

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN DÖVLƏT TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

**NIGAR MIRZƏ QIZI RZAYEVA**

**İNTRATORAKAL LOKALİZASİYALI SARKOİDOZUN  
DİAQNOSTİKA VƏ PROQNOZUNDA ENDOBRONXİAL  
BİOPSİYALAR VƏ BRONXOALVEOLYAR LAVAJ**

3235.01 – Pulmonologiya

tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq  
üçün təqdim edilən dissertasiyanın

**A V T O R E F E R A T**

BAKİ – 2013

**Elmi iş** Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

**Elmi rəhbər:**

tibb elmləri doktoru

**F.F.AĞAYEV**

**Rəsmi opponentlər:**

tibb elmləri doktoru, professor

**N.A.ABBASOV**

tibb elmləri namizədi

**N.K.HƏSƏNOV**

**Aparıcı təşkilat:** Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun ftiziatriya kafedrası

Müdafiə «\_29» \_\_11\_\_ 2013-cü il tarixində saat \_\_ Azərbaýcan Tibb Universitetinin FD 03012 dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Dissertasiya ilə institutun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Avtoreferat «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013-cü ildə göndərilmişdir.

**FD 03012 dissertasiya şurasının  
elmi katibi, tibb elmləri doktoru,  
professor**

**S.Ş.HƏSƏNOV**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

### Tədqiqatın aktuallığı.

Sarkoidoz naməlum etiologiyalı, sistemli nisbətən xoşxassəli, produktiv iltihabın inkişaf etməsi, daha sonra kazeozsuz, sovrulma tendensiyalı və ya fibrozla nəticələnən, epiteli hüceyrəli qranulemlərin formalaşması ilə səciyyələnən qranulematozdur [М.М. Илькович, А.Н. Кокосов 2005]. Zədələnmənin sistemliyi, dəqiq patoqnomik simptomların və differensial-diaqnostik meyarların olmaması, habelə xəstəliyin təxmin edilən [Визель А.А., 2010, Hostettler K. et al., 2008] polietioloji təbiəti çoxlu sayda diaqnostik səhvlərə yol verilməsinə (6 aydan 2,5 ilə kimi), diaqnozun qoyulmasının böyük vaxt aparmasına səbəb olur. Sarkoidozun sosial əhəmiyyəti onunla müəyyənləşir ki, 80% hallarda əmək qabiliyyətinə malik olan – 20 yaşdan 50 yaşa kimi [Д.Ичинноров 2005] insanlar xəstələnilir. Bəzi müəlliflərin [Joseph P. Lynch 2003] məlumatlarına görə tənəffüs çatışmazlığı və ürəklə, mərkəzi sinir sisteminin prosesə cəlb edilməsi nəticəsində sarkoidozdan ölənlərin sayı ümumi xəstələrin 1-4%-ə çatır. İntratorakal sarkoidoza vaxtında diaqnoz qoyula bilməməsi problemi, bu patologiya zamanı daha informativ müayinə metodlarından tam şəkildə istifadə edilməməsi sarkoidozun yayılma dərəcəsinin real göstəricilərinin olmamasına gətirib çıxarır.

İntratorakal sarkoidozun müasir diaqnostikası rentgenoloji müayinələrin və diaqnozun – bronxoloji metodların əsas yer tutduğu – morfoloji verifikasiyasının nəticələrinə əsaslanır [Cervis L. et al., 2008, Polleti V. et al., 2005]. Fibrobronoskopiya bronxial ağacın selikli qişasının xarakterik endoskopik dəyişikliklərini, habelə traxeya və iri bronxların xaricdən döşqəfəsidaxili limfatik düyünlər tərəfindən kompressiyaya məruz qalmasının əlamətlərini aşkar etməyə imkan verir. Tənəffüs orqanlarının sarkoidozunun diaqnostikasında müxtəlif endobronxial və transbronxial manipulyasiyaların aparılması, eyni zamanda ağciyərlərin parenximasının transbronxial biopsiyası (ATB) və döşqəfəsidaxili limfatik düyünlərin transbronxial biopsiyası (LDTB), habelə bronxların selikli qişasının biopsiyası və bronxoalveolyar lavaj mayesinin alınması (BALM) da az əhəmiyyət kəsb etmir. BALM-ın və biopsiya materialının hüceyrə tərkibinin sitomorfoloji və immunoloji tədqiqi xəstələrin əksəriyyətində ağciyərlərin sarkoidozunun diaqnostikasını təmin edən informativ metodlar kimi çixış edirlər [Визель А. А., 2010].

Beləliklə, endobrinxial biopsiyaların rolunun öyrənilməsi və bronxoalveolyar lavaj mayesinin tədqiqi ağciyərlərin sarkoidozunun diaqnostikasının keyfiyyətini yaxşılaşdırmağa imkan verir.

### **Tədqiqatın məqsədi**

İntratorakal sarkoidozun diaqnostika və proqnozunda endobronxial manipulyasiyaların effektivliyini öyrənmək.

### **Tədqiqatın vəzifələri**

1. İntratorakal sarkoidoz xəstələrində şüa müayinə metodlarının nəticələrini və kliniki göstəricilərin dinamikasının məlumatlarını qarşılaşdırmaq.
2. Xəstəliyin gedişat variantından asılı olaraq intratorakal sarkoidoz xəstələrində bronxial ağacın endoskopik mənzərəsini təhlil etmək.
3. Sitomorfoloji və immunoloji səviyyədə bronxial biopsiya materiallarının müayinəsini mühümlüyünü müəyyən etmək.
4. İntratorakal sarkoidozun proqnozunda təkrar endobronxial və transbronxial biopsiya manipulyasiyalarının əhəmiyyətini müəyyən etmək.

