияны жүргізу барысында микробиологиялық, гистологиялық және биохимиялық талдау жасау үшін бронхоальвеолярлы сұйықтықты алады. Өкпенің өзгерістері және рентгенологиялық анықталатын өкпе тінінің өзгерістерінсіз кеуде ішілік лимфалық түйіндердің зақымдалуы кезіндегі лимфоцитоз саркоидоздың белсенді түріне тән.

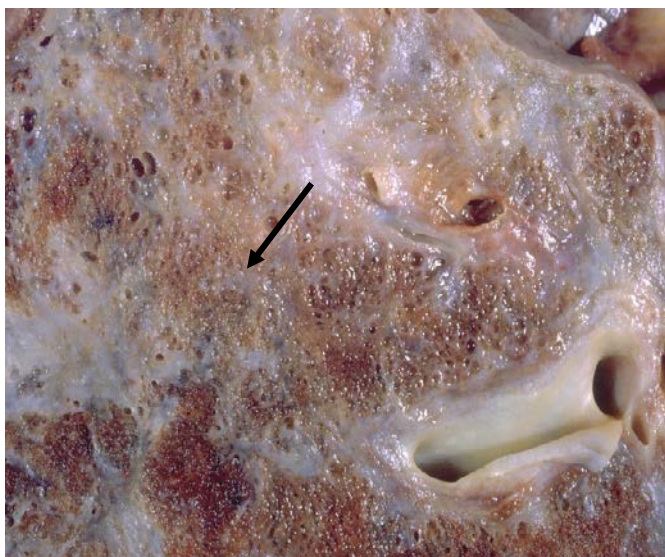
IV. Төртінші кезең: Морфологиялық зерттеу

Саркоидозды дәлелдеу зақымдалған мүшелердің биоптаттарын гистологиялық зерттеудің негізінде жүргізіледі. Көкірек қуысының лимфалық түйіндерінен және/немесе өкпе тінінен рентгенологиялық өзгерістерді анықтағаннан кейін өкпе саркоидозымен сырқаттанған науқастарға клиникалық көріністерінің болуы немесе болмауына тәуелсіз міндетті түрде диагноздың морфологиялық верификациясын жүргізу қажет. Бұл өкпе саркоидозымен ауыратын науқастарды жиі туберкулезге қарсы немесе ісікке қарсы дәрі-дәрмектермен химиотерапияны негізсіз тағайындаудан сақтандыруға мүмкіндік береді. Биоптат материалын гистологиялық зерттеу гранулематоз үрдісінде күдіктіліктің бастапқы сатыларында да, сондай-ақ фиброздау фазасында да диагностикалық маңызға ие, сонымен қатар патологиялық үрдістің сипатын морфологиялық бағалаудың типтік белгілерін анықтау ықтималдығы жоғары.

Өкпе және кеудеішілік лимфа түйіндерінің биопсиясымен торакотомиясы - жеткілікті ақпараттық әдіс және қауіпсіз әдіс (80%) және гистологиялық зерттеу үшін үрдіс топографиялық орналасуын ескере отырып, өкпе тінінің фрагменттерін алуға мүмкіндік береді, бұл әдетте КТ-зерттеу және арнайы мамандардың кеңесі кезінде белгіленеді. Өкпе тінінде, көкірек қуысының лимфалық түйіндерінің тінінде операцияға дейін үрдіс қатерсіз сипатта болғанын анықтауға мүмкіндіктің болмауы «ашық биопсияны» қолдануға көрсеткіш болып табылды. Торакотомия әдісі кеуде қуысының мүшелеріне ең қолжетімді жолды табуға мүмкіндік береді, бірақ жалпы анестезияның қаупін, хирургиялық жаракаттар және сипатты асқыныстар туралы ұмытпаған жөн.

Бейнеторакоскопия/бейне-ассистирленген торакоскопия (VATS). Бұл тәсіл кіші инвазивті операцияларға жатады, науқастардың ауруханада өткізетін уақыттарын қысқартады және операциядан кейінгі асқынуларды азайтады.

Өкпе саркоидозы кезіндегі өкпенің **макроскопиялық сипаттамасы.**



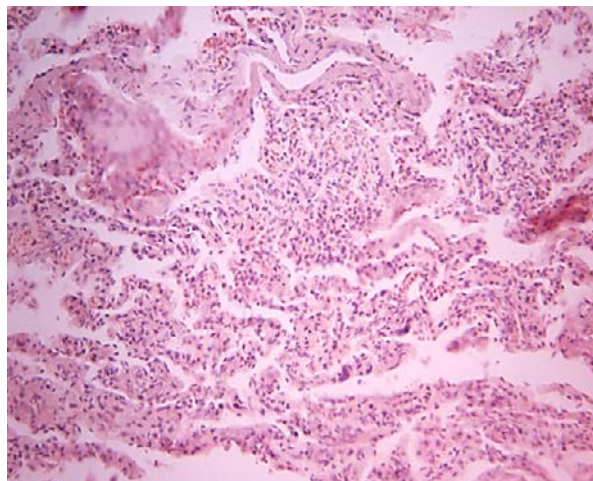
Сурет 54 - Саркоидоз кезіндегі өкпенің макрокопиялық көрінісі. Кесіндісінің барлық беткейінде бұрыс пішінді жергілікті біріккен «ишемиялық дақтар» байқалады

Макроскопиясы бойынша бұрыс пішінді тамырлық бейнесіз ақшыл-сұр түсті дақтар «ишемиялық дақтар» деп аталып, қалыптасқан гранулемалардың фиброздану үрдісін және кеудеішілік лимфалық түйіндердің ұлғаюын негіздейді (сурет 54).

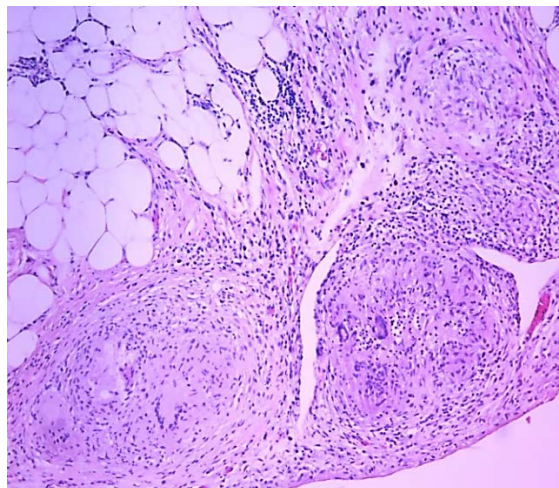
Гистология бойынша субэпителиальді орналасқан саркоидты гранулемалар ретінде анықталатын бронхтардың шырышты қабатының беткейінде бұрыс пішінді диаметрі 4мм дейін түймешелер кездеседі. Тамырлардың саркоидты эктазиясы қалыптасуы мүмкін.

Өкпе саркоидозы кезіндегі өкпе тінінің микроскопиялық сипаттамасы. Материалды шолу зерттеп гематоксиллин және эозинмен бояған кезде өкпе тінінде осы патологияға тән гистологиялық белгілер анықталады. Бұл жағдайда өкпе тінінің гистоқұрылымы сақталған. Альвеолааралық перделердің жыртылуымен компенсаторлық эмфизема, ателектаздық ошақтар, артериальді типті әр түрлі калибрлі тамырлардың қабырғасының бұлшық етті қабатының гипертрофиясы, жеке жатқан өкпе паренхимасының аймақтарында периваскулярлы лимфоидты - жасушалы инфильтрация анықталады. Тамырлар толыққанды. Бронхтармен бронхиолалардың көбісі тарылған жағдайда, олардың кейбірі жұлдызша саңылаулы болып, қабырғасының бұлшық етті қабатының гипертрофиясы, перибронхиальді фиброз, аймақтардың бір бөлігінде орташа айқындалған перибронхиальді лимфоидты инфильтрация байқалды. Бронх және бронхиолалардың саңылауларында десквамациялы экссудат. Шолу зерттеу кезінде лимфоциттерден, эпителиоидты жасушалардан олардың арасында «шашылған тиын» түрінде гиперхромды ірі ядролары бар көпядролы жасушалардың топтарынан құралған бірен-саран гранулемалы құрылымдар, кейбірінде дәнекертінді талшықтар еніп өсіп арасында астероидты Шауман денешіктері мен «Хамазаки-Весеберг денешіктері» тәрізді көптеген пигменттік жасушалар анықталады (сурет 55 с,d,e,f). Гранулемалар субплевральді аймақтарда және бірен-саран аз көлемді өкпе паренхимасында,

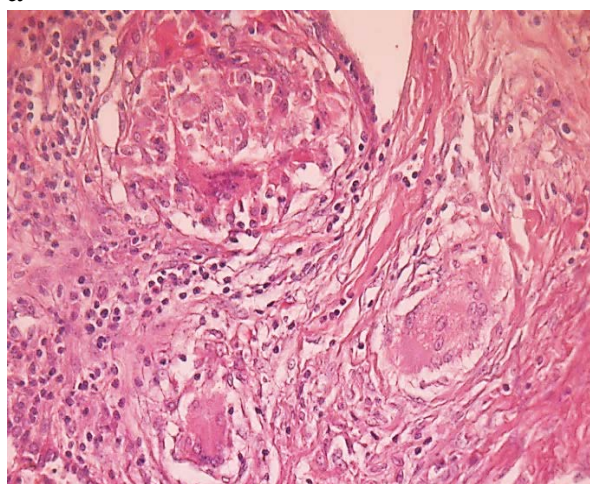
көбінесе жалғыз периваскулярлы орналасады және бір-бірімен біріккен гранулемалардың жеке жатқан топтары байқалады (сурет 55 a,b). Фиброз аймақтарындағы висцеральді плевра қалыңданған, өкпе паренхимасында фиброз ошақтары және саңылаулары бітелген ангиосклероздың шумақтары анықталады.



