

Раздел I

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616-091

*Л.М. Стабаева**

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды. Қазақстан.

ӨКПЕ САРКОИДОЗДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ЗАМАНАУИ МӘСЕЛЕЛЕРІ
(шолу)

ТҮЙІНДІ

Ұсынылған әдебиеттерге шолу заманауи медицинаның өзекті мәселелерінің бірі, әр түрлі мүшелер мен жүйелердің зақымдалуымен көрініс табатын, түрлі ағымды және әлем бойынша жас адамдарда жиі кездесетін өкпе саркоидозына — гранулематозды қабынулық ауруға арналған. Саркоидоз – бұл туындау себебі белгісіз өкпенің жүйелі гранулемалық ауруы, кез келген жастағы адамдарды зақымдайды, әсіресе жастарда жиі кездеседі. Ауру өте гетерогенді, түрлі клиникалық ағыммен жүреді. Әр түрлі фенотиптері ажыратылды: жедел синдромды жеделдеу және созылмалы нұсқадан ажыратуға болады. 20% -ға жуық науқастарда созылмалы ағымда өтіп, өкпе фиброзы дамуы мүмкін. Мақалада осы патология бойынша аз зерттелген сұрақтар сипатталады.

Кілт сөздер: саркоидоз - саркоидоздың диагностикасы - заманауи тұстары.

Саркоидоз және өкпенің басқа сирек кездесетін шашыранды ауруларының этиологиясы, патогенезі және дифференциальды диагностикасы фтизиатрия және пульмонологияның өзекті мәселесінің бірі болып отыр [1,2,4].

Жұмыстың мақсаты болып өкпе саркоидозының этиологиялық, патогенетикалық, клиникалық және морфологиялық ерекшеліктері бойынша заманауи әдебиеттер мәліметтерін игеру табылды.

Бұл ауруды алғаш 1877ж. ашқан дерматолог Дж. Гатчинсон. Әр түрлі мүшелердегі саркоидоз жағдайларын авторлармен сипаттағаннан кейін ғана 1934 жылы Страсбург қаласында өткен дерматологтардың халықаралық съезінде ауру «Бенье — Бек — Шауман ауруы» атауына ие болды, ал әрі қарай аурудың заманауи атауы – саркоидоз қабылданды [3,5,7,8].

Зерттеушілерде өкпе саркоидозының этиологиясы және дифференциальды диагностикасы мәселелері тек XX-шы ғасырдың 80-ші жылдары ауқымды қызығушылық тудырды: сол уақыттан бастап бүгінгі таңға дейін көптеген ғылыми-зерттеу жұмыстары, мақалалар жазылып, бірнеше халықаралық келісілген конференциялар өткізілді. Соңғы он жылда көптеген авторлар тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен аурулар санының көбейгенін байқап отыр [6,9].

Саркоидоз (синонимдері: Бек ауруы, Бектің саркоиды, қатерсіз гранулематоз) – этиологиясы белгісіз мультижүйелі салыстырмалы қатерсіз гранулематоз, белсенді Т-лимфоциттер және мононуклеарлы фагоциттердің жинақталуымен, әр түрлі мүшелерде секрет бөлмейтін эпителиоид жасушалы казеозды емес гранулемның түзілуімен сипатталады [10-13].

Ресейдің әр аймақтарынан алынған мәліметтерге

сәйкес, ауру казеозды некрозсыз гранулеманың түзілуімен, гранулематозды қабыну аймағында әр түрлі мүшелердің мультижүйелі зақымдалуымен және Т-жасушалардың белсенділігінің жоғарлауымен, ісік некрозы (TNF-альфа) факторымен бірге әр түрлі хемокиндердің және цитокиндердің босап шығуымен сипатталады [14].