### **Tədqiqatın elmi yeniliyi**

1. Xəstəliyin gedişatının müxtəlif variantları zamanı sarkoidoz xəstələrində endoskopik müayinələrin nəticələri ilk dəfə olaraq qiymətləndirilmişdir.
2. Azərbaycanda ilk dəfə olaraq, bronxial biopsiyaların materialları əsasında sitomorfoloji və immunoloji müayinə metodlarının diaqnostik əhəmiyyəti müəyyən edilib.
3. Ağciyərlərin sarkoidozunun proqnozunda təkrar endobronxial biopsiya manipulyasiyaların əhəmiyyəti ilk dəfə olaraq öyrənilmişdir.

### **Praktik əhəmiyyət**

Endobronxial biopsiyaların və bronxoalveolyar lavaj mayesinin təhlilinin rolunun öyrənilməsi ağciyərlərin sarkoidozunun diaqnostikasının keyfiyyətini yaxşılaşdırmağa imkan verir.

### **Tədqiqatın nəticələrinin praktikaya tətbiq edilməsi.**

Dissertasiya işinin materialları barədə Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyinə elmi-tədqiqat işinin aparılması haqqında illik hesabatlar şəklində məlumat verilmişdir.

### **Müdafiyə çıxarılan əsas müddəalar.**

1. Sitomorfoloji müayinə ilə aparılan kompleks endobronxial və transbronxial bronxoloji müdaxilələr intratorakal sarkoidozun diaqnostikasını keyfiyyətini artırır.

2. Sarkoidoz zamanı diaqnostik olaraq daha əhəmiyyətli BAL və braş-biopsiya – müvafiq olaraq 100% və 90,6%, az əhəmiyyətli ATB və birbaşa biopsiya – 76,5% və 71,4% və daha az əhəmiyyətli olanlar sponq-biopsiya və divararası limfatik düyünlərin TBB-i - 63,9% və 55,6% metodları idi.
3. Aktiv sarkoidoz zamanı BAL-da limfositlərin sayının artması xəstəliyin formasından asılı olmayıb təxminən 31-50% artım göstərir. Alveolyar yuyulmanın endopulmonal sitoqramı intratorakal fəal sarkoidoz üçün obyektiv meyar kimi qiymətləndirir. Sarkoidozun spontan reqressiyası və hormonal terapiyanın təsiri altında prosesin arzuolunan gedişatı zamanı BAL limfositlərinin 1,5-2 il ərzində tam normal hədə kimi azalması baş verir.
4. T-həlpərlərin və sitotoksik T-limfositlərin nisbəti indeksi (CD4+/CD8+) xeyli yüksəlir – 3,0-3,5, bu da sarkoidozun aktivliyinin spesifik, özünə-məxsus meyarı kimi çıxış edir. Təkrar BAL-lar zamanı sarkoidozun arzuolunmaz gedişatı faktorları iki meyarla – limfositlərin yüksək olması (44.1%-əqədər) və yüksək neytrofilyozla (29.2%-ə qədər) təsdiq edilir.

### **İşin aprobeasiyası.**

Dissertasiyanın ilkin müzakirəsi ağciyər xəstəlikləri elmi-tədqiqat institutunun elmi şurasında aparılmışdır. Tədqiqatın nəticələri barədə 2009-cu ilin noyabr ayında Moskvada keçirilən tənəffüs orqanları xəstəlikləri üzrə XIX milli konqresdə, 2011-ci ilin aprel ayında Side şəhərində Türkiyə torakal cəmiyyətinin 14-cü illik konqresində, 2011-ci ildə Bakı şəhərində vərəm və ağciyər xəstəlikləri üzrə V elmi-praktiki konfransda məruzə edilmişdir.

### **Dissertasiyanın həcmi və quruluşu.**

Dissertasiya 148 kompüter səhifəsində yığılmışdır. Tədqiqat işi 5 fəsildən ibarətdir və bura 23 cədvəl, 7 rəsm-rentgenoqrafiya və 3 endofoto daxil edilmişdir. Dissertasiya işi “Giriş”, “Ədəbiyyat icmalı”, “Tədqiqatın material və metodları” fəslindən, müəllifin tədqiqatının nəticələrinə dair 3 fəsildən, “Nəticə”, “Xülasə”, “Praktiki tövsiyələr” və 165 – 41-i MDB-dən, qalanı xaricdən olan müəlliflərin əsərləri – mənbədən ibarət olan “Ədəbiyyat siyahısı”ndan ibarətdir.

## **İŞİN MƏZMUNU**

### **Tədqiqat materialları və metodları.**

Tənəffüs orqanlarının müxtəlif formalı sarkoidozundan əziyyət çəkən 57 xəstənin müayinə nəticələri dissertasiyanın əsasında duran

materiallardandır. Bu pasientlərdən 30-u Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ağciyər xəstəlikləri elmi-tədqiqat institutunun pulmonoloji şöbəsində qalarkən müalicə alıb, 27-i isə 2008-ci ildən 2010-cu ilə kimi institutun bazasında ambulator müşahidə altında olmuşdur. Bütün xəstələrin ftziopulmonologiyada hər kəs tərəfindən qəbul edilmiş şəkildə kompleks kliniki-rentgen-laborator müayinəsi aparılıb. Bu kompleksə mütləq diaqnostik minimum (MDM): anamnezin öyrənilməsi, şikayətlərin təhlili, stetoakustik mənşərə, döş qəfəsinin rentgenoqrafiyası, mikobakterial floranın aşkar edilməsi üçün mikroskopiyası və əkilməsi, qan və sidiyin kliniki təhlilləri, habelə tuberkulin diaqnostikası daxildir. 21 yaşdan 60 yaşa kimi və daha yaşlı xəstələrin arasında qadınların sayı 33 (57,9%), kişilərin sayı isə 24 (42,1%) nəfər təşkil etmişdir. Bu zaman qadınların böyük əksəriyyəti - 25 (75,8%) nəfər - 41 yaşdan 60 yaşa kimi, kişilərin çoxunu isə – 13 (54,2%) nəfər – 31 yaşdan 50 yaşa kimi insanlar olmuşdur. Müşahidə edilən 57 nəfər xəstədən 51 nəfəri (89,4%) ilk dəfə aşkar edilmişdir.