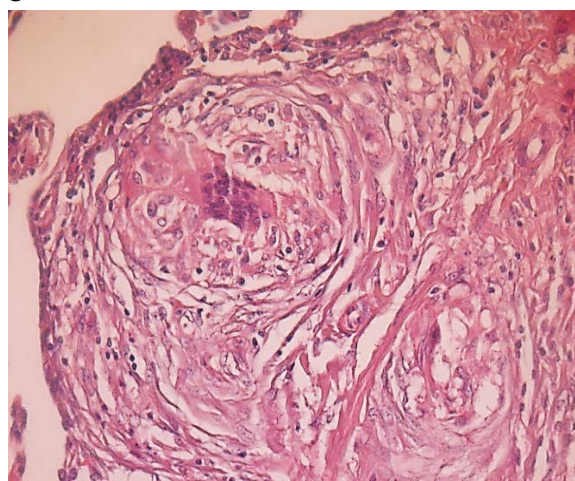
a



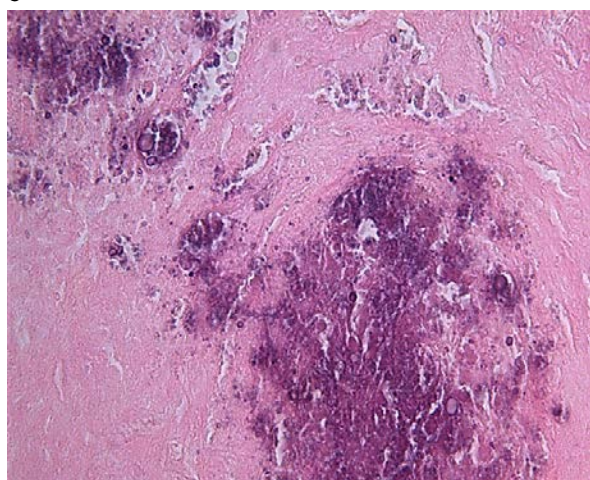
b



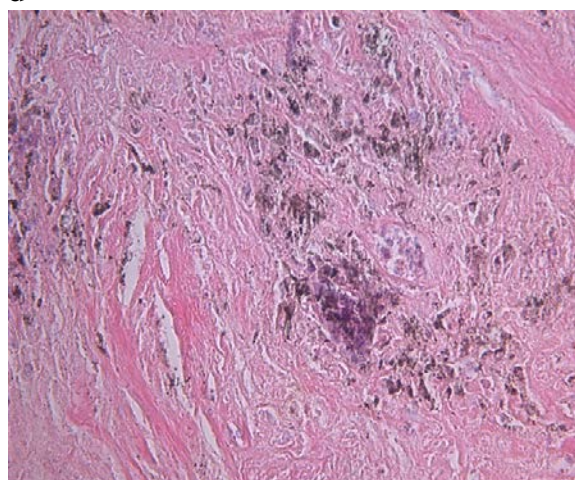
c



d



e

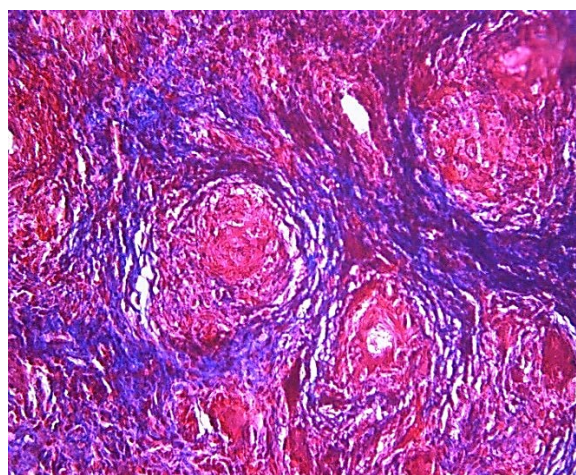
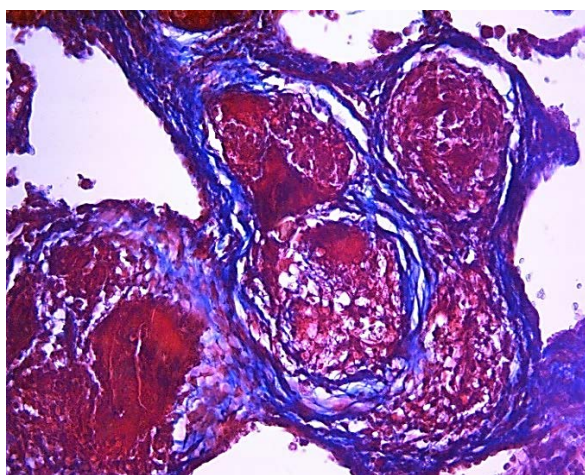


f

Сурет 55 - Өкпе саркоидозы. Ателектаздар және эмфизема (a); субплевральді орналасқан саркоидозды гранулемалар (b); дәнекер тінді

талшықтар еніп өскен гранулемалық құрылымдар (с); «шашылған тиын» түрінде гиперхромды ірі ядролары бар көпядролы жасушалар (d); фиброз, Хамазаки-Весеберг және Шауман денешіктері (e,f); Ұлғ. a,b,f x 100; c,d,e x 400; Бояуы: гематоскилин және эозин

Массон-Трихром бойынша бояу кезінде фиброздану үдерісін бағалау мақсатында субплевральды, периваскулярлы, перибронхиальды аймақтардың коллаген талшықтарының ірі талшықты құрылымын көк түске және гранулематоз аймағының айналасындағы сақиналы талшықтар түрінде бояу байқалады (сурет 56 а, b).

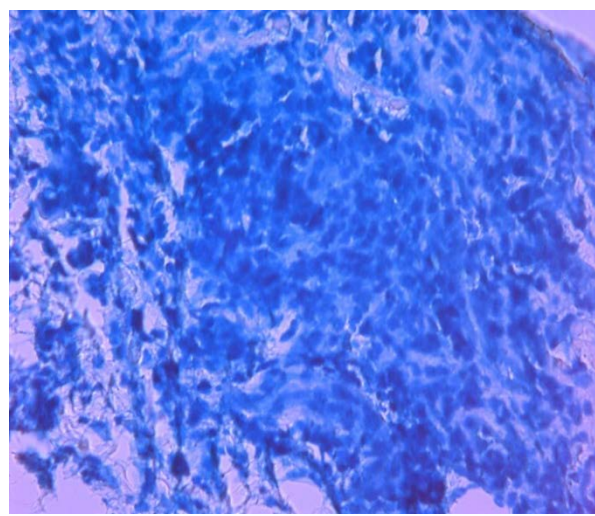
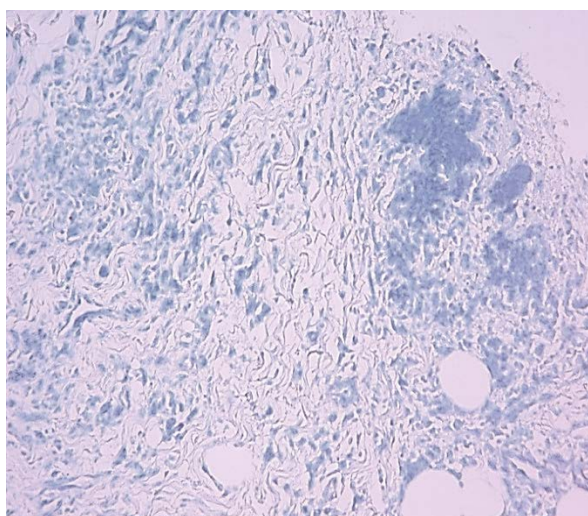


а

б

Сурет 56 - Өкпе саркоидозы: кең фиброзды аймақтармен қоршалған гранулемалар (a,b); Бояуы Массон-Трихром бойынша. Ұлғ. x 100

Ziehl-Neelsen әдісімен бояу кезінде туберкулез микобактериясы түріндегі арнайы өзгерістер анықталған жоқ (сурет 57 а,b).



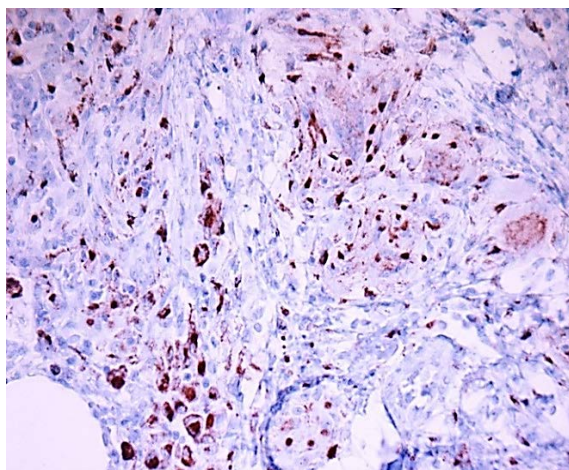
а

б

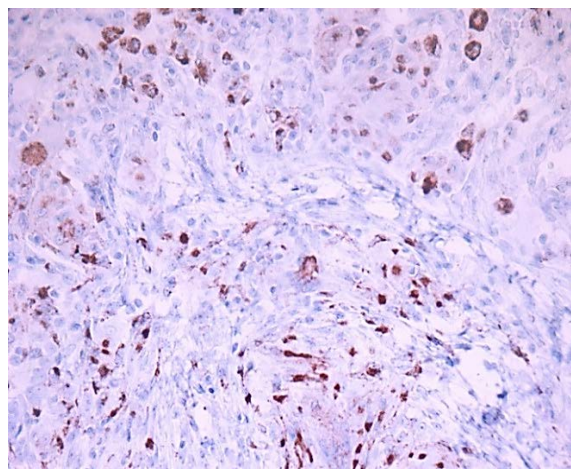
Сурет 57 - Өкпе саркоидозы кезіндегі өкпе тіні: Ziehl-Neelsen бояу тәсілі бойынша туберкулез микобактериялары түріндегі арнайы өзгерістер анықталмайды (a,b). Ұлғ.: а x 100; b x 200

Өкпе саркоидозы кезінде CD68 қолдану арқылы иммуногистохимиялық тәсіл

CD 68-антиденеге қарсы иммундыгистохимиялық бояуды қолданғанғанда, өкпенің саркоидозы кезіндегі интерстициальды тінде алыпжасушалы гранулемалардың айналасында басым орналасқан ақуыздың экспрессиясы жоғары дәрежелі болғаны анықталады (сурет 58 а, б).



а



б

Сурет 58 - Өкпенің саркоидозы. Стромадағы CD 68+ экспрессиясы. CD68 антиденеге қарсы иммундыгистохимиялық бояу (а, б). Ұлғ. 400

CD68-иммунофенотиптеу әдісімен патологиялық үрдісті гистологиялық бағалауды қамтитын біз ұсынған өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасының 4-кезеңді алгоритмін пайдалана отырып, кешенді тәсіл клиникалық диагноздың морфологиялық верификациясына негізделген гранулематозды зақымданулардың басқа түрлерімен өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасының сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

Қорытынды

Өкпенің шашыранды зақымдануын диагностикалау тыныс алу ағзалары ауруларын салыстырмалы диагностикалаудың ең қиын міндеттерінің бірі болып саналады. Клиникалық белгілер мен морфологиялық көріністердің ұқсастығы аурудың осы тобының салыстырмалы диагностикасын едәуір қиындатады. Бұл мисдиагностиканың көп кездесуінің себебі болып табылады және дұрыс диагноз қою мерзімінің бірнеше айға және тіпті жылға дейін созылуына әкеп соғады [280,281].

Басты клиникалық синдромы - тыныс жеткіліксіздігі болып саналады. Гранулематозды аурудың ағымын асқындырып, өкпелік жүректің қалыптасуына әкеледі, нәтижесінде науқастың мүгедектігі орын алады [282-284]. Өкпенің саркоидозының иммунопатогенезі негізінде баяу түрдегі жоғары сезімталдық реакциясы жатыр, ол иммундыреактивтілік

үдерістерінің қатарын қамтиды: қантамырлық эндотелидің цитокиндермен белсендіруі, қан арнасынан моноциттер мен лимфоциттерді және баяу түрдегі аса жоғары сезімталдық ошағында тіндерді іске қосу, лимфокиндердің альвеолярлы макрофагтардың қызметінің белсендірілуі, себептік антигеннің элиминациясы және тіндердің белсендірілген макрофагтар мен лимфоциттердің секреция өнімдерімен зақымдануы. Иммунды қабынудың осы этапында, белсенділігі артқан альвеолярлы макрофагтар көп мөлшерде лизосомалық ферменттерді бөледі, сонымен қатар коллаген түзу белсенділігі артады, ақырында өкпелік фиброз дамиды [285-286].

Баяу типті жоғары сезімталдықтың дамуының жедел фазасында ағзадағы танылған (персистенциялы) және нашар жойылатын антиген TNF- α өндіретін эпителиоидты жасушаларға макрофагтардың түрленуін негіздейді. Бұдан әрі эпителиоидты жасушалар көп ядролы алып жасушаларды құрады [287]. Бұл механизмде бронхиола - альвеолярлы қызметтік бірліктегі CD68 экспрессиясының ұзартылған стресс-индуцирленген персистенциясы байқалады, бұл респираторлы жеткіліксіздіктің морфологиялық субстраты болып табылады. Гранулематозды қабыну шешімін тапқан жағдайда CD68 иммунофенотип, ең аз фагоцитарлы белсенділігі бар респираторлық қызметті қалпына келтіруге бағытталған фенотипке қайта ауысады [288-290]. Бұл өкпенің саркоидты зақымдалуының сараланған диагностикасы үшін CD68 маркер ретінде қажет екендігін растайды.