Тыныс алу мүшелерінің саркоидозы (ТМС) кез келген жынысты адамдарда кездеседі, алайда әйелдерде жиі диагностикаланады (55—60%). Ауру (80%) жас және орта жастағы адамдарда (20 жастан 40 жасқа дейін) басымдылық танытады. Саркоидоздың балаларда анықталуы бойынша бірен-саран ғана мақалалар бар [10,15,16].

Саркоидозбен аурулардың саны әлем бойынша үнемі жоғарылап отырады. Жиі өмірінің 20 және 40 жасында дамиды және Солтүстік Еуропада кеңінен таралған. Ресейде саркоидоздың жиілігі 100 мың адамға шаққанда 11 сырқаттылық жағдайын құрайды. Бұл ауру шылым шегетіндерге қарағанда шылым шекпейтіндерде жиі кездеседі [17-18].

Саркоидоздың этиологиясы қазіргі таңға дейін белгісіз. Авторлардың көбісі саркоидоздың шығу тегі вирустар және вирустар мен туберкулез микобактериясының бірлесуінен туындайды деген пікір қалыптастырған. Т.П. Сесь өз жұмыстарында кез келген аурудың дамуында микроағзалардың патогенетикалық рөлін тағайындау үшін жалпы қабылданған критерилердің бар екенін жазған: 6-15 микроағзалармен зақымдалған қожайын ағзасында 2,5 млн жасуша анықталуы қажет. Бұл мәліметтер саркоидоз кезінде, сонымен қатар *Mycobacterium tuberculosis* және басқа бактерияларға қатысты анықталған жоқ.

*stabaewa@mail.ru

Бұл микроорганизмдерді саркоидоздың этиологиялық факторлары тізімінен алып тастауға мүмкіндік береді [19-20].

Микобактериялар (туберкулез кезінде) және органикалық емес агенттерден басқа (пневмокониоз, силикоз және бериллиоз кезінде), кейбір вирустар да саркоидоз тәрізді қабынуды туындата алатыны белгілі. Саркоидозбен науқастардың көбісінде Эпштейн-Барр вирусына, герпес вирусына, парагрипп, цитомегаловирус-3 –ке антидене титрының жоғарылауы анықталады, бұл мәліметтер ПЦР-диагностика нәтижесімен келісілген. Мысалы, 8-ші типті герпес вирусының ДНК-сы саркоидозбен ауыратын науқастардың өкпесінен және терісінен анықталады [21]. Сонымен қатар қазіргі таңда саркоидоздың вирусты этиологиясы культуралық зерттеу әдісімен дәлелденбейді. 2004 жылы Б.Е. Бородулин және бірлескен авторлар саркоидоз дамуының сыртқы ортаның қолайсыз экологиялық және кәсіптік факторлармен байланысты екендігі жайлы жазған. Саркоидоздың этиологиясы бойынша бар мәліметтердің қарама-қайшылықтары салдарынан, тек бұл ауру мультифакторлы, иммунды, морфологиялық, биохимиялық бұзылыстарға және генетикалық аспектілерге байланысты деген ғана болжам бар. Аурудың патогенезі де жеткіліксіз зерттелен. Соңғы уақытта саркоидоздың ағымының ауырлығын және туындау мүмкіншілігін байланыстыратын генетикалық факторлардың маңызына зор көңіл бөлініп отыр. Саркоидоздың детерминанты бола алатын — әр түрлі гендер тізбегі сипатталған. Саркоидозға тән гранулемалық қабынулық үдеріс кең ауқымды сыртқы қоздырғыш агенттер – триггерлерге иммунды жауаптың генетикалық детерминантталған ерекшелігінің жүзеге асуы салдарынан туындайды деген болжам бар [21-23]. Д.Н. Маянский саркоидоз гранулемасын «иммунитеттің апаттық мүшелері» деп атады, себебі бұларда әлі анықтала қоймаған антигендердің элиминациясына бағытталған иммунды реакциялар жүреді. Шынында, саркоидоз гранулемасында моноцитарлы-макрофагты тізбекті антигентаныстырушы жасушалар, сонымен қатар иммунды реакцияларды жүзеге асыратын Т- және В- лимфоциттер анықталған [3, 24].

