

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.338>
<https://orcid.org/0000-0001-7531-8601>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Regina Aleksonienė

Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2012–2021 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikoje.

Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba (doktorantūra buvo finansuojama ES struktūrinių fondų lėšomis).

Mokslinis vadovas – prof. dr. Edvardas Danila (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.338>

<https://orcid.org/0000-0001-7531-8601>

VILNIUS UNIVERSITY

Regina Aleksonienė

Peculiarities of the Course of Sarcoidosis and Factors Determining Its Development

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

The dissertation was prepared between 2012 and 2021 at Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Chest Diseases, Immunology and Allergology.

Academic supervisor – Prof. Dr. Edvardas Danila (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001).

SANTRUMPOS

Santrumpa	Paiškinimas
AKF	angiotenziną konvertuojantis fermentas
AUC	plotas po kreive (angl. <i>area under the curve</i>)
BAL	bronchoalveolinis lavažas
b. d.	būtinio dydžio
BPKB	bronchoskopinė plaučių kriobiopsija
BPŽB	bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija
CCL	chemokino ligandas (angl. <i>chemokine ligand</i>)
CD	leukocitų diferenciacijos antigenas (angl. <i>cluster of differentiation</i>)
CO	anglies monoksidas
DLCO	plaučių difuzinė geba (CO pernašos veiksnys) (angl. <i>lung diffusing capacity</i>)
EBUS	endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. <i>endobronchial ultrasound</i>)
ELMOD	koduojančio nuo interferono priklausomą atsaką virusams reguliuojantis baltymas (angl. <i>engulfment and cell motility</i>)
FBS	fibrobronchoskopija
FEV1	forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. <i>forced expiratory volume in 1 sec</i>)
FEV1/FVC	Genslerio (<i>Gaensler</i>) indeksas
FITC	fluoresceinoizotiocianatas (angl. <i>fluorescein isothiocyanate</i>)
FVC	forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. <i>forced vital capacity</i>)
GER	gastroezofaginis refluksas
HA	hialuronanas
HE	hematoksilinas ir eozinas
HLA	žmogaus leukocitų antigenas (angl. <i>human leukocyte antigen</i>)
IL	interleukinas
INF	interferonas
IPF	idiopatinė plaučių fibrozė
ITGAE	integrinas α E
KT	kompiuterinė tomografija
LOPL	lėtinė obstrukcinė plaučių liga
LS	Lefgreno (<i>Löfgren</i>) sindromas

MCP	monocitų chemotaksio baltymas (angl. <i>monocyte chemotactic protein</i>)
mRNA	matricinė ribonukleorūgštis (angl. <i>matrix ribonucleic acid</i>)
MUC	mucinas
NK	natūralieji kileriai (žudikai) (angl. <i>natural killers</i>)
PBS	fosfatinio buferio druska (angl. <i>phosphate buffered saline</i>)
PE	fikoeritinas (angl. <i>phycoerythrin</i>)
PECAM	trombocitų endotelio adhezijos molekulė (angl. <i>platelet endothelial cell adhesion molecule</i>)
PerCP	peridino chlorofilo baltymų kompleksas (angl. <i>peridinin chlorophyll protein complex</i>)
PFT	plaučių funkcijų tyrimas
ROC	sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė – grafikas, rodantis klasifikatoriaus jautrumo ir specifiškumo ryšį (angl. <i>Receiver operating characteristic</i>)
RV	liekamasis tūris (angl. <i>residual volume</i>)
SPSS	SPSS programa (angl. <i>statistical package for the social sciences</i>)
Tc	T citotoksiniai limfocitai
TGF	transformuojantis augimo faktorius (angl. <i>transforming growth factor</i>)
Th	T helperiai
TLC	bendroji plaučių talpa (angl. <i>total lung capacity</i>)
TNF	navikų nekrozės faktorius (angl. <i>tumour necrosis factor</i>)
Tregs	T reguliacinės ląstelės
VC	gyvybinė plaučių talpa (angl. <i>vital capacity</i>)
VUL	Vilniaus universiteto ligoninė

TURINYS

1. ĮVADAS.....	9
1.1 Problemos aktualumas	9
1.2 Tyrimo tikslas.....	11
1.3 Tyrimo uždaviniai	11
1.4 Tyrimo naujumas	11
1.5 Ginamieji teiginiai.....	12
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1 Sarkoidozės epidemiologija	13
2.2 Sarkoidozės etiologija	13
2.3 Sarkoidozės patogenezės fazės.....	14
2.4 Sergančiųjų sarkoidoze kvėpavimo organų imuninis atsakas	15
2.5 Plaučių fibrozės susidarymo mechanizmas.....	18
2.6 Plaučių fibrozės žymenys.....	21
2.7 Krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo ir kompiuterinės tomografijos svarba plaučių sarkoidoze sergančio ligonio būklei ir ligos prognozei vertinti	24
2.8 Plaučių funkcijų tyrimų reikšmė sergantiesiems plaučių sarkoidoze	30
2.9 Bronchoskopinių tyrimų reikšmė sergantiesiems plaučių sarkoidoze	32
2.9.1 Bronchoalveolinis lavažas	32
2.9.2 Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija.....	34
2.9.3 Plaučių biopsijos audinio histologinis tyrimas	35
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI.....	36
3.1 Tiriamieji asmenys	36
3.2 Tyrimo eiga	37
3.3 Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija	39
3.4 Plaučių funkcijų tyrimai	41
3.5 Kraujo limfocitų populiacijų tyrimas	44
3.6 Bronchoalveolinis lavažas.....	45
3.7 Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija	47
3.8 Statistiniai duomenų vertinimo metodai	50
4. REZULTATAI.....	51
4.1 Sveikų asmenų ir sergančių sarkoidoze (skirtingos rentgeninės stadijos) kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas	51
4.2 Sveikų ir ligonių, sergančių sarkoidoze be Lefgreno sindromo, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas.....	62

4.3 Sveikų ir ligonių, sergančių sarkoidoze su Lefgreno sindromu, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas.....	64
4.4 Ligonų, sergančių sarkoidoze be Lefgreno sindromo ir su Lefgreno sindromu, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas.....	66
4.5 Plaučių biopsijos audinio limfocitų pogrupiai.....	66
4.6 Kraujo BAL ir plaučių biopsijos audinio limfocitų koreliacijos	67
4.7 Krūtinės ląstos KT, BAL ir PFT sąsajos	83
4.8 Sarkoidozės eigos prognozavimo modeliai.....	86
REZULTATŲ APTARIMAS	90
IŠVADOS.....	97
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	99
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	100
PRIEDAI	117
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	121
TRUMPAI APIE DISERTANTĘ	123

1. ĮVADAS

1.1 Problemos aktualumas

Sarkoidozė yra nežinomos kilmės granulominė liga, pažeidžianti tarpuplaučio limfmazgius, plaučius ir daugelį kitų organų [1]. Plaučių sarkoidozė yra antra pagal dažnį (po astmos) jaunų suaugusių žmonių (jaunesnių kaip 40 metų) lėtinė plaučių liga [1–3]. Tai dažniausiai pasitaikanti nežinomos etiologijos intersticinė plaučių liga Europoje [4]. Daugiau kaip 90 % sergančiųjų sarkoidoze pažeidžiami plaučiai [1, 5, 6]. Įvairių tyrėjų mokslinių tyrimų rezultatai skiriasi, nes skirtingų rasių ir tautybių žmonėms sarkoidozė reiškiasi savitai [7–10].

Manoma, kad sarkoidozei išsivystyti svarbūs etiologiniai veiksniai ir asmens imuninė sistema [4]. Daroma prielaida, kad po sąlyčio su specifiniu infekcinės ar neinfekcinės kilmės antigenu sarkoidoze suserga genetinę predispoziciją turintys žmonės [5]. Sarkoidozės patogenezėje dalyvauja įvairios imunokompetentinės ląstelės, citokinai, chemokinai ir kitos medžiagos. Dėl skirtingų fiziologinių procesų, kuriuos sukelia kol kas nežinomas antigenas (antigenai), kartu su alveolitu formuojasi imuninės granulomos. Sarkoidozės eiga gali būti įvairi: pakitimai (alveolitas, granulomos) plaučiuose gali išnykti savaime (ar gydant) arba – lėtinės sarkoidozės atveju – vystytis fibrozė. Kol antigenai nežinomi, neįmanoma teigti, kad būtent nuo konkretaus antigeno priklauso klinikinė ar rentgeninė ligos raiška, negalima numatyti sarkoidozės eigos iš anksto konkrečiam ligoniui. Kita vertus, nėra duomenų, kad konkrečios asmens imuninės savybės lemtų sarkoidozės reiškimąsi ir eigą. Nors skirtingose populiacijose ligos raiška ir eiga yra skirtingi, daugumai sarkoidoze sergančių asmenų liga turi tendenciją pagerėti [12]. Daugeliui per kelis metus pasiekama ligos remisija, tačiau trečdaliui ligonių ji tampa lėtine. Pažymėtina, kad ūminės sarkoidozės (Lefgreno (*Löfgren*) sindromo) ir besimptomės I stadijos sarkoidozės prognozė geresnė negu kitaip pasireiškiančios ligos. Mažiau palankesnė sarkoidozės eiga esant pakitimų plaučių parenchimoje nei tik limfmazgiuose [13]. Plaučių fibrozė – galutinė ligos eigos stadija, kuri pasireiškia kvėpavimo nepakankamumu, lemiančiu blogesnę prognozę.

Nuo 1899 m. mokslinėse publikacijose aprašoma sarkoidozė tam tikrais aspektais vis dar lieka mįslė mokslininkams ir klinicistams dėl savo nežinomos etiologijos, klinikinių simptomų įvairovės ir neprognozuojamos baigties – savaiminio pasveikimo ar mirties, nepaisant gydymo [14]. Vis dar trūksta eksperimentinių sarkoidozės modelių. Kintama ligos eiga apsunkina patologinės fiziologijos mechanizmų tyrimus ir diagnostinių rodiklių paiešką.

Sarkoidozės prognozė skirtinga priklausomai nuo etinių, genetinių veiksnių, pradinio ligos reiškimosi ir kitų veiksnių, tačiau, kaip minėta, individualių prognozinių veiksnių (žymenų) trūksta [15]. Vis dar nėra žinoma, kaip numatyti ligos progresavimą ir kaip stebėti jos aktyvumą [16]. Užtrukęs uždegimas ir kartais intersticinė fibrozė, būdinga lėtinei sarkoidozės fazei, gali įspėti apie lėtinę komplikuotą ligos eigą [17]. Komplikacijos ir blogesnė ligos baigtis būdinga fibrozine sarkoidoze sergantiems ligoniams, palyginti su asmenimis, sergančiais aktyvia persistuojančia nefibrozine sarkoidoze [18]. Fibrozė, aptikta atlikus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, yra nepriklausomas didesnio mirštamumo rizikos veiksnys [19]. Uždegimo perėjimo į fibrozę mechanizmai vis dar nelabai aiškūs [20], o sarkoidozės raiška ir vystymasis labai skiriasi, todėl sunku numatyti ligos eigą [21]. Nežinoma, ar fibrozės kaskada suaktyvėja jau ligos pradžioje, ar ji yra atsakas į persistuojantį uždegimą [18]. Kai kuriuos citokinus, chemokinus, imuninių ląstelių mediatorius buvo pasiūlyta naudoti diagnozuojant ir toliau stebint sarkoidoze sergančius ligonius, tačiau nėra žymens, turinčio įrodytą neabejotiną prognozinę vertę. Tarptautinėse gairėse minimas tik vienas serumo faktorius – angiotenziną konvertuojantis fermentas (AKF) [22]. Vis dėlto jo jautrumas ir specifiskumas yra mažas [23, 24], be to, naujais tyrimais [24] rodo mažą jo, kaip žymens, klinikinę vertę. Buvo siūlyti ir kiti serumo faktoriai, kaip galimi sarkoidozės žymenys: aktyvinti makrofagai ir neutrofilai, išskiriantys chitotriozidazę, lizocimas, kurį gamina monocitų ir makrofagų sistema, ir epitelioidinės ląstelės, dalyvaujančios formuojant granulomą, mucino baltymas Krebs von den Lungen-6 (KL-6) [23, 25], tačiau nė vienas iš jų nepasiteisino.

Bronchoalveolinis lavažas (BAL) jau 40 metų naudojamas plaučių sarkoidozei diagnozuoti. Padidėjęs limfocitų kiekis bei CD4+ ir CD8+ limfocitų santykis būdingi sarkoidozei. BAL ląstelių sudėtis ir limfocitų fenotipai suteikia informacijos diferencijuojant intersticines plaučių ligas [25]. Dauguma tyrimų pateikia, kad CD4+ ir CD8+ santykis, didesnis nei 3,5, būdingas plaučių sarkoidozei. Tačiau jo jautrumas yra mažas, o vėlyvesnėse sarkoidozės rentgeninėse stadijose specifiskumas mažesnis [26]. Vis dar ieškoma ląstelių žymenų, kurie susiję su uždegimu, imuninių ląstelių migracija ir fibroze [27–29], iš jų – ir ląstelių paviršiaus molekulių ar jų ligandų. Moksliniai tyrimai, stengiantis rasti patikimų fibrozės susidarymo žymenų, yra itin svarbūs – jie leistų ne tik tirti ligos vystymosi mechanizmus, bet ir prognozuoti konkretaus paciento ligos eigą, parinkti stebėjimo periodiškumą ir trukmę. Labai svarbu tyrimus vertinti kompleksiskai.

1.2 Tyrimo tikslas

Prospektyviai pagal įvairius radiologinius požymius, plaučių funkcijų tyrimų (PFT) rodiklius bei imuninio atsako ląstelinius žymenis BAL skystyje, kraujyje ir plaučių biopsijos audinyje įvertinti sarkoidozės eigą, tikintis rasti ligos prognozių veiksnių.

1.3 Tyrimo uždaviniai

1. Ištirti ligonių, sergančių naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze, krūtinės ląstos rentgenografijos ir kompiuterinės tomografijos metu aptinkamus pokyčius.
2. Ištirti ligonių, sergančių naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze, išplėstinio PFT rezultatus.
3. Atlikti tiriamiesiems bronchoskopiją, BAL ir bronchoskopinę plaučių biopsiją.
4. Ištirti tiriamųjų imuninio atsako ląstelinius žymenis BAL skystyje, kraujyje ir plaučių biopsijos audinyje.
5. Palyginti sarkoidoze sergančių ligonių, kuriems buvo Lefgreno sindromas (LS), ir ligonių, kuriems nebuvo LS, kraujo ir BAL skysčio imuninio atsako ląstelinius žymenis.
6. Palyginti rūkančių ir nerūkančių sarkoidoze sergančių ligonių kraujo ir BAL skysčio ląstelinio imuninio atsako žymenis.
7. Įvertinti KT pokyčių, PFT rodiklių, kraujo, BAL skysčio ir plaučių biopsijos audinio tyrimo duomenų sąsajas.
8. Atlikti PFT ir krūtinės ląstos KT kartotinius tyrimus sarkoidozės eigoje.
9. Turint pradinio tyrimo duomenis ir PFT bei krūtinės ląstos KT dinamikos tyrimus, statistinio modeliavimo metodais ieškoti galimų sarkoidozės prognozių veiksnių.

1.4 Tyrimo naujumas

Mūsų žiniomis, pirmą kartą prospektyviai atliktas kompleksinis plaučių sarkoidoze sergančių asmenų radiologinis, išplėstinio PFT, kraujo, BAL skysčio ir plaučių biopsinės medžiagos ištyrimas, ląstelinio imuninio atsako žymenų tyrimas bei kompleksiskai ištirtų ligonių ligos eigos tyrimas. Tyrimo metu gauta unikalių duomenų apie ląstelinį imuninį atsaką keliuose žmogaus organizmo audiniuose (terpėse), sergant naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze.

1.5 Ginamieji teiginiai

1. Naujai diagnozuojant sarkoidozę visada būtina atlikti krūtinės ąstos kompiuterinę tomografiją.
2. Naujai diagnozuojant sarkoidozę ir vėliau stebint jos dinamiką visada būtina atlikti išplėstinį plaučių funkcijos tyrimą.
3. Atliekant bronchoskopiją ir bronchoskopinę plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių biopsiją visada rekomenduojama atlikti ir BAL bei BAL skysčio imuninių žymenų tyrimą.
4. Mūsų tyrimas parodė, kad kraujo imuninio tyrimo rezultatai gali būti vertingi imuninio atsako fazei vertinti ir sarkoidozės eigai prognozuoti. Atsižvelgdami į tai, kad kraujo tyrimas yra santykinai mažiausiai invazinis tyrimo ir ligos eigos stebėjimo metodas, manome, kad tikslinga tęsti šiuos tyrimus.
5. Imuninis atsakas yra skirtingas sergant sarkoidoze, kai yra Lefgreno sindromas ir kai jo nebūna.
6. Imuninis atsakas yra skirtingas sergant sarkoidoze, jei ligonis rūko.
7. Norint tiksliau prognozuoti sarkoidozės eigą, tikslinga įvertinti plaučių pokyčių pobūdžio ir jų apimties KT vaizduose bei PFT rodiklių ir BAL skysčio imuninių žymenų visumą.
8. Plaučių sarkoidozės eiga yra skirtinga – liga vaizduose gali regresuoti, išlikti nepakitusi ar progresuoti.
9. Tam tikri kraujo ir BAL skysčio imuninio atsako žymenys ir plaučių pokyčiai KT vaizduose gali būti prognoziniai sarkoidozės eigos rodikliai. Aptikus tokių rodiklių, rekomenduojama dažniau ligonį stebėti.
10. Padidėjęs BAL skysčio imuninio atsako žymuo CD4+CD31+ yra galimas papildomas sarkoidozės diagnostikos kriterijus, todėl būtina papildomai jo vertę tirti ateityje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Sarkoidozės epidemiologija

Sarkoidozė yra ne tik daugiasisteminė, bet ir daugianacionalinė liga, paplitusi visame pasaulyje, ypač Europoje, JAV ir Japonijoje [1, 4]. Šios ligos paplitimas įvairiose šalyse yra skirtingas [30]. Tyrimai pateikia nevienodus duomenis: sarkoidoze serga nuo 1 iki 40 asmenų iš 100 000 gyventojų [31]. Paplitimas ir sergamumas sarkoidoze skirtingas net tarp tos pačios šalies etninių grupių [32, 33]. Europos šalyse ši liga labiau paplitusi šiauriniuose regionuose [10, 33, 34]. Sergamumas sarkoidoze Šiaurės Europos šalyse yra 5–40 atvejų iš 100 000 gyventojų [35]. Prancūzijoje ir Šveicarijoje sarkoidoze serga 10–20 asmenų [36], Danijoje – 8 asmenys [37], Suomijoje – 11 asmenų iš 100 000 gyventojų [35]. Švedijoje tarp vyresnių kaip 15 metų žmonių sarkoidozės paplitimas yra 19 atvejų iš 100 000 gyventojų per metus, iš jų serga 16,5 vyrų ir 21,7 moterų [38]. Jungtinėje Karalystėje sarkoidozės paplitimo dažnis vidutiniškai yra 5 atvejai (4,84 vyrai ir 5,24 moterys) iš 100 000 gyventojų [39]. JAV – 5,9 vyrų ir 6,3 moterų iš 100 000 gyventojų per metus [40]. JAV sergamumas sarkoidoze tris kartus didesnis juodaodžių negu baltaodžių (atitinkamai 35,5 atvejo ir 10,9 atvejo iš 100 000 gyventojų) [35]. Jos paplitimas tarp juodaodžių amerikiečių yra 36,5–81,8 atvejo iš 100 000 gyventojų [41–43]. Japonijoje sarkoidozė mažiau paplitusi negu Vakarų šalyse [44], paplitimo dažnis – 1,01 atvejo iš 100 000 gyventojų: 0,73 vyrai ir 1,27 moterys [45]. Korėjoje sarkoidozė vis dar reta liga, nors pamažu dažnėjanti. 1998 m. jos paplitimas buvo 0,125 atvejo iš 100 000 gyventojų [46]. Sarkoidozė mažai paplitusi kitose Rytų Azijos šalyse – Kinijoje, Taivanyje ir Hong Konge [44, 47, 48]. Tikslus sergamumas sarkoidoze Lietuvoje nežinomas [49]. Higienos instituto duomenimis, 2021 m. sarkoidoze Lietuvoje sirgo apie 1 100 asmenų.