Осылайша, өкпе саркоидозын ерте саралап диагностикалау мәселесін шешу үшін, әсіресе күрделі және біріктірілген патология жағдайында қосымша «маркерді анықтау» әдісі қажет, ол биопсиялық материалда CD68 иммундыфенотиптеу қызметін атқару мүмкін. Осы әдістің негізінде өкпенің альвеолярлы-капиллярлы қызметтік бірлігінің диффузиялық/респираторлық қызметін қалпына келтіру мақсатында адекватты дербестендірілген емдеуді таңдау жатыр.

Әдебиеттердегі мәліметтерді талдау негізінде өкпенің диффузды зақымданулары арасында тыныс алу мүшелерінің саркоидозы жетекші орындардың бірі болып табылады және мүгедектікке әкелуге байланысты маңызды әлеуметтік мәні бар. Саркоидозға тән ерекшелік- науқастың салыстырмалы қанағаттанарлық жағдайы және өкпедегі морфологиялық көріністердің айқындылық дәрежесі болып табылады. Болжам тұрғысынан бұл түрі ең қолайсыз. Алайда, біз морфологиялық зерттеудің объективтілігіне қарамастан, заманауи гистологиялық және иммундыгистохимиялық әдістердің кең спектрін қолдана отырып, дұрыс диагноз қою әрдайым мүмкін емес деп санаймыз.

Зақымданудың жүйелілігі, морфологиялық маркерлерсіз нақты патогномды белгілердің болмауы, сараланған диагностика үдерісін қиындатады, ал нақты сараланған диагностикалық критерийлердің болмауы диагностикалық қателіктердің санының едәуір жоғарылауына әкелетінін анықтадық.

Саркоидозбен өкпе туберкулезін саралап диагностикалаудың қиындығы жиі науқастың фтизиатриялық қызмет жағдайында ұзақ уақыт бақылауда болуына, осыған байланысты дұрыс диагноз қою мерзімін ұзартып, ауру ағымының ауырлауына, морфологиялық өзгерістердің өршуіне, адекватты емес химиотерапия тағайындауға және дәрілік тұрақтылықтың қалыптасуына әкелетінін анықтадық.

Осыған байланысты саркоидоз және өкпенің басқа да шашыранды ауруларын саралап диагностикалау кезінде биопсиялық материалда өкпе тінінде CD68 иммундыфенотиптеудің заманауи әдісінің диагностикалық мәнін игеру бойынша осы зерттеуді жүргізу өзекті болып табылады.

Клиникалық симптомдармен зертханалық зерттеулердің мәліметтерін ескере отырып, клиникалық диагнозды морфологиялық ажыратып және олардың нозологиялық мәнін түсіндіру үшін жеткіліксіз болған өкпенің шашыранды зақымдалуының рентгенморфологиялық белгілерімен 153 науқастан алынған мұрағаттық аутопсиялық-биопсиялық материал біздің зерттеуіміздің объектісі болды.

Диссертациялық жұмыста қойылған мақсаттар мен міндеттер толығымен орындалды.

Ғылыми іздену барысында, алғаш рет салыстырмалы иммундыгистохимиялық зерттеу жүргізілді және клиникалық гетерогенді топтарда торакобиопсия материалдары бойынша CD68 экспрессиясының рөліне баға берілді.

Қазақстан Республикасында алғаш рет өкпенің шығу тегі жұқпалы және жұқпалы емес гранулематозды ауруларының эпидемиологиялық статусына ретроспективті талдау жүргізілді, бұл өкпенің саркоидозы бойынша тізілім кұруға мүмкіндік береді.

Клиника-морфологиялық салыстырмалы талдау негізінде, біз «Өпе саркоидозының ажырату диагностикасы» алгоритімін құрастырдық, бұл гранулематозды үрдістің патогенезі туралы білімді толықтыруға және иммундыпатологиялық үрдіспен байланысты өкпенің гранулематозды зақымдануларының морфологиялық верификациясы кезінде CD68 маркері ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу деректерін талдау кезінде біз 4-критерийлік корреляцияны анықтадық, онда - клиникалық мәліметтер, өкпенің КТ-зерттеу нәтижелері, CD68-ге қарсы антиденелерді қолдана отырып морфологиялық және иммундыгистохимиялық зерттеулердің деректері ескерілді.

Осылайша ғылыми-зерттеу барысында алынған мәліметтер өкпедегі гранулематозды үдерістердің ажырату диагностикасы алгоритімін жасауға мүмкіндік берді:

- Өкпе саркоидозы кезінде критерийлер арасында тікелей корреляциялық байланыс анықталды:

- CD68 экспрессиясы өте жоғары, өкпе стромасында анықталды, басым гранулема құрылымында нақты бейнеленген жасушалар түрінде орналасқан,

клиникалық белгілер бойынша статистикалық маңызды ерекшелік анықталған жоқ;

- компьютерлік-томографиялық зерттеу бойынша «кеуде ішілік лимфоаденопатия», «шашырау симптомы», «күңгірт шыны симптомы» және «перибронхиальды шоғырлану симптомы» сияқты белгілер анықталды, бұл жағдайда статистикалық маңызды айырмашылықтар бар.

- жүргізілген морфометриялық талдау өкпе саркоидозы кезінде гранулеманың жасушалық құрамының негізгі компоненттері макрофагтар ($30,9 \pm 2,8$) және плазмалық жасушалар ($15,8 \pm 3,7$) санының артуы екендігін көрсетті.

• Өкпе туберкулезі кезінде келесі критерилер арасында тікелей корреляциялық байланыс анықталды:

- статистикалық маңызды клиникалық көріністерге «әлсіздік» және «ентігу» сияқты симптомдар жатады ($p < 0.005$).

- CD68 экспрессиясы орта дәрежеде өкпе стромасында, жоғары дәрежеде казеозды некроз ошақтарында бұлыңғыр массалар түрінде анықталды.

- компьютерлік-томографиялық зерттеу белгілері бойынша «шашырау симптомы» және «күңгірт шыны симптомы» сияқты белгілер анықталды;

- морфометрия нәтижелері жасушалық құрамы бойынша гранулемада лимфоциттер ($13,0 \pm 3,0$) және моноциттер ($10,7 \pm 4,4$) басым екенін көрсетті.

• Өкпенің диффузды аурулары кезінде анықталғаны:

- клиникалық шағымдар бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ;

- компьютерлік-томографиялық зерттеу деректері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.

- морфометриялық зерттеу кезінде статистикалық маңызды айырмашылықтар лангерганс жасушалық гистиоцитозда және бронхальвеолалық ісікте анықталған, онда гранулоциттер мен атипті жасушалардың ұлғаюы байқалды.

Зерттеулер көрсеткендей, өкпе тінінің стромасында CD68 маркерін анықтау, өкпенің басқа шашыранды ауруларымен саркоидоздың сараланған диагностикасында қиындық туған жағдайда, өкпе саркоидозының диагностикалық маркері ретінде қолдануға болады.

Тұжырымдар:

1. Өкпенің шашыранды аурулары кезіндегі торакобиопсия материалдары бойынша CD68 экспрессиясы морфологиялық құрылымдардағы иммундыреактивтілік ұпайы (IRS) өкпенің әртүрлі зақымданулары кезінде өзгергенін көрсетті, мысалы:

• Қарапайым гистологиялық зерттеу барысында кейбір науқастарда анықталған өкпе саркоидозы (44) кезінде, өкпе тінінің стромасында CD68 экспрессиясының жоғары дәрежесі 11 ұпайлы IRS байқалды. Бұл зерттеудің басқа топтарына қарағанда иммундыреактивтіліктің ең жоғары көрсеткіші және күрделі диагностикаланатын жағдайлар кезінде

өкпе саркоидозының дифференциалды диагностикасы үшін басты критерий бола алады;

- Өкпе туберкулезі (32) кезінде CD68 экспрессиясының орташа дәрежесі 6,1 ұпайлы IRS өкпе тінінің стромасында және тек қана туберкулезге тән казеозды некроз аймағында басым байқалды;
- Өкпе саркоидозы науқастары тобына қарағанда CD68 экспрессиясының әлсіз дәрежесі 3-4 ұпайлы IRS бақылау тобында (48) альвеола саңылауында анықталды, бұл альвеолярлы макрофагтардың десквамациялық өзгерістерінің дамуын және гранулематозды үдерістер жоқ екенін білдіреді;
- CD68 экспрессиясының әлсіз дәрежесі клиникалық шығу тегі белгісіз өкпенің шашыранды ауруларының гетерогенді науқастар тобында (29) 3-4 ұпайлы IRS кезінде байқалды. Осы топта біз CD68 экспрессиясының жоғары дәрежесімен 4 жағдайды анықтадық, бұл өкпе саркоидозының гистологиялық зерттеу барысында анықталмағанын дәлелдейді.

2. Жүргізілген морфометриялық талдау саркоидоз кезінде гранулеманың жасушалық құрамының негізгі компоненттері макрофагтар ($30,9 \pm 2,8$) және плазмалық жасушалар ($15,8 \pm 3,7$) санының артуы болатындығын көрсетті, бұл зақымданудың иммундық механизмін көрсетеді. Өкпе саркоидозы бар науқастарда стромалық жасушалардың санының артқаны анықталды, бұл "көрезді өкпе" қалыптасуымен фибрилла түзілу үрдісінің үдеуін білдіреді.

3. Компьютерлі-томографиялық белгілерді салыстырмалы талдау зерттеу топтары бойынша статистикалық маңызды ерекшеліктері бар екенін көрсетті:

- КТ-белгілері бойынша $p < 0,05$ кезінде өкпе саркоидозы және өкпе туберкулезімен ауыратын науқастар топтарында: $p = 0,034$ кезінде «кеудеішілік лимфоаденопатия», $p = 0,003$ кезінде «шашырау симптомы», $p = 0,017$ кезінде «күңгірт шыны симптомы» және $p = 0,005$ кезінде «перибронхиальды консолидация синдромы».

- КТ-белгілері бойынша өкпе саркоидозы және өкпенің шашыранды ауруларымен ауыратын науқастар тобында: $p = 0,029$ кезінде «шашырау симптомы».

- Бұл жағдайда өкпе саркоидозы бар науқастар тобында «кеуде ішілік лимфоаденопатия», «күңгірт шыны симптомы» және «шашырау симптомы» сияқты КТ белгілер гранулемадағы макрофагтар санының артуымен байланысты ($p < 0,05$).

4. Өкпе саркоидозымен қауымдасқан өкпенің шашыранды ауруларының дифференциалды диагностикасының алынған критерилеріне сүйене отырып, "Өкпе саркоидозын дифференциалды диагностикалау" алгоритмі әзірленді, ол клиникалық мәліметтер, құрал-жабдықтық әдістер, гистологиялық және CD68-ге қарсы антиденені қолданып иммундыгистохимиялық зерттеу мәліметтерін ескере отырып кешенді тәсілге негізделен.

Осылайша, біз анықталған критерилерді комплексті бағалаумен клиника-морфологиялық тәсіл, морфологиялық диагностиканың сапасын жақсартады

және өкпенің басқада шашыранды аурулары арасында иммундыпатологияға байланысты үдерістермен өкпе саркоидозын дифференциальді диагностикалау қиын болған жағдайда клиникалық диагнозды морфологиялық диагностикалау және гистологиялық тексерудің сапасын жақсартуға мүмкіндік беретінін анықтадық. (**авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу бойынша куәлік № 5946 - 21. 10. 2019ж.*).