Көптеген ғалымдардың пікірі бойынша, өкпе саркоидозы жіктелуінің көбісі рентгенологиялық деректерге негізделген. Алайда, АХЖ-10-ға сәйкес, саркоидоз ІІІ-ші класқа жатқызылды «Иммунды механизмнің қатысуымен қан, қан жасаушы мүшелердің аурулары және жеке бұзылыстар» - (D86). Саркоидоздың инфекциялық патологиядан иммунологиялыққа ауысуы бұл науқастардың бақылану орнының өзгеруіне әкелді — олар фтизиатрлардан терапевтке, педиатрларға, жалпы тәжірибелі дәрігерлерге және пульмонологтарға [10,24,25,26] берілді.

Қазіргі таңдағы саркоидоздың диагностикасы

Бұл патологияны алғаш диагностикалау кезіндегі қажетті зерттеулер: қанның жалпы клиникалық ана-

лизі лейкоформуламен, жалпы зәр анализі, бауырдың қызметтік сынамасына қан анализі (билирубин, АлАТ, АсАТ), қант, Са⁺⁺ деңгейі, ААФ белсенділігі; сыртқы тыныс қызметін зерттеу (СТК), фибробронхоскопия жүргізу, кеуде қуысы мүшелеріне рентгенограммалық шолу, жоғары ажыратымды рентгендік компьютерлі томография, жұғындыны Циль — Нильсон әдісі бойынша бояп, қақырықты қышқылға тұрақты микобактерияларға бактериоскопиялық тексеру, мүмкіндігінше — жасушаларды санаумен бронхоальвеолярлы лаваж; бронхолитиктермен спирометрия, бауырды, талақты, бүйректі УДЗ, ЭКГ; офтальмологиялық тексеру (көз түбін). Клиникалық көріністердің және тән рентгенологиялық симптомдар жиынтығының бірігуі тыныс алу мүшелерінің саркоидозын 30–40% жағдайда диагностикалауға мүмкіндік береді [27,28].

Саркоидоздың көрінісі көбінесе бейспецификалы. Оларды жалпы (қызба, әлсіздік, мазасыздық, артралгия, дене салмағын жоғалту), әр үшінші ауруда кездесетін, өкпелік (ентігу, құрғақ жөтел, кеудесінің ауырсынуы), 30–50% жағдайда байқалады және өкпеден тыс (терідегі өзгерістер, түйінді эритема, шеткері лимфа бездерінің ұлғаюы, сілекей безі, көрудің, жүрек ырғағының бұзылуы және т.б.) түрлерге бөлуге болады. Симптомдардың басымдылығы толық болмауынан айқын дәрежеге дейін құбылады. Саркоидоздың ерекшелігі болып кең таралған айқын өкпе ішілік өзгерістер және бұлыңғыр симптомдар немесе науқаста шағымның болмауы арасындағы үйлесімсіздігі табылады. Симптомсыз өтетін саркоидозды әдетте жоспарлы немесе мақсатты медициналық зерттеу кезінде анықтайды.

Профессор С.А. Бабановтың (2013г.) сипаттамасы бойынша өкпе саркоидозы кезінде келесі рентгенологиялық симптомдардың болуы мүмкін: кеуде ішілік лимфаденопатия, «күңгірт шыны» симптомы, диссеминация симптомы, жергілікті көлеңке симптомы. Рентгенологиялық мәліметтер бойынша саркоидозды идиопатиялық және экзогенді фиброздаушы альвеолитпен, Х гистиоцитозбен, өкпенің шашыранды туберкулезімен, пневмокониозбен, Вегенер гранулематозымен, өкпенің идиопатиялық гемосидерозымен, бронхиолоальвеолярлы ракпен, карциноматозбен, өкпе лимфогранулематозымен және басқаларымен салыстыру қажет. Бұл жағдайларда аталған аурулардың клиникалық көрінісінің өзіндік ерекшеліктерін ескерген жөн. Саркоидозбен ауыратын науқастарда клиникалық көріністер орын алмауы, немесе шамалы байқалып, өршімеуі мүмкін. Бәрі үдерістің орналасқан орнына байланысты. Ауыр ағымы сирек [22,29,30].