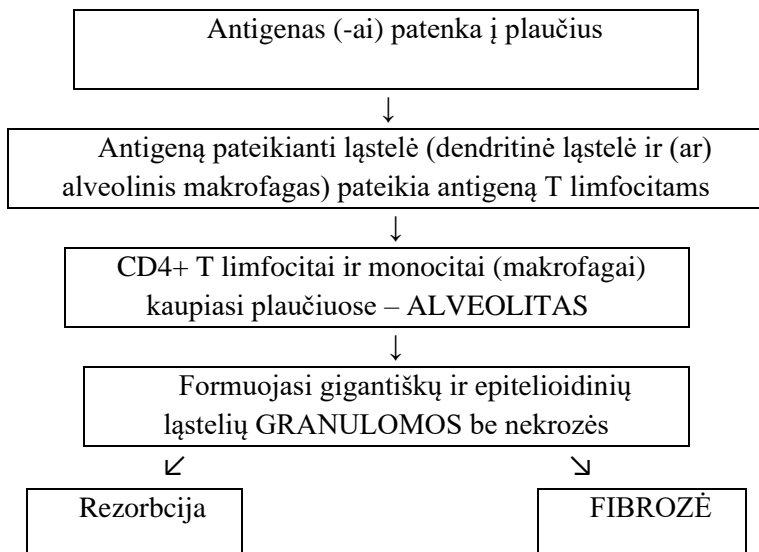
2.2 Sarkoidozės etiologija

Sarkoidozė yra sisteminė uždegiminė liga, sukelta genetinių ir aplinkos veiksnių [50]. Infekciniai, neinfekciniai, organiniai, neorganiniai aplinkos veiksniai gali būti sarkoidozės etiologijos veiksniai [51, 52]. Yra manančiųjų, kad sarkoidozė – tai ne savarankiška liga, o žmogaus organizmo granulominė reakcija į patekusį ir (ar) persistuojantį antigeną. Potencialūs antigenai gali būti mikobakterijos (*M. tuberculosis*, ne tuberkuliozės mikobakterijos), kiti infekcijos sukėlėjai (virusai, mikoplazmos, *Nocardia spp.*, *Corynebacterium spp.*), organinės (pušų žiedadulkės, imuniniai kompleksai) ir neorganinės

(talkas, berilis) medžiagos [53]. Nuo įvairių antigenų priklauso skirtinga sarkoidozės klinikinė raiška ir eiga.

2.3 Sarkoidozės patogenezės fazės

Skiriamos trys sarkoidozės patogenezės fazės: alveolito, granulomų susidarymo ir fibrozių pokyčių fazė (1 pav.). Po sąlyčio su antigenais (antigenais) dendritinės ląstelės ir alveoliniai makrofagai skatina naiviuosius CD4+ T limfocitus diferencijuoti į CD4 (Th1) ląsteles. Jos išskiria INF- γ ir IL-2. Makrofagai gamina IL-12 ir IL-18. Tai skatina T limfocitų proliferaciją ir akumuliaciją. Limfocitų migraciją į plaučius skatina ir alveolinių makrofagų išskiriamos medžiagos. Plaučiuose kaupiasi iš kraujo migravę CD4+ limfocitai. CD4+ limfocitų alveolitas būdingas ankstyvajai (pirmajai) plaučių sarkoidozės stadijai. Vėliau į plaučius migruoja CD8+ limfocitai. Tai antroji – granulomų susidarymo – fazė. Plaučiuose taip pat kaupiasi monocitų (makrofagų). CD4+ limfocitai aktyvina mononuklearinių ląstelių transformaciją į aktyvius makrofagus (epitelioidines ląsteles) ir daugiabranduoles gigantines ląsteles, formuojasi granulomos. Aktyvinti alveoliniai makrofagai ir epithelioidinės ląstelės gamina angiotenziną konvertuojantį fermentą, lizocimą ir kitas biologiškai aktyvias medžiagas. Aktyvinti makrofagai gali daugiau išskirti 1,25-dihidroksi-vitamino D, skatina kalcio reabsorbciją virškinamajame trakte. Per 2–3 mėnesius granulomos gali rezorbuotis be jokių liekamųjų pokyčių arba jų vietoje formuojasi fibrozė. Šis mechanizmas tiksliai nežinomas. Imuninės granulomos būna su nekroze ir be nekrozės – būtent pastarojo tipo granulomos yra būdingos sarkoidozei. Tačiau retkarčiais (iki 6 %) sarkoidoze sergančių asmenų bronchų ar plaučių biopsiatuose aptinkama granulomų su nekroze [54]. Trečioji sarkoidozės patogenezės fazė – lėtinė ir (ar) fibrozių pokyčių fazė: persistuoja lėtinis uždegimas arba atsiranda fibrozė. Plaučių fibrozė – tai dviejų fiziologinių procesų pusiausvyros – fibroblastų proliferacijos ir apoptozės ir jungiamojo audinio kaupimosi bei išardymo – sutrikimo padarinys [55]. Sutrikus normaliai pusiausvyrai, uždegimas pažeidžia plaučių audinį, kaupiasi jungiamasis audinys. Uždegimo, oksidacinio streso ir krešėjimo sistemos sutrikimo pažeistame plaučių audinyje dėl uždegiminių ir imunokompetentinių ląstelių (makrofagų, neutrofilų, limfocitų ir kt.) aktyvumo, aktyvių deguonies junginių ir aktyvintos krešėjimo sistemos atsiranda plaučių fibrozė. Ji susidaro tik nedaugeliui sarkoidoze sergančių asmenų. Tikslus fibrozės susidarymo mechanizmas nežinomas.



1 pav. Sarkoidozės patogenezės fazės (schema)

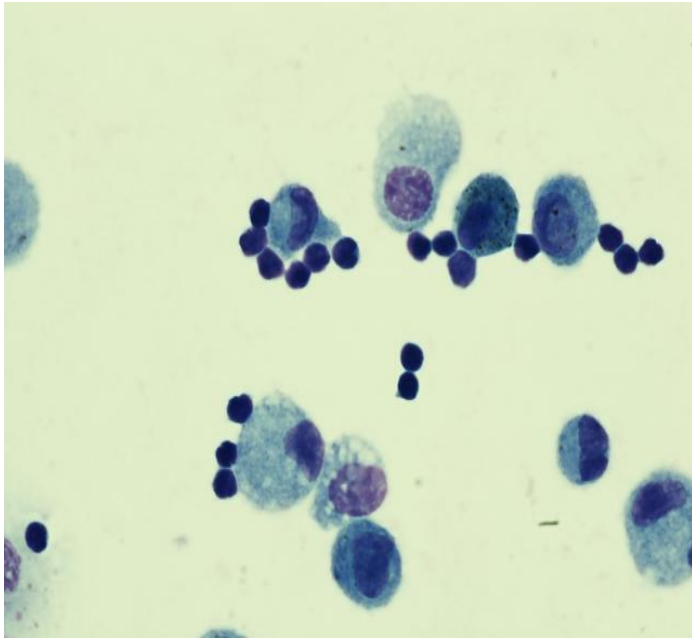
2.4 Sergančiųjų sarkoidoze kvėpavimo organų imuninis atsakas

Sarkoidozės patogenezėje svarbus vaidmuo tenka ląsteliniam imuniniam atsakui. Alveoliniai makrofagai – pirmoji gynybinės plaučių sistemos grandis, jie atlieka fagocitinę, baktericidinę, imunoreguliuojančiąją funkciją. Makrofagai produkuoja deguonies radikalus, citokinus, proteazes. Alveoliniai makrofagai fagocituoja ir naikina daugumą į plaučius patekusių mikroorganizmų, pasenusias ar žuvusias ir navikines ląsteles, sekretuoja biologiškai aktyvias medžiagas ir dalyvauja daugelyje biologinių reakcijų, kaip profesionalios antigeną pateikiančios ir citokinus gaminančios ląstelės dalyvauja specifinio imuninio atsako reakcijose. Jei makrofagai nesugeba patys eliminuoti į plaučius patekusių mikroorganizmų, tada jie pradeda sekretuoti medžiagas, kurios skatina į infekcijos židinių migruoti neutrofilus [56]. Aktyvinti alveoliniai makrofagai sintetina audinių augimo faktorius, citokinus, aktyvina fibroblastus ir miofibroblastus, dalyvauja elastolizėje ir elastosintezėje, kaupiant kolageną [57].

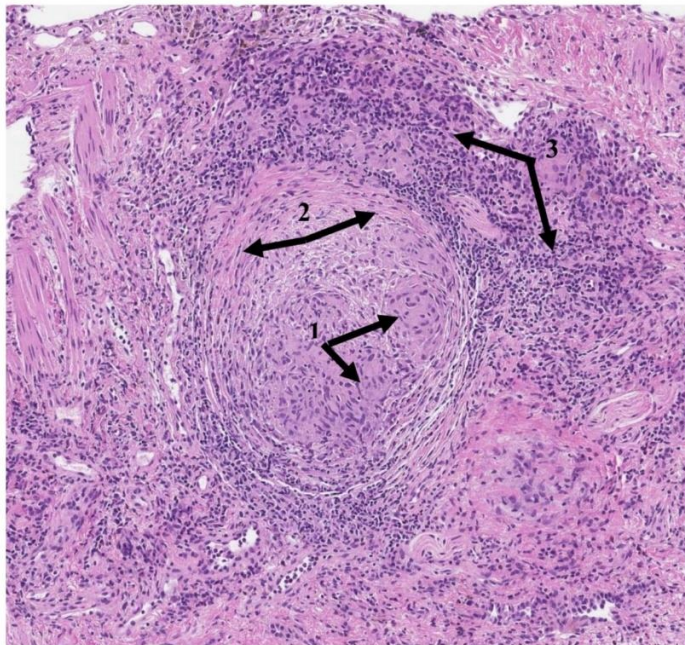
Limfocitai – pagrindinės specifinio imuninio atsako ląstelės. Pagal funkciją ir ląstelės membranoje ekspresuojamas molekules limfocitai skirstomi į tris subpopuliacijas: T limfocitai (T ląstelės), B limfocitai (B ląstelės) ir natūralieji kileriai (NK ląstelės). T limfocitai skirstomi į dvi subpopuliacijas: T helperiai (Th arba CD4+ T limfocitai) ir T citotoksiniai (Tc arba CD8+ T limfocitai). Pastarųjų kraujyje yra perpus mažiau nei CD4+ T

limfocitų. T ląstelinis imunitetas – svarbiausias plaučių gynybinėje sistemoje. Plaučių mikroaplinkoje nuolat pilna įvairių antigenų, tačiau tik nedaugelio potencialių patogenų neutralizacijai ir jiems sunaikinti būtinas specifinis („atminties“) imuninis atsakas [58]. T limfocitai taip pavadinti pagal „*thymus*“– jų subrendimo vietą. Subrendę, bet dar neturėję kontakto su antigenais, T ir B limfocitai vadinami naiviaisiais. Tai ramybės būsenos ląstelės. Sąveikaudami su antigenais, naivieji limfocitai suaktyvinami, jie proliferuoja ir diferencijuojasi į efektorines bei atminties ląsteles. T limfocitų efektoriniai – citokinus gaminantys T helperiai ir citotoksiniai T limfocitai. Žinomos dvi T efektorinių helperių subpopuliacijos: Th1 ir Th2, kurios skiriasi sekretuojamais citokinais. Savo membranose Th1 ir Th2 turi CD3+ ir CD4+ molekules. Th1 ląstelės produkuoja IL-2, INF- γ , skatina imunoglobulinų M ir G sintezę, aktyvina alveolinius makrofagus ir citotoksines ląsteles fagocitozei, dalyvauja vykstant imuniniam atsakui į infekcinius antigenus, skatina granulomų formavimąsi [59]. Th2 limfocitai sekretuoja IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, moduliuoja B limfocitų sukeltą humoralinį imuninį atsaką, skatina imunoglobulino E sintezę, aktyvina putliąsias ląsteles ir eozinofilus. Sveikų asmenų limfocitai sudaro < 20 % BAL skysčio ląstelių. 75–90 % – T limfocitai [60, 61].

Plaučių sarkoidozės pradinei stadijai būdingas CD4+ limfocitų alveolitas: antigeno aktyvinti CD4+ T limfocitai kaupiasi plaučių alveolėse [62] (2 pav.). Plaučiuose susikaupę ir aktyvinti alveoliniai makrofagai sekretuoja citokinus IL-2, IL-6, INF- γ ir kt. Aktyvinti CD4+ limfocitai labiau ekspresuoja IL-2R ir HLA-DR molekules ir gamina Th1 atsakui būdingus citokinus IL-2 ir INF- γ . Pagrindinis imuninį atsaką sužadantis aktyvintų alveolinių makrofagų sekretuojamas citokinas yra IL-12. Nustatyta, kad sergančiųjų sarkoidoze plaučiuose IL-12 kiekis padidėja, suaktyvinti T limfocitai gamina INF- γ . Kartu su alveolitu formuojasi granulomos. Manoma, kad granulomų susidarymas – gynybinė organizmo reakcija į svetimą antigeną. Granulomas sudaro epitelioidinės ląstelės, daugiabranduolės gigantinės ląstelės, alveoliniai makrofagai, CD4+ ir CD8+ T limfocitai (3 pav.). Manoma, kad IL-1, TNF- α ir INF- γ citokinai dalyvauja formuojantis granulomoms [62]. Nevisavertės T limfocitų apoptozės padarinys sergantiems sarkoidoze yra granulomų formavimasis ir lėtinio uždegimo vystymasis [63]. Granulomos gali rezorbuotis be jokių liekamųjų reiškinių, tačiau nekontroliuojamas granulomų formavimasis gali lemti fibrozę. Neaišku, kodėl sarkoidozė tampa lėtine – dėl antigeno ypatumų ar pakitusio imuninio atsako.



2 pav. Makrofagų (didesnės ląstelės) ir limfocitų (esančių aplink makrofagus) rozetės (BAL skysčio preparatas)



3 pav. Plaučio biopsijos audinio histologinis preparatas

Sarkoidozė. Gerai suformuota (aiškių ribų) granuloma be nekrozės, sudaryta iš epitelioidinių ląstelių (1), aplinkinės fibrozės (2) ir limfocitinės infiltracijos (3). Epitelioidinės ląstelės yra kilusios iš aktyvintų makrofagų ir histologiškai primena epitelines ląsteles. Hematoksilinu ir eozinu dažytas preparatas, padidinta 10 kartų.

2.5 Plaučių fibrozės susidarymo mechanizmas

Tikslus fibrozės susidarymo mechanizmas neaiškus. Daugiausiai duomenų apie plaučių fibrozę gauta tiriant idiopatinę plaučių fibrozę (IPF). Manoma, kad alveolių epitelio ląstelių pažeidimas yra pagrindinis IPF patogenezės procesas [64]. Pažeidus plaučių epitelį, į plaučius plūsta uždegiminės ląstelės (makrofagai, neutrofilai, limfocitai ir kt.). Jų išskiriamos medžiagos ardo plaučių parenchimą. Aktyvinti alveoliniai makrofagai stimuliuoja greitesnę fibroblastų (jungiamojo audinio ląstelių) proliferaciją ir kolageno sintezę, sulėtėja fibroblastų apoptozė [65]. Fibroblastų proliferaciją ir jungiamojo audinio gamybą lemia uždegimo citokinų, chemokinų ir kitų aplinkos veiksnių sąveika [64]. Vyksta nenormali epitelio ir mezenchimos ląstelių sąveika, kuriai būdinga mezenchimos ląstelių aktyvacija, kolageno kaupimasis. Tuo pat metu vyksta nenormali plaučių audinio regeneracija. Dėl suaktyvėjusios apoptozės sutrinka epitelio ir fibroblastų sąveika bei atkuriamasis procesas, vystosi fibrozė [65] (4 pav., 5 pav.).

Fibrozės formavimosi procese dalyvauja navikų nekrozės faktorius (TNF- α , angl. *tumor necrosis factor*), transformuojantis augimo faktorius (TGF- β , angl. *transforming growth factor*- β), monocitų chemotaksio baltymas (MCP, angl. *monocyte chemotactic protein*), chemokino ligandas (1 / CCL, angl. *chemokine ligand*), makrofagus inhibuojantis baltymas (MIP, angl. *macrophage inhibitory protein*) 1 α / CCL3 ir kai kurie chemokinai (CCL17, CCL18 ir CCL22) [66–68]. Vienas iš svarbiausių mediatorių, dalyvaujančių šiame procese, yra transformuojantis augimo faktorius. Kai kurie autoriai mano, kad TNF- α tenka svarbiausias vaidmuo stimuliuojant uždegiminį atsaką. TNF- α endotelio ląstelėse skatina adhezijos molekulių, kurios lemia neutrofilų ir monocitų prilipimą prie jų bei tolesnę migraciją, raišką [68]. Svarbus ir endotelio išskiriamas endotelino vaidmuo. Jis skatina kraujagyslių pralaidumą, aktyvina neutrofilus, skatina fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę. Plaučių ląsteles taip pat pažeidžia uždegimo metu susidarę aktyvūs deguonies junginiai [69]. Užtrukus uždegimui ar kartojantis plaučių epitelio pažeidimui pamažu plaučiuose įvyksta negrįžtamų struktūrinių pokyčių (plaučių audinio remodeliacija ir fibrozė) [64].

Plaučių fibrozės vystymąsi lemia daugelis veiksnių, tarp jų genetinė predispozicija ir įvairūs aplinkos veiksniai. Literatūroje pateikiama duomenų apie geno, koduojančio nuo interferono priklausomą atsaką virusams, reguliuojančio baltymo (ELMOD 2, angl. *engulfment and cell motility 2*) ir surfaktanto proteino C svarbą sergant IPF. Nustatyta, kad ELMOD 2 ekspresuoja plaučių epitelio ląstelės ir alveoliniai makrofagai [64]. IPF sergančių asmenų plaučių audinyje ELMOD 2 mRNA (matricinės ribonukleorūgšties, angl. *matrix ribonucleic acid*) raiška yra reikšmingai mažesnė negu sveikų asmenų [64]. Plaučių fibrozės vystymuisi svarbus ir mucinas 5 (MUC5) [70]. Padidėjusi MUC5B raiška plaučių biopatuose nustatyta sergant įvairios kilmės intersticine pneumonija, kuriai taip pat būdinga fibrozė, ir IPF, palyginti su sveikais asmenimis [64]. Geriausiai žinomi aplinkos faktoriai, darantys įtaką fibrozei atsirasti, yra virusai ir gastroezofaginis refluksas (GER). Manoma, kad virusai galėtų būti uždegimą ir dėl jo išsivystančią fibrozę inicijuojantis veiksnys. Teigiama, kad IPF patogenezėje gali dalyvauti tokie virusai, kaip antai *Epstein-Barr*, 7 ir 8 *herpes*, citomegalo, hepatito C, *herpes simplex*, parvovirusas B19 ir *torque teno* virusas [64]. Sergant idiopatine paučių fibroze GER pasitaiko dažniau negu 90 proc. atvejų [71]. GER metu vykstanti lėtinė mikroaspiracija yra IPF rizikos, progresavimo ir ligos paūmėjimo veiksnys [64, 72]. Be to, tyrimai parodė, kad IPF patogenezėje gali būti ir autoimuninių mechanizmų [69], neolimfoidogenezė [69]. Turima duomenų, kad, sergant IPF, B ląstelės, aktyvintos T ląstelės ir dendritinės ląstelės pagreitina antigeno pateikimą [73, 74]. Aktyvinti CD4+ limfocitai gamina citokinus (skatinančius B ląsteles gaminti autoantikūnus) arba mediatorius (pvz., IL-10, TGF- β_1 ir TNF- α), dalyvaujančius fibrogenezėje [75]. Manoma, kad periplakinai – plakinų šeimos baltymas, esantis desmosomose (jos turi lemiamą vaidmenį palaikant alveolių epitelio vientisumą), gali būti svarbus kaip autoantikūnų taikiny [69, 76]. Norint išsiaiškinti plaučių fibrozės patogenezės mechanizmą tiriami ir imuninių ląstelių fenotipai, genų ekspresija [27].