#### **Statistik təhlil.**

Variasiya sırasının orta arifmetik parametri (M), orta kvadratik xətasını ( $\pm\delta$ ), orta arifmetik qiymətin orta xətasını ( $\pm m$ ) müəyyən etmişlər. Parametrlərin fərqlərinin səhihliyini parametrik və qeyri-parametrik metodlardan istifadə edərək müəyyənləşdirdilər. Normal bölgüdə kənara çıxıldığı təqdirdə verilənlərin müqayisə edilməsi üçün qeyri-parametrik Vilkokson-Mann-Uitni meyarından istifadə etmişlər (Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., 2003). Riyazi işlənmə lisenziyalı Microsoft Excel proqram vasitələrindən istifadə etməklə, standart statistik metodlar əsasında yerinə yetirilmişdir [Dode M. və həmmüəlliflər 2001, Petri A. və həmmüəllifləri.2003]. Alınan nəticələr cədvəllərdə ümumiləşmişdir.

#### **Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.**

57 xəstədən döşqəfəsidaxili limfa düyünlərinin izolyasiya olunmuş zədələnməsindən əziyyət çəkən (mediastinal-vəzili forma, MVF) 22 pasient, döşqəfəsidaxili limfa düyünlərinin zədələnməsi ilə eyni zamanda ağciyər toxumasının zədələnməsindən əziyyət çəkən (mediastanal – ağciyər forması, MAF) 24 xəstə, fibroz transformasiyası əlamətləri ilə müşayiət olunan ağciyərlərin parenximasının izolyasiya olunmuş zədələnməsindən əziyyət çəkən (ağciyər-fibroz forması, AFF) 11 xəstə müşahidə edilib. MVF sarkoidozu olan 22 pasientin yarısından çoxunun – 12 (54,5%) – döş qəfəsində ağrılar qeydə alınmışdır. Fiziki yüklənmə və sükunət halında tənəffəslik müvafiq olaraq, 6(27,3%) və 8 (36,4%) nəfərdə qeydə

alınmışdır. Pasientlərdən 10 (45,5%) nəfərində patoloji sekret ifrazatı olmayan öskürək qeydə alınmışdır.

MAF sarkoidozlu xəstələr (24 nəfər) arasında sükunət halında təngnəfəslik, patoloji sekret ifrazatı olmayan öskürək və döş qəfəsində ağrılar kimi xəstəlik simptomlarına eyni tezliklə - 10 (41,7%) nəfər - rast gəlinmişdir. Fiziki yüklənmə zamanı təngnəfəslik - 13 (54,2%) nəfər- və bəlgəm ifrazatı ilə müşayiət olunan öskürək - 14 (58,3%) nəfər - daha tez-tez qeydə alınmışdır. AFF sarkoidoz zamanı daha çox rast gəlinən simptomlar isə, sükunət halında təngnəfəslik, fiziki yüklənmə zamanı təngnəfəslik və quru öskürəkdir (müvafiq olaraq 5 (45,5%), 6 (54,5%) və 7 (63, 6%) nəfər). Xəstəliyin oynaqalarda ağrılar və düyün eriteması kimi simptomlarına sarkoidozun bütün formalarında çox daha az rast gəlinir. Hər üç qrup üzrə bütün sarkoidoz xəstələrinin böyük əksəriyyətində xəstəliyin intoksikasiyası: zəiflik, tez yorulma, tərləmə, ariqlama, bədən temperaturunun artması, baş ağrısı, qan qusma və s. müşahidə edilmişdir.

Biopsiya xarakterli endobronxial və transbronxial mikrocerrahiyyə müdaxilələri ilə birlikdə bronxoloji metod müşahidə etdiyimiz bütün xəstələr üçün əsas metod olmuşdur. 31 pasientdə təkrar bronxospiyalar nəzərə alınmaqla cəmi 138 bronxoskopik müayinə aparılmışdır. Endoskopik manipulyasiyalara daxil idi: birbaşa biopsiya (selikli qişadan yaxma və qopartma), braş-biopsiya, sponq-biopsiya (süngərli biopsiya), bronxoalveolyar lavaj (BAL), ATB, divarası LDTB.

Tənəffüs orqanlarının istər MVF, istərsə də MAF sarkoidozundan əziyyət çəkən xəstələrin yarısından çoxunda –müvafiq olaraq 22 pasientdən 14-ü (63,6%) və 24 pasientdən 15-i (62,5%) – xaricdən kompressiyanın hesabına iri bronxlarının mənfəz dəliyinin daralması, habelə traxeyanın və əsas bronxların divarlarının yüksək elastikliyi (rigidliyi) –müvafiq olaraq 22 pasientdən 12-i (54,5%) və 24 pasientdən 8-i (33,3%) – qeydə alınıb. Tənəffüs orqanlarının sarkoidozunun elə bu formalarında pay bronxlarının məhmızlarının hamarlığına dəfələrlə az –22 pasientdən 7-i (31,8%) və 24 pasientdən 8-i (33,3%) – rast gəlinmişdir. Xəstələrin böyük əksəriyyətində – müvafiq olaraq 22 pasientdən 16-i (72,2%) və 24 pasientdən 18-i (75,0%) – traxeyanın bifurkasiya bucağının genişlənməsi (yastılanması) aşkar edilmişdir. Tənəffüz orqanlarının ağciyər-fibroz formasından əziyyət çəkən 11 xəstə arasında yalnız birində pay bronxlarının məhmızlarının hamarlığı və daha birində xaricdən kompressiyanın hesabına iri bronxlarının mənfəz dəliyinin daralması qeydə alınmışdır. 50 pasientdən 32-də (64,0%), yəni xəstələrin böyük əksəriyyətində tənəffüz orqanlarının sarkoidozu zamanı müşahidə edilən

endoskopik dəyişikliklərin bütün xarakterik növlərinin eyni zaman təzahürü baş vermişdir (selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası– 3 pasientdə – selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi – 2 pasientdə – «işemik ləkələr» - 3 pasientdə – sarkoid «düyünləri» - 3 pasientdə –boğulma sindromu – 21 pasientdə). Xəstələrdən 17 (34,0%) nəfərindən 4 növ endoskopik dəyişiklik eyni zamanda aşkarlanmışdır: selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası – 5pasientdə – selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi – 3pasientdə – «işemik ləkələr» - 4pasientdə – sarkoid «düyünləri» - 5pasientdə.