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача // Российский семейный врач. - 2012. - №2. - С. 16-22.
2. Шмелев Е. И. Что должен знать врач об интерстициальных болезнях легких // Практическая пульмонология. - 2003. - №3. - С. 3-6.
3. Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых// Пульмонология. - 2014. - 4. – С. 91-99.
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухоловой природы // Пробл. туб. - 2002. - № 2.- 58-61.
5. Бабанов С.А. Саркоидоз. Регулярные выпуски «РМЖ» - 2013. - №29. - С. 1500.
6. Tussupbekova M.M., Bakenova R.A., Stabayeva L.M., Nygyzbayeva R.Sh. Principles of clynic-morphologic verification of disseminated lung diseases // Materials of XXII world congress on clinical pathology and rehabilitation in medicine. Dubai, UAE 6-9 February. - 2016. - P. 92.
7. Борзенко А.С. Саркоидоз. // Вестн. Волгоградского мед. ун-та. - 2006. - № 3. - С. 3-9
8. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. Пульмонология. – 2017. - 27(2). – С. 250-261.
9. Мухина Н.А. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство /под ред. Н.А. Мухина. — М.: Литтера. - 2007. — 432 с.
10. Петров Д. В., и др. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске // Вестник современной клинической медицины. 2010. №4. С. 29-32
11. Кичигина О. Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких //Дис... кан. мед. наук. 2012. -121с.
- 12.Костылева О.А., и др. Патоморфология интерстициальных болезней легких// Учебно-методическое пособие. Караганда. 2012. - 42с.
- 13.Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи. 2010. – 2с.
- 14.Ильковича М.М. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. – 480 с.
- 15.Чучалин А.Г. Саркоидоз: Монография / под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.). — М.: Издательский холдинг «Атмосфера». - 2010. — 416 с.
- 16.Стабаева Л.М. Өкпе саркоидозының диагностикасының заманауи мәселелері (шолу) //Вестник АГИУВ. - 2017. - №4. – С. 6-11.
- 17.Харитонов М.А., и др. Диагностика и дифференциальная диагностика саркоидоза легких// Вестник российской военно-медицинской академии. - 2018. - 1 (61). - С. 13-18.

18. А.Г. Чучалин. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз / А.Г. Чучалин [и др.] // Вестник современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, №5. – С. 73– 81.
- 19.Карпина Н.Л. Особенности дифференциальной диагностики заболеваний легких с синдромом инфильтрации// Вестник ЦНИИТ.- 2018. - №1. - С.26-32
- 20.Шехтер А.И., Соколова И.А., Осипенко В.И. Компьютерно-томографическая характеристика саркоидоза органов дыхания// Радиология Практика. - 2006. - №3. – С. 14-20.
- 21.Соколова И.А. Различные проявления саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и легких при компьютерной томографии высокого разрешения // Практическая пульмонология. - 2016. - №4. – С. 48-58.
- 22.Леншин А. В., Гребенник А. Г., Каракулова О. А. Рентгенологическая структурно-функциональная диагностика саркоидоза органов дыхания // Бюл. физ. и пат. дых. - 2009. - №31. – С. 36 – 47.
- 23.Сивокосов И. В., Шмелев Е. И., Ловачева О. В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких // МС. - 2013. - №11. – С. 58-61.
24. Пономарева Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких / Е.Ю. Пономарева [и др.] // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 7. – С. 61– 64
- 25.Баранова О.П. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания / О.П. Баранова, М.М. Илькович, А.А. Сперанская // Практик. медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 58–62.
- 26.Ариэль Б.М. Диагностика саркоидоза/Б.М. Ариэль, И.В. Двораковская // Б-ка патологоанатома. - 2005. - № 66. – 44с.
- 27.Струков А.И., Пауков В.С, Орехов О.О. Морфология, патогенез, классификация интерстициальных заболеваний легких //Архив патологии. – 1984. – Т.2. – №7. – С.3-15.
- 28.Илькович М.М. Интерстициальные болезни легких. // В кн. Заболевания органов дыхания. С.Петербург. - 1998- с. 109-318.
29. McPeck M., et al. Alveolar Macrophage ABCG1 Deficiency Promotes Pulmonary Granulomatous Inflammation//Am J Respir Cell Mol Biol. – 2019. - 61(3). – P. 332-340. Doi: 10.1165 / rcmb.2018-0365OC.
30. Byrne A.J., et al. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. Thorax. – 2015. - Vol. 70. - №12.- P. 1189-1196.
31. Демьяненко Н.Г., и др. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания// Tuberculosis and Diseases. - 2016. - №9. - 39с.
32. Kumar A., et all. Expression of CD 68, CD 45 and human leukocyte antigen-DR in central and peripheral giant cell granuloma, giant cell tumor of long bones, and tuberculous granuloma: An immunohistochemical study.

- Kumar A, Sherlin HJ, Ramani P, Natesan A, Premkumar P. *Indian J Dent Res.* – 2015. - 26(3). – P. 295-303.
33. Shamaei M, et al. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: A new aspect of macrophage heterogeneity. Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, Garssen J, Tabarsi P, Velayati A, Adcock IM. *Hum Immunol.* – 2018. - 79(1). - P. 63-69.
34. Shamaei M, et al. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: A new aspect of macrophage heterogeneity. Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, Garssen J, Tabarsi P, Velayati A, Adcock IM. *Hum Immunol.* – 2018. - 79(1). – P. 63-69.
35. Айсанов З.Р. Саркоидоз: [монография] / [З.Р. Айсанов, Н.Б. Амиров, О.П. Баранова и др.]; науч. ред. А.А. Визель; Рос. респиратор. о-во. – М.: Атмосфера. - 2010. – 416 с.
36. Борисов С.Е. Морфологическая характеристика саркоидоза и особенности его диагностики при различных локализациях процесса / С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Е.Л. Гончарова // Саркоидоз : от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. – Казань. - 2004. – С. 56-64
37. Визель И.Ю. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня. // И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Consilium medicum.* – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 86–88.
38. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2005. - 22(2). – P. 83-86.
39. Попова Е.Н. Клинические аспекты диагностики саркоидоза. // Е.Н. Попова, В.В. Фомин, А.Б. Пономарев и др. // *Клинич. геронтология.* – 2005. – № 5. – С. 12-19.
40. Barnard J. Job and industry classification associated with sarcoidosis in a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) / J. Barnard, C. Rose, L. Newman et al. // *J. Occup. Environ. Med.* - 2005. - v.47. - N3. – P. 226-234.
41. Хоменко А.Г. Классификация саркоидоза / А.Г. Хоменко, А.В. Александрова // *Пробл. туб.* - 1982. - №4. - С. 15-20.
42. Терпигорев С.А. Саркоидоз и проблемы его классификации / С.А. Терпигорев, Б.А. Эль Зейн, В.М. Верещагина, Н.Р. Палеев // *Вестн. РАМН.* – 2012. – № 5. – С. 30-37.
43. Визель И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза. // И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Практ. медицина.* – 2011. – № 3 (51). – С. 35–38.
44. Kumar R., Goel N., Gaur S.N., Sarcoidosis in north Indian population: a retrospective study // R. Kumar, N. Goel, S.N. Gaur *Indian J. Chest Dis Allied Sci.* – 2012. – Vol. 54.- № 2. – P. 99–104.
45. Negi M., et al. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium / M. Negi [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 1284–1297.
46. Визель А.А., и др. Распространенность саркоидоза: сопоставление данных литературы с данными по городу Казани // И.Г. Низамов, Г.Р.

- Насретдинова и др. Общественное здоровье и здравоохранение. – 2004. – № 3/4. – С. 36-41.
- 47.Петров Д.В. Влияние гендерных особенностей на качество жизни больных саркоидозом / Д.В. Петров [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 28–32.
- 48.Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания. // И.Ю. Визель // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 115–118.
- 49.Шмелев Е.И. Саркоидоз // Атмосфера: Пульмонология и аллергология, - 2004. — № 2 (13). — С. 3-10.
- 50.Борзенко А.С. Саркоидоз / А.С. Борзенко // Вестн. Волгоградского мед. ун-та. - 2006. - № 3. - С. 3-9
- 51.Mapel D. W., Coultas D.B. The Environmental Epidemiology of Idiopathic Interstitial Lung Disease Including Sarcoidosis.// Semin Respir Crit Care Med. – 1999. – Vol.20. – №6. – P.521-529.
- 52.Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Amer. J. Crit. Care Med. – 1999. – 160. – P. 736-755
- 53.Babu K. Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India / K. Babu // J. Ophthalmic Inflamm. Infect. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 53.
- 54.Сон И.М., Скачкова Е.И. Туберкулез в РФ и в мире, основные факты. // Туберкулез в РФ. Аналитический обзор статист. показателей, используемых в РФ. - 2010. - С. 13-18.
- 55.Лобаков К.В., Сабгайда Т.П. Медико-экологическое районирование и распространение туберкулеза // Теория и методы изучения и охраны окружающей среды. – 2009. - №4.
- 56.Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. – 2016. - №91. – P. 946-954.
- 57.Mise K. et al. Sarcoidosis and tuberculosis in South Croatia: are there epidemiological similarities or not / K. Mise [et al.] // Public Health. – 2011. – Vol. 125, № 10. – P. 734–737.
58. Корнева Н.В. Риск развития активного туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией/ Н.В. Корнева [и др.] // Мат. VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2015. – С. 167-168.
59. Визель А.А., Гурылёва М.Э. Потенциальные инфекционные триггеры при саркоидозе. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2002. – №4. – С.313–324.
- 60.Визель А.А. Амбулаторная характеристика больных саркоидозом / А.А. Визель, С.Ю. Ахунова, Л.В. Исламова, Е.Г. Дмитриев // Казанский мед. журн. - 2002. - Т. 83, № 5. - С. 354-357.
- 61.Бакенова Р.А. Интерстициальные болезни легких: клинко-патогенетическая характеристика и предикторы прогрессирования интерстициального фиброза: автореф. дис... канд. мед. наук. – Астана, 2010. – 173с.

62. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* - 2019 - №103(3). – P. 527-534.
63. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: Control, but not elimination// *Int.J.Tuberc.Lung Dis.* - 2000. - V.4. - P. 146-152.
64. Müller-Quernheim J Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J.* - 1998. - №12. – P. 716–738.
65. Шмелев Е., Шмелев Н. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии. *Врач.* – 2012. - №2. – С. 1-8.
66. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* – 2018. - №153(1). - P.105-113.
67. Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М. Анализ туберкулеза на аутопсийном материале у лиц с различным иммунным статусом// *Материалы III-й конференции Национальной ассоциации фтизиатров России с международным участием. Санкт-Петербург, Медицинский альянс, 27-29 ноября.* - 2015. - №1. - С. 78.
68. Хидченко С. В. Саркоидоз в практике терапевта: учебно-метод. пособие / С. В. Хидченко. – Минск : БГМУ. - 2011. – 32 с.
69. Paramothayan S., Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis// *respirology Med.* – 2008. - 102 (1). – P. 1-9.
70. Официальный сайт акимата Алматинской области. 12.12.2018 <http://www.zhetysu.gov.kz>»
71. Распространенность туберкулеза в мире. 20.02.2019 <https://www.obolensk.org/news/2016/24-03-2016.htm>
72. Moller DR, et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc.* Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, Fontenot AP. – 2017. - №14 (6). - S429-S436.
73. Judson M. The diagnosis of sarcoidosis // *Clin. Chest. Med.* - 2008. - V.29. - P.415-427.
74. Tussupbekova M.M., Bakenova R.A., Stabayeva L.M., Muhammad Irfan. Diagnostic difficulties of lungs sarkoidosis// *Журнал «Вестник КазНМУ»* - 2019. –№1- С. 287-291.
75. Александрова Н.И., и др. Особенности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания на современном этапе/ Н.И. Александрова, А.В. Дайновец, А.О. Аветисян, М.М. Назаренко // *Еще раз о выявлении и диагностике туберкулеза: докл. науч.-практ. конф.* – СПб., 2007. – С. 101-110.
76. Башаева З.Р., Межебовский В.Р. особенности клинических проявлений и эффективность лечения больных саркоидозом органов дыхания, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 5.
77. Зинченко Ю.С., и др. Аутоиммунная природа саркоидоза: определение специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом органов