Viename iš naujausių tyrimų [77], naudojant masių spektrometrija pagrįstą proteomiką, BAL ląstelėse nustatyta 4306 baltymai, iš kurių 272 skirtingus baltymus turėjo sarkoidoze sergantieji, palyginti su kontroline grupe, o 121 skirtingą baltymą turėjo progresuojančios sarkoidozės pacientai, palyginti su neprogresuojančios ligos pacientais.

ALVEOLIŲ PAŽEIDIMAS

Genetinė predispozicija
Autoimuniniai mechanizmai
Virusai
Cheminės medžiagos ir kt.



AKTYVACIJA

Koaguliacijos kaskada
Makrofagų stimuliacija
Fibroblastų proliferacija
Miofibroblastų aktyvacija



DISBALANSAS

Proteoliziniai mediatoriai
Antiproteoliziniai mediatoriai

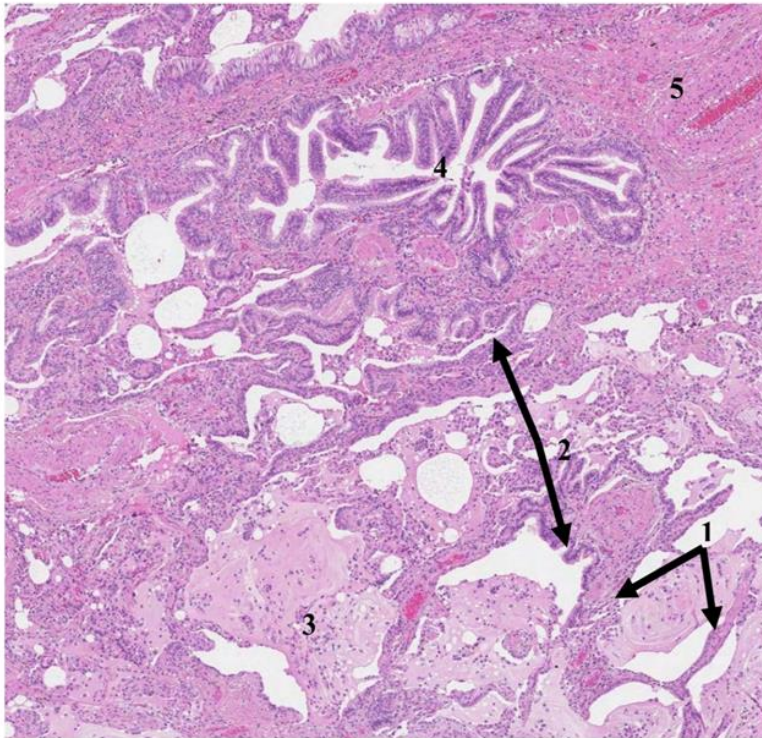


PROGRESAVIMAS

Epitelio apoptozė
Miofibroblastų aktyvacija ir proliferacija
Ekstraląstelinės medžiagos kaupimasis

FIBROZĖ

4 pav. Plaučių fibrozės susidarymo schema



5 pav. Plaučio biopsijos audinio histologinis preparatas

Plaučių fibrozė. Sutorėjusios alveolių pertvaros su kolageno pluoštais (1), vietomis išklotos virpamuuju epiteliu (2) (alveolių bronchiolizacija), alveolių spindžiuose gali būti gleivių ir negausiai limfocitų. Bronchiolė (4), plaučių arterijos šaka (5). Hematoksilinu ir eozinu dažytas preparatas, padidinta 5 kartus.

2.6 Plaučių fibrozės žymenys

Aptikta daug įvairių mediatorių, dalyvaujančių uždegiminiuose procesuose ir fibrogenezėje, tačiau fibrozės susidarymo mechanizmas iki galo nėra aiškus. Plaučių fibrozė yra galutinė daugelio intersticinių plaučių ligų eigos išraiška, todėl mėginama rasti žymenų, kurie padėtų prognozuoti arba kuo anksčiau nustatyti ligos progresavimą. Autoriai, analizuodami trunkančio imuninio uždegimo plaučiuose ir fibrozės susidarymo priežastis bei mechanizmus, tiria įvairių galimų fibrozės žymenų reikšmę šiuose procesuose. Literatūros šaltiniuose ieškojome ląstelių žymenų, kurie galėtų

numatyti sarkoidozės eigą, ir pasirinkome, kaip tuo metu manėme, perspektyviausius žymenis – CD31, CD38, CD44 ir CD103 molekules.

CD44 – glikoproteinas, dar vadinamas hialuronanu (HA). Jį gamina mezenchiminės ir įvairios vėžinės ląstelės [78]. HA dalyvauja ląstelių sąveikoje, svarbus reguliuojant hialurono apykaitą, limfocitų aktyvinimą ir migraciją, taip pat citokinų išsiskyrimą uždegimo vietose [79–81]. Yra publikacijų apie CD44 svarbą fibrozės vystymosi procese. CD44 svarbus reguliuojant uždegimą [82–84], o jo kaupimasis būdingas progresuojant fibrozei [85, 86]. Rastas padidėjęs HA kaupimasis uždegiminiuose audiniuose sergant reumatoidiniu artritu, uždegiminėmis žarnų, kepenų ligomis, astma [87, 88]. HA naudotas kaip žymuo kepenų fibrozei įvertinti [89, 90]. Yra duomenų apie CD44 reikšmę vystantis inkstų fibrozei [91–93]. Sergančiųjų IPF BAL skystyje HA rasta kelis kartus daugiau negu sveikų asmenų [85]. Du nedidelės imties kitų autorių tyrimai [94, 95] parodė, kad sergančiųjų sarkoidoze kraujyje ir BAL skystyje randamas padidėjęs tirpaus CD44 kiekis. Li Y su bendraautoriais [86] patvirtino CD44 svarbą fibrogenezėje vystantis plaučių fibrozei. Žinoma, kad CD44 ekspresija yra didesnė granulomų susidarymo ir fibrozės vystymosi vietose [96]. Todėl, manome, kad šis žymuo galėtų būti vertingas tiriant sarkoidozės eigą, ypač fibrozės atsiradimą ir progresavimą.

CD31, žinomas kaip trombocitų endotelio ląstelių adhezijos molekulė-1 (PECAM-1) (angl. *platelet endothelial cell adhesion molecule 1*), – imunoglobulinų šeimos glikoproteinas, kurį savo paviršiuje turi endotelio ląstelės, neutrofilai, monocitai, trombocitai, kai kurios T ląstelės ir natūralūs žudikai [97]. CD31 dalyvauja ląstelių adhezijoje, angiogenezėje, svarbus chemokinių indukuotai leukocitų migracijai į uždegimo vietą, aktyvinant integrinus, gali sąveikauti su CD38 molekule [97–102]. CD31 svarbus užtikrinant kraujagyslių pralaidumą, leukocitų ekstravazaciją, krešėjimo ir apoptozės procesus [102, 103]. Tiriant audinius imunohistochemijos metodais, CD31 dažnai naudojamas kaip endotelio žymuo. Šio glikoproteino molekulių taip pat aptinkama kai kurių navikinių (epitelioidinės hemangioendotelios, epitelioidinės sarkomos, kitų kraujagyslinių navikų ir kitų navikų) ląstelių membranoje. Nustatyta, kad padidėjęs tirpaus CD31 kiekis kraujyje yra susijęs su mažesne plaučių fibrozės tikimybe, geresniais plaučių talpą atspindinčiais kvėpavimo funkcijos rodikliais sergant sisteminė skleroze, palyginti su ligoniais, kurių tirpaus CD31 kiekis kraujyje nepadidėjęs [104]. Kambouchner su bendraautoriais plaučių biopsinėje medžiagoje tyrė granulomų mikrovaskuliarizaciją su CD31 ir nustatė, kad granulomose nėra angiogenezės [105]. Ziora su bendraautoriais, pirmieji tyrę IPF ir sarkoidoze sergančiųjų CD31 koncentraciją kraujo serume, rado

padidėjusią CD31 koncentraciją IPF sergančiųjų kraujo serume, palyginti su sarkoidoze sergančiaisiais ir sveikais asmenimis [106]. Su graužikais atlikta nemažai tyrimų, kuriuose PECAM-1 tirtas kaip galimas fibrozės žymuo [102, 107, 108]. Naujausi tyrimai su pelėmis parodė, kad ankstyvose plaučių fibrozės stadijose, nesant CD31, kaupiasi makrofagai, fibrinas, skatinama miofibroblastų gamyba ir progresuoja fibrozė [102]. Taigi, manome, kad CD31 galėtų būti svarbus plaučių fibrozės vystymesi sergantiesiems sarkoidoze.

CD38 molekulė – ląstelių paviršiaus glikoproteinas, ekspresuojamas aktyvintų T limfocitų, NK ląstelių. CD38 galima aptikti ant įvairių kraujo ląstelių (T ir B limfocitų, monocitų) ir kitų organų ląstelių (prostatos epitelio, kasos salelių, smegenų, lygiųjų ir skersaruožių raumenų, inkstų kanalėlių, tinklainės ir ragenos) membranose. CD38 dalyvauja ląstelių adhezijoje, perduodant signalą, reguliuojant kalcio jonus [109–113]. Kaip ląstelių aktyvacijos žymuo šis glikoproteinas pasižymi skirtinga raiška, kai ląstelės yra aktyvios ir ramybės būsenos. Prisijungęs prie ligando CD31, CD38 dalyvauja įvairių ląstelių biologiniuose procesuose: tai aktyvinimas, proliferacija, apoptozė, citokinų sekrecija ir įsikūrimas [98, 109]. Žinoma, kad sumažėjusi CD38 raiška rodo metabolizmo sutrikimą, nepakankamą imuninį atsaką [110, 114]. Autoriai, tyrę lėtine obstrukcine plaučių liga sergančiųjų BAL skysčio makrofagų subpopuliacijas (mažieji ir didieji), nustatė, kad mažieji makrofagai turi daugiau uždegimą skatinančių veiksnių, pasižymi aktyvesne fagocitoze, todėl daugiau ekspresuoja CD38 [115]. Didesnė CD38 ekspresija kraujo serume rasta sergantiesiems aktyvia plaučių tuberkulioze, palyginti su sergančiaisiais latentine tuberkulioze [116]. Kaip ligos prognozės žymuo, CD38 tirtas ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių infekcija sergančių ligonių kraujo serume. Padidėjusi CD38 ekspresija rasta nepakankamai ilgai gydytiems pacientams, palyginti su ilgesnį laiką gydytais ir sveikais asmenimis [116]. Manome, kad CD38 galėtų būti tinkamas sarkoidozės prognozės žymuo, nes susijęs su imuninio atsako mechanizmu.

Integrinas α E (ITGAE) žinomas kaip CD103. Tai CD8+ T limfocitų ekspresuojamas integrinas, kurio specifinis ligandas yra epitelio ląstelių sintetinama E-kaderino molekulė. Integrinas α E, susijungęs su integrinu β 7, sudaro heterodimerinę molekulę α E β 7, kuri atskiro pavadinimo neturi (vadinama „CD103“). ITGAE dalyvauja ląstelių adhezijoje, prisijungiant prie įvairių ekstraląstelinio audinio baltymų (fibrinogeno, fibronektino, kolageno, laminino ir kt.) ir prie imunoglobulinų superšeimos molekulių [117, 118]. Jis svarbus ląstelių migracijai, trombocitų agregacijai, randėjimui; dalyvauja vystantis imuniniam atsakui, uždegimui ir fibrozei [118–122]. CD103 molekulių gausiai savo membranose turi bronchų epitelio limfocitai,

alveolocitai ir nedaug – kraujo T reguliacinės ląstelės (T regs) [123–126]. Sergančiųjų sarkoidoze bronchų gleivinės intraepiteliniai CD4+ T limfocitai ekspresuoja 95 % CD103, o periferinio kraujo limfocitai – mažiau nei 2 % [25]. Tyrimai rodo, kad bronchoalveolinio lavažo skysčio CD4+ T limfocitų ir CD8+ T limfocitų paviršiuje CD103 molekulių raiška yra skirtinga [127]. Neatsižvelgiant į plaučių ligą, daugiau šio integrino turi CD8+ T limfocitai [127, 128]. CD103 tirtas sergantiesiems intersticinėmis plaučių ligomis ir plaučių ligomis be fibrozės (pvz., pneumonija, tuberkulioze, plaučių vėžiu, astma) [129]. Pažymėtina, kad esant plaučių fibrozei CD4+ T limfocitai ekspresuoja daugiau CD103 negu sergant plaučių ligomis be fibrozės ar sveikiems asmenims [127, 128, 130], o sergančiųjų idiopatine plaučių fibroze BAL skysčio CD4+ ir CD8+ T limfocitai CD103 ekspresuoja daugiau negu kraujo T limfocitai [128]. Atlikta nemažai tyrimų, kurie patvirtina CD103 diagnostinę vertę, diagnozuojant intersticines plaučių ligas [130–136]. Manoma, kad $\alpha\beta 7$ dalyvauja sarkoidozės patofiziologiniuose procesuose ir CD4+CD103+ T limfocitų BAL skystyje padidėjimas galėtų būti susijęs su fibrozės progresavimu sergant sarkoidoze [132, 137]. Atliekami tyrimai rodo, kad vis dar nepakankamai žinoma apie CD103 ir jų kaupimosi priežastis esant plaučių fibrozei, tačiau galima daryti prielaidą, kad CD103 molekulės gali dalyvauti plaučių fibrozės raidoje sergant sarkoidoze.

2.7 Krūtinės ląstos rentgeninio tyrimo ir kompiuterinės tomografijos svarba plaučių sarkoidoze sergančio ligonio būklei ir ligos prognozei vertinti

Diagnostinės rentgeno įrangos istorija prasidėjo 1895 m., kai Viurcburgo (Vokietija) fizikas V. K. Rentgenas (angl. *Vilhelm Konrad Röntgen*) aptiko naują spindulių rūšį [138]. 1895 m. gruodžio 22 d. padaryta pirmoji rentgeno nuotrauka. Rentgeninis tyrimas (Rö) – istoriškai seniausias, patobulintas ir modifikuotas, iki šiol tebėra universalus radiologinis vaizduojamasis metodas. Daugiau nei prieš 40–50 metų *Siltzbach ir Scadding* pagal rentgeninius pokyčius suklasifikavo sarkoidozę [139–141]. Sarkoidozės klasifikacija grindžiama radiologiniais plaučių ir intratorakalinių limfmazgių pokyčiais. 0 rentgeninė stadija – patologinių pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramose nėra. I rentgeninė stadija – padidėję plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgiai. II rentgeninė stadija – padidėję plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgiai ir plaučių židiniai (ar pritemimai). III rentgeninė stadija – plaučių židiniai (ar pritemimai). IV rentgeninė stadija – plaučių fibrozės požymiai. Šios klasifikacijos prognozė vertė išlikusi ligšiol.

Daugumai sarkoidoze sergančių asmenų rentgeniniai ligos požymiai išnyksta savaime per kelis mėnesius ar 2–3 pirmuosius metus. I rentgeninei stadijai būdingi pakitimai išnyksta savaime 60–90 % atvejų, II stadijai – 40–70 %, III stadijai – 10–20 %, o IV stadijai būdingi pakitimai dažniausiai neišnyksta [38, 139–142]. Naujai diagnozuota sarkoidozė gali reikštis bet kuria rentgenine stadija (6 pav.).

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra svarbiausias plaučių vaizdinis tyrimas intersticinių plaučių ligų atveju. Tai daug jautresnis ir tikslesnis metodas, palyginti su krūtinės ląstos rentgenografija. KT padeda tiksliau įvertinti plaučių struktūros elementus. Mažiausia plaučių anatinė dalis, kuri gali būti matoma tiriant kompiuteriniu tomografu, yra antrinė plaučių skiltelė [143, 144]. Tai 1–2,5 cm skersmens daugiabriaunė struktūra, kurią jungiamojo audinio pertvarėlė atskiria nuo kitų tokių skiltelių. Antrinės plaučių skiltelės centre yra bronchiolė, arteriolė ir limfagyslė (bronchiolovaskulinis pluoštelis). Skiltelės periferinėse dalyse, išilgai tarpuskiltelinių jungiamojo audinio pertvarėlių, išsidėsčiusios venulės ir limfagyslės. Normalaus plaučio tarpuskiltelinės pertvaros (apie 0,1 mm storio) kompiuterinėje tomogramoje nematomos. Didelės skiriamosios gebos KT vaizduose matomos didesnės kaip 0,2–0,3 mm dydžio struktūros.

Skiriami tipiniai ir netipiniai radiologiniai plaučių pokyčiai sergant sarkoidoze. Plaučių sarkoidozei būdingi tipiniai pokyčiai – simetriškai padidėję tarpuplaučio ar dešinieji paratrachėjiniai limfmazgiai, antrinės plaučio skiltelės bronchiolovaskulinio pluoštelio sustorėjimas, įvairaus dydžio židiniai. Netipiniai pokyčiai yra netipinė limfadenopatija ar padidėję tik vieno plaučio šaknies limfmazgiai, dauginiai plaučių pritemimai, konglomeratai, matinio stiklo vaizdo plotai, plaučių korėtumas, cistos, tempimo bronchektazės, fibrozės konglomeratai, skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas ar apkalkėjimas, plaučių šaknų limfmazgių apkalkėjimas [141, 143, 145–153].

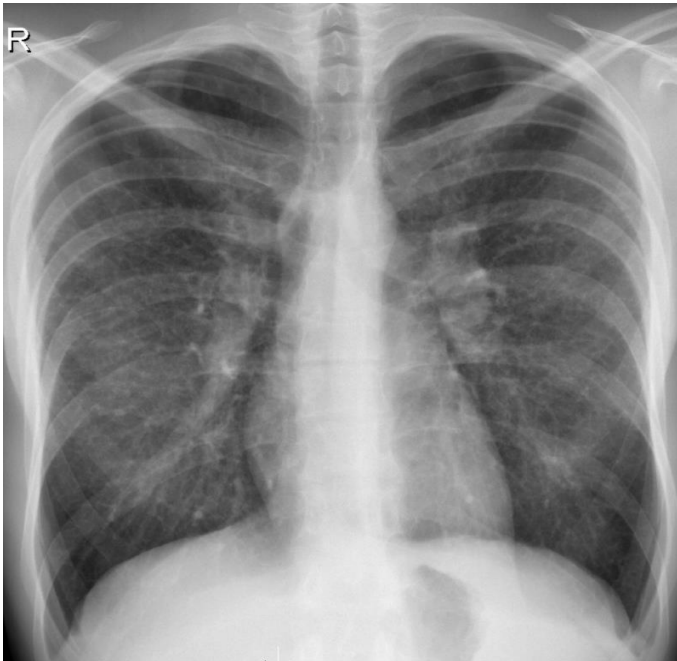
Netipiniai radiologiniai sarkoidozės pokyčiai dažniau būna vyresniems pacientams [154]. Židiniai, plaučių parenchimos konsolidacija, matinio stiklo vaizdo plotai, tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas ir intraskilteliniai pokyčiai yra grįžtami, o cistos, emfizema, tempimo bronchektazės ir kiti struktūriniai plaučių pokyčiai yra negrįžtami. Nedideli radiologiniai pokyčiai, aptinkami sergant sarkoidoze (subpleuriniai mikronoduliniai židiniai ar nedidelė tarpuplaučio limfadenopatija), gali būti panašūs į pokyčius, aptiktus sveikiems suaugusiems žmonėms, ypač rūkantiems ir (ar) gyvenantiems mieste [155]. KT ypač svarbi, kai rentgeniniai sarkoidozės požymiai yra netipiniai [156]. Šis tyrimas suteikia informacijos apie ligos

sunkumą, proceso aktyvumą, pokyčių plaučiuose grįžtamumą (ypač II ir III sarkoidozės stadijoje), taip pat ligos prognozę [10] (7 pav.).