Traxeobronxial ağacın 2 (selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası– 5 pasientdə – selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi – 6 pasientdə –) və 3 (selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası– 4 pasientdə – selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi – 3 pasientdə – «işemik ləkələr» - 4 pasientdə –) növ sarkoid dəyişiklikləri eyni sayda – hərəsi üzrə 11 (22,0%) –xəstədə qeydə alınmışdır. 57 pasientdən 50-də (87,7%) isə selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası və selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi müşahidə edilib (cədvəl 1).

Tənəffüs orqanları sarkoidozlu 57 xəstənin müayinəsi zamanı terapiyanın effektivliyinin dəqiqləşdirilməsi məqsədilə müalicə mərhələlərində aparılan təkrar biopsiyalar da nəzərə alınmaqla, cəmi 232 biopsiya manipulyasiyası aparılmışdır. Bronxların BAL-ı isə 74 dəfə edilib. Biopsiyaların böyük əksəriyyəti aşağıdakılar idi: sponq-biopsiya, birbaşa biopsiya və braş-biopsiya – müvafiq olaraq, 36, 43 və 53 dəfə. Biopsiyanın digər növləri qat-qat az aparılmışdır: divararası LDTB və ATB – müvafiq olaraq 9 və 17 dəfə. Qeyd etmək lazımdır ki, biopsiya metodunun seçilməsi yalnız xəstəliyin formasından deyil, həm də tənəffüs orqanlarının sarkoidozu üçün səciyyəvi olan, aşkarlanmış endobronxial dəyişikliklərdə asılı idi.

Müayinənin effektivliyinin artırılması məqsədi ilə tərəfimizdən bir bronxofibroskopiya zamanı eyni vaxtda müxtəlif biopsiya müdaxilələri kompleksindən istifadə edilmişdir. Bu müdaxilələr müayinənin çətinlik və təhlükəsizlik dərəcəsiindən asılı olaraq növbələşdirilmişdir. Məsələn, əvvəlcə BAL, sonra birbaşa biopsiya, sponq və braş-biopsiya yerinə yetirilmişdir. Daha sonra divararası LDTB və son olaraq ATB edilmişdir. Nəzərə çatdırmaq gərəkdir ki, bir xəstədə eyni zamanda birneçə növ endobronxial və transbronxial mikrocərrahi biopsiya yerinə yetirərkən, biz endoskopik müayinə zamanı və ya ondan sonra ciddi mürəkkəbləşmələr qeydə almadıq.

Cədvəl 1.

Sarkoidoz zamanı endoskopik boğulma sindromunun və iri bronxların selikli qişasının dəyişikliklərinin xarakteristikası.

Endoskopik mənzərə	Tənəffüs orqanlarının sarkoidoz formaları							
	Mediastinal – vəzili (22 xəstə)		Mediastinal – ağciyər (24 xəstə)		Ağciyər-fibroz (11 xəstə)		Cəmi	
	abc	%	Abc	%	abc	%	abc	%
Traxeyanın bifurkasiya bucağının genişlənməsi	16	72,2	18	75,0	-	-	34	68
Divarların rigidliyi	12	54,5	14	58,3	-	-	26	52
Pay bronxlarının məhmızlarının hamarlanması	7	31,8	8	33,3	1	9,1	16	32
İ İri bronxlarının mənfəz dəliyinin daralması	14	63,6	15	62,5	1	9,1	30	60
Sarkoid ektaziyası	9	52,9	4	23,5	4	23,5	17	34
Sarkoid «düyünləri»	3	37,5	3	37,5	2	25,0	8	16
Qaparcıqvarı səpmələr	4	28,6	6	42,9	4	28,6	14	28
«İşemik ləkələr»	4	36,4	4	36,4	3	27,2	11	22

Bütün biopsiya metodlarında alınan diaqnostik material kifayət qədər reprezentativ olmuşdur ki, bu da endobronxial və transbronxial biopsiyaların istifadə edildən üsullarının hər birinin effektivliyində öz əksini tapır. Belə ki, daha effektiv biopsiya metodları braş-biopsiya və ATB olmuşdur (müvafiq olaraq, 90,6% və 76,5%). Birbaşa və sponq biopsiya, habelə divararası LDTB daha az effektiv metodlardan idi (müvafiq olaraq, 71,4%, 63,9% və 55,6%). Bronxoalveolyar məkandan kifayət qədər biopsiya materialının alınması ilə yanaşı metodun sakitliyi və təhlükəsizliyi BAL metoduna – bütün hallarda yüksək informativ metod olmağa – onun sitoloji və immunoloji öyrənilməsi zamanı (cədvəl 2) – imkan verdi.

Cədvəl 2.

Tənəffüs orqanlarının sarkoidozundan əziyyət çəkən xəstələrdə endo- və transbronxial biopsiyametodlarının effektivliyi.

Biopsiya metodu	Cəmi edilib	Diaqnostik material	Metodun effektivliyinin %-o
Birbaşa biopsiya	49	36	71,4
Braş biopsiya	53	48	90,6
Sponq biopsiya	36	23	63,9
Divararası l/d transbronxial biopsiyası	9	5	55,6
Ağciyərdaxili transbronxial biopsiya	17	13	76,5
BAL	74	74	100,0

Sarkoidozun bütün formalarında BAL-da alveolyar makrofaqların sayının xeyli azalması və limfositlərin miqdarının gerçəkdən artması qeyd alınmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, bu tendensiya AFF sarkoidoz xəstələrində daha açıq-aşkar diqqətə çarpır: alveolyar makrofaqların miqdarı  $56\pm 7\%$ -ə kimi (norma  $93\pm 5\%$ ) azaldı, limfositlər isə  $34\pm 1\%$ -ə kimi (norma  $7\pm 1\%$ ) artdı. Xəstəliyin MVF və MAF variantlarında makrofaq və limfositlərin göstəricilər müvafiq olaraq  $70\pm 2\%$ ,  $26\pm 3\%$ ;  $67\pm 3\%$ ,  $29\pm 1\%$  təşkil etdi.