Заманауи аз инвазиялы эндоскопиялық әдістер тиімді, қауіпсіз және тез дұрыс диагноз қоюға мүмкіндік береді, яғни, адекватты және уақытылы ем жүргізуді қамтамасыз етеді. Сонымен қатар биопсия жүргізуінсіз алғашқы диагноз қою кезіндегі диагностикалық қателіктердің жиілігі жоғары болып қала

береді, және 18%-дан тыныс алу мүшелерінің саркоидозы кезінде 50%-ға дейін, ал өкпенің шашыранды туберкулезінде, экзогенді аллергиялық альвеолитте, неопластикалық үрдістерде және өкпенің сирек ауруларында одан да жоғары өзгеріп отырады.

Профессор А.А. Визель (2014ж.) саркоидоз диагнозын ажыратудағы алтын стандартқа зақымдалған тіннің биопсиясы жатады деп жазған. Көптеген дәрігерлердің пікірі бойынша, хирургиялық биопсия жасауда өкпе тінінің және өзгерген көкірекаралық лимфа түйіндерін анықтауда ең ақпаратты және жарақаттау қаупі аз - видеоторокоскопия жүргізу ұсынылады [31].

Шолу микроскопиясын жүргізу үшін тіндік кесінділер гематоксин және эозинмен боялды. Гистологиялық кесіндіде ван Гизон және Сличенко әдісі бойынша пикрофуксин қоспасымен өңделген коллагенді талшықтар, эластикалық талшықтар — Вейгерт бойынша фукселинмен, ретикулярлы — Гомори әдісі бойынша азот қышқылды күміспен импрегнация жолымен анықталады. Жасушалық және стромалық гликопротеид және мукополисахаридтер ШИК — реакциясымен және альциан көгілдірмен анықталды. 80-ші жылдары электронды-микроскопиялық зерттеу кезінде диагностикалаудың кейбір критерилары анықталған еді: цитоплазмалық вакуольдерде сопақша немесе дөңгелек пішінді осмиофильді қосындылар анықталды [32,33].

Авидинбиотинді әдіс, В.Л. Коваленко (2001ж.) және қосалқы авторлармен жасушалық антигендер, экспрессиялайтын антигендер CD-4, CD-8, CD-68, В — лимфоциттер анықталды. Бұл жағдайда, гранулеманың орталық бөлімі басым CD4-лимфоциттерден тұрады, CD8-лимфоциттер шеткері аймақтарында ұсынылған. Саркоидоз гранулемасы сорылуы немесе фиброздық өзгерістерге ұшырауы мүмкін, әдетте перифериядан басталып орталығына қарай жылжыйды және фиброз немесе гиалинозбен аяқталады. Кейде гранулемада фокальды коагуляциялық некроз туындауы мүмкін. Осы патологиямен зардап шегетін науқастардың қанында зерттелген биомаркерлердің деңгейінің өзгеру сипаты өкпе фиброзының айқындылығын және өкпелік гипертензияның ауырлығын көрсететіні И.А. Поповпен 2010 жылы дәлелденген болатын. Алынған ғылыми зерттеулердің нәтижесі негізінде саркоидозбен ауыратын науқастарда айналымдағы моноциттердің морфометриялық параметрлерін зерттеуді тәжірибеге енгізу қажеттілігін Б. А. Эль Зейн 2013 ж. көрсетті. М.А. Белокуровтың (2014ж.) пікірі бойынша, диагноздың морфологиялық верификациясын жүргізу мүмкін болмаған өкпе саркоидозына күмән туған науқастарда иммунологиялық сынамаға таңдау жасағанда АТР немесе T-SPOT ТВ сынамасына басымдылық берген жөн. Себебі диагностикалық салыстырмалы тиімділігі жоғары болып өкпе саркоидозына тән морфологиялық мәліметтер мен күшті корреляциялық байланысы бар [22,34].