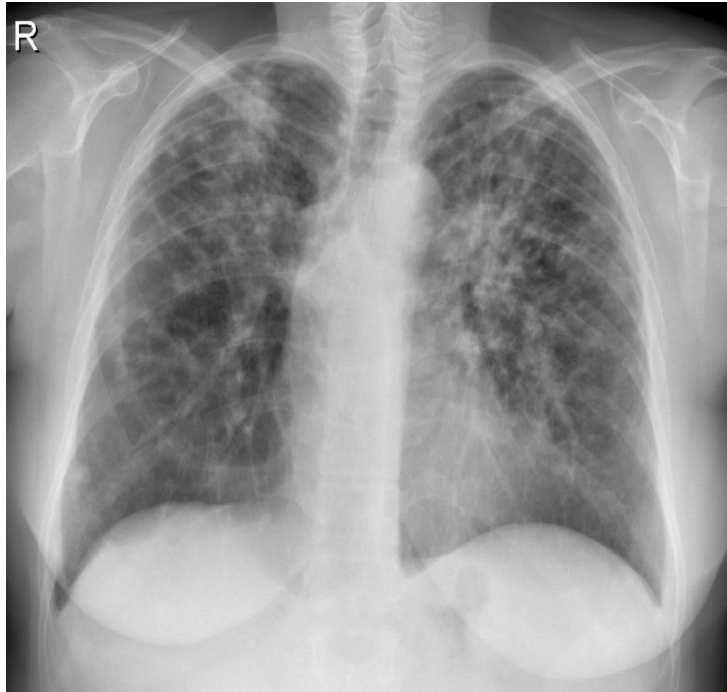
A



B



C



D



6 pav. Priekinės krūtinės ląštos rentgenogramos

A – plaučių sarkoidozė, I stadija (plaučių šaknys plačios, policikliniais kontūrais dėl padidėjusių limfmazgių);

B – plaučių sarkoidozė, II stadija (smulkūs židiniai plaučiuose, šaknys pasiplėtusios dėl padidėjusių limfmazgių);

C – plaučių sarkoidozė, III stadija (plaučių šaknys įprastinės, dauginiai intensyvūs vidutinio dydžio židiniai plaučiuose).

D – plaučių sarkoidozė, IV stadija (plaučių piešinys paryškėjęs, intersticinis audinys sustorėjęs, deformavęsis, plaučių viršūnėse emfizeminės pūslės).

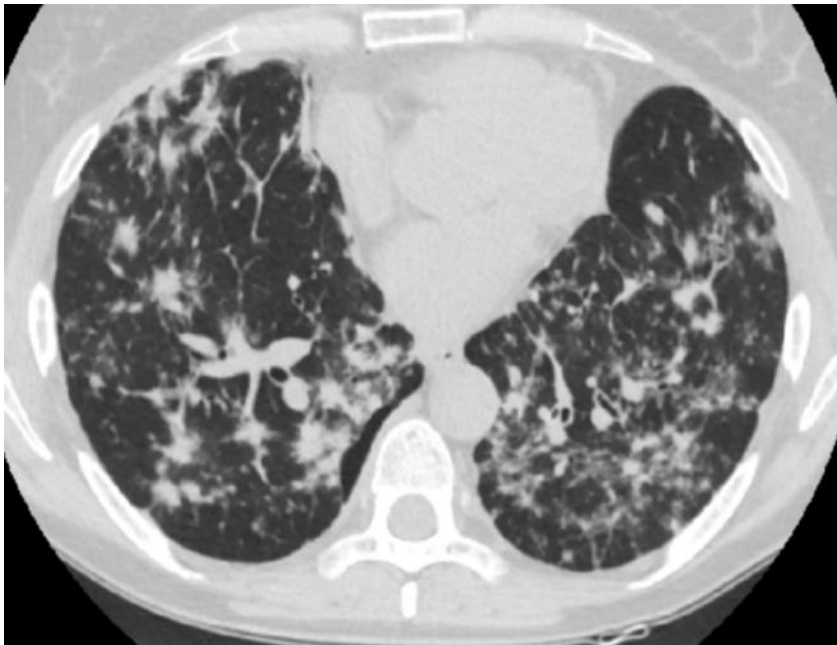
A



B



C



D



7 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomogramos

- A – plaučių sarkoidozė, I stadija (padidėję tarpuplaučio limfmazgiai).
- B – plaučių sarkoidozė, II stadija (padidėję tarpuplaučio ir šaknų limfmazgiai, paryškėjęs intersticinis audinys, dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose).
- C – plaučių sarkoidozė, II stadija (padidėję tarpuplaučio ir šaknų limfmazgiai, paryškėjęs intersticinis audinys, dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose).
- D – plaučių sarkoidozė, IV stadija (sustorėjęs deformavęsis intersticinis plaučių piešinys, korio vaizdas ir konsolidacijos plotai, emfizeminės pūslės).

2.8 Plaučių funkcijų tyrimų reikšmė sergantiesiems plaučių sarkoidoze

Plaučių funkcijų tyrimai pulmonologijoje svarbūs diagnozuojant ligas, stebint jų eigą, gydymo veiksmingumą ir vertinant ligos prognozę. Sergantiesiems plaučių sarkoidoze būtina atlikti išplėstinį plaučių funkcijų ištyrimą (spirometrija, plaučių talpų ir dujų difuzijos tyrimą) (8 pav.). Plaučių sarkoidozei, kaip ir daugumai intersticinių plaučių ligų, būdingas restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas ir pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose. Sumažėjusi dujų difuzinė geba (DLCO) yra vienas iš ankstyviausių ir jautriausių plaučių funkcijų sutrikimo rodiklių sergant sarkoidoze. Yra duomenų, kad 20 % sergančiųjų I sarkoidozės stadija būna sutrikusi plaučių funkcija ir net 40–80 % sergančiųjų II, III ar IV stadija [6,

157–159]. Vėlesnėse sarkoidozės stadijose plaučių funkcijų tyrimai gali kisti. Kvėpavimo takų obstrukcija atsiranda ligai progresuojant [160–162]. Bronchų obstrukcija būna esant bronchų susiaurėjimui dėl specifinio gleivinės pažeidimo, dėl fibrozinų smulkiųjų bronchų pokyčių, plaučių fibrozės [149, 158, 163, 164], dėl padidėjusių limfinių mazgų spaudimo į bronchus [6]. Mirtingumo rizika didesnė pacientų, kurių FEV1/FVC < 70 % būtinąjo dydžio, palyginti su tais, kurių FEV1/FVC > 70 % būtinąjo dydžio [165]. Progresuojant sarkoidozei, sumažėja bendroji plaučių talpa (TLC) ir gyvybinė plaučių talpa (VC) [166]. Vėlesnėse plaučių sarkoidozės stadijose nustatoma restrikcinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas ir sutrikusi dujų difuzija plaučiuose [156, 166]. Dinamikoje atliktų plaučių funkcijų tyrimų FVC rodiklio sumažėjimas > 10 % arba DLCO rodiklio sumažėjimas > 20 % yra reikšmingas, rodo lėtinę ar progresuojančią ligos eigą [167, 168]. Taigi, plaučių funkcijų tyrimai svarbūs stebint plaučių sarkoidozės eigą ir vertinant ligos prognozę.

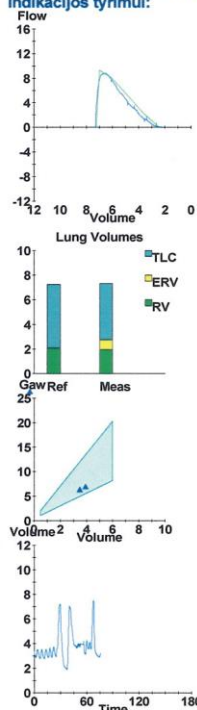


VU SANTARIŠKIŲ KLINIKŲ
Pulmonologijos ir alergologijos centras

Amžius: 43 Ūgis: 179
Svoris: 97.0 Diagnozė:

Lytis: Male
Vartojami vaistai:

Indikacijos tyrimui:



PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

		Ref	Pre	% Ref
Spirometry				
FVC	Liters	4.85	(3.8 - 5.9)	5.01 103
FEV1	Liters	3.96	(3.1 - 4.8)	3.90 98
FEV1/FVC	%	79	(67.7 - 91.3)	78
FEV1/SVC	%			73
FEF25-75%	L/sec	4.32	(2.6 - 6.0)	3.41 79
IsoFEF25-75	L/sec			3.41
FEF25%	L/sec	8.06	(5.2 - 10.9)	7.91 98
FEF50%	L/sec	5.10	(2.9 - 7.3)	4.10 80
FEF75%	L/sec	2.21	(0.9 - 3.5)	1.34 60
PEF	L/sec	9.29	(7.3 - 11.3)	8.78 95
FET25-75%	Sec			0.74
FIVC	Liters	4.85	(3.8 - 5.9)	0.00 0
Vol Extrap	Liters			0.10
FVL ECode				000000
Lung Volumes				
TLC	Liters	7.22	(6.1 - 8.4)	7.29 101
VC	Liters	5.06	(4.1 - 6.0)	5.36 106
IC	Liters			4.68
FRC PL	Liters	3.49	(2.5 - 4.5)	2.61 75
ERV	Liters			0.81
RV	Liters	2.06	(1.4 - 2.7)	1.93 93
RV/TLC	%	31	(21.7 - 39.7)	26
Vtg	Liters			3.72
LVol ECode				001000
Diffusing Capacity				
DLCO	mmol/kPa.min	11.0	(8.7 - 13.3)	9.7 88
DL Adj	mmol/kPa.min	11.0	(8.7 - 13.3)	9.7 88
DL/VA Adj	DLCO/L	1.53		1.47 97
TLC Sb	Liters	7.22	(6.1 - 8.4)	6.61 92
RV/TLC Sb	%	31	(21.7 - 39.7)	20
Resistance				
Raw	kPa/L/sec			0.152
Gaw	L/sec/kPa			6.58
Vtg (Raw)	Liters			3.72

8 pav. Plaučių funkcijų tyrimų protokolai

2.9 Bronchoskopinių tyrimų reikšmė sergantiesiems plaučių sarkoidoze

2.9.1 Bronchoalveolinis lavažas

Pirmoji bronchoskopija atlikta 1897 m. Vokietijoje. 1964–1966 m. japonų gydytojo Šigeto Ikeda (angl. *Shigeto Ikeda*) pradėta naudoti fibrobronchoskopija lėmė revoliucinius pokyčius pulmonologijoje [169]. Naudojant fibrobronchoskopą klinikiniais tyrimams ir diagnostiniais tikslais pradėtas plačiai naudoti bronchoalveolinis lavažas [170]. 1981 m. G. Hunninghake ir R. Crystal paskelbė apie BAL skysčio ląstelių pakitimus sergant intersticinėmis plaučių ligomis [4].

Bronchoalveolinis lavažas – smulkiųjų bronchų ir alveolių plovimas. Aspiruotas skystis vadinamas BAL skysčiu. BAL ląstelių sudėtis ir limfocitų fenotipai suteikia informacijos diferencijuojant intersticines plaučių ligas [25]. Tiriant pacientus, BAL lokalizacija pasirenkama pagal rentgeninius pokyčius plaučiuose, esant difuzinių plaučių pakitimų – vidurinė ar liežuvėlinė skiltis [60, 61, 171–175]. Daugumai ligonių, sergančių intersticinėmis plaučių ligomis, vienos plaučių dalies lavažo duomenys patikimai rodo pakitimus abiejuose plaučiuose [60].

Normali BAL skysčio ląstelių procentinė sudėtis: makrofagai > 80 %, limfocitai < 20 % (iš jų CD4+ limfocitai 36–70 %, CD8+ limfocitai 15–40 %, CD4+ ir CD8+ santykis 1,1–3,5), neutrofilai < 5 %, eozinofilai < 1 %. Rūkančiųjų asmenų BAL skystyje būna sumažėjęs limfocitų ir CD4+ ir CD8+ santykis [60, 170].

Ištyrus BAL skystį, pagal padidėjusį atitinkamų ląstelių kiekį sužinomas alveolito tipas (limfocitinis – CD4+ ląstelių, CD8+ ląstelių ar mišrus, neutrofilinis, eozinofilinis). Sarkoidozei būdingas limfocitinis CD4+ ląstelių alveolitas, BAL skystyje gali būti aptinkama makrofagų ir limfocitų rozečių [176]. Dauguma tyrimų pateikia, kad CD4+ ir CD8+ santykis, didesnis nei 3,5, būdingas plaučių sarkoidozei, tačiau jo jautrumas yra mažas, o didesnėse sarkoidozės rentgeninėse stadijose specifiškumas mažesnis [26].

BAL diagnostinė vertė priklauso nuo sarkoidozės klinikinės stadijos: esant ūminei – didelė, esant poūmei ir lėtinei – vidutinė [177]. Nors BAL diagnostinė vertė yra skirtinga, šis tyrimas turi būti atliktas [61]. Įvairių autorių duomenimis, BAL specifiškumas diagnozuojant sarkoidozę yra 90–96 %, o jautrumas – 52–86 % [5, 61, 178]. BAL skysčio CD4+ ir CD8+ santykis dažnai būna mažesnis esant II ir III sarkoidozės rentgeninei stadijai, rūkaliams ir gliukokortikoidais gydomiems ligoniams [61, 160–162, 179,

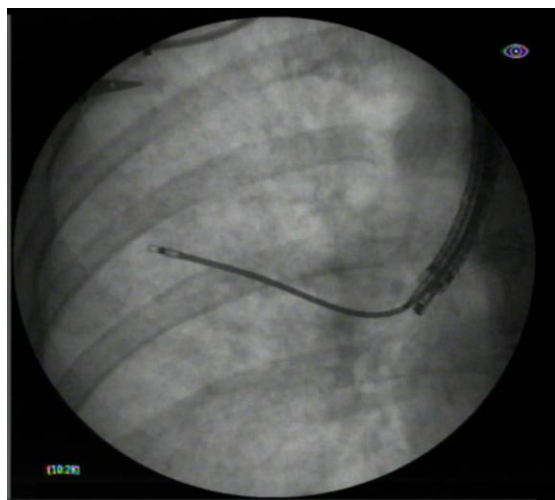
180]. Kai CD4+ ir CD8+ santykis yra 5 ar daugiau, sarkoidozės tikimybė siekia 96 % ir daugiau. Tyrimai parodė, kad nepriklausomai nuo klinikinių simptomų sarkoidoze sergančiųjų BAL skystyje yra padidėjęs limfocitų kiekis ir CD4+ ir CD8+ limfocitų santykis, palyginti su sveikais asmenimis, o turinčių sarkoidozei būdingų klinikinių simptomų (mazginė eritema ir (ar) artralgija, plaučių šaknų limfadenopatija) BAL skysčio limfocitų kiekis ir CD4+ ir CD8+ limfocitų santykis didesnis negu simptomų neturinčių ligonių [61, 179–184]. Progresuojant plaučių fibrozei, BAL skystyje padaugėja neutrofilų ir eozinofilų [34, 162]. Bronchoalveolinis lavažas yra saugiausias invazinis plaučių tyrimo metodas diagnozuojant plaučių sarkoidozę.

2.9.2 Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija

Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija (BPŽB) kai kurių autorių vadinama transbronchine plaučių biopsija. BPŽB vertingas ne tik kaip tiesioginis intersticinių plaučių ligų diagnostikos metodas, bet ir kaip diferencinės diagnostikos būdas, leidžiantis paneigti tam tikras ligas [185]. BPŽB atliekama, kai BAL duomenų nepakanka sarkoidozei patvirtinti. Tyrimo metu medžiagos gaunama histologiniam ištyrimui (9 pav.). BPŽB yra palyginti saugus tyrimas.

Pirmoje ir antroje sarkoidozės stadijose krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT aptikus padidėjusius plaučių šaknų, tarpuplaučio limfmazgius kartais juos tenka diferencijuoti nuo kitų ligų (limfomos, tuberkuliozės, grybelinės infekcijos ar kt.) [152, 186, 187]. Adatinė tarpuplaučio limfmazgių biopsija ir endobronchinis ultragarsinis tyrimas (EBUS) (angl. *endobronchial ultrasound*) – saugios, minimaliai invazinės procedūros, tikslios paimant medžiagą iš tarpuplaučio limfmazgių [188–190]. Adatinės tarpuplaučio limfmazgių biopsijos metu stebint rentgeno ekrane per kvėpavimo takų sienelę pro bronchoskopą specialia adata iš limfmazgio paimama medžiagos citologiniam ir (ar) histologiniam tyrimui.

Pastaraisiais metais klinikinėje praktikoje vis plačiau naudojama bronchoskopinė plaučių kriobiopsija (BPKB). BPKB pranašumas, palyginti su įprastine žnypline bronchoskopine plaučių biopsija, yra tas, kad gaunami daug didesni bioptatai (dažniausiai 30–40 mm² dydžio gabalėliai, palyginti su 3–4 mm² dydžio gabalėliais, gaunamais BPŽB metu) [191–194].



9 pav. Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija

2.9.3 Plaučių biopsijos audinio histologinis tyrimas

Tiriant histologiškai plaučių audinį gali būti įvairių tipų pažeidimas. Sarkoidozei patvirtinti vartojami šie histologiniai terminai: 1) alveolitas – plaučių intersticinio audinio ir alveolių infiltracija uždegimo ląstelėmis (CD4+, CD8+ limfocitinis alveolitas), 2) epitelioidinė granuloma – iki 1 mm (dažniausiai 100–400 µm) dydžio daugiau ar mažiau organizuota struktūra, kurią sudaro epitelioidinės ląstelės, daugiabranduolės gigantinės ląstelės, alveoliniai makrofagai, limfocitai ir kitos ląstelės (epitelioidinė granuloma gali būti su nekroze arba be jos), 3) pneumofibrozę – padidėjęs jungiamojo audinio (kolageno, elastino, fibroblastų) kiekis plaučių audinyje. Bronchų gleivinės ar plaučių biopsinėje medžiagoje rastos granulomos atspindi antrąją (granulomų) sarkoidozės patogenezės stadiją. Sarkoidozei būdingos epitelioidinės granulomos be nekrozės, tačiau tai nėra tik sarkoidozei būdingas požymis. Kai kurių autorių duomenimis [4, 54, 195–197], gigantiškųjų ląstelių granuloma be nekrozės randama ir sergantiesiems tuberkulioze, egzogeniniu alerginiu alveolitu, plaučių adenokarcinoma, limfoma, mieloma, berilioze, esant vaskulito ar grybelio pažeistiesiems plaučiams. Tačiau įvairių ligų atvejais granulomų struktūra šiek tiek skiriasi. Sergant sarkoidoze, granulomos kompaktiškos, gerai susiformavusios, įvairaus amžiaus, jose gali būti hialinizacijos ir fibrozės požymių, CD4+ limfocitų. Tiriant histologiškai epitelioidinė granuloma palyginti nesunkiai aptinkama bronchoskopijos būdu gautuose bioptatuose, todėl biopsijos duomenys padidina hiperdiagnostikos riziką [198]. Granulomos be nekrozės aptikimo jautrumas 94 %, specifiskumas – 60 % [54, 61]. Dėl santykinai didelio tuberkuliozės paplitimo Lietuvoje epitelioidinių granulomų specifiskumas sarkoidozei diagnozuoti yra mažesnis nei kitose šalyse [54]. Plaučių fibrozei būdinga padidėjęs jungiamojo audinio kiekis plaučių audinyje. Šių pokyčių randama esant vėlyvai sarkoidozės stadijai.