Tədqiqat işində 57 pasientin hər birinin BAL və qanında T-limfositlərin subpopulyasiyalarının dəyişməsinin təhlili aparılmışdır. Hüceyrələrin fenotiplərə bölünməsi monoklonal antitel seriyasının (CD) köməyiylə həyata keçirilmişdir: T-limfositlər üçün – CD3, requlyator populyasiyalar: T-limfositlər-helperlər – CD4 və T-limfositlər-supressorlar üçün – CD8.  $CD4^+$  (T-helperlər) və  $CD8^+$ in (sitotoksik T-limfositlər) kəmiyyət təyinatının əsasında rozetka yaratma metodu durur. Bu metod T-limfositlərin verilmiş populyasiyalarının səthində IgM və IgG-in konstant hissəsinə reseptorların olmasına, yəni rozetkoyaradıcı limfositlərin –  $CD4^+$  (Tx) və  $CD8^+$  (sitotoksik limfositlərin, Tc) – nisbətinin (indeksinin) müəyyənləşdirilməsinə əsaslanır. Nəticədə müəyyən edilib ki, periferiya qanında T-limfositlərin (CD3 hüceyrələrin) azalması aktiv sarkoidoz üçün səciyyəvidir. CD8-pozitiv hüceyrələrin daha zəif ifadə edilmiş, lakin gerçək surətdə azaldığı halda (supressor-sitotoksik subpopulyasiya) requlyator

subpopulyasiyaları arasında helper funksiyası yerinə yetirən CD4-pozitiv hüceyrələrin azalması qeydə alınıb. T-helperlərin azalmasının üstünlük təşkil etməsi  $CD4^+/CD8^+$  (Tx / Tc) – 1,1 – indeksinin azalmasında əksini tapır.

BAL mayesində T-limfositlərin populyasiya və subpopulyasiyaların müəyyən edilməsi üçün analoji təhlillər bir qədər fərqli nəticələr göstərdi. Belə ki, aktiv sarkoidoz zamanı periferik qanla müqayisədə BAL-da T-limfositlərin və T-helperlərin subpopulyasiyaların səviyyəsinin daha yüksək, sitotoksik T-limfositlərin miqdarının isə daha az olduğu aşkarlandı.  $CD4^+/CD8^+$  (Tx / Tc) indeksi də 4,15-ə kimi yüksəlmişdir (cədvəl. 3).

Cədvəl 3.

Tənəffüs orqanlarının sarkoidozu olan xəstələrdə periferik qan və BAL-ında  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  (%-lə) və onların nisbəti (M±m).

Təhlil edilən material	CD 3 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> , %	CD8 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
Qan (n=12)	61,5±1,9	40,2±2,1	33,1±1,4	1,2±0,06
Qan	39,6± 2,4*	28,3±2,2*	27,0± 2,4*	1,1
BAL	64,5± 3,9 <sup>^</sup>	58,6±3,4* <sup>^</sup>	15,8± 2,2* <sup>^</sup>	4,15±0,5* <sup>^</sup>

fərqlərin statistik səhəhliyi(p<0.05); \*normaya dair, ^ müalicəyə qədərki məlumatlar, # müalicə başlayandan 6 ay və 1,5 il sonrakı məlumatlar arasında.

Tənəffüs orqanlarının sarkoidozu olan 57 pasientin endobronxial, transbronxial və maye biopsiyaların sitomorfoloji və immunoloji təhlillərinin də nəzərə alınması ilə aparılan dinamik müşahidəsi üzrə toplanan materialının təhlilili xəstəlik gedişatının 5 əsas variantını daha dolğun şəkildə xarakterizə etməyə imkan verdi.

- I variant – spontan regressiya – 3 pasient
- II variant– arzuolunangedişat – 43 pasient
- III variant – residivedən gedişat – 6 pasient
- IV variant – proqres edicigedişat – 4 pasient
- V variant- atipikgedişat – 1 pasient

İstər endobronxial və transbronxial, istərsə də və xüsusilə maye biopsiya manipulyasiyalarının böyük əksəriyyəti– 158-dən98-i (62,0%)–

arzuolunan gedişatlı sarkoidoz xəstələri ilə aparılmışdır. Arzuolunan gedişatlı sarkoidoz xəstələri üzərində aparılan 98 biopsiya manipulyasiyasından yarısını (47) müalicə başladıqdan sonra iki dəfə aparılan maye (BAL) biopsiyalar təşkil edirdi. Aparılan manipulyasiyaların ümumi sayında gedişatın bütün növləri zamanı aparılan təkrar birbaşa biopsiyaların sayı 25, braş-biopsiyalar – 31, sponq-biopsiyalar – 23, ATB – 3, divararası LDTB- 2, BALm - 74 olmuşdur.