- дыхания/ Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Филатов М.В., Денисова Н.В., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Яблонский П.К.// Медицинская иммунология. – 2019. №21(3). - С. 479-486.
- 78.Beijer E, et al. Sarcoidosis in a patient clinically diagnosed with silicosis; is silica associated sarcoidosis a new phenotype?/ Beijer E, Meek B, Kromhout H, van Es HW, Seldenrijk K, Drent M, Rooijackers JM, Veltkamp M.// *Respir Med Case Rep.* – 2019. - №28. – P.100906.
- 79.Locke LW. , et al. IL-13-регулируемая поляризация макрофагов во время формирования гранулемы на модели саркоидоза человека *in vitro*.// *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2019. - № 60 (1). - P. 84-95.
- 80.Двораковская И.В. и др. Биопсия в пульмонологии/ Двораковская И.В. и др.//Библиотека патологоанатома. – СПб. - 2011.- 71 с.
- 81.Чумаков Ф.И. Саркоидоз лица и верхних дыхательных путей/Ф.И. Чумаков, М.А. Лукьянова.// *Вестн. оториноларингол.* - 2000. - №1. - С. 28-31.
- 82.Ohshimo S, et al. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls.// *Eur Respir Rev.* – 2017. - №26(145). – P. 1-13.
- 83.Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers / C.I. Bloom [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e70630.
- 84.Moscovic EA. Sarcoidosis and mycobacterial L-forms. A critical reappraisal of pleomorphic chromogenic bodies (Hamazaki corpuscles) in lymph nodes. *Pathol Annu.* – 1978. - V.13, Pt. 2. - P.69-16.
- 85.Салина, Т.Ю. Иммунологические аспекты туберкулезной инфекции/ Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова//*Цитокины и воспаление.* - 2014. - Т.13. - №2. - С. 5-10.
- 86.Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation.// *Front. Immunol.* – 2014. - Vol. 5. - 514 p.
87. Корятина Г. Ф., и др. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты./ Г. Ф. Корятина, Л.З. Ахмадишина, Ш.З. Загидуллин, // *Пульмонология.* – 2013. - № (1). – P. 25-31. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31>
- 88.Цинзерлинг А.В. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики / А.В. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии.* – 2013. – № 3. – С. 67.
- 89.Визель, А.А. Диагностический пик больных саркоидозом / А.А. Визель, И. Ю. Визель // Сб. тезисов 3-го Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров (27–29 ноября 2014 г.) – СПб. - 2014. - С.114-115.
- 90.Турлай, Е.А. Верификация синдрома легочной диссеминации / Е.А. Турлай, Н. И. Логвиненко // Сборник материалов Первой городской научно - практической конференции врачей «Актуальные вопросы профилактической медицины» - Новосибирск: Сибмедисдат НГМУ. - 2007. - С. 728.

91. Disayabutr S. A case series of sarcoidosis with pulmonary involvement: various clinical and radiographic manifestations / S. Disayabutr, P. Pattanaprichakul, R. Ruangchira-Urai // J. Med. Assoc. Thai. – 2013. – Vol. 96, № 8. – P. 888–897.
92. Белокуров М.А., и др. Возможности иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии// Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. - №2(13). – С. 51-72.
93. Леншин А.В., Гребенник А.Г., Каракулова О.А. Рентгенологическая структурно-функциональная диагностика саркоидоза органов дыхания// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2009. - №3. - С. 36-47.
94. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Издательский дом "Видар". - 2006. - 312 с.
95. Дмитриева Л.И., Сигаев А.Т., Романов Р.Г. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания // Пробл. туб. - 2001. - № 2. - С.56-61.
96. Рызванович Ю.А., Вовкогон Е.В. Диагностика саркоидоза органов дыхания с помощью компьютерной томографии. //Russian electronic journal of radiology/ 2013 - al of radiology. - 2013 - №3 – С. 66-70.
97. Гайдар Е. Н., Горская Е. В. Саркоидоз органов дыхания/ Пульмонология. - 2018. - №2. - С. 61-65.
98. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей. - 2006. - 264 с.
99. Сесь Т.П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе. // Цитокины и воспаление. - 2002. - №3. - С. 3-8.
100. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Арх. патологии. – 2014. – № 76(1). – С. 3–9.
101. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. – 2014. - Vol. 6. - p. 13.
102. Martusewicz-Boros M.M. Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices / Martusewicz-Boros [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 99–106.
103. Sharples L.D. et al. /Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial// Sharples L.D. [et al.]/Source Health Technol Assess.- 2012.- 16(18):1-P.1-75.
104. Лямина С.В. Изменение фенотипа и фенотипической пластичности альвеолярных макрофагов при заболеваниях легких, имеющих воспалительный компонент/ С.В.Лямина, Ш.Л.Шимшелашвили, С.В.Калиш, Е.В.Мальшева, Н.П.Ларионов, И.Ю.Мальшев// Пульмонология. - 2012. - №6. – С. 83- 89.
105. Bazzan E., et al. Expression of the atypical chemokine receptor D6 in human alveolar macrophages in COPD./ Bazzan E., Saetta M., Turato G., Borroni E.M., Cancellieri C., Baraldo S., Savino B., Calabrese F., Ballarin A., Balestro

- E., Mantovani A., Cosio MG., Bonecchi R., Locati M. // *Chest*. - 2013. - 143(1). - P. 98-106.
106. Müller-Quernheim J Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J*. - 1998. - 12. - P.716–738.
107. Dal Molín-Veglia MA, et al. Pulmonary Mycobacteriosis in a Patient Receiving Chronic Methotrexate Treatment. / Dal Molín-Veglia MA, Sánchez-Martínez F, Fernández-Alarza AF, Domínguez-Álvarez M. // *Arch Bronconeumol*. - 2018. - 54(4). - P. 225-226.
108. Dhooria S, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. / Dhooria S, Mehta R.M., Srinivasan A., Madan K., Sehgal IS, Pattabhiraman V., Yadav P., Sivaramakrishnan M., Mohan A., Bal A., Garg M., Agarwal R. // *Clin Respir J*. - 2018 - 12(4). - P.1711-1720. doi: 10.1111/crj.12734.
109. Oksana A. Shlobin, Robert P. Baughman. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension // *Semin Respir Crit Care Med*. - 2017. - 38(04). - P. 450-462.
110. Bando-Delaunay A, et al. A Case of Sarcoidosis After Lymphoma. / Bando-Delaunay A, Luporsi M, Huchet V, Cassou-Mounat T, Jehanno N. // *Clin Nucl Med*. - 2019 - 44(8). - P. 646-647. doi: 10.1097/RLU.0000000000002666.
111. Yang Y, Cheng Y, Wang C. Concomitant pulmonary sarcoidosis and HIV infection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. - 2019 - 98(26). - P. e16210. doi: 10.1097/MD.00000000000016210.
112. Fernandez Perez E.R., Olson A.L., Frankel S.K. Eosinophilic lung diseases. *Med. Clin. N. Am.* - 2011. - 95 (6). - P. 1163–1187.
113. Navani N. et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis / N. Navani [et al.] // *Respirology*. - 2011. - Vol. 16, № 3. - P. 467–472.
114. Шапиро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких // Цветной атлас. М. - 2005. - Т.2. - 208 с.
115. Yang J. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration can differentiate between tuberculosis and sarcoidosis / J. Yang, E. Linghu // *Endoscopy*. - 2012. - Vol. 44, № 4. - P. 438.
116. Терпигорев С.А. и др. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких. / Терпигорев С.А., Новиков А.А., Эль Зейн Б.А., Александрова Е.Н., Яздовский В.В., Москалец О.В., Палеев Ф.Н. // *Терапевтический архив*. - 2013. - (85)3. - С. 23-27.
117. Kaplan, A.P. Chemokines, chemokine receptors and allergy // *Int Arch Allergy Immunol*. - 2001. - Vol. 124(4). - P. 423-431
118. Lommatzsch M, Bratke K, Bier A, Julius P, Kuepper M, Luttmann W, Virchow JC. Airway dendritic cell phenotypes in inflammatory diseases of the human lung. // *Eur Respir J*. - 2007. - V.30. - P.878–886.
119. Mantovani, A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas / A. Mantovani // *Blood*. - 2006. - Vol. 108(2). - P. 408-409.

120. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study // *Chest.* — 2001. — Vol. 120. — N 1. — P.109– 114.
121. Miyara M., et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. /Miyara M., Amoura Z., Parizot C., Badoual C., Dorgham K., Trad S., Kamboudhner M., Valeyre D., Chaperon-Abric C., Debre P., Piette J.C., Gorochov G. // *J Exp Med.* – 200. - V. 203. - P. 359–370.
122. Prasse A. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells / A. Prasse, C.G. Georges, H. Biller, et al. // *Clinical & Experimental Immunology.* – 2000. – Vol.122 (2). – P. 241-248.
123. Muhunthan Thillai, et al. Sarcoidosis and Tuberculosis Cytokine Profiles: Indistinguishable in Bronchoalveolar Lavage but Different in Blood/ Muhunthan Thillai, Christian Eberhardt, Alex M. Lewin, Lee Potiphar, Suzie Hingley-Wilson, Saranya Sridhar, Jonathan Macintyre, Onn Min Kon, Melissa Wickremasinghe, Athol Wells, Mark E. Weeks, Donald Mitchell, and Ajit Lalvani // *PlosOne.* – 2012. - 7 (7). - P. e38083.
124. Chiles C. Imaging features of thoracic sarcoidosis // *Sem Roentgenol.* - 2002. - №37. - P. 82-93.
125. Тусупбекова М.М., Бакенова Р.А., Стабаева Л.М. Морфологическая верификация обычной интерстициальной пневмонии с прогрессирующим фиброзом// *Журнал «Клиническая медицина Казахстана»* – 2017. – 1(43) – С. 61-62.
126. Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхо-альвеолярного лаважа / М.В. Самсонова // *Атмосфера: Пульмонологи и аллергология.* - 2006. - №4(23). - С. 8-12.
127. Соколина И.В. Различные проявления саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и легких при компьютерной томографии высокого разрешения//*Лучевая диагностика.* - 2016. - №4. - С. 48-58.
128. Тюрин И.Е., и др. Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания / И.Е. Тюрин, А.С. Нейштадт, В.М. Черемисин. СПб.: «Корона принт». - 1998. - 240 с.
129. Сычевская К.А., Ерохина М.В., Лепеха Л.Н. Метод компьютерной морфометрии для дифференциальной диагностики некротизирующего саркоидного гранулематоза и туберкулеза. // *Клиническая и экспериментальная морфология.* – 2017. - №1. – С. 59-64.
130. Dhooria S. et al. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients / S. Dhooria [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148, № 2. – P. 662–667.
131. Лазарева Я.Н. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания. // *Автореф. дисс. д.м.н., М., - 2002. – 34 с.*