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

3.1 Tiriamieji asmenys

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas išdavė leidimą (Nr. 158200-12-559-160) atlikti šį perspektyvinį tyrimą (pateikiamas priede).

Tyrimą atlikome 2 etapais. Kaip nurodyta darbo uždaviniuose, pirmo etapo metu ištyrėme naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze sergančių pacientų krūtinės ląstos rentgeninio ir KT tyrimo, PFT ir BAL skysčio tyrimų duomenis ir jų sąsajas. Antro etapo metu pagal įvairius radiologinius požymius, PFT rodiklius ir imuninio atsako ląstelinis žymenis BAL skystyje, kraujyje ir plaučių biopsijos audinyje įvertinome sarkoidozės eigą, tikintis rasti ligos raidą lemiančius veiksnius.

2012 metais (pirmo etapo tyrimo metu) VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės (VUL) Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre buvo tirta 80 pacientų, sergančių naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze (39 vyrai ir 41 moteris), nuo 18 iki 70 metų (amžiaus vidurkis – 39,0 m.).

2013–2015 metais (antro etapo tyrimo metu) VUL Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre buvo papildomai iširtas 81 pacientas, sergantis naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze (44 vyrai ir 37 moterys), nuo 18 iki 70 metų (amžiaus vidurkis – 37,2 m.) ir 30 sveikų asmenų (17 vyrų ir 8 moterys) nuo 18 iki 70 metų (amžiaus vidurkis – 40,0 m.).

Visi tiriamieji buvo informuoti apie tyrimą ir sutiko tirtis. Informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma pateikiamos priede.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Vyresni kaip 18 m. vyrai ir moterys, sergantys pirma, antra ir trečia plaučių sarkoidozės stadija.

- Sveiki asmenys, nesergantys jokia ūmine ar lėtine liga (kontrolinė grupė).

- Asmenys, suprantantys tyrimo esmę ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą.

- Nė vienas pacientas nebuvo sirgęs tuberkulioze, jo darbo aplinkoje nebuvo profesinių organinių ar lakių cheminių medžiagų.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Gretutinės ligos (sisteminės jungiamojo audinio ligos, bronchinė astma, alerginis rinitas, bet kurio organo buvęs ar esamas navikas).

- Alkoholizmas, narkomanija.

- Gliukokortikoidų, citostatikų vartojimas.

- Pažeidžiami asmenys (pavaldūs, turintys protinę negalią).

3.2 Tyrimo eiga

Pirmo etapo tyrimo metu 80 pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota plaučių sarkoidozė, atlikę krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą, KT, PFT bei FBS ir BAL, išanalizavome šių tyrimų rezultatus ir jų sąsajas.

Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Pirmo etapo tiriamųjų demografiniai duomenys

Rodiklis	Sarkoidozė (n = 80)
Lytis (vyrai / moterys)	39/41
Amžius (metais)	39 (21–68)
Rūkymas (rūko / nerūko)	16/64
KT stadija (I/II/III)	15/59/6

Antro tyrimo etapo metu 81 pacientui atliktas krūtinės ląstos rentgeninis, kompiuterinės tomografijos ir plaučių funkcijų tyrimai (spirometrija, plaučių talpų ir dujų difuzijos tyrimas). 71 ligoniui padaryta fibrobronchoskopija ir BAL, paimtas kraujo mėginys iš venos. Kraujyje ir BAL skystyje tirtos limfocitų subpopuliacijos (CD4+, CD8+). Tyrimui naudoti monokloniniai antikūnai (CD31+, CD38+, CD44+, CD103+). Tiriamiesiems (n = 35), kurių BAL skystyje rasta CD4+/CD8+ < 3,5–4,0, padaryta ir bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. Atlikta imuninių žymenų (CD8+, CD38+, CD44+ ir CD103+) parafininiuose pjūviuose analizė. 20 sveikų asmenų (kontrolinė grupė) atlikta FBS ir BAL, paimtas kraujo mėginys iš venos. Kraujyje ir BAL skystyje taip pat tirtos limfocitų subpopuliacijos (CD4+, CD8+) ir tyrimui naudoti monokloniniai antikūnai (CD31+, CD38+, CD44+, CD103+). 5 sveikiems asmenims FBS metu padaryta BPŽB. Plaučių biopsinės medžiagos parafininiuose pjūviuose tirti imuniniai žymenys (CD8+, CD38+, CD44+ ir CD103+).

Sergantieji buvo suskirstyti pagal rūkymą (nerūkantys ir rūkantys), pagal ligos subtipą (yra Lefgreno sindromas (LS), nėra LS) ir pagal ligos stadijas (pagal krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą ir pagal KT) (I stadija, II stadija, III stadija). Kontrolinė grupė buvo sudaryta iš nerūkančių ir rūkančių sveikų asmenų. Patvirtinus diagnozę, vėliau sergantieji plaučių sarkoidoze stebėti kas 3 mėnesiai (atlikta PFT, krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, KT).

Apibendrinta ligos dinamika vertinta po dvejų metų (pagal krūtinės ląstos KT, PFT duomenis).

Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 2 ir 3 lentelėje.

2 lentelė. Antro etapo tiriamųjų demografiniai duomenys (visi tiriamieji) (1)

Rodiklis	Sarkoidozė (n = 71)	Sveiki asmenys (n = 20)
Lytis (vyrai / moterys)	38/33	12/8
Amžius (metais)	37 (21–68)	40 (24–57)
Rūkymas (rūko / nerūko)	25/46	5/15
LS (yra / nėra)	27/44	–
Rö stadija (I/II/III)	32/32/7	–
KT stadija (I/II/III)	10/54/7	–

3 lentelė. Antro etapo tiriamųjų demografiniai duomenys (tiriamieji, kuriems atlikta bronchoskopinė plaučių biopsija) (2)

Rodiklis	Sarkoidozė (n = 35)	Sveiki asmenys (n = 5)
Lytis (vyrai / moterys)	21/14	5/0
Amžius (metais)	37 (21–64)	40 (26–51)
Rūkymas (rūko / nerūko)	18/17	–
Rö stadija (I/II/III)	7/21/7	–
KT stadija (I/II/III)	1/27/7	–

Krūtinės ląstos rentgeniniai tyrimai ir KT atlikti VšĮ VUL Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centre. Plaučių funkcijų tyrimai ir fibrobronchoskopija atlikti VšĮ VUL Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre. BAL skysčio citologinis ir imuninis tyrimai, kraujo limfocitų populiacijų tyrimai atlikti VšĮ VUL Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro Klinikinės imunologijos laboratorijoje. Histologiniai ir imunohistocheminiai biopsatų tyrimai atlikti VšĮ VUL Santaros klinikų Valstybiniame patologijos centre.

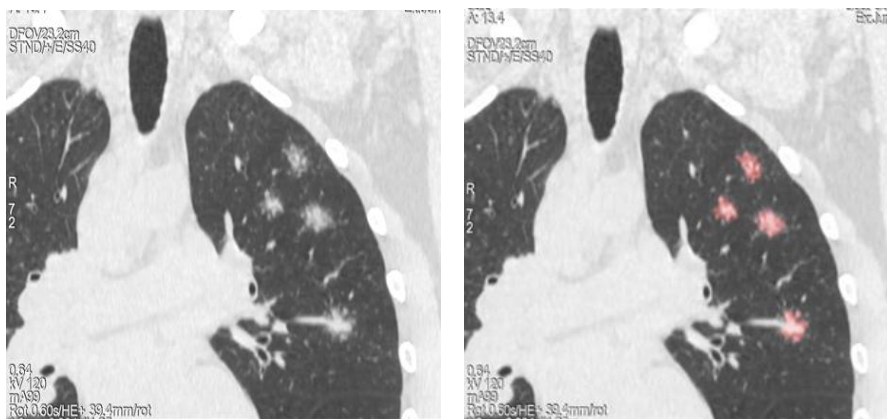
Statistinį gautų duomenų apdorojimą atliko disertantė Regina Aleksonienė, Roma Puronaitė (VUL SK, Informacinių technologijų centras), Antanas Mainelis (VUL SK, Informacinių technologijų centras), Jolita Norkūnienė (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Matematinės statistikos katedra).

3.3 Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija

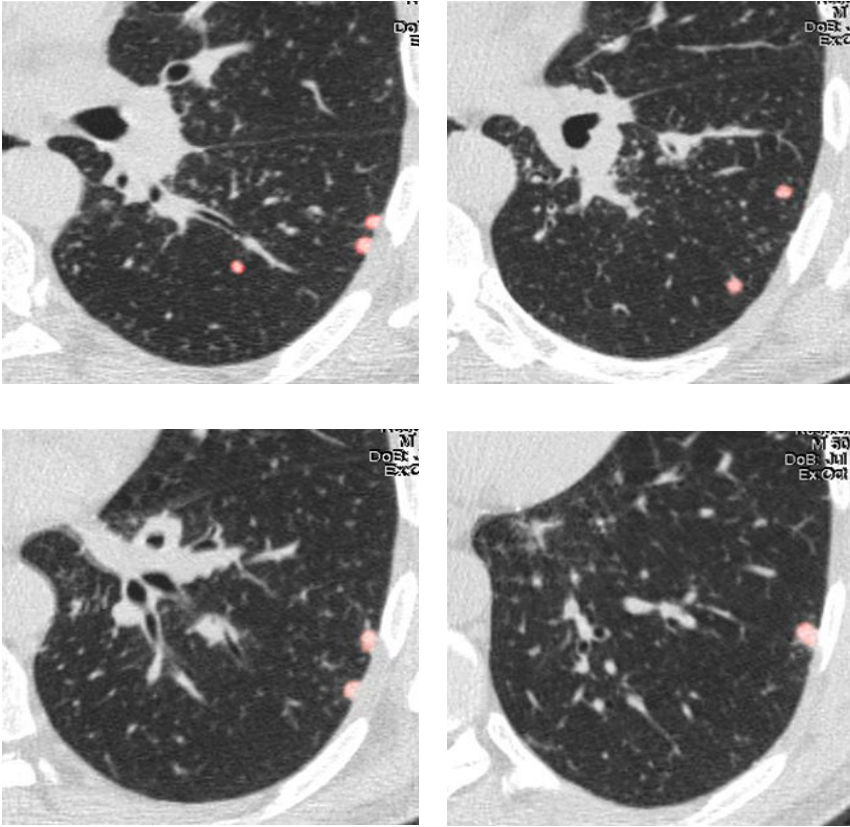
Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimai atlikti 64 pjūvių kompiuteriniu tomografu GE VCT (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, JAV). Pacientui maksimaliai įkvėpus ir 10 sekundžių sulaikius kvėpavimą, skenuota nuo raktikaulių iki diafragmos kaudokranialine kryptimi spiraliniais pjūviais. Tyrimui naudotas mažų dozių KT protokolas (vamzdžio įtampa 120 kV, vamzdžio srovės stiprumas 660 mAs).

Vertinti plaučių ir tarpuplaučio limfmazgiai (simetriškai padidėję ≥ 15 mm plaučių šaknyse ar dešinieji paratrachėjiniai) [152], miliariniai židiniai (iki 2 mm), mikrožidiniai (2–7 mm), makrožidiniai (8–30 mm), konsolidacija, matinio stiklo vaizdas, linijinės struktūros – retikuliniai pokyčiai (skiltelių bronchovaskulinio pluoštelio sustorėjimas), tipiniai (sustorėjusios tarpuskiltelinės ir intraskiltelinės pertvaros, plaučių apimties sumažėjimas, trakinės bronhektazės ir bronchiolektazės) ir netipiniai (cistos (< 1 cm), pūslės (> 1 cm), emfizema, plaučio korėtumas) fibroziniai pakitimai [143]. Židiniai skaičiuoti ir vertinti taškais: 0 = židinių nėra, 1 = 1–5 židiniai, 2 = 6–10 židinių, 3 = 11–15 židinių ir 4 = > 15 židinių [199] (10 pav.).

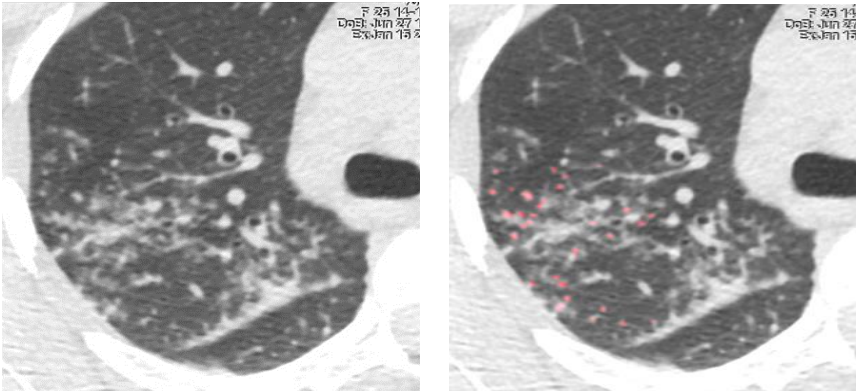
A



B



C



10 pav. Židinių vertinimo KT pavyzdžiai

A – 1 = 1–5 židiniai;

B – 2 = 6–10 židinių (pavyzdyje 8 židiniai kairio plaučio apatinėje skiltyje);

C – 4 = daugiau negu 15 židinių.

3.4 Plaučių funkcijų tyrimai

Tiriamiesiems atlikta spirometrija, išmatuotos plaučių talpos (viso kūno pletizmografijos metodu), ištirta dujų difuzijos geba (vieno įkvėpimo metodu). Kvėpavimo funkcijos tyrimai atlikti aparatu Vmax Encore (*Viasys® Healthcare*, JAV). Tyrimų duomenys vertinti pagal Europos ir Amerikos pulmonologų draugijų (ERS ir ATS) 2005 m. sutarimo kriterijus [200]. Bronchų obstrukcija nustatyta esant FEV1/FVC santykiui, mažesniau už apatinę būtinojo dydžio ribą, obstrukcijos sunkumas vertintas pagal FEV1 rodiklio reikšmę. Restriktinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas nustatytas esant sumažėjusioms VC, TLC, padidėjusioms RV rodiklių reikšmėms. Dujų difuzijos sutrikimą parodė mažesnis už apatinę normos ribą DLCO rodiklis.

Pirmo tyrimo etapo I stadijos plaučių sarkoidozės pacientų spirometrijos rodikliai buvo normalūs, tačiau nustatėme statistiškai reikšmingus kelių PFT rodiklių skirtumus tarp ligos stadijų. Labiausiai buvo pakitęs DLCO. Palyginę nerūkančių ir rūkančių PFT, nepastebėjome statistiškai reikšmingų skirtumų. PFT rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Pirmo tyrimo etapo sarkoidoze sergančių ligonių (n = 80) PFT rodiklių palyginimas pagal ligos stadijas

Rodiklis	Stadijos pagal KT		
	I (n = 15)	II (n = 59)	III (n = 6)
FVC, % b. d.	104±15	98±17	81±17*
FEV1, % b. d.	99±11	90±16	79±16*#
FEV1/FVC, % b. d.	81±5	78±7	81±7
TLC, % b. d.	95±15	90±1	77±15*
VC, % b. d.	106±14	99±18	87±18*^
RV, % b. d.	74±27	75±3	72±30
DLCO, % b. d.	84±1	78±1	58±16*^

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I ir III stadijų rodiklius.

statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I ir II stadijų rodiklius.

^ statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus II ir III stadijų rodiklius.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška, b. d. – būtinojo dydžio.

Antro tyrimo etapo plaučių sarkoidoze sergančių ligonių spirometrijos rodikliai buvo normalūs, tik DLCO atitiko lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimą II ir III ligos stadijoje pagal KT. Rūkančių ligonių RV rodiklis buvo didesnis negu nerūkančių ($p < 0,01$).

Plaučių funkcijų tyrimų duomenys pateikiami 5 ir 6 lentelėje.

5 lentelė. Antro tyrimo etapo sarkoidoze sergančių ligonių (n = 81) plaučių funkcijų rodiklių palyginimas atsižvelgiant į ligos stadijas (pagal rentgenografiją ir KT)

Rodiklis	Stadijos pagal rentgenografiją			Stadijos pagal KT		
	I (n = 33)	II (n = 38)	III (n = 10)	I (n = 10)	II (n = 61)	III (n = 10)
FVC, % b. d.	106±12	103±14	100±15	110±15	103±12	100±15
FEV1, % b. d.	99±11	97±15	93±14	103±13	97±13	93±14
FEV1/FVC, % b. d.	80±5	79±6	78±6	79±5	79±6	78±6
TLC, % b. d.	100±10	100±14	96±12	104±13	99±12	96±12
VC, % b. d.	107±12	105±15	103±15	114±15	105±13	103±15
RV, % b. d.	86±14	93±26	91±20	91±20	90±22	91±20
DLCO, % b. d.	79±11	77±12	70±10	85±13	76±11	70±10*

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I, II ir III stadijų rodiklius.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška, b. d. – būtinojo dydžio.

6 lentelė. Sarkoidoze sergančių nerūkančių ir rūkančių asmenų antro tyrimo etapo plaučių funkcijų rodiklių palyginimas

Rodiklis	Sarkoidozė	
	nerūko (n = 51)	rūko (n = 30)
FVC, % b. d.	104±14	103±12
FEV1, % b. d.	98±14	97±13
FEV1/FVC, % b. d.	79±6	79±6
TLC, % b. d.	98±12	100±12
VC, % b. d.	107±14	103±13
RV, % b. d.	86±20	97±22*
DLCO, % b. d.	76±12	77±10

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus nerūkančius ir rūkančius sarkoidoze sergančius asmenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška, b. d. – būtinąjo dydžio.

3.5 Kraujo limfocitų populiacijų tyrimas

Tyrimui naudoti *Becton Dickinson SimultestTM* (*Becton Dickinson*, JAV) monokloniniai antikūnai, žymėti dviejų spalvų fluorochromais: PerCP (angl. *peridinin chlorophyll protein complex*) – CD3+, PE (angl. *phycoerythrin*) – CD4+, CD8+ ir FITC (angl. *fluorescein isothiocyanate*) – CD31+, CD38+, CD44+, CD103+. Į kiekvieną mėgintuvėlį pipetuota po 20 μl atitinkamo monokloninio antikūno ir po 100 μl (1×10^6 ląstelių) gerai sumaišyto nesukrešėjusio kraujo. Monokloninis antikūnas ir kraujas 3 sek. sumaišyti pustykle, inkubuota tamsoje kambario temperatūroje 15 min. Eritrocitams lizuoti į kiekvieną mėgintuvėlį pipete įpilta po 2 ml kambario temperatūros darbinio lizuojančio tirpalo, sumaišyta pustykle, inkubuota tamsoje kambario temperatūroje 10 min. Po inkubacijos mėgintuvėlis centrifuguotas $g = 300$ greičiu kambario temperatūroje 7 min. Supernatantas nupiltas arba nusiurbtas paliekant apie 50 μl nuosėdų dugne. Nuosėdos sukratytos, kad būtų išvengta ląstelių sukibimo. Pipete užpilta po 2 ml fosfatinio buferio (PBS) (angl. *phosphate buffered saline*) tirpalo, sumaišyta pustykle ir centrifuguota $g = 300$ greičiu kambario temperatūroje 7 min. Pipete užpilta 200 μl 0,5 % paraformaldehido tirpalo, sumaišyta pustykle 3 sek. Bandiniai analizuoti srautinės tėkmės citometru *FACS Calibur* (*Becton Dickinson*, JAV) per 24 valandas. Histogramos vaizduojamos 11 paveiksle.