Tədqiqatda 43 arzuolunan gedişatlı sarkoidoz xəstəsindən 31-də dinamikada endopulmonal sitoqramın təhlili aparılmışdır: ilkin təhlil, hormon terapiyası başladıqdan 6 ay və 1,5 il sonra. Xəstələrin yarısından çoxunun – 31-dən 16-də – ilkin müayinəsi zamanı BAL-da limfositlərin miqdarı 31%-dən 50%-ə kimi idi ki, bu da yüksək intensivliyə malik alveolitdən xəbər verirdi. İstər MVF, istərsə də MAF sarkoidoz xəstələri arasında eyni sayda pasientdə - hərəsi 6 nəfər olmaqla – lavaj mayesində limfositlər 11-20% və 21-30% (orta intensivliyə malik alveolit) rəqəmləri arasında tərəddüd edirdi. Eyni zamanda 3 pasientdə BAL-da limfositlərin sayı 10%-i keçmirdi. Bu xəstələrdə lavaj mayesində limfositlərin miqdarının xeyli artaraq 30%-i keçməsi yalnız təkrar müayinə və təhlil zamanı aşkar edildi, yəni sarkoid prosesinin fəallığının kliniki və rentgenoloji əlamətləri tərəfimizdən endopulmonal sitoqramdakı dəyişikliklərdən bir qədər əvvəl aşkarlanmış oldu. Tənəffüs orqanlarının arzuolunan gedişatlı sarkoidozu xəstələrində lavaj mayesinin sitoloji təhlili zamanı hormonterapiyasının təsiri ilə limfositlərin səviyyəsinin azalması qeydə alındı. Belə ki, müsbət kliniki-rentgenoloji dinamikalı 22 pasientdə sitomorfoloji cəhətdən təzə epiteli hüceyrəli qranulemalarla yanaşı, çapıqlaşan və fibrozlaşan qranulemlər müəyyən edilirdisə, bu xəstə qrupundakı pasientlərin lavaj mayesində limfositlərin faiz miqdarının azalması eyni cür getmirdi. 6 pasientdə limfositlərin sayı 46,1 –dən 34,5±3,1-ə kimi, 5-də – 38,3-dən 30,1±2,2-ə kimi, 4-də –29,5-dən 21,1±1,1-ə kimi, daha 4 –də 20,2-dən 15,3±1,2-ə kimi azaldı. Bundan əlavə, 8 pasientdə limfositlərin 29%-dən 25%-ə kimi bir qədər azaldı. Eyni zamanda onlardan 5-də sarkoid prosesin kliniki-rentgenoloji dinamikası yox idi.

Hormonterapiyanın 6 ayından sonra xəstələrin müayinəsində tənəffüs orqanlarının sarkoidozunun müxtəlif formaları zamanı qanda immunoloji pozğunluqlar T-limfosit populyasiyalarının (T-helperlər, sitotoksik T-limfositlər) faiz miqdarının azalması ilə təzahür edir. Bu zaman onların nisbəti orta hesabla  $1,02 \pm 0,01$  təşkil edir ki, bu da norma standartlarına yaxındır. BAL mayesində bu hüceyrələrin disbalansı T-helperlərin

miqdarının xeyli artması, sitotoksik T-limfositlərin isə azalması ilə ifadə edilib ki, bu da CD4+/CD8+ (Tx/Tc) indeksində əksini tapır və onun orta hesabla  $4,1 \pm 0,03$ -kimi artmasının əsasını təşkil edir, yəni ilkin əsas göstəricilər saxlanır. Yuxarıda deyilənlərdən belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, tənəffüs orqanlarının sarkoidozunun müsbət kliniki-rentgenoloji dinamikası zamanı hormon terapiyasının 6 ayından sonra lavaj mayesində T-limfositlərin subpopulyasiyalarının faiz tərkibinin yalnız nisbi normallaşması baş verir ki, bu da son dərəcə vacibdir. Tənəffüs orqanlarının sarkoidozunun müxtəlif formaları zamanı periferik qan və BAL-da T-limfositlərin subpopulyasiyaların kəmiyyət tərkibinin müəyyənləşdirilməsi ilə bağlı immunoloji təhlilin nəticələrinin müqayisəli qiymətləndirilməsi immunoloji pozğunluqların təzahürləri və sarkoidozun forması arasında asılılıq aşkarlamadı.

Qeyd etmək lazımdır ki, arzuolunan gedişatlı tənəffüs orqanlarının sarkoidozu olan 31 pasientə hormon terapiyanın 6 ayı və 1,5 ili keçdikdən sonra təkrar endobronxial və maye biopsiyalar keçirildi, materiallar sitomorfoloji və immunoloji cəhətdən təhlil edildi. Tərəfimizdən cəmi 98 biopsiya aparılıb: bronxlardan hissəcik qopardılması və bronxların selikli qişasından yaxma götürülməklə birbaşa biopsiyaların sayı 16, sponq-biopsiyaların sayı 16, braş-biopsiyaların sayı 19, BAL isə 47 olmuşdur.

Endobronxial biopsiyaların materiallarının sitomorfoloji təhlilləri göstərdi ki, 31 xəstədən 20-də bərk epitel hüceyrəli qabarcıqları olan formalaşmış çapıq-sarkoid qranulemləri qeydə alınıb. 6 pasientdə yeni epitel hüceyrəli qranulemlərlə yanaşı fibrozlaşma sahələri də aşkarlandı. Daha bir xəstədə müxtəlif ölçülü yeni epitel hüceyrə qranulemləri qeydə alınmağa davam edirdi.

Hormonoterapiyanın başlamasından 1,5 il sonra xəstələrin müayinəsi zamanı tənəffüs orqanının sarkoidozunun bütün formalarında lavaj mayesində limfositlərin azalması tendensiyası qeydə alınır. Ancaq endopulmonal sitogramda limfositlərin faiz miqdarının normallaşması ( $9,4 \pm 1,1$  %-ə kimi), yalnız MVF sarkoidozlu 11 pasientdə qeydə alınıb. MAF və AFF sarkoidoz xəstələrində BAL-da limfositlərin faiz miqdarı – müvafiq olaraq  $14,2 \pm 2,2$  və  $20,3 \pm 1,4$  – patoloji prosesin aktivliyinin saxlanmasından xəbər verən rəqəmlər arasında tərəddüd edirdi. Lavaj mayesində limfositlərin subpopulyasiyalarının və onların nisbətinin immunoloji təhlili göstərdi ki, 1,5 il ərzində müşahidə etdiyimiz bütün formalarda sarkoidoz müalicəsinin ifadə olunmuş müsbət kliniki-rentgenoloji dinamikasına baxmayaraq, əsas göstəricilərin yalnız azalması və CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (Tx/Tc) indeksinin təxminən 2 dəfə azalması qeydə alınır ki, bununla yanaşı xəstəliyin istər MVF və MAF, istərsə də AFF