И.В. Двораковская және қосалқы авторлардың жү-

мыстарында (2011ж.) иммуногистохимиялық әдістерді қолдана отырып жүргізілген бактериоскопиялық зерттеу мәліметтері шешуші маңызға ие екендігі көрсетілген. Өнімдік қабынудың некрозсыз эпителиоидты-жасушалы гранулема түріндегі өзгерістерінің болуы, бірақ гиалиноздың дамуының айқын көрініс табатыны, Пирогов-Лангханс сияқты алып көпядролы жасушаларының еркін орналасуы, ядролары ретсіз «ұсақ тиындар» түрінде, алайда қышқылға тұрақты бактерияларды анықтау саркоидоз диагнозын қоюда күмән тудырып, туберкулез туралы ойлауға негіз болатындығы жайлы айтылған [17,21,35].

Plusa T және Chelstowska S (2015) CD34 + ізашар жасушаларының саркоидоздың патогенезінде маңызы зор екенін зерттеген. CD34 + жасушасының гетерогенді популяциясын фиброциттерге ерекше назар аударып отырып сәйкестендіретін қосымша зерттеулер жүргізілуі қажет [40].

Өз кезегінде Naumnik Bt, Naumnik B, Niklińska Bt, Ossolińska M, Чижевский Е 2015 дәлелдеген, саркоидоздың механизмі (Бесньер-Бок-Шауман, BBS аурулары) әлі күнге дейін түсініксіз болып қала береді. Алайда, жақында жүргізілген бақылаулар интерлейкин-33-тің (IL-33) маңызды үлесін көрсетті. BBS-пен науқастарда IL-33 бронхальвеолярлы лаважды сұйықтықтың концентрациясы жайлы мәліметтер әлі күнге дейін жоқ. Бұл зерттеуде IL-33 пен IL-18-дің концентрациясын байланыстыруға тырыстық, BBS белгілі белсенді маркері, BALF және BBS науқастармен. Біз BBS-пен 24 науқасты зерттедік (кезең II). ИЛ-33-ті BBS өкпе белсенділігінің маңызды факторы болып табылады деген қорытындыға келдік [41].

Р.Ж. Нығызбаеваның ұсынуы бойынша саркоидоз кезіндегі гранулемалардың жасушалық көрсеткіші бойынша салыстырмалы анализ жасап, өкпе саркоидозбен туберкулездің дифференциальді диагностикасына арналған морфометриялық критерилері өндірілген.

Қорытындылай келе, басты диагностикалық критерий болып сыртқы немесе кеуде ішілік лимфа түйіндерінен, теріден, бауырдан, бронхтан, өкпе және басқа мүшелерден тіннің биопсиясы кезінде алынған цитогистологиялық зерттеулер саналады.

Casper J. E., әріптестерімен бірге, тыныс алу жолдарының жасушалары үнемі сыртқы ортаның қауіпті факторларының әсеріне (темекі түтіні, тітіркендіргіштер, патогенді және механикалық зақымданулар және т.б.) ұшырайтынын зерттеген. Бөгеннің бүтіндігінің сақталуының тіршілікте маңызы зор, ал қауіп-қатерге жауап жасуша аралық қатынасқа байланысты. Жасуша сырттылық везикулалар, экзосомалар және ұсақ көпіршіктермен қоса, жасуша арасындағы негізгі сигналды медиаторлар болып табылады. Бастапқы жасушалардың жағдайына байланысты, жасуша сырттылық везикулалар антиген, жасушалық миграция, апоптоз индукциясы және қабынулық цитокиндердің босап шығуын қоса ұсына отырып қабынулық тиімділікті