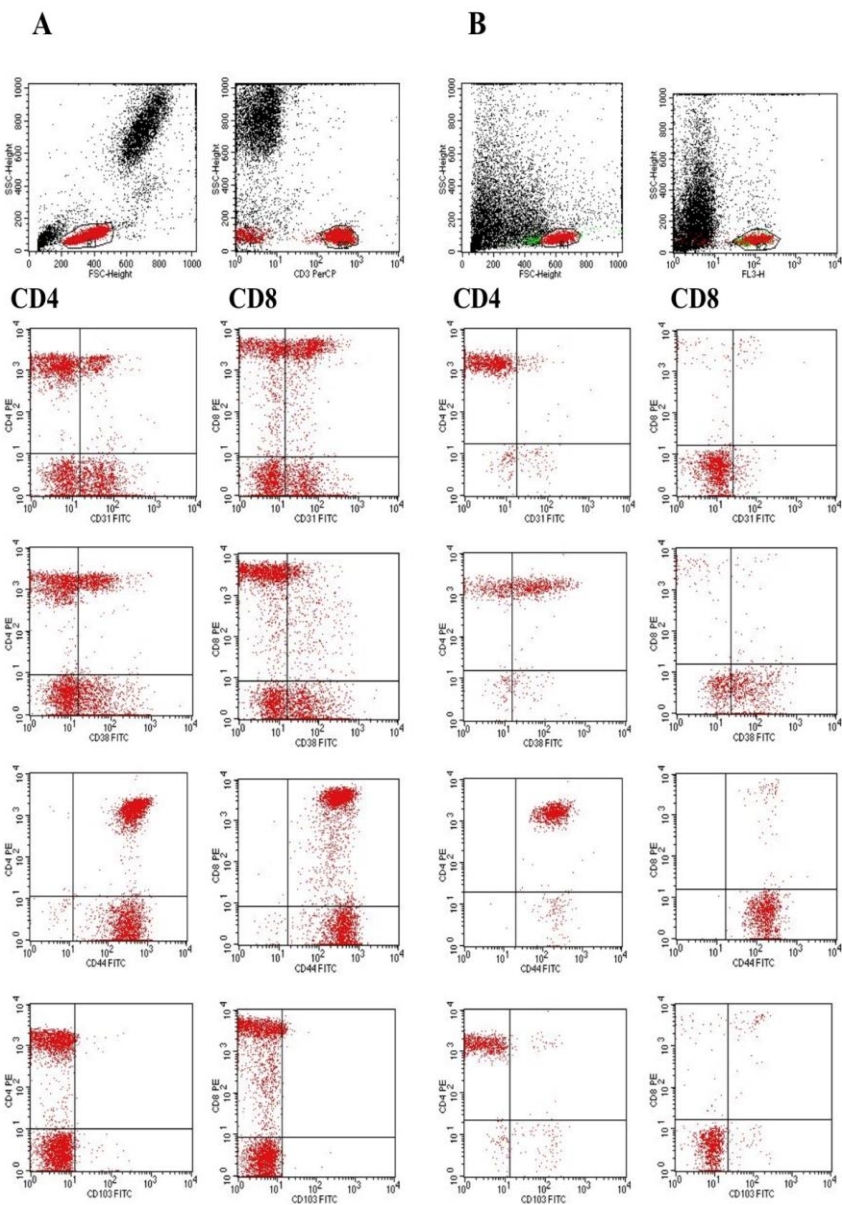
3.6 Bronchoalveolinis lavažas

Fibrobronchoskopija atlikta *Olympus* (Japonija) ir *Pentax* (Japonija) vaizdo bronchoskopais ir fibrobronchoskopais. Tiriamieji premedikuoti 0,1 % 1,0 ml atropino sulfatu į poodį. Nosis ir ryklė anestezuotos 10 % lidokaino purškiamu tirpalu į kiekvieną nosies šnervę ir ryklę. Trachėja ir bronchai anestezuoti 2 % 20 ml lidokaino tirpalu. Tyrimo metu vizualiai įvertinti gleivinės pokyčiai. Aspiravus bronchų sekretą, atliktas bronchoalveolinis lavažas.

FBS metu bronchoskopu visiškai obturavus vieną iš dešiniojo plaučio vidurinės (dažniausiai) skilties segmentinių bronchų, dviem porcijomis po 50 ml supilta 100 ml izotoninio natrio chlorido tirpalo. Po kiekvienos instiliacijos skystis iš karto buvo aspiruotas švirkštu per silikoninį kateterį ir supiltas į silikoninius indelius. Tiriamųjų BAL skystyje kraujo priemaišos nebuvo. Skystis per 5–10 min. buvo nuneštas į laboratoriją ir tuojau pat pradėtas tirti. Šiame darbe tikslingai tirta antroji (alveolių) porcija.

BAL skystyje buvo tirtas bendras ląstelių skaičius, uždegiminių ląstelių (alveolinių makrofagų, limfocitų, eozinofilų, neutrofilų) ir limfocitų subpopuliacijų (CD4+, CD8+) sudėtis procentais. Be to, tyrimui naudoti monokloniniai antikūnai (CD31+, CD38+, CD44+, CD103+), žymėti dviejų skirtingų spalvų fluorochromais (FITC ir PE). BAL skystis buvo filtruotas per viensluoksnio nailono audinį. Bendras ląstelių skaičius (ląstelių skaičius litre) skaičiuotas natyviniam pavyzdyje Fuks Rozentalio (*Fuchs-Rosenthal*) kameroje. Po centrifugavimo ($g = 300$ greičiu 7 min. $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje) su fosfatinu buferiu buvo ruošiami tepinėliai ląstelių morfologinei diferenciacijai. Mėginiai dažyti azuro-eozino dažais (*May-Grünwald-Giemsa*) (*Merck, Darmstadt, Vokietija*). Vertinta šviesiniu mikroskopu, skaičiuojant 600 ląstelių (alveolinių makrofagų, limfocitų, eozinofilų, neutrofilų).

Ruošiant mėginį limfocitų subpopuliacijų (CD4+, CD8+) pasiskirstymui įvertinti imunofluorescencijos metodu, ląstelės su monokloniniais antikūnais (*Becton Dickinson, JAV*) inkubuotos 15 min. $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje tamsoje. Po inkubavimo mėginys plautas su fosfatinu buferiu $g = 300$ greičiu 7 min. $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir fiksuotas su 0,5 % paraformaldehido tirpalu. Mėginiai analizuoti tėkmės citometru *FACS Calibur* (*Becton Dickinson, JAV*), naudojant *CellQuestPro* (*Becton Dickinson, JAV*) programinę įrangą. Histogramos vaizduojamos 11 pav.



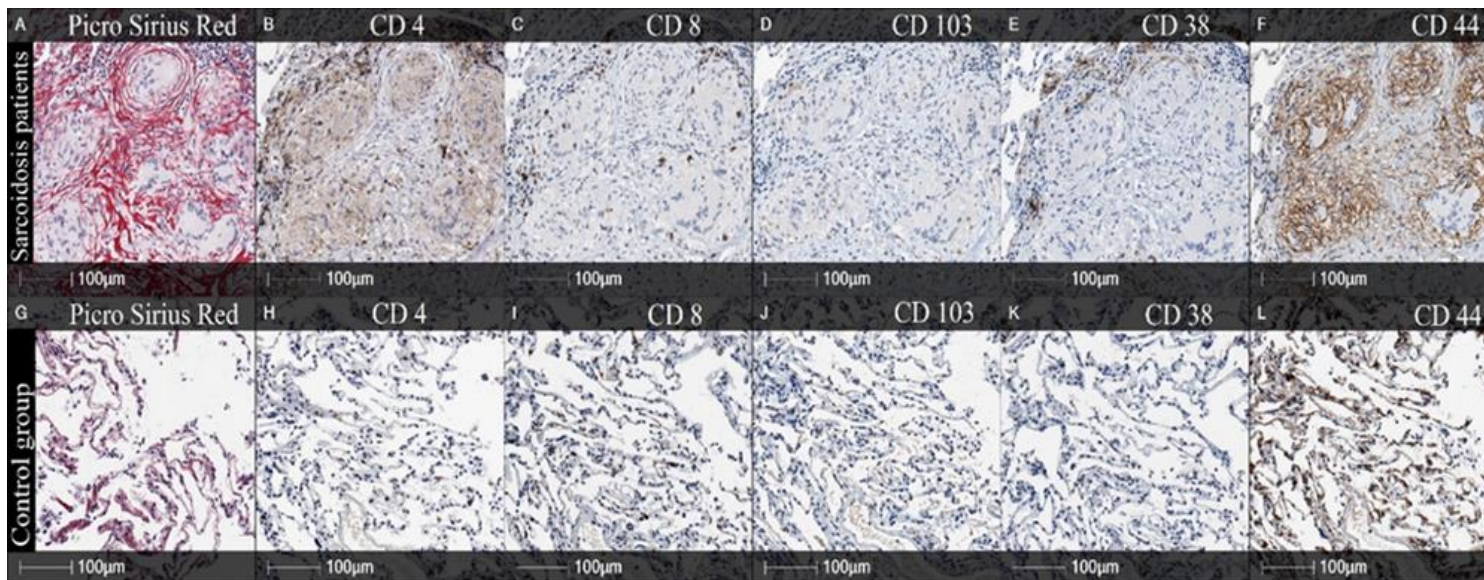
11 pav. Srautinės tėkmės citometrijos taškinėse histogramose identifikuojami limfocitų debesėliai kraujyje (A) ir BAL (B). Iš limfocitų debesėlio (R1) atskiriami CD3+ T limfocitai (R2), iš jų – CD3+ limfocitų CD4+ ir CD8+ subpopuliacijos ir CD31+, CD38+, CD44+, CD103+ žymenis turintys CD4+ ir CD8+ limfocitai

3.7 Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija

Tiriamiesiems, kurių BAL skystyje rasta $CD4+/CD8+ < 3,5-4,0$, padaryta bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. Tyrimas atliktas 35 sarkoidoze sergantiems ir 5 sveikiems asmenims (kontrolinė grupė). Biopsija daryta kontroliuojant rentgenu ir tyrimo eigą (rentgeninį plaučių vaizdą ir biopsinių žnyplių padėtį) stebint rentgeno ekrane. Iš vizualiai labiausiai pakitusių vietų paimta 6–10 gabalėlių (3–4 mm² dydžio) plaučių audinio histologiniam ištyrimui.

Histologiniai biopatai fiksuoti 10 % buferinio formalino tirpale, impregnuoti parafinu. Hematoksilinu ir eozinu (HE) dažyti preparatai padidinus vaizdą 20 kartų skenuoti *Aperio Scan-Scope* skeneriu (*Aperio Technologies, Vista, CA, JAV*) ir vertinti gydytojo patologo. Imunohistocheminiam biopatų ištyrimui naudota *Dako Autostainer Link 48+* sistema (*Agilent DAKO, JAV*).

Imuninių žymenų $CD8+$, $CD38+$, $CD44+$ ir $CD103+$ parafininiuose pjūviuose analizė atlikta imunohistocheminiu tyrimo metodu, naudojant *Ventana Benchmark Ultra* dažymo sistemą (*Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, JAV*). Parafininiai pjūviai po deparafinavimo ksilenu ir dehidratavimo etilo alkoholiu perkelti į *Ventanos* plovimo tirpalą. Antigenų epitopams atkurti naudotas *Ventanos* tirpalas 95 °C temperatūroje 64 min. Vėliau pjūviai 32 min. inkubuoti monokloniniais antikūnais 37 °C temperatūroje, naudojant *Ventana Ultraview DAB* detekcijos sistemą, 8 min. kontrastuoti *Mayer* hematoksilinu ir uždengti dengiamaisiais stikleliais. Skaitmeniniai vaizdai skenuoti *Aperio Scan-Scope* skeneriu (*Aperio Technologies, Vista, CA, JAV*) padidinus vaizdą 20 kartų (0,5 μm rezoliucija). Plaučių biopsijos audinio pavyzdžiai pateikiami 12 pav. ir 13 pav.

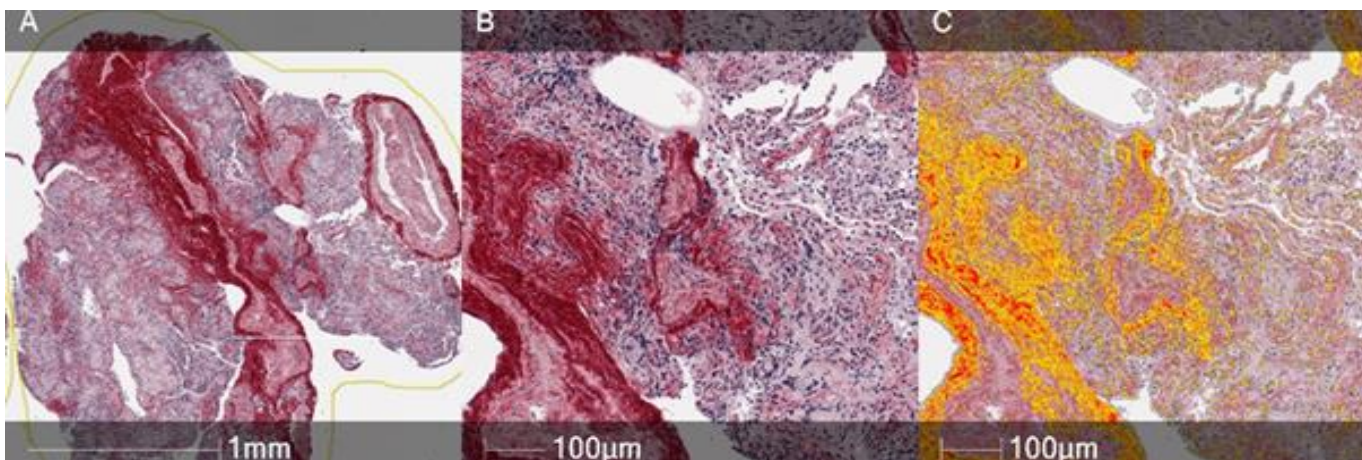


12 pav. Plaučių sarkodoze sergančiųjų ir normalaus plaučio audinio biopsijos pavyzdžiai (*Picro Sirius Red* ir CD4+, CD8+, CD103+, CD38+ CD44+ imunohistochemija)

A-F – sarkoidoze sergančiųjų plaučių biopsijos audinys, kuriame yra granulominis uždegimas be nekrozės.

G-L – plaučių biopsijos audinys be histologinių pokyčių (naudotas kaip kontrolinis audinys).

Picro Sirius Red parodo fibrozę granulominio uždegimo zonose. CD4+, CD8+, CD103+, CD38+, CD44+ imunohistochemija parodo didesnę bendrą limfocitų skaičių sarkoidoze sergančiųjų audinyje.



13 pav. Plaučių biopsijos audinio *Picro Sirius Red* histochemijos pavyzdžiai (skaitmeninio vaizdo analizė)

A, B – sarkoidoze sergančiojo plaučių biopsijos audinys, *Picro Sirius Red* histochemija.

C – kolagenas (raudona, oranžinė, geltona spalva), aptiktas automatiškai (*HALO Area Quantification v.1.0 algorithm*)

3.8 Statistiniai duomenų vertinimo metodai

Statistinius skaičiavimus atlikome naudodami SPSS statistinį paketą versiją 20 (angl. *Statistical Package for Social Sciences, IBM, JAV*). Kiekybinius duomenis pateikėme vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška. Taikant Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilks*) testą buvo tikrinama kiekybinių kintamųjų normalumo prielaida. Normalumo prielaidą tenkinančioms dviem nepriklausomoms imtims analizuoti buvo taikomas Stjudento kriterijus (angl. *Student's t-test*), normalumo prielaidos netenkinančioms – Mano-Vitnio (angl. *Mann-Witney*) kriterijus. Dviejų kiekybinių kintamųjų tiesinei priklausomybei įvertinti buvo skaičiuojami Pirsono (angl. *Pearson*) bei Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientai (r), atsižvelgiant į duomenų normalumo prielaidą. Ligos progresavimo priklausomybei nuo kitų kintamųjų ištirti buvo sudarytas logistinės regresijos modelis. Slenkstinės kiekybinių rodiklių vertės nustatytos remiantis ROC (angl. *Receiver operating characteristic*) kreivėmis. Pateiktos atitinkamos slenkstinės vertės, modelio jautrumas ir specifiškumas bei AUC (plotas po ROC kreive, angl. *area under the curve*) ir jo 95 % pasikliautinis intervalas (PI). Naudojantis slenkstine verte rodikliai buvo suskirstyti į grupes, jų apskaičiuoti galimybių santykiai (GS) ir jų 95 % PI. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė $< 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1 Sveikų asmenų ir sergančių sarkoidoze (skirtingos rentgeninės stadijos) kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas

Antrame tyrimo etape tyrėme sveikus ir naujai diagnozuota sarkoidoze sergančius asmenis. Palyginę sergančių plaučių sarkoidoze ir sveikų asmenų grupes, statistiškai reikšmingo CD4⁺ T limfocitų skirtumo kraujyje neaptikome (41,1±8,5 % ir 41,9±7,3 %), tačiau CD8⁺ T limfocitų buvo mažiau sergantiems sarkoidoze (27,1±9,0 % ir 32,0±8,5 %, p < 0,05). BAL skystyje radome statistiškai reikšmingą CD4⁺ ir CD8⁺ T limfocitų skirtumą: CD4⁺ T limfocitų buvo daugiau (69,9±17,7 % ir 46,3±14,5 %, p < 0,001), o CD8⁺ T limfocitų – mažiau (18,8±13,3 % ir 28,1±12,5 %, p < 0,01) sergantiesiems plaučių sarkoidoze (11 pav.). 7 ir 8 lentelėse pateikiame sergančių sarkoidoze (visų rentgeninių stadijų) ir sveikų asmenų kraujo ir BAL skysčio limfocitų skirtumus.