132. Гуменюк Л.М. Методы визуализации саркоидоза органов дыхания. / Туберкулез, хронические заболевания, ВИЧ-инфекции. - 2014. - №4(19). - С. 86-96.
133. Ma C., Zhao Y., Wu T. Predominant diffuse ground glass opacity in both lung fields: a case of sarcoidosis with atypical CT findings. *Respir Med Case Rep.* – 2016. – 17. - P. 61-63.
134. Al-Jahdali H., Rajiah P., Koteyar S.S., Allen C., Khan A.N. Atypical radiological manifestations of thoracic sarcoidosis: a review and pictorial essay. *Ann Thorac Med.* - 2013. - 8(4). - P.186-196.
135. Polverosi R., et al. Typical and atypical pattern of pulmonary sarcoidosis at high-resolution CT: relation to clinical evolution and therapeutic procedures./ Polverosi R., Russo R., Coran A., Battista A., Agostini C., Pommeri F., Giraud C. // *Radiol Med.* – 2014. - 119(6). - P. 384-392.
136. Meillier A., Comodore M. Sarcoidosis: a diagnostic challenge in atypical radiologic findings of unilateral lymphadenopathy. *Oxf Med Case Reports.* – 2015. – 12. - P. 376-377.
137. Spagnolo P., Sverzellati N., Wells A.U., Hansell D.M. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Radiol.* – 2014. - 24(4). - P. 807-816.
138. Золотницкая В.П. Перфузионная сцинтиграфия в оценке состояния микроциркуляции у больных саркоидозом лёгких / Золотницкая В.П., Кабанова С.Ю., Баранова О.П. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №3 (23) - С. 47-51.
139. Сперанская А.А. Высокоразрешающая компьютерная томография в характеристике пневмофиброза, возникающего при интерстициальных заболеваниях легких / Сперанская А.А., Кабанова С.Ю., Лукина О.В., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В.// Невский радиологический форум: сб. науч. тр. - С-Пб. - 2007. - С. 296-297.
140. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis.// *Ann. Intern. Med.* - 1976. - V.85. - P.64-66.
141. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P.H. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 1997. - V.52. - P.324-329.
142. Визель А.А. Саркоидоз: достижения и проблемы/ А.А. Визель // Пульмонология. 2006. — № 6. - С. 5-9.
143. Данила Е., Зураускас Е. Диагностическая ценность эпителиоидноклеточных гранул в бронхоскопических биопсиях. *Стажер Мед.* -2008. – 47. - P. 2121–6.
144. Negi M., et al. Localization 108 of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium./ Negi M., Takemura T., Guzman J., Uchida K., Furukawa A., Suzuki Y., Iida T., Ishige I., Minami J., Yamada T., Kawachi H., Eishi Y. // *Mod Pathol.* – 2012. - V. 25. - P.1284–1297.

145. Борисов С.Е. Саркоидоз, как биологическая и медицинская проблема // Пробл. туб. - 2006. - №4. - С.4-8.
146. Capelozzi V.L. Bronchoalveolar lavage improves diagnostic accuracy in patients with diffuse lung disease / V.L. Capelozzi [et al.] // Diagn. Cytopathol. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 1–8.
147. Нефедов В.Б. Функция лёгких у больных с впервые выявленным активным саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и лёгких / В.Б. Нефедов, Л.А. Попова, Е.А. Шергина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – № 11. – С. 32-35.
148. Каминская, Г.О. Представления о метаболических сдвигах, сопутствующих саркоидозу//Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. – № 3. – С. 52-61.
149. Shaykhiev, R. Smoking-Dependent Reprogramming of Alveolar Macrophage Polarization: Implication for Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Shaykhiev, A. Krause, J. Salit, et al. // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183. – P. 2867 -2883.
150. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз // Пульмонология. - 2015. - Т. 5, № 25. - С. 600-610.
151. Коган Е.А., Деньгин В.В., Жак Г, Корнев. Б.М. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких// Архив патологии. – 2000. – Т.2. – №8. – С.5–11.
152. Дзугкоев С.Г., и др. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 478-481.
153. Кибрик Б.С., Евстифеев В.М. Горенкова Н.Ю. Некоторые варианты дифференциально-диагностических трудностей туберкулёза и саркоидоза органов дыхания / Б.С. Кибрик, В.П. Мельников, В.М. Евстифеев, Н.Ю. Горенкова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 2. – С. 28-32.
154. Кибрик Б.С., Евстифеев В.М. Саркоидная реакция при метастатических поражениях легких.//Б.С. Кибрик, В.М. Евстифеев// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013.-N 2.-С.61-64.
155. Илькович М.М. Монография «Диссеминированные заболевания» под редакцией проф. М.М. Ильковича. ГЭОТАР-Медиа. Россия (2011)
156. Mycobacterial ESAT-6 and katG are recognized by sarcoidosis CD4+ T cells when presented by the American sarcoidosis susceptibility allele, DRB1*1101 / K. Oswald-Richter [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 157–166
157. А.Г. Чучалин. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз / А.Г. Чучалин [и др.] // Вестник современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73– 81.
158. Тусупбекова М.М., Бакенова Р.А., Стабаева Л.М. Особенности клинико-морфологической картины диагностики саркоидоза легких:

- описание клинического случая. //Журнал Клинической медицины Казахстана. – 2017. – С. 33-36.
159. Ludviksson B.R. Sarcoidosis, easy to miss // Laeknabladid. - 2007. - Vol.93, №2. - P.99-101.
160. Цинзерлинг В.А. Значение морфологических исследований в диагностике и изучении патогенеза инфекций. тканевая микробиология. //Журнал инфектологии. – 2018. - 10(3). – С. 124-132.
161. Соловьева Т.Н., и др. Диагностика инфильтративного туберкулёза лёгких в современных условиях // Т.Н. Соловьева, Н.В. Козлова, А.В. Елькин, А.О. Барнаулов // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 79-83
162. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. // Проб. Туб. - М. - 2002. - №2. - С. 58-61.
163. Ловачева О.В., Слогодская Л.В., Литвинов В.И. Особенности клинических исследований во фтизиатрии. // Туберкулез в России. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - М. - 2007. - С. 58-59.
164. Maalioune S, Corhay JL, Delvenne P, Louis R, Schleich F. Sarcoidosis following tuberculosis. Is there a link between these granulomatous diseases? Rev Med Liege. 2019 Jul;74(7-8):394-400.
165. Иванушкина Т.Н., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Купавцева Е.А., Тимашева Л.Ю. Верификация диагноза саркоидоза легких // Сборник резюме XIII национального конгресса по болезням органов дыхания, 004 — XLIV, -2003.
166. Перецманас Е.О. Туберкулёз внелёгочной локализации у больных генерализованным саркоидозом// Е.О. Перецманас, Ю.С. Шатилов, А.В. Алаторцев, В.С. Зубиков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 2. – С. 27-29.
167. Самсонова М.В., А.Л. Черняев. Эозинофилия в легких. Практическая пульмонология. 2016. No 1
168. Карпина Н., Посаженникова С., Перфильев А., Лепеха Л., Демихова О. Диагностические ошибки при инфильтративных изменениях в легких.// Врач, 2015; (7): 59-62.
169. Николаева Г.М. Диагностика диссеминированного туберкулёза и других гранулематозных заболеваний лёгких (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.26 // Николаева Галина Михайловна; [Центр. НИИ туберкулёза РАМН]. – М., 2004. – 44 с.
170. Филлипов В.П. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких. - Врач. - 2001. - №2. - С. 8-10.
171. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, et al. Sarcoidosis from head to toe: what the radiologist needs to know. Radiographics. - 2018. - 38. - P. 1180-1200.

172. Oki M. et al. Transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis / M. Oki [et al.] // *Respiration*. – 2013. – Vol. 85, № 2. – P. 137–143.
173. Mochimaru H., Kawamoto M., Fukuda Y., Kudoh S. Clinico- pathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology*. - 2005. - 10. - P.76–85.
174. Ianoși ES, Mureșan M, Gurzu S, Budin EC, Jung I, Bara T, Gabriela Jimborean. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 26-year-old female: still a diagnostic challenge. *Rom J Morphol Embryol*. - 2017. - 58(3). - P.1047-1050.
175. Roden AC, Yi ES. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med*. - 2016. - 140(3). - P.230–240.
176. Цинзерлинг В.А. Проблемы морфологической диагностики туберкулёза / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Архив патологии*. – 2015. – № 3. – С. 3–9.
177. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. – М.: Медицина. - 2007. – 1032 с.
178. Chase JC, Bosio CM. The presence of CD14 overcomes evasion of innate immune responses by virulent *Francisella tularensis* in human dendritic cells in vitro and pulmonary cells in vivo. *Infect Immun*. - 2010. -78(1). - P. 154- 67.
179. Терпигорев С.А., Палеев Ф.Н. Надежность оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе легких по уровню лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и неоптерина крови//*Альманах клинической медицины*. - 2014. - С. 38-41.
180. Котович И.Л. Клеточный и фосфолипидный состав бронхоальвеолярных смывов больных саркоидозом// *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2000. – № 2. – С. 9-11.
181. Sanz M.J., Kubes P. Neutrophil-active chemo-kines in vivo imaging of neutrophil trafficking // *Eur. J. Immunol*. - 2012. - Vol. 42(2). - P. 278-283.
182. Пауков В.С., Даабуль С.А., Беляева Н.Ю. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления // *Архив патологии*. — 2005. — Т. 67, № 4. — С. 3 - 10.
183. Трошев М.Ю., Кудрявицкий А.И. Иммунологические аспекты патогенеза саркоидоза. *Пробл. туб.* - 1988. - №3. - С. 60-65.
184. Kunkel S.L., Lukacs N.W., Strieter R.M., Chensue S.W. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development.// *SarcoidosisVascDiffuseLungDis*. - 1996. - 13. - P. 120-138.
185. Хайтов, Р.М. Иммунология: учеб. / Р.М. Хайтов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 514 с.
186. Agostini C., Trentin L., Facco M., Sancetta R., Cerutti A., Tassinari C., Cimarosto L., Adami F., Cipriani A., Zambello R. Role of IL-15, IL2, and their receptors in the development of Tcell alveolitis in pulmonary sarcoidosi s. *J Immunol*. - 1996. - V.157. - P.910–918.

187. Antoniou KM, Tzouveleakis A, Alexandrakis MG, Tsiligianni I, Tzanakis N, Sfiridaki K, Rachiotis G, Bouros D, Siafakas NM. Upregulation of Th1 cytokine profile (IL-12, IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Interferon Cytokine Res.* - 2006. - V.26. - P.400-405.
188. Эль Зейн Б. А., Терпигорев С. А., Василенко И. А., Метелин В. Б., Беляков В. К. Морфофункциональные характеристики моноцитов периферической крови при саркоидозе. / *Иммунология.* - № 6. - 2012. – С. 322-326.
189. Fehrenbach H. Альвеолярные макрофаги – главный источник фактора некроза опухоли альфа у пациентов с саркоидозом/ *Eur Respir J.* - 2003.- №21.- P. 421-428.
190. Макарова О.В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при ТХЛ- и ТХ2-типе иммунного ответа / О.В. Макарова, Л.П. Михайлова // *Арх. патологии.* – 2008. – № 6. – С. 48-53.
191. Thillai M., Eberhardt C., Lewin A.M., Potiphar L., HingleyWilson S., Sridhar S., Macintyre J., Kon O.M., Wickremasighe M., Wells A., Mitchell D., Lalvani A. Sarcoidosis and Tuberculosis Cytokine Profiles: Indistinguishable in Bronchoalveolar Lavage but Different in Blood. *PLoS One.* - 2012. - 7(7). - P. - e38083.
192. Савостеева И.С. и др. Хронический некротизирующий аспергиллез легких как осложнение саркоидоза легких. Описание клинического случая и обзор литературы. // *Проблемы медицинской микологии.* – 2013. – Т.15 - №4. – С. 25-29
193. Sable SB, Goyal D, Verma I, Behera D, Khuller GK. Lung and blood mononuclear cell responses of tuberculosis patients to mycobacterial proteins. *Eur Respir J.* – 2007. – 29. P. - 337-46.
194. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Купавцева Е.А. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов) // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* - 2003. - № 6. - С. 5164.
195. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологический функции // *Цитокины и воспаление.* - 2004. - Т. 3.- № 2.- С. 16-21.
196. Соколов В.А., Сулла М.В., Альтман Э.И. и др. О некоторых аспектах проблемы диагностики при синдроме легочной диссеминации // *Дифференциальная диагностика туберкулеза легких: Сб. научн. Трудов МНИИТ.* - М. - 1985. - Т. 103. - С. 17-20.
197. Бакенова Р.А., Тусупбекова М.М. Цинзерлинг В.А., Стабаева Л.М. Принципы морфологической верификации клинического диагноза при саркоидозе легких // *Журнал «Вестник Медицинского центра управления Делами Президента РК»* -2019. - №4. (77) – С.68-75.
198. Umemura, N. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics / N. Umemura, M. Saio, T. Suwa, et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83(5). – P. 1136–1144.