индуцируемые кабилетті. Тыныс алу жолдарының жасушалары бронхальвеолярлы лаважды сұйықтықта анықтауға болатын жасуша сыртылық везикулаларды бөледі. Тыныс алу жолдарының жасуша сыртылық везикулалары өкпедегі қабынуға қолдау көрсете алады, бірақ қан ағысына шығып шалғай мүшелердің реципиент- жасушаларына қабынулық молекулалар коктейлін әкеледі. Біз бұл шолуда тыныс алу жолдарынан туындайтын везикулалар өкпе бұзылысы кезінде, сондай-ақ жүйелі қабынулық жағдайларда қабынудың таралуына ықпал ететіндігін талқылаймыз [42].

Yingyun Fu және басқалары (2017), саркоидоз – иммунды жауаппен тығыз байланысты ауру деген тұжырыммен жұмыс жасаған. Иммунды жүйенің тұрақтылығын және әр түрлілігін Т-жасушалық рецептордың (TCR) сегментінің 3 (CDR3) комплементарлы гипервариабельді аймағының көмегімен өлшеуге болады. Бұнда мультиплексті ПЦР комбинациясы және T4 BV CDR3 гендеріне сапалы талдау жүргізу үшін келесі буынның секвенированиясы, Т-жасушалық рецептордың комплементтілігін анықтайтын, шеткері қанның мононуклеарлы жасушалары қолданылды. CDR3 тізбегінің ұзындығын бөлу CD4 +, CD8 + және тіндердің үлгілері арасындағы айтарлықтай айырмашылықты анықтады [43].

Джини коэффициентін талдау, Шэннон энтропиясы көрсеткендей олардың барлығы клонданған саркоидоз тінінде перифериялық қанның мононуклеарлық жасушасы тобына қарағанда өте бұрмаланған түрде ұсынылған.

2017 жылы саркоидозбен иммунды жауаптың арасындағы байланыс жайлы тақырыптар да қарастырылды. Негізгі механизмнің бір бөлігі ашылды, алайда иммунды қордың әсер ету көрінісі түсініксіз болып қала берді. Өйткені Т-жасушалар қожайынды инфекциялық патогенді факторлардан қорғауда маңызы зор, және аутоиммунды, аллергиялық аурулардың дамуына ықпал ете алады. Саркоидоздың дамуымен Т-жасушалардың иммунды жауабы арасында потенциалді байланыс болуы мүмкін. Бірақ, әрі қарай зерттеу саркоидоздың

негізгі механизмін, аурудың биомаркерін, терапевтік мақсаттардың мүмкіндіктерін зерттеуге бағытталуы керек [44].

Клиникалық ақырының берік көрсеткіштері жоқ, және мәнделс диагностикалық және болжамды маңызы дәлелденген біріңғай серологиялық биомаркерлер де жоқ. Диагноз гистологиялық құптауды қажет етеді, алайда ерекше жағдайларда болжамды диагноз қолайлы болуы мүмкін.

Науқастардың көбісінде бұл ауру ешқандай клиникалық көрініс бермейді, 30% жағдайда өздігінен өршу байқалады. Өкпе саркоидозы емделеді. Сонымен қатар әр 3-ші науқаста бұл ауру ешқандай дәрі-дәрмектік ем қабылдамай-ақ өздігінен шешімін табады. Өкпе тінінде фиброздың түзілуімен және айқын тыныс жеткіліксіздігі симптомдар жиынтығымен жүретін саркоидоздың созылмалы түрі 10-30% жағдайда дамиды. Ауруды ерте, дер кезінде емдесе өмір сүру мен еңбекке қабілеттілікте болжамы қолайлы. [35-39].