7 lentelė. Sarkoidoze sergančių ir sveikų asmenų kraujo limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sarkoidozė (n = 71)	Sveiki asmenys (n = 20)
CD4 ⁺ , %	41,1±8,5	41,9±7,3
CD8 ⁺ , %	27,1±9,0	32,0±8,5*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,7±0,7	1,5±0,7
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	12,5±6,5	9,8±3,9
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	23,4±9,1	17,5±5,1**
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	45,6±9,9	44,5±10,1
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	2,3±6,9	0,4±0,4**
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	19,1±7,7	22,2±6,4
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	20,3±7,4	18,6±6,6
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	38,8±11,1	43,0±11,7
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	3,7±4,7	2,1±1,6

* statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

** statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,01), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

8 lentelė. Sarkoidoze sergančių ir sveikų asmenų BAL skysčio limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sarkoidozė (n = 71)	Sveiki asmenys (n = 20)
CD4 ⁺ , %	69,9±17,7	46,3±14,5***
CD8 ⁺ , %	18,8±13,3	28,1±12,5**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	6,1±4,8	1,9±0,8***
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	5,9±4,5	3,1±2,3**
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	24,0±14,1	7,0±5,2***
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	75,7±13,4	48,2±15,2***
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	8,7±8,2	12,1±8,9*
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	10,1±8,5	13,2±7,5*
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	5,9±6,5	6,6±4,5
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	20,9±12,5	33,9±13,2***
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	13,3±11,3	20,7±10,3**

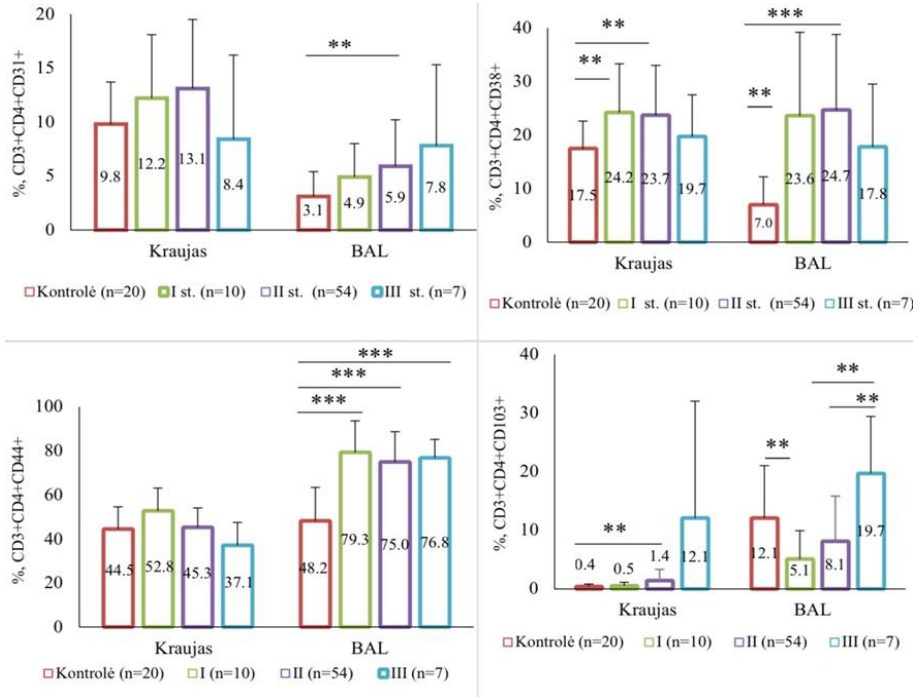
* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

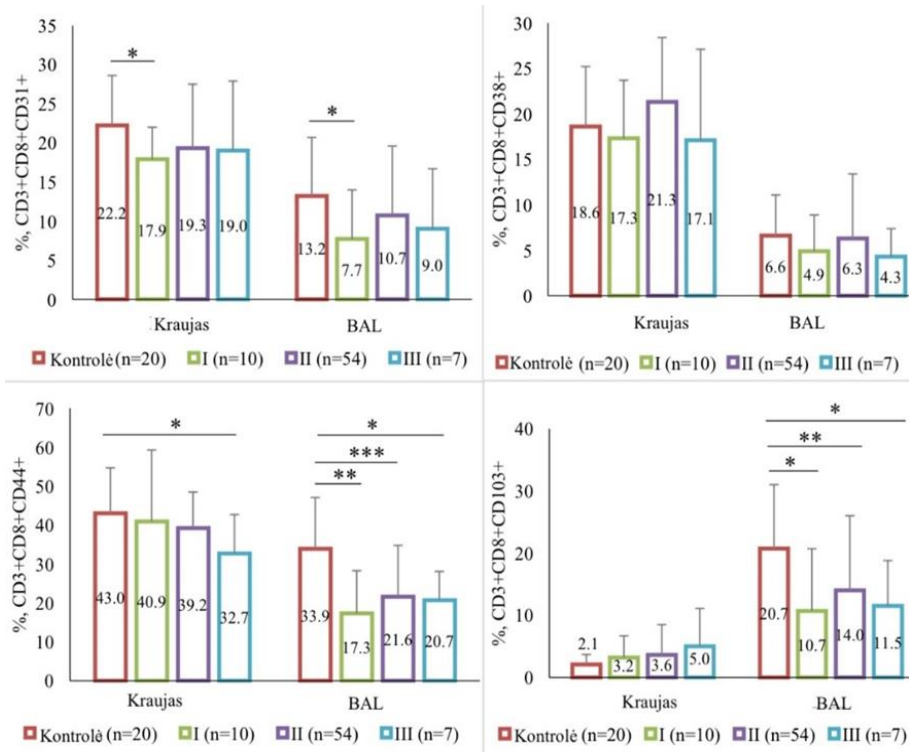
Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Palyginę kraujo ir BAL skysčio sudėtį pastebėjome, kad limfocitai pasiskirsto skirtingai. Be to, aptikome skirtingų sarkoidozės stadijų T limfocitų skirtumą. Kraujo ir BAL skysčio T limfocitų pasiskirstymą pagal sarkoidozės stadijas pateikėme 14 pav. (CD4⁺) ir 15 pav. (CD8⁺).



14 pav. Sveikų asmenų kraujo ir BAL CD4+ T limfocitų pasiskirstymas pagal sarkoidozės stadijas

- * statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).
- ** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$).
- *** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$).



15 pav. Sveikų asmenų kraujo ir BAL CD8+ T limfocitų pasiskirstymas pagal sarkoidozės stadijas

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$).

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$).

Nustatėme, kad sveikų asmenų kraujyje CD31+ ir CD38+ T limfocitų (CD4+ ir CD8+) buvo daugiau ($p < 0,0004$) negu BAL skystyje. CD4+CD44+ T limfocitų buvo vienodai kraujyje ir BAL, tačiau reikšmingai mažiau ($p < 0,02$) CD8+CD44+ T limfocitų radome BAL skystyje. CD103+ CD4+ ir CD8+ T limfocitų sveikų asmenų BAL skystyje buvo reikšmingai daugiau ($p < 0,00001$) negu kraujyje.

Sergančių sarkoidoze pacientų grupę suskirstėme pagal ligos stadijas ir radome kraujo limfocitų skirtumą atsižvelgiant į sarkoidozės stadiją: CD4+CD38+ ($p = 0,004$) ir CD4+CD103+ ($p = 0,003$) T limfocitų II sarkoidozės stadijos pacientams buvo daugiau (14 pav.) ir, atvirkščiai, – CD8+CD44+ T limfocitų III stadijos pacientams – mažiau ($p = 0,035$), palyginti su sveikais asmenimis (15 pav.).

Sergančių sarkoidoze ir sveikų asmenų BAL skystyje taip pat radome reikšmingų skirtumų. Nustatėme, kad BAL skystyje CD4+CD31+, CD4+CD38+ ir CD4+CD44+ T limfocitų buvo daugiau, o CD8+CD44+ T limfocitų – mažiau sarkoidoze sergančių grupėje, palyginti su sveikų asmenų grupe. Pastebėjome, kad kai kurie žymenys priklausė nuo sarkoidozės stadijos. CD4+CD31+ T limfocitų didėjo kartu su sarkoidozės stadija ($p = 0,002$ II stadijoje, palyginti su kontroline grupe). CD4+CD38+ T limfocitų I stadijoje ($p = 0,001$) ir II stadijoje ($p < 0,0001$) buvo kur kas daugiau, palyginti su kontroline grupe, o III sarkoidozės stadijoje aptikome ląstelių polinkį mažėti. CD4+CD44+ T limfocitų ($p < 0,0001$) buvo daugiau visose trijose sarkoidozės stadijose, palyginti su kontroline grupe. Atvirksčiai, CD4+CD103+ T limfocitų kontrolinėje grupėje buvo gerokai daugiau, palyginti su I stadijos sarkoidoze sergančių pacientų grupe ($12,6 \pm 8,8$ % ir $5,1 \pm 4,8$ %, $p = 0,006$), ir turėjo tendenciją didėti kitose stadijose ($8,1 \pm 7,7$ % II stadijoje ($p = 0,028$), $19,7 \pm 9,7$ % III stadijoje ($p = 0,054$)). CD8+ T limfocitų aiškių CD38+ pokyčių tendencijos neaptikome, tačiau CD31+, CD44+ ir CD103+ T limfocitų radome mažiau ($p = 0,035$, $p = 0,001$ ir $p = 0,011$) I stadijos sarkoidoze sergančių pacientų grupėje, palyginti su sveikų asmenų grupe.

Įdomių rezultatų gavome, palyginę sergančiųjų sarkoidoze kraujo ir BAL skysčio T limfocitus tarp stadijų. Aptikome statistiškai reikšmingą ($p < 0,01$) kraujo CD4+CD44+ T limfocitų skirtumą tarp sarkoidozės stadijų: didėjant ligos stadijai, CD4+CD44+ reikšmė mažėjo (9 lentelė).

Tarp BAL skysčio limfocitų taip pat radome statistiškai reikšmingą skirtumą: didėjant ligos stadijai, CD4+CD103+ reikšmė didėjo ($p < 0,01$), o CD4+CD44+ reikšmė mažėjo ($p < 0,05$) (10 lentelė).

9 lentelė. Kraujo limfocitų populiacijų palyginimas atsižvelgiant į ligos stadiją (pagal rentgenografiją ir KT)

Ląstelių tipas	Stadijos pagal rentgenografiją			Stadijos pagal KT		
	I (n = 32)	II (n = 32)	III (n = 7)	I (n = 10)	II (n = 54)	III (n = 7)
CD4 ⁺ , %	42,3±9,3	40,4±8,3	39,3±5,3	41,7±10,5	41,2±8,6	39,3±5,3
CD8 ⁺ , %	28,8±11,0	26,7±8,1	21,0±9,9	26,3±11,1	28,0±9,5	21,0±9,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,7±0,7	1,7±0,7	2,4±1,2	1,9±0,8	1,7±0,7	2,4±1,2
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	13,7±6,1	12,3±6,6	8,4±7,8	12,2±5,9	13,1±6,4	8,4±7,8
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	25,5±9,1	22,0±9,0	19,7±7,8	24,2±9,1	23,7±9,2	19,7±7,8
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	50,1±8,6	42,9±8,9	37,1±10,4*	52,8±10,3	45,3±8,9	37,1±10,4*
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	1,1±1,6	1,5±1,9	12,1±19,9	0,5±0,6	1,4±1,9	12,1±19,9
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	19,7±7,1	18,4±8,3	19,0±8,9	17,9±4,1	19,3±8,2	19,0±8,9
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,8±7,0	21,5±7,1	17,1±10,0	17,3±6,4	21,3±7,1	17,1±10,0
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	40,8±13,7	38,2±7,4	32,7±10,0	40,9±18,4	39,2±9,3	32,7±10,0
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	3,2±2,9	3,9±5,9	5,0±6,1	3,2±3,5	3,6±4,8	5,0±6,1

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

10 lentelė. BAL limfocitų populiacijų palyginimas atsižvelgiant į ligos stadiją (pagal rentgenografiją ir KT)

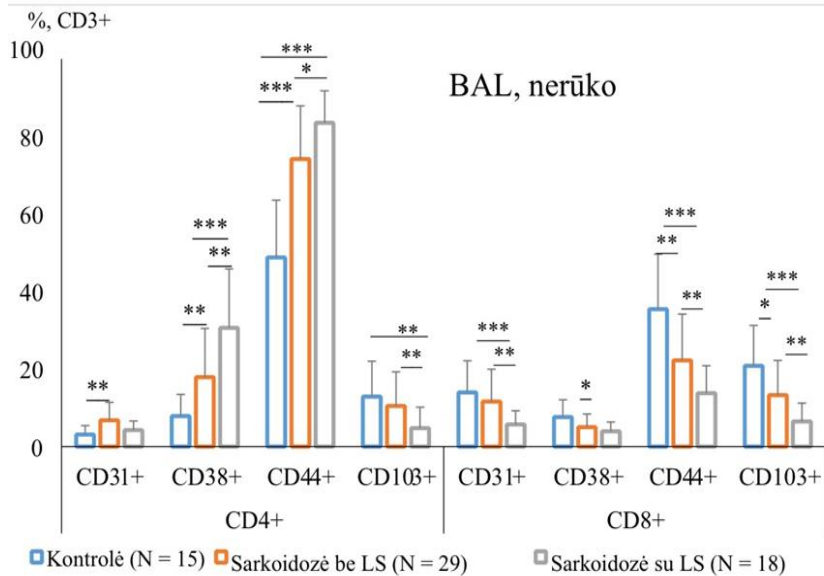
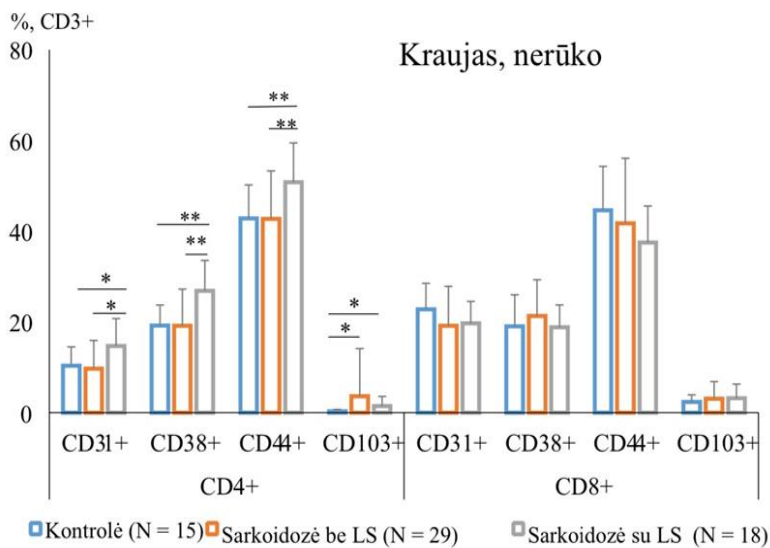
Ląstelių tipas	Stadijos pagal rentgenografiją			Stadijos pagal KT		
	I (n = 32)	II (n = 32)	III (n = 7)	I (n = 10)	II (n = 54)	III (n = 7)
CD4 ⁺ , %	73,3±15,6	65,5±19,9	75,7±10,7	74,4±13,2	68,5±18,9	75,7±10,7
CD8 ⁺ , %	14,3±8,3	23,6±16,5	17,17±6,9*	14,3±9,7	19,9±14,3	17,2±6,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	7,4±4,9	5,0±4,7	5,4±3,1*	7,8±5,0	5,9±4,9	5,4±3,1
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	5,3±4,3	6,3±4,0	7,9±7,5	4,9±3,1	5,9±4,3	7,8±7,5
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	25,8±16,3	23,3±11,9	17,8±11,7	23,6±15,6	24,7±14,1	17,8±11,7
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	80,4±10,7	70,9±15,0	76,8±8,4*	79,3±14,3	75,0±13,7	76,8±8,4
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	5,3±6,4	10,0±7,6	19,7±9,7***	5,1±4,8	8,1±7,7	19,7±9,7**
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	7,6±4,5	12,8±10,8	9,0±7,7	7,7±6,2	10,7±8,9	9,0±7,7
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	4,7±2,8	7,5±8,9	4,3±3,1	4,9±4,0	6,3±7,1	4,3±3,1
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	17,0±8,8	24,8±15,2	20,7±7,4	17,3±11,0	21,6±13,2	20,7±7,4
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	10,1±8,3	16,9±13,2	11,5±7,3	10,7±10,0	14,0±12,0	11,5±7,3

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

Kliniškai sarkoidozė būna su Lefgreno sindromu (LS) arba be LS, todėl palyginome kraujo ir BAL skysčio limfocitus abiejose grupėse, jose dar išskyrėme nerūkančiųjų (16 pav.) ir rūkančiųjų grupes (17 pav.). Pastebėjome, kad tik CD4+CD38+ ekspresija kraujo T limfocituose priklauso nuo rūkymo. Palyginę kontrolines – rūkančiųjų ir nerūkančiųjų – grupes radome, kad nerūkančiųjų grupėje buvo daugiau CD4+CD38+ T limfocitų (19,2±4,5 % ir 12,6±3,4 %, p = 0,008) (11 lentelė). BAL skystyje nerūkančių sveikų asmenų grupėje radome daugiau CD8+CD38+ T limfocitų, palyginti su rūkančiųjų grupe (7,6±4,5 % ir 3,4±2,7 %, p = 0,027) (12 lentelė).

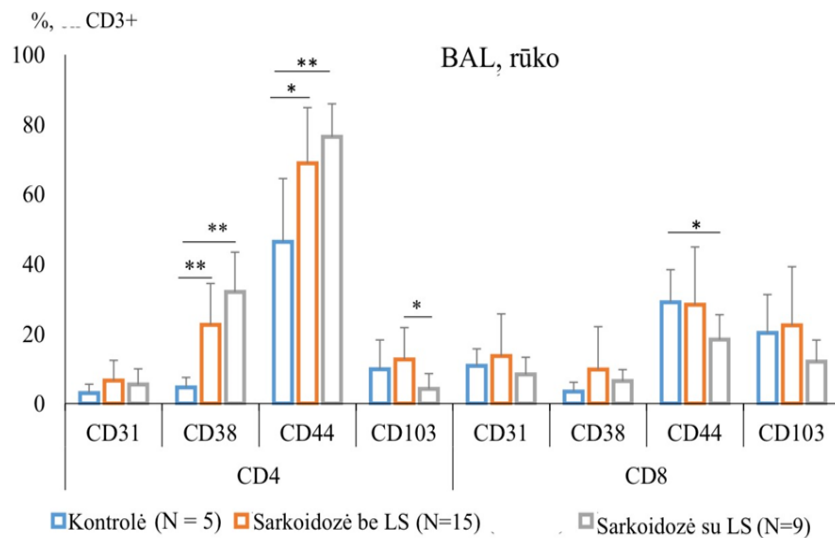
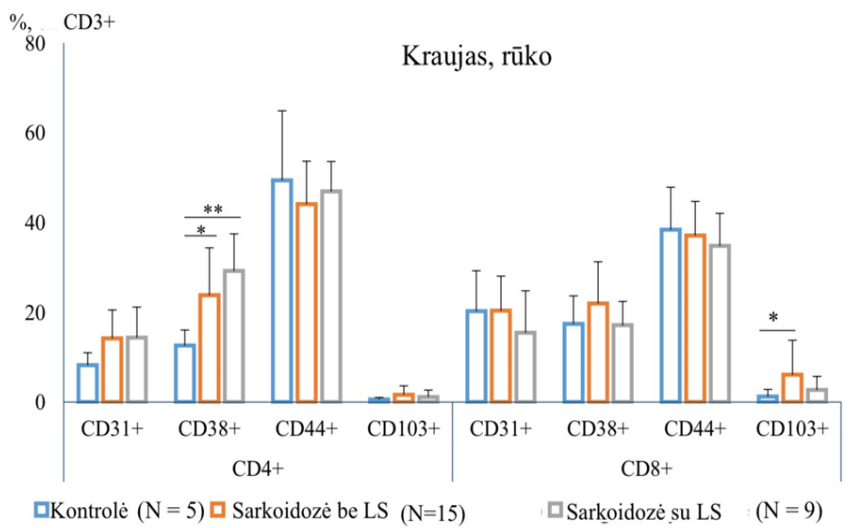


16 pav. Sergančiųjų sarkoidoze be LS ir su LS (nerūkančių) kraujo ir BAL CD4+ ir CD8+ limfocitų pasiskirstymas

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$).

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$).



17 pav. Sergančiųjų sarkoidoze be LS ir su LS (rūkančių) kraujo ir BAL CD4+ ir CD8+ limfocitų pasiskirstymas

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$).

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$).

11 lentelė. Sveikų nerūkančių ir rūkančių asmenų kraujo limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)
CD4 ⁺ , %	41,4±6,4	43,4±10,0
CD8 ⁺ , %	33,0±8,0	29,2±10,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3±0,4	1,8±1,2
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	10,4±4,1	8,2±2,8
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,2±4,5	12,6±3,4*
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	42,8±7,4	49,4±15,5
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	0,3±0,4	0,6±0,4
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	22,8±5,7	20,3±9,0
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,0±6,9	17,4±6,2
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	44,6±9,7	38,4±9,4
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	2,4±1,6	1,2±1,6

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus nerūkančių ir rūkančių asmenų duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

12 lentelė. Sveikų nerūkančių ir rūkančių asmenų BAL limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)
CD4 ⁺ , %	46,7±15,0	45,2±14,8
CD8 ⁺ , %	28,9±13,6	25,6±9,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,9±1,0	1,8±0,3
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	3,1±2,3	3,0±2,5
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	7,9±5,6	4,6±2,9
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	48,8±14,8	46,4±18,1
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	12,9±9,2	9,8±8,4
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	14,0±8,2	10,8±4,9
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	7,6±4,5	3,4±2,7*
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	35,5±14,2	29,0±9,4
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	20,9±10,4	20,2±11,0

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus nerūkančių ir rūkančių asmenų grupių duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

4.2 Sveikų ir ligonių, sergančių sarkoidoze be Lefgreno sindromo, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas

Sveikus ir sergančius sarkoidoze asmenis suskirstėme į nerūkančiųjų ir rūkančiųjų grupes. Palyginę nerūkančius sergančius sarkoidoze be Lefgreno sindromo pacientus su nerūkančių sveikų asmenų grupe, radome daugiau kraujo CD4+CD103+ T limfocitų sarkoidoze sergančių grupėje (3,6±10,5 % ir 0,3±0,4 %, p = 0,030).