variantlarında (müvafiq olaraq,  $2,3\pm 1,1$ ;  $2,4\pm 1,3$  və  $2,5\pm 1,1$ ) bu göstəricinin nisbi normallaşması saxlanılır. Bu xəstə qrupunun 1,5 il ərzində kliniki-rentgenoloji dəyişikliklərinin müsbət dinamikasını da nəzərə almaqla onların maye biopsiya materiallarının təkrar təhlillərinin nəticələrini təhlil etməyə davam edərək heç bir dəyişikliyə yol vermədən hormon terapiyasını davam etdirmək qərarını qəbul etdik. Qeyd edək ki, kortikosteroid terapiyasının tamamilə dayandırılması yalnız endobronxial və transbronxial biopsiya materiallarının sitomorfoloji təhlil göstəricilərinin normallaşmasından sonra deyil, həm də (bu çox vacibdir) endopulmonal sitoqramın göstəricilərinin sabitləşməsi və lavaj mayesində T-limfositlərin subpopulyasiyalarının tarazlığının bərpa edilməsindən baş verdi. Yadda saxlayaq ki, tənəffüs orqanlarının sarkoidozu zamanı kortikosteroid terapiya qeyri-spesifik olub xəstəliyi müalicə etmir və sağalmadan yalnız ağciyər-bronx proseslərinin uzun və davamlı remissiyasından sonra bəhs etmək olar. Bununla əlaqədar olaraq, alınan nəticələr yaxşı olduqda belə hormonal terapiyadan sonra ağ ciyər prosesinin gedişatına nəzarətin zəruri olduğununəzərə çatdırmağı vacib hesab edirik. Fikrimizcə, tənəffüs orqanlarının arzuolunan gedişatlı sarkoidozu olan xəstələr uzun müddət ambulator şəraitdə müşahidə edilməlidirlər.

### Nəticələr

1. Sarkoidozun bütün formalarında bronxların zədələnməsinin xarakterik endoskopik əlamətləri aşağıdakılardır: kompressiya hesabına bronxlarının mənfəz dəliyinin daralması (63,6% hallarda mediastinal formada, 62,5% hallarda mediastinal-ağciyər formada), 34,0% hallarda selikli qişanın damarlarının sarkoid ektaziyası, 16,0% hallarda sarkoid «düyünləri», 28,0% hallarda, selikli qişanın proliferativ qabarcıqlarla səpməsi və 22,0% hallarda selikli qişanın «işemik ləkələr»i.
2. Sarkoidoz zamanı endo- və transbronxial biopsiya müdaxilələrinin diaqnostik effektivliyi kifayət qədər yüksəkdir. Belə ki, ən yüksək effektivliyə malik metodlar bronxoalveolyar lavaj və braş-biopsiya (müvafiq olaraq 100 və 90,6%), daha az effektivliyə malik olanlar transbronxial və birbaşa biopsiya (müvafiq olaraq 76,5 və 71,4%), ən az effektivliyə malik olanlar sponq-biopsiya və divararası limfatik düyünlərin transbronxial biopsiyası ( 63,9% və 55,6%) metodları idi.
3. İnteratorakal lokalizasiyalı sarkoidoz zamanı əsas diaqnostik sitomorfoloji meyar preparatlarda çox zaman fibrozlaşma mərhələsində

- olan limfoid valsız epitel hüceyrəli qabarcıqların olması, kazeoz detrit olmadan yad cisimciklər şəklində nəhəng hüceyrələrin aşkarlanmasıdır.
4. Aktiv sarkoidoz zamanı BAL limfositlərinin səviyyəsi onun formasından asılı deyil və limfositlərin miqdarının orta hesabla 31%-dən 50% artmasında özünü büruzə verir. Alveolyar yuyulmanın endopulmonal sitoqramı intratorakal fəal sarkoidoz üçün obyektiv meyar kimi qiymətləndirir.
  5. Hormonal preparatlara rezistentlik (davamlılıq) aşkar edildiyi zaman aparılan terapiyadan arzu edilən effektin alınmaması BAL mayesinin təkrar müayinəsi zamanı limfositlərin səviyyəsinin yüksək olması (44,1% -ə qədər) və yüksək neytrofilezlə (29,2%-ə qədər) ilə təsdiq edilir. Bu məlumatlar intratorakal sarkoidozun dinamikasının mənfi xarakterizə edilməsində ən vacib amillərdir.
  6. İntorakal sarkoidoz zamanı diaqnostika baxımından informativ metodlardan biri CD4+/CD8+ limfositlərinin subpopulyasiyalarının səviyyəsinin müəyyən edilməsi üçün bronxoalveolyar lavaj mayesinin immunoloji təhlilinin aparılmasıdır. Aktiv sarkoidoz dövründə CD4+ limfositlərinin üstünlük təşkil etdiyi limfositlər alveolit aşkar edilir. Bu zaman CD4+/CD8+ limfositlərinin nisbətində subpopulyasiya indeksi xeyli yüksəlir – 3,0-3,5 – və sarkoidozun aktivliyinin spesifik, özünəməxsus meyarı kimi qiymətləndirilə bilər.