199. Тусупбекова М.М., және басқалар. Саркоидоз және өкпенің шашыранды туберкулезінің клиника - эпидемиологиялық аспектілері// «Адам және жануарлардың фундаментальды және қолданбалы морфологиясының өзекті мәселелері» атты халықаралық қатысыммен ғылыми-практикалық конференцияның материалдары. Ақтөбе. - 2018. - Б. 111-114.
200. Semenzato G. Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies. Clin Immunol Immunopathol. - 1998. - 88. - P.199–204.
201. Демьяненко Н.Г. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулёза лёгких и некротизирующего саркоидного гранулематоза / Н.Г. Демьяненко, Л.Н. Лепеха // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 1. – С. 53-56.
202. Meyer K.C., et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2012. - № 9. Vol. 185.- P. 1004-1014.
203. Бабанов С.А. Проблемы дифференциальной диагностики саркоидоза / С.А. Бабанов // Новости медицины и фармации. Аллергология и пульмонология – 2013. – (454). – С. 7–11.
204. Васильев В.И. Трудный путь к диагнозу саркоидоза. // В.И. Васильев, О.А. Логвиненко, И.В. Гайдук и др. // Терапевт. архив. – 2006. – № 6. – С. 91-95.
205. Жаднов В.З. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких / Жаднов В.З. [и др.] // Нижегород. мед. журн. - 2001. - №4 - С.92-97.
206. Байке Е.Е., Богодухова Е.С., Байке Е.В. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. - 2015. - (5) - С. 39-40.
207. Piotrowski W.J., et al. Mycobacterium tuberculosis as a sarcoid factor? A case report of family sarcoidosis Сутинен is// W.J. Piotrowski [et al.]//American Journal of Case Reports. - 2014. - Vol. 15. - P. 216-220.
208. Гунтупова Л.Д. Клинико-иммунологические критерии диагностики и активности гранулематозных заболеваний лёгких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.26, 14.00.43// Гунтупова Лидия Доржиевна; [Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова]. - М. - 2005. - 22 с.
209. Павлова М.В., Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Якунова О.А., Козак А.Р., Цинзерлинг В.А. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания/Туберкулез и болезни легких. - 2016. - 94(3). - С. 57-61.
210. Белокуров М.А., и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 98–104.

211. Стабаева Л.М. Өкпе саркоидоздың диагностикасының заманауи мәселелері// Журнал «Вестник АГИУВ» - 2018. – №4 – С. 6-11.
212. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания: пособие // ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М., 2006. – 55с.
213. Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / под ред. А.Г. Чучалина, научные редакторы: — Казань, 2010. — 58 с.
214. Костина З.И. Саркоидоз органов дыхания во фтизиопульмонологии: учебное пособие / З.И. Костина, Н.А. Браженко. — СПб.: Изд-во СПбГМУ. - 2002. -89 с.
215. Amicosante M. IGRAs for tuberculosis in sarcoidosis patients: is the immune response to mycobacteria helpful in the differential diagnosis or still a confounding factor / M. Amicosante // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 85–86.
216. Papaetis, G.S., Pefanis, A., Solomon, S. et al. Asymptomatic stage I sarcoidosis complicated by pulmonary tuberculosis: a case report. J Med Case Rep. - 2008. - 2. - P. 226–9.
217. Rossman M.D., Thompson B., Frederick M. Maliarik M., Iannuzzi M.S., Rybicki B.A., Pandey J.P., Newman L.S., Magira E., BeznikCizmanB., Monos D. HLA-DRB1*1101. A Significant Risk Factor for Sarcoidosis in Blacks and Whites. Am J Hum Genet. - 2003. - V.73. - P.720–735.
218. Morell F., Levy G. Orriols R. et al. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis// Chest. - 2002. - V.121. - №4. -P.1239- 1244.
219. Moller D.R. Potential Etiologic Agentsin Sarcoidosis. Proc Am Thorac Soc. - 2007. - V.15. - P.465–468.
220. Evans W, Carlisle J, Hajizadeh R, Nadaf M, Shepherd BE, Pride DT, Johnson JE, Drake WP. Superoxide dismutase a antigens derived from molecular analysis of sarcoidosis granulomas elicit systemic th-1 immune responses. Respir Res. - 2008. - V.9. - P. 3-6.
221. James D.G. Sarcoidosis 2001 // Postgrad. Med. J. 2001. Vol.77, № 905. P.177-180.
222. Палеева Н.Р. Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р.Палеева. М.: Медицина. - 2000. - 728 с.
223. Тлостанова М. С., Попова Е. А., Аветисян А. О., Блюм Н. М., Козак А. Р., Петрунькин А. М. Возможности позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой и 11С-метионином в определении активности туберкулеза легких: метаболические и морфологические параллели // Соврем. технол. мед. - 2014. - №4. – С. 78-84.
224. Brownell I, Ramírez-Valle F, Sanchez M, PrystowskyS. Evidence for Mycobacteria in Sarcoidosis Am J Respir Cell Mol Biol. - 2011. - V. 45. - P. 899–905

225. Lakari E, Soini Y, Saily M, Koistinen P, Paakko P, Kinnula VL. Inducible nitric oxide synthase, but not xanthine oxidase, is highly expressed in interstitial pneumonias and granulomatous diseases of human lung.//Am J Clin Pathol. - 2002. - 117. - P. 132–142.
226. Tan R.J., Fattman C.L., Niehouse L.M. et al. Oury Matriz Metalloproteinases Promote inflammation and Fibrosis in Asbestos-induced Lung injury in Mice//Am.J.Respir. Cell Mol. Biol. – 2006. - 35(3). - P. 289-297.
227. Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Хоменко А.Г., Николаева Г.М., Голышевская В.И., Сафонова С.Г. Морфология экспериментального саркоидоза - Сб. тезисов 1 съезд международного союза ассоциации патологоанатомов-М.-1995.-С.-1-34.
228. Кичигина О.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кичигина Оксана Николаевна. – 2012. – 24 с.
229. Коган Е.А. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких / Е.А. Коган [и др.] // Арх. патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 37–42.
230. Carleo A, Bennett D, Rottoli P. Biomarkers in sarcoidosis: the contribution of system biology. Curr Opin Pulm Med. - 2016. - 22 (5) - P.509-14.
231. Wells A.U., Hirani N., et al. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards// Thorax. - 2008. - 63. - P.1-58.
232. Цинзерлинг В.А. и др. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях. //Архив патологии. – 2015. – 77 (3). – С. 3-9.
233. Белокуров М.А. [и др.]// материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов. - Москва.- 2014.- С.52-54.
234. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и саркоидоз. // А.А. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002. -№ 3. - С. 2-4.
235. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания. // Из кн.: Лекции по фтизиатрии под ред. Мишина В.Ю., Стрелиса А.К., Чуканова В.И. и др. М. - 2006. - С. 109-127.
236. Roette R., Byrd B., Hafermann D. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis.// Chest. - 1980. - V.77. - P.400-402.
237. Plusa T, Chełstowska S. CD34+ progenitor cells in pulmonary sarcoidosis. Pol Merkur Lekarski. 2015 май, 38(227):250-3.
238. Лаушкина Ж.А. Возможности применения Quantiferon-TB Gold –теста при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких и

- саркоидоза/ Ж.А. Лаушкина //Туберкулез и болезни легких- -2015-№5.- С.106-107.
239. Лаушкина, Ж.А. Роль применения теста GeneXpert MBT-RIF в диагностике туберкулеза легких / Ж.А. Лаушкина, А.Г. Чередниченко// Туберкулез и болезни легких -2015-№5.-С.107-108.
240. Двораковская И.В. и соавт. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.//Архив патологии. - 2014. – 1. – С. 27–31.
241. Пальчикова И.А., Чернявская Г.М., Калачева Т.П., Пурлик И.Л., Денисова О.А., Попонина Т.М. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания. Туберкулез и болезни легких. – 2017. - 95(3). – С. 48-54.
242. Башаева З. Р., Межебовский В.Р.Особенности клинических проявлений и эффективность лечения больных саркоидозом органов дыхания, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 1 – С. 40
243. Семенова А.Х., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И., Сивокозов И.В., Демьяненко Н.Г. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких. Пульмонология. - 2019.-N 6.-С.685-694
244. Drent, M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach / MDrent //Eur. J. Intern. Med. - 2003. - Vol. 14, N 4. -P.217-220.
245. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis / J. Maertzdorf [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109, № 20. – P. 7853–7858.
246. Primary sarcoidosis of the breast: case description and review of the literature / R. Panzacchi [et al.] // Pathologica. – 2010. – Vol. 102, № 3. – P. 104–107.
247. Petousi N. A patient presenting with generalised lymphadenopathy – sarcoidosis, lymphoma or tuberculosis / N. Petousi, J. Mathew, E.C. Thomas // BMJ Case Rep. – 2012. – Vol. 2012. – P. bcr1120115150.
248. Gupta D., et al. Immune responses to mycobacterial antigens in sarcoidosis: a systematic review / D. Gupta [et al.] // Indian J. Chest Dis. Allied Sci. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 41–49.
249. Бакенова Р.А. Интерстициальные болезни легких: клинико-патогенетическая характеристика и предикторы прогрессирования интерстициального фиброза.//Дис... д-р мед. наук. - 2010. - 173с.
250. Стабаева Л.М., и др. CD68 – как патогенетический критерий в диагностике саркоидоза легких// Журнал «Вестник КазНМУ» - 2019. – №3.- С. 162-166.
251. Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж., Гарсиева Е.В. Өкпенің сирек кездесетін гранулематозды ауруларының дифференциальді диагностикасының мәселелері//«Ғылым әлемі және жастар: дамудың


- бағыты мен жаңа мүмкіндіктері» Жас ғалымдардың халықаралық конференцияның материалдары. Қарағанды. – 2017. — 369б.
252. Тусупбекова М.М. Основы гистологической техники и методы гистологического исследования аутопсийного, операционно-биопсийного и экспериментального материала. – Караганда. - 2005. – 46с.
253. Меркулов Г. А. - Курс патологогистологической техники. Ленинград. Медицина. - 1969. - 423 с.
254. Субботина А. В., Гржибовский А. М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных.// Экология человека.- 2014.- №2.
255. Гусаров В. М. Статистика: Москва - 2003. - 463 с.
256. Левин Д.М. Статистика для менеджеров.- Москва. - 2004.- 751 с.
257. Койчубеков Б.К. Основы статистического анализа медико-биологических данных. –Караганда. - 2006.- 52 с.
258. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва. - 2006.- 305с.
259. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико- статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт- Петербург. - 2002.- 266с.
260. Тусупбекова М.М., Ныгызбаева Р.Ж., Стабаева Л.М. Саркоидоздың патогенезі және клинико-морфологиялық диагностикасының мәселелері. Медицина и экология. - 2011. - 1. - Б.19-24.
261. Макарова О.В. Сравнительная характеристика гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулёзе // Арх. патологии. 2001. - Т.63. №1. - С.6-11.
262. D. Gupta et all. Sarcoidosis and tuberculosis: The same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders/ D. Gupta et all// Current Opinion in pulmonary Medicine. - 2012. – Vol. 18, Issue 5. - P. 506-516.
263. Седышкина Г.И. Сложности диагностики туберкулёза лёгких и саркоидоза. // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2006. – № 3. – С. 52-53.
264. Гришина В.К., Безносик Р.В., Савицкий Г.Г. Проблемы дифференциальной диагностики заболеваний легких в туберкулезном стационаре. // Туберкулез и болезни легких. Материалы IX съезда фтизиатров России. - М. - 2011 - №4. - С. 110.
265. Лепеха Л.Н. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования / Л.Н. Лепеха [и др.] //Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 36–41.
266. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких//Consilium medicum, болезни дыхательной системы. - 2003. - №4. - С.176-181.