Palyginę atitinkamas rūkančiųjų grupes, sergančių sarkoidoze grupėje radome daugiau CD4+CD38+ (23,8±10,5 % ir 12,6±3,4 %, p = 0,025) ir CD8+CD103+ T limfocitų (6,1±7,7 % ir 1,2±1,6 %, p = 0,033) (13 lentelė).

13 lentelė. Sarkoidozės be LS ir sveikų asmenų kraujo limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys		Sarkoidozė be LS	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)	nerūko (n = 29)	rūko (n = 15)
CD4 ⁺ , %	41,4±6,4	43,4±10,0	36,8±7,1	40,9±9,1
CD8 ⁺ , %	33,0±8,0	29,2±10,2	26,4±12,1	28,0±9,0
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3±0,4	1,8±1,2	1,7±0,8	1,7±0,8
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	10,4±4,1	8,2±2,8	9,7±6,2	14,2±6,3
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,2±4,5	12,6±3,4	19,1±8,1	23,8±10,5 [^]
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	42,8±7,4	49,4±15,5	42,7±10,6	41,1±9,6
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	0,3±0,4	0,6±0,4	3,6±10,5*	1,6±2,0
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	22,8±5,7	20,3±9,0	19,1±8,7	20,3±7,7
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,0±6,9	17,4±6,2	21,3±8,0	21,9±9,3
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	44,6±9,7	38,4±9,4	41,8±14,3	37,1±7,6
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	2,4±1,6	1,2±1,6	3,1±3,8	6,1±7,7 [^]

*statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (nerūkančių) grupių duomenis.

[^] statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (rūkančių) grupių duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

BAL skystyje T limfocitų skirtumai nerūkančių sarkoidozės be Lefgreno sindromo ir nerūkančių sveikų asmenų grupėse buvo gerokai didesni. Nerūkančių sarkoidozės be LS grupėje CD4+CD31+ T limfocitų radome 6,8±4,6 %, o sveikų nerūkančių asmenų grupėje – 3,2±2,3 % (p = 0,007), atitinkamai CD4+CD38+ buvo 17,9±12,6 % ir 7,9±5,6 % (p < 0,001), o CD4+CD44+ T limfocitų – 74,2±13,7 % ir 48,8±14,8 % (p < 0,001). Tik CD4+CD103+ T limfocitų reikšmingo skirtumo tarp šių grupių neradome.

Atvirksčiai, BAL CD8+CD103+ T limfocitų radome daugiau nerūkančių sveikų asmenų grupėje, palyginti su nerūkančių sergančių sarkoidoze be LS grupe (20,9±10,4 % ir 13,3±8,9 %, p = 0,011). CD8+CD44+ T limfocitų taip pat buvo daugiau (35,5±4,2 ir 22,3±11,9, p = 0,005) sveikų nerūkančių asmenų grupėje (14 lentelė).

Rūkančių sergančių sarkoidoze be LS grupėje, palyginti su rūkančių sveikų asmenų grupe, BAL skystyje radome gerokai daugiau CD4+CD38+ T limfocitų (22,5±11,9 % ir 4,6±2,9 %, p = 0,004) ir CD4+CD44+ T limfocitų (68,9±16,0 % ir 46,4±18,1 %, p = 0,011) (14 lentelė).

14 lentelė. Sarkoidozės be LS ir sveikų asmenų BAL ląstelių palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys		Sarkoidozė be LS	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)	nerūko (n = 29)	rūko (n = 15)
CD4+, %	46,7±15,0	45,2±14,8	70,2±14,9	62,3±19,8
CD8+, %	28,9±13,6	25,6±9,1	19,1±10,5	29,2±19,5
CD4+/CD8+	1,9±1,0	1,8±0,3	5,1±3,6	3,9±4,4
CD4+CD31+, %	3,1±2,3	3,0±2,5	6,8±4,6**	6,6±5,8
CD4+CD38+, %	7,9±5,6	4,6±2,9	17,9±12,6***	22,5±11,9^^
CD4+CD44+, %	48,8±14,8	46,4±18,1	74,2±13,7***	68,9±16,0^
CD4+CD103+, %	12,9±9,2	9,8±8,4	10,5±8,8	12,7±9,1
CD8+CD31+, %	14,0±8,2	10,8±4,9	11,6±8,3	13,6±12,1
CD8+CD38+, %	7,6±4,5	3,4±2,7	5,0±3,4	9,7±12,3
CD8+CD44+, %	35,5±14,2	29,0±9,4	22,3±11,9**	28,3±16,6
CD8+CD103+, %	20,9±10,4	20,2±11,0	13,3±8,9*	22,4±16,8

* statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (nerūkančių) grupių duomenis.

** statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,01), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (nerūkančių) grupių duomenis.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,001), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (nerūkančių) grupių duomenis.

^ statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (rūkančių) grupių duomenis.

^^ statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,01), palyginus sveikų ir sarkoidozės be LS (rūkančių) grupių duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

4.3 Sveikų ir ligonių, sergančių sarkoidoze su Lefgreno sindromu, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas

Sveikus ir sergančius sarkoidoze su LS asmenis taip pat suskirstėme į nerūkančių ir rūkančių grupes. Pastebėjome, kad ir nerūkančių (14,7±6,0 %), ir rūkančių (12,0±6,8 %) sergančių sarkoidoze su LS kraujyje buvo reikšmingai daugiau CD4+CD31+ T limfocitų, palyginti su kontrolinėmis – nerūkančių (10,4±4,1 %, p = 0,045) ir rūkančių (8,2±2,8 %, p = 0,036) – grupėmis. Patikimą kraujo CD4+CD38+ T limfocitų skirtumą radome, palyginę nerūkančių sarkoidozės su LS ir nerūkančių sveikų asmenų grupes (26,8±6,7 % ir 19,2±4,5 %, p < 0,001) ir atitinkamas rūkalių grupes (26,0±8,2 % ir 12,6±3,4 %, p < 0,001). O CD4+CD44+ (50,8±8,7 % ir 42,8±7,4 %, p = 0,009) ir CD4+CD103+ (1,4±2,1 % ir 0,3±0,4 %, p < 0,001) T limfocitų skirtumą nustatėme tik tarp nerūkančių sarkoidoze su LS sergančių ir sveikų asmenų grupių (15 lentelė).

BAL skystyje T limfocitų skirtumai taip pat buvo daug ryškesni nerūkančių sarkoidozės su LS grupėje. Taigi, palyginę su kontroline nerūkančių grupe, radome CD4+ T limfocitų skirtumus: CD4+CD38+ (30,6±15,2 % ir 7,9±5,6 %, p = 0,002), CD4+CD44+ (83,5±8,3 % ir 48,8±14,8 %, p = 0,011), o CD4+CD103+ (4,8±5,4 % ir 12,9±9,2 %, p = 0,002). BAL CD8+ T limfocitų tirtų žymenų ekspresija buvo gerokai didesnė kontrolinės nerūkančiųjų grupės, palyginti su sarkoidozės su LS nerūkančiųjų grupe: CD8+CD31+ (14,0±8,2 % ir 5,7±3,6 %, p = 0,002); CD8+CD44+ (35,5±14,2 % ir 13,8±7,1 %, p < 0,001); CD8+CD103+ (20,9±10,4 % ir 6,5±4,7 %, p < 0,001).

Rūkančių sarkoidozės su LS grupės pacientų BAL skystyje radome gerokai daugiau CD4+CD38+ T limfocitų, palyginti su sveikų rūkančių asmenų grupe (45,0±11,4 % ir 4,6±2,9 %, p < 0,001); CD4+CD44+ T limfocitų taip pat buvo daugiau (87,0±9,5 % ir 46,4±18,1 %, p < 0,001) (16 lentelė).

15 lentelė. Sarkoidozės su LS ir sveikų asmenų kraujo limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys		Sarkoidozė su LS	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)	nerūko (n = 18)	rūko (n = 9)
CD4 ⁺ , %	41,4±6,4	43,4±10,0	45,4±7,9	48,0±5,3
CD8 ⁺ , %	33,0±8,0	29,2±10,2	27,4±7,9	18,0±7,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3±0,4	1,8±1,2	1,8±0,7	2,7±0,6
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	10,4±4,1	8,2±2,8	14,7±6,0*	12,0±6,8 [^]
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,2±4,5	12,6±3,4	26,8±6,7***	26,0±8,2 ^{^^}
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	42,8±7,4	49,4±15,5	50,8±8,7**	44,0±6,7

CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	0,3±0,4	0,6±0,4	1,4±2,1***	0,2±1,5
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	22,8±5,7	20,3±9,0	19,7±4,9	10,0±9,3
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	19,0±6,9	17,4±6,2	18,8±4,9	9,0±5,3
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	44,6±9,7	38,4±9,4	37,5±8,1	24,0±7,3
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	2,4±1,6	1,2±1,6	3,2±3,1	0,1±3,0

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

^ statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (rūkančių) grupių duomenis.

^^ statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (rūkančių) grupių duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

16 lentelė. Sarkoidozės su LS ir sveikų asmenų BAL limfocitų palyginimas

Ląstelių tipas	Sveiki asmenys		Sarkoidozė su LS	
	nerūko (n = 15)	rūko (n = 5)	nerūko (n = 18)	rūko (n = 9)
CD4 ⁺ , %	46,7±15,0	45,2±14,8	76,4±16,6	85,0±21,4
CD8 ⁺ , %	28,9±13,6	25,6±9,1	10,9±6,4	8,0±7,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,9±1,0	1,8±0,3	9,6±5,2	10,6±4,5
CD4 ⁺ CD31 ⁺ , %	3,1±2,3	3,0±2,5	4,3±2,3	4,0±4,5
CD4 ⁺ CD38 ⁺ , %	7,9±5,6	4,6±2,9	30,6±15,2**	45,0±11,4^
CD4 ⁺ CD44 ⁺ , %	48,8±14,8	46,4±18,1	83,5±8,3*	87,0±9,5^
CD4 ⁺ CD103 ⁺ , %	12,9±9,2	9,8±8,4	4,8±5,4**	3,0±4,4
CD8 ⁺ CD31 ⁺ , %	14,0±8,2	10,8±4,9	5,7±3,6**	3,0±4,9
CD8 ⁺ CD38 ⁺ , %	7,6±4,5	3,4±2,7	3,9±2,4	3,0±3,3
CD8 ⁺ CD44 ⁺ , %	35,5±14,2	29,0±9,4	13,8±7,1***	7,0±7,1
CD8 ⁺ CD103 ⁺ , %	20,9±10,4	20,2±11,0	6,5±4,7***	5,0±6,2

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (nerūkančių) grupių duomenis.

^ statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus sveikų ir sarkoidozės su LS (rūkančių) grupių duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

4.4 Ligonių, sergančių sarkoidoze be Lefgreno sindromo ir su Lefgreno sindromu, kraujo ir BAL limfocitų subpopuliacijų palyginimas

Šiose grupėse dar išskyrėme nerūkančius ir rūkančius pacientus ir pastebėjome rūkymo poveikį tiek kraujo, tiek BAL skysčio ląstelėms. Nerūkančių sergančių sarkoidoze su LS pacientų grupėje dauguma kraujo CD4+ T limfocitų žymenų buvo daugiau, palyginti su sarkoidozės be LS grupės pacientais: CD4+CD31+ (14,7±6,0 % ir 9,7±6,2 %, p = 0,010), CD4+CD38+ (26,0±6,7 % ir 19,1±8,1 %, p = 0,002), CD4+CD44+ (50,8 ± 8,7 % ir 42,7±10,6 %, p = 0,002). BAL skystyje nerūkančių sergančių sarkoidoze su LS pacientų grupėje, palyginti su sarkoidozės be LS grupe, taip pat radome daugiau kai kurių CD4+ T limfocitų žymenų: CD4+CD38+ (30,6±15,2 % ir 17,9±12,6 %, p = 0,002) ir CD4+CD44+ (83,5±8,3 % ir 74,2±13,7 %, p = 0,011). Tačiau CD4+CD103+ (4,8±5,4 % ir 10,5±8,8 %, p = 0,002), CD8+CD31+ (5,7±3,6 % ir 11,6±8,4 %, p = 0,007), CD8+CD44+ (13,8±7,1 % ir 22,3±11,9 %, p = 0,006) ir CD8+CD103+ (3,9±2,4 % ir 13,3±8,9 %, p = 0,004) T limfocitų nerūkančių sergančių sarkoidoze su LS grupėje buvo mažiau (16 pav.).

Palyginome rūkančių sarkoidozės su LS grupę su rūkančių sarkoidozės be LS grupe ir pastebėjome, kad rūkymas pakeitė pirmiau minėtus skirtumus, nors BAL skystyje CD4+CD38+ ir CD4+CD44+ T limfocitų radome daugiau sarkoidozės su LS grupėje. Kiti žymenys (CD31+ ir CD103+) sarkoidozės su LS grupėje buvo mažesni. Reikšmingas skirtumas nustatytas tik CD4+CD103+ T limfocitų (3,0±4,4 % ir 12,7±9,1 %, p = 0,010) ir CD8+CD103+ T limfocitų (5,0±6,2 % ir 22,4±16,8 %, p = 0,0432) (17 pav.).

4.5 Plaučių biopsijos audinio limfocitų pogrupiai

Sarkoidoze sergančių pacientų ir kontrolinės grupės limfocitų pogrupiai ir kolagenas plaučių audinyje pateikiami 17 lentelėje. Keista, tačiau nustatėme tik kelis reikšmingus skirtumus. Sarkoidoze sergančiųjų plaučių biopsijos audinyje CD4+ (p = 0,005) ir CD103+ (p = 0,035) ląstelių buvo daugiau, o CD44+ (p = 0,006) – mažiau, palyginti su kontrolinės grupės biopsijos rezultatais (sergantys sarkoidoze su LS pacientai nebuvo įtraukti).

17 lentelė. Sarkoidoze sergančių ir sveikų asmenų plaučių biopsijos audinio ląstelių palyginimas

Ląstelių tipas	Sarkoidozė (n = 35)	Sveiki asmenys (n = 5)
CD4+, b. sk.	7374,5±8391,0	1183,4±844,5
CD8+, b. sk.	3872,9±7066,7	1126,2±567,2
CD38+, b. sk.	2803,4±5166,9	558,4±465,5
CD44+, b. sk.	10322,1±8094,4	9111,8±1674,4
CD103+, b. sk.	1532,3±1588,7	460,8±270,5
CD4+, %	19,1±11,7	4,9±2,1**
CD8+, %	8,1±6,3	4,9±1,5
CD38+, %	6,0±6,2	2,4±1,4
CD44+, %	27,2±10,3	40,7±7,3**
CD103+, %	4,3±3,0	2,2±1,5*
CD4+, tankis, sk./mm ²	704,8±518,5	181,5±73,3**
CD8+, tankis, sk./mm ²	314,5±268,5	177,8±57,0
CD38+, tankis, sk./mm ²	234,7±266,2	82,6±47,4
CD44+, tankis, sk./mm ²	1002,3±501,6	1430,2±238,6*
CD103+, tankis, sk./mm ²	158,2±118,0	73,8±45,7*
Kolagenas, %	20,2±7,4	18,2±8,4

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus sveikus asmenis ir sergančius plaučių sarkoidoze.

Pastaba: b. sk. – bendras ląstelių skaičius; sk./mm² – ląstelių skaičius viename kvadratiname milimetre.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Neįtikėtina, tačiau neradome patikimo limfocitų skirtumo pagal sarkoidozės stadijas. Neaptikome rūkymo poveikio plaučių biopsijos audinio limfocitams. Rūkantiems sergantiems sarkoidoze, palyginti su nerūkančiais pacientais, nustatėme tik sumažėjusį kolageno kiekį (17,9±8,5 % ir 22,6±5,3 %, $p = 0,015$).

4.6 Kraujo BAL ir plaučių biopsijos audinio limfocitų koreliacijos

Radome reikšmingų kraujo, BAL ir plaučių biopsijos audinio limfocitų bei plaučių funkcijų rodiklių koreliacijų. Pateikiame svarbiausias. Teigiamas nustatėme kraujo ir BAL CD4+CD38+ ($r = 0,510$, $p = 0,0001$) bei kraujo ir

BAL skysčio CD4+CD44+ T limfocitų ($r = 0,362$, $p = 0,002$) koreliacijas (18 lentelė). Taip pat teigiama buvo kraujo CD8+CD103+ T limfocitų ir plaučių biopsijos audinio CD44+ ląstelių koreliacija ($r = 0,632$, $p = 0,0001$) (19 lentelė).

Keista, kad, palyginus atitinkamus BAL ir plaučių biopsijos audinių limfocitų pogrupius, tik BAL skysčio CD4+CD103+ T limfocitai koreliavo su plaučių biopsijos audinio CD103+ ląstelėmis ($r = 0,473$, $p = 0,020$ (bendras ląstelių skaičius); $r = 0,514$, $p = 0,010$, (%)) ir $r = 0,408$, $p = 0,048$ (CD103+ ląstelių tankis)) (20 lentelė).

Be to, aptikome silpną, bet reikšmingą neigiamą kraujo CD4+CD103+ T limfocitų ir DLCO ($r = -0,259$, $p = 0,259$) koreliaciją (21 lentelė) ir BAL skysčio CD4+CD31+ T limfocitų ir TLC ($r = -0,261$, $p = 0,029$) bei VC ($r = -0,242$, $p = 0,043$) rodiklių koreliaciją (22 lentelė). Taip pat neigiamas aptikome plaučių biopsijos audinio CD44+, CD103+ limfocitų ir plaučių funkcijų rodiklių koreliacijas: CD44+ (bendras ląstelių skaičius) koreliavo su FVC ($r = -0,406$, $p = 0,044$), TLC ($r = -0,503$, $p = 0,011$) ir VC ($r = -0,406$, $p = 0,044$); CD44+ (%) koreliavo su DLCO ($r = -0,414$, $p = 0,040$); CD103+ (bendras ląstelių skaičius) koreliavo su FVC ($r = -0,459$, $p = 0,021$), TLC ($r = -0,415$, $p = 0,039$) ir VC ($r = -0,481$, $p = 0,015$) (23 lentelė).

18 lentelė. Kraujo ir BAL limfocitų (%) koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺ CD31 ⁺	CD4 ⁺ CD38 ⁺	CD4 ⁺ CD44 ⁺	CD4 ⁺ CD103 ⁺	CD8 ⁺ CD31 ⁺	CD8 ⁺ CD38 ⁺	CD8 ⁺ CD44 ⁺	CD8 ⁺ CD103 ⁺
CD4 ⁺											
r	0,247	-0,253	0,278	-0,278	0,227	0,170	-0,359	-0,360	-0,019	-0,262	-0,264
p	0,040*	0,034*	0,020*	0,020*	0,059	0,160	0,002**	0,002**	0,875	0,028*	0,027*
CD8 ⁺											
r	-0,086	0,010	-0,049	-0,110	-0,129	0,123	-0,041	-0,045	0,014	-0,089	-0,062
p	0,479	0,933	0,686	0,363	0,289	0,309	0,736	0,709	0,905	0,462	0,608
CD4 ⁺ /CD8 ⁺											
r	0,210	-0,125	0,175	-0,066	0,157	-0,003	-0,095	-0,139	-0,064	-0,046	-0,062
p	0,081	0,301	0,148	0,590	0,195	0,981	0,434	0,253	0,596	0,703	0,608
CD4 ⁺ CD31