Бұл шолуда әр саланың мамандарының қатысуымен саркоидозға диагностикалық нұсқаулар қарастырылады, аурудың барлық өкпелік және өкпеден тыс орналасуын анықтау және асқыныстармен біріккен ауруларды басқару терапевтің басты мақсаты болып табылады.

Қорытынды

Этиология, патогенез және клиника-морфологиялық диагностика сұрақтары аз зерттелген және өзекті болып қала береді. Сонымен қатар аурудың патоморфозының да алатын орны зор.

Келтірілген мәліметтер бұл патологияның дифференциальды диагностикасы түрлі клиника - лабораторлы, морфологиялық және иммунологиялық зерттеу тәсілдерінің нәтижесі есебінен құрастырылатынын дәлелдейді.

Өкпе саркоидозының клиника-морфологиялық дифференциальды диагностикасының нақты критерилерінің болмауы дифференциальды диагностиканың кезең - кезеңімен алгоритімін өңдеу ғылыми зерттеулер жүргізіп әрі қарай игеруді талап етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Визель И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Практ. медицина.* – 2011. – № 3 (51). – С. 35–38.
2. Илькович М.М. Интерстициальные болезни легких. // В кн. *Заболевания органов дыхания.* С.Петербург, 1998- с. 109-318.
3. 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.
4. Скороходова Н.О. Саркоидоз органов дыхания / Н.О. Скороходова, Т.В. Маринюк, В.А. Петров и др. // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция.* – 2011. – № 1 (4). – С. 39-43.
5. Babu K. Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India / K. Babu // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 53. 117
6. Negi M. 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.
7. Чичкова Н.В. Саркоидоз с затяжным лабораторным дебютом и высокой иммунологической активностью

/ Н.В. Чичкова, И.С. Щедрина // Клинические разборы в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова: редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней: [сб. науч. тр.]. – М., 2012. – С. 97-108

8. Drent, M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach / MDrent // Eur. J. Intern. Med. 2003. - Vol. 14, N 4. -P.217-220.

9. Gupta D. 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.

10. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиология, клиника / А.Г. Чучалин [и др.] // Вестник современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62–70.

11. 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.

12. Zhang Y. 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.

13. Белокуров М.А. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких с применением иммунологических методов/ Белокуров М.А. [и др.]// материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов. - Москва. - 2014.- С.52-54.

14. Коваленко В.Л., И.В. Еловских. Саркоидоз. Клинико-патолого-анатомические, патогенетические и танатологические аспекты/ В.Л. Коваленко / Известия Челябинского научного центра. - 2001- № 2 .-С. 107-111.

15. Liu Y. Epigenetics in immune-mediated pulmonary diseases / Y. Liu [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 314–330.

16. Бабанов С.А. Проблемы дифференциальной диагностики саркоидоза / С.А. Бабанов // Новости медицины и фармации. Аллергология и пульмонология – 2013. – № 454. – С. 7–11.

17. Двораковская И.В. Биопсия в пульмонологии// Двораковская И.В. и др./Библиотека патологоанатома. - СПб, 2011. - 71 с.

18. Пономарева Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в лёгких / Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров, С.В. Ландфанг, А.А. Рощина // Клинич. медицина. – 2013. – № 7. – С. 61-64.

19. Navani N. 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.

20. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / Г.Е. Труфанов [и др.]. – СПб: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. – 127 с.

21. Демьяненко Н.Г. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза лёгких и некротизирующего саркоидного гранулематоза/Н.Г. Демьяненко, Л.Н. Лепеха // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 1. – С. 53-56.

22. 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.

23. Dhooria S. 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.

24. 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.

25. Кизименко Н.Н. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов легких с использованием специального метода КТ-сканирования / Н.Н. Кизименко [и др.] // Мед. визуализация. – 2013. – № 3. – С. 93–100.

26. 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.

27. Лепеха Л.Н. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования / Л.Н. Лепеха [и др.] //Туберкулёз и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 36–41.

28. Пономарева Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких / Е.Ю. Пономарева [и др.] // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 7. – С. 61– 64.

29. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Арх. патологии. – 2014. – № 1. – С. 3–9. 115

30. V.L. Capelozzi. 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.
31. Цинзерлинг В.А. Проблемы морфологической диагностики туберкулёза / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Архив патологии.* – 2015. – № 3. – С. 3–9. 7.
32. 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
33. Сперанская А.А. Комплексное компьютерно-томографическое и радионуклидное исследование в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Сперанская Александра Анатольевна. – СПб., 2013. – 38 с.
34. Белокуров, М.А. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания / Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. // *Журнал «Медицинская иммунология»* - Том 17, 2015. - С129.
35. 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.
36. M.I. Gabrilovich. Disordered Toll-like receptor 2 responses in the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis // M.I. Gabrilovich [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – Vol. 173, № 3. – P. 512–522.
37. Белокуров М.А. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // *Журнал инфектологии.* – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 98
38. Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices / M.M. Martusewicz-Boros [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 99–106.
39. Disordered Toll-like receptor 2 responses in the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis // M.I. Gabrilovich [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – Vol. 173, № 3. – P. 512–522.
40. Płusa T, Chelstowska S. CD34 + progenitor cells in pulmonary sarcoidosis // *Пол Меркур Лекарски.* -2015. - 38 (227): 250-3.
41. Naumnik ВТ, Naumnik Б, Niklińska ВТ, Ossolińska М, Чижевский Е. Interleukin-33 as a new marker of pulmonary sarcoidosis // *Adv Exp Med Biol.* – 2015. - P.42.
42. Casper J. E. Wahlund, Anders Eklund, Johan Grunewald. Pulmonary Extracellular Vesicles as Mediators of Local and Systemic Inflammation // *Front Cell Dev Biol.* 2017; 5: 39
43. Yingyun Fu et al. Immunology repertoire study of pulmonary sarcoidosis T cells in CD4+, CD8+ PBMC and tissue // *Oncotarget.* – 2017.- 8(52): 89515–89526
44. D.H. Liu. Can circulating interleukin-18 differentiate between sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis / D.H. Liu [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2011. – Vol. 71, № 7. – P. 593–597.

АННОТАЦИЯ

Предлагаемый обзор литературы посвящен саркоидозу легких — гранулематозному воспалительному заболеванию, одной из актуальных проблем современной медицины, проявляющимся поражением различных органов и систем, вариabельным течением и поражением относительно молодых людей во всем мире. Саркоидоз - это системное гранулематозное заболевание легких неизвестного происхождения, поражающее людей любого возраста, в основном молодых людей. Болезнь чрезвычайно гетерогенна с непредсказуемым клиническим течением. Были идентифицированы различные фенотипы: острый синдром можно отличить от подострого и хронического вариантов. Около 20% пациентов хронически прогрессируют и может развиваться фиброз легких. В статье описываются какие вопросы мало изучены по данной патологии.

Ключевые слова: саркоидоз - диагностика саркоидоза - современные аспекты

SUMMARY

The proposed review of the literature is devoted to sarcoidosis of the lungs - granulomatous inflammatory disease, one of the topical problems of modern medicine, manifested by the defeat of various organs and systems, variable flow and lesion of relatively Sarcoidosis is a systemic granulomatous lung disease of unknown origin, affecting people of any age, mostly young people. The disease is extremely heterogeneous with an unpredictable clinical course. Various phenotypes have been identified: acute syndrome can be distinguished from subacute and chronic variants. About 20% of patients progress chronically and fibrosis of the lung can develop. manifestations of this disease are manifold. The article describes what issues have been little studied in this pathology.

Keywords: sarcoidosis - diagnosis of sarcoidosis - modern aspects.