267. Ханин А.Л., Викторова И.Б., Николаева Л.П., Головнин В.И. Три случая лангергансоклеточного гистиоцитоза легких. Медицина в Кузбассе. 2012. - Т11. - №1. - С.43-47.
268. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Экзогенный аллергический альвеолит // Интерстициальные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. - СПб. - 2005. - С. 183-211.
269. Бакенова Р.А., Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н. Клинико-морфологические аспекты экзогенного аллергического альвеолита// Материалы XI международной научно-практической конференции: «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени». - 2015. - 6 (11). - С. 32-35.
270. Стабаева Л.М. Иманбаева Г.Н. Бакенова Р.А. Кимиль А.Д. Гистологическое обоснование внутрисосудистого склерозирующего бронхоальвеолярного рака// Medical review. Vaku Azerbaijan. - 2016. – Vol. 3. - С. 80-81.
271. Tussupbekova M, Bakenova R, Stabayeva L, et al. Clinic - Morphologic and Morphometric Criteria for Differential Diagnosis of Sarcoidosis and Pulmonary Tuberculosis. Open Access Maced J Med Sci. – 2019. - 7(9). - P. 1480-1485. doi:10.3889/oamjms.2019.315
272. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Ныгызбаева Р.Ж. Критерии дифференциальной диагностики саркоидоза легких// Материалы VIII ежегодной международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и «спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения». - 10-12 апреля 2019. - С. 119.
273. Литвиненко Е.А. Повышение качества диагностики интерстициальных заболеваний лёгких. // Е.А. Литвиненко, Н.Н. Кизименко, Е.В. Болотова // Фундамент. исследования. – 2014. – № 4, ч. 1.– С. 96-100.
274. Amber K.T., Bloom R., Mrowietz U., Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? //J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2015. - 29(11). - P. 2104-11. doi: 10.1111.
275. Verreck F.,A.,W., de Boer T., et al. Phenotypic and functional profiling of human proinflammatory type-1 and anti-inflammatory type-2 macrophages in response to microbial antigens and IFN- γ - and CD40L-mediated costimulation. //J. LeukocyteBiol. - 2006. - V. 79. - № 2. - P.285-29.
276. Pereira CAC, et al. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients. Pereira CAC, Soares MR, Boaventura R, Castro MDC, Gomes PS, Gimenez A, Fukuda C, Cerezoli M, Missrie I. Medicine (Baltimore). - 2019. - 98(29) - P. e16419.
277. Zhang Y., et al. Preliminary characterizations of a serum biomarker for sarcoidosis by comparative proteomic approach with tandem-mass spectrometry in ethnic Han Chinese patients / Y. Zhang [et al.] // Respir. Res. – 2013. – Vol. 14. – P. 18.

278. Sekhar P. Reddy, Ph.D. and Dolly Mehta, Ph.D. Lung Interstitial Macrophages Redefined: It Is Not That Simple Anymore. //Am J Respir Cell Mol Biol. - 2017. - 57(2). - P. 135–136.
279. Gribbin J. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK /Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al. //Thorax. - 2006. - V.61. - N11. - P. 980-985.
280. Hunninghake, G.W., Costabel, U., Ando, M. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. - 1999. – 16(2). - P. 149 –73.
281. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. Mayo Clin PInnov Qual Outcomes. 2019. - 2. -3(3). - P. 358-375.
282. Thannickal V.J, Toews G.B, White E.S, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis. //Annu Rev Med (United States). – 2004. – Vol.55. – P.395-417.
283. Bonham CA, Streck ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis.//Curr Opin Pulm Med. 2016. - 22(5). - P. 484-491.
284. Epigenetics in immune-mediated pulmonary diseases / Y. Liu [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 314–330.
285. Ерохина В.В. Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.Ерохина, Л.К.Романовой. М.// Медицина. - 2000. - С. 386-422.
286. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. //Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – 163. - P. 1693–1722.
287. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular Players in the Immunopathogenesis of Sarcoidosis. //Clin Chest Med. – 2015. - 36(4). - P. 549-60. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.016.
288. Miyara M, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells.// J Exp Med.- 2006. -203(2). - P. 359–70.
289. Лямина С.В., и др. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов М1 и М2 фенотипов /Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Малышев И.Ю.// Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 536-539;

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права

СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации прав на объект авторского права	№ <u>0931</u> г. <u>4 апреля 2018</u>
<p>Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Морфометрический критерийлерін қолдануы өлке саркоидозы мен туберкулезі кезіндегі гранулеманың клиника-морфологиялық дифференциальді диагностикасының алгоритмі» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Тусупбекова Майда Масхаповна, Бакенова Роза Агубаевна, Иманбаева Гульназира Назымхикматовна, Ныгызбаева Райхан Жаксылықовна, Стабаева Лейла Медеубаевна.</p> <p>По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 12 февраля 2018 года, принадлежат Тусупбековой М.М., Бакеновой Р.А., Иманбаевой Г.Н., Ныгызбаевой Р.Ж., Стабаевой Л.М. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.</p> <p>Запись в реестре за № <u>0931</u> от 4 апреля 2018 года имеется.</p>	
Вице-министр	Н. Пан
	
ИС 2024	

КУӘЛІК Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы	№ <u>0931</u> ж. <u>4 сәуір 2018</u>
<p>Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Майда Масхаповна Тусупбекова, Роза Агубаевна Бакенова, Гульназира Назымхикматовна Иманбаева, Райхан Жаксылықовна Ныгызбаева, Лейла Медеубаевна Стабаева болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлік құқықтар «Морфометрический критерийлерін қолдануы өлке саркоидозы мен туберкулезі кезіндегі гранулеманың клиника-морфологиялық дифференциальді диагностикасының алгоритмі» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.</p> <p>Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүліктік құқықтар және 2018 жылғы 12 ақпанда жасалған объекті М.М. Тусупбековаға, Р.А. Бакеноваға, Г.Н. Иманбаеваға, Р.Ж. Ныгызбаеваға, Л.М. Стабаеваға тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.</p> <p>Тізілімде 2018 жылғы 4 сәуірде жасалған № <u>0931</u> жазба бар.</p>	
Вице-министр	Н. Пан
	

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 5946 от «21» октября 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ав):

СТАБАЕВА ЛЕЙЛА МЕДУБАЕВНА ТУСУПБЕКОВА МАЙЛА МАСХАПОВНА БАКЕНОВА
РОЗА АГУБАЕВНА ПИРАЛИМОВ БАҚЫТҚАЛИ АБДИПАШЕВИЧ ИМАНБАЕВА ГҮЛНАЗНА
НАЗЫМСПИҚМАТОВНА НЫГЫЗБАЕВА РАХУАН ЖАҚСЫТЪКОВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Алгоритм дифференциальной диагностики саркомы из лимф

Дата создания объекта: 01.09.2019



Копия свидетельства: <http://www.kazpatent.kz/ru/infocenter/infocenter.html>
"Ақпараттық құрал": беттен-бет пайдалануға болмайды. <http://www.kazpatent.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <http://www.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е. К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения алгоритма клинико-морфологической оценки



АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Областная клиническая больница

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование

предложения «Составление алгоритма клинико-морфологической верификации гранулем при туберкулезе и саркоидозе легких».

Работа включена из диссертационной магистерской работы «Алгоритм клинико-морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких». – Р.Ж. Ныгызбаева - Караганда, 2017. – 62 с. (союзного, республиканского, областного, областного планов, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов.

внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения

методы диагностики

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактической учреждении (лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: д.м.н., профессор М.М. Тусупбекова, д.м.н., профессор Р.А. Бакенова, магистрант Р.Ж. Ныгызбаева, докторант PhD Л.М. Стабаева.

Эффективность внедрения: Улучшение качества дифференциальной диагностики в клинике и усовершенствование образовательного процесса для студентов, интернов и слушателей послевузовского обучения.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)


Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение

Сроки внедрения с 1 сентября 2017 года.

Члены (ответственные за внедрение):

д.м.н., проф. М.М. Тусупбекова
д.м.н., проф. Р.А. Бакенова
магистрант Р.Ж. Ныгызбаева
докторант PhD Л.М. Стабаева

Ф КГМУ 4/7-063/01
ПП КГМУ 4/01

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП Областного
противотуберкулезного диспансера
 Н.Ш. Бидайбаев
«09» 06 2017г.

**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

**Областной
противотуберкулезный диспансер**
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Составление алгоритма клинико-морфологической верификации гранулем при туберкулезе и саркоидозе легких».

Работа включена из диссертационной магистерской работы «Алгоритм клинико-морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких». – Р.Ж. Ныгызбаева - Караганда, 2017. – 62 с. (союзного, республиканского, областного, областного планов, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения методы диагностики
(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактической учреждении (лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: д.м.н., профессор М.М. Тусупбекова, д.м.н., профессор Р.А. Бакенова, магистрант Р.Ж. Ныгызбаева, докторант PhD Л.М. Стабаева.

Эффективность внедрения: Улучшение качества дифференциальной диагностики в клинике и усовершенствование образовательного процесса для студентов, интернов и слушателей послевузовского обучения.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение

Сроки внедрения с 1 сентября 2017 года.

Члены (ответственные за внедрение):



д.м.н., проф. М.М. Тусупбекова

д.м.н., проф. Р.А. Бакенова

магистрант Р.Ж. Ныгызбаева

докторант PhD Л.М. Стабаева



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебно-методической
и воспитательной работе
В.Б. Молотов-Лучанский
«09» 06 2017г.

**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Карагандинская государственная медицинская академия, кафедра патологической анатомии и судебной медицины

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование

предложения «Составление алгоритма клинико-морфологической верификации гранулем при туберкулезе и саркоидозе легких».

Работа включена из диссертационной магистерской работы «Алгоритм клинико-морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких», – Р.Ж. Ныгызбаева - Караганда, 2017. – 62 с. (союзного, республиканского, областного, областного планов, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения методов диагностики

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактической учреждении (лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: д.м.н., профессор М.М. Тусупбекова, д.м.н., профессор Р.А. Бакенова, магистрант Р.Ж. Ныгызбаева, докторант PhD Л.М. Стабаева.

Эффективность внедрения: Усовершенствование образовательного процесса для студентов, интернов и слушателей послевузовского обучения.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение

Сроки внедрения с 1 сентября 2017 года.

Члены (ответственные за внедрение):

д.м.н., проф. М.М. Тусупбекова

д.м.н., проф. Р.А. Бакенова

магистрант Р.Ж. Ныгызбаева

докторант PhD Л.М. Стабаева