### **Praktik tövsiyələr**

1. Tənəffüs orqanlarının intratorakal sarkoidozunun diaqnostikasının yaxşılaşdırılması məqsədilə kliniki və rentgen-laborator müayinələrlə yanaşı, bronxlarda, ağciyər və divararası limfatik düyünlərdə gedən proseslərin sitomorfoloji verifikasiyasına yönəlmiş biopsiya xarakterli bronxoloji müdaxilələr kompleksindən istifadə etmək zəruridir.
2. Endobronxial və transbronxial biopsiyaların materiallarının sitomorfoloji müayinələrinin nəticələri, habelə bronxial ağacın endoskopik mənzərəsinin təhlili intratorakal sarkoidozunun diaqnostik axtarışlarında xüsusilə informativdir.
3. Patoloji prosesin vəziyyətinin öyrənilməsi və müalicə proqramının seçimi üçün bronxoalveolyar mayenin hüceyrə tərkibinin və immunoloji müayinələrin nəticələrinin tədqiq və təhlil edilməsi vacibdir.
4. BAL mayesinin təkrar təhlilləri intratorakal sarkoidozun dinamikasında nəzarətdə diaqnostik cəhətdən önəmli metoddur: onun sitologiyası alveolitə müxtəlif inkişaf fazalarındakı vəziyyətini əks etdirməklə

bərabər, aparılan terapiyanın effektivliyi haqqında fikir yürütməyə imkan verir.

### **Dissertasiya mövzusu üzrə çap edilmiş məqalə və tezislərin siyahısı**

1. Цитологический состав бронхоальвеолярного лаважа при саркоидозе лёгких в зависимости от стадии патологического процесса. / Агаев Ф.Ф., Мустафаев И.А., Гусейнова А.Д., Алиева А.П.// XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса 10-13 ноября 2009г., г. Москва. Под редакцией академика Российской академии медицинских наук А.Г.Чучалина.
2. Саркоидоз органов грудной клетки (обзор литературы). / Агаев Ф.Ф., Мустафаев И.А.// «Sağlamlıq», №5,2010,стр.12-16.
3. Значение клинических и рентгено-томографических исследований в диагностике саркоидоза органов дыхания. /Агаев Ф.Ф., Мустафаев И.А.// «Биомедицина», №4, 2010,стр.28-31.
4. Cytological composition of bronchoalveolar lavage in intrathoracic sarcoidosis. /Mustafayev İ., Agayev F.// 14 Yıllık Kongresi, 13-17 nisan 2011.
5. Результаты катанестического исследования больных саркоидозом. V Международная научно-практическая конференция по туберкулёзу и лёгочным заболеваниям. /Мустафаев И.А., Гусейнова А.Д., Агаев Ф.Ф.// Баку, 2011.
6. Диагностическая значимость различных эндобронхиальных биопсийных вмешательств с патоморфологической верификацией их при саркоидозе интраторакальной локализации. /Алхазова А.В., Агаев Ф.Ф.// «Метаболизм», №3, 2011, стр.14-19.
7. Оценка эндоскопических изменений у больных саркоидозом органов дыхания. /Агаев Ф.Ф., Мустафаев И.А.// «Georgian medical news», Грузия, №10 (199), 2011, стр.52-57.
8. Эффективность повторных эндобронхиальных и чрезбронхиальных биопсий при различных вариантах течения саркоидоза. «Метаболизм», №4, 2011, стр. 14-21.
9. Информативность эндобронхиальных манипуляций при благоприятном течении саркоидоза органов грудной клетки. «Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук», №11(46) ноябрь 2012, Москва.

**Нигяр Мирза кызы Рзаева**

**ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ БИОПСИИ И  
БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛАВАЖ В ДИАГНОСТИКЕ  
И ПРОГНОЗЕ САРКОИДОЗА ИНТРАТОРАКАЛЬНОЙ  
ЛОКАЛИЗАЦИИ**

**РЕЗЮМЕ**

Работа посвящена изучению эффективности комплекса бронхологических методов исследования интраторакального саркоидоза с использованием различных видов эндобронхиальных биопсий. В диссертационном исследовании проведён анализ данных 57 пациентов с различными формами саркоидоза органов дыхания. Проведено подробное обследование больных: зафиксированы анамнестические данные, стетоакустическая картина, обращено внимание на результаты лучевой диагностики. Большой раздел посвящён изучению эндоскопической картины трахеобронхиального дерева, цитоморфологическому исследованию биоптатов, изучена эндопульмональная цитограммы, иммунологические показатели жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Установлена важность исследования этих показателей в динамике: до и после лечения, а также в прогнозе заболевания. Особо информативными оказались иммунологические исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с прогрессирующим и неблагоприятным течением заболевания. Благодаря указанной методике был выявлен лимфоцитарный альвеолит с преобладанием  $CD4^+$  лимфоцитов и повышением субпопуляционного индекса лимфоцитов  $CD4^+/CD8^+$  (3,0-3,5). Увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости у данной группы больных указывало на неблагоприятный прогноз заболевания.

**Nigar Mirza kızı Rzayeva**

**ENDOBONCHIAL BIOPSIES AND THE  
BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN DIAGNOSTICS  
AND THE FORECAST OF INTRATHORACIC  
SARCOIDOSIS**

**SUMMARY**

Work is devoted to studying of efficiency of a complex of bronkhological methods of research intrathoracic sarcoidosis with use of different types of endobronchial biopsies. In dissertation research the analysis of these 57 patients with various forms sarcoidosis of respiratory organs is carried out. Detailed examination of patients is conducted: anamnesis, auscultation picture are recorded, the attention to results of radiology exam. The big section is devoted to studying of an endoscopic picture of a trachea, bronchial tubes, cytomorphological research of biopsy preparation, is studied endopulmonic cytogramm, immunological indicators of liquid of a bronchoalveolar lavage. Importance of research of these indicators in dynamics is established: before and after treatment, and also in the disease forecast. Especially informative there were immunological researches of liquid of a bronchoalveolar lavage at patients with progressing and adverse courses of a disease.

This method revealed lymphocytic alveolus inflammation with prevalence of CD4<sup>+</sup> of lymphocytes and increase of a subpopulation index of lymphocytes of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (3,0-3,5). The increase in quantity of neutrophils in bronchoalveolar liquid at this group of patients indicated the adverse forecast of a disease.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**Нигяр Мирза кызы Рзаева**

**ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ БИОПСИИ  
И БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛАВАЖ  
В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ САРКОИДОЗА  
ИНТРАТОРАКАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3235.01 – Пульмонология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора философии по медицине

БАКУ – 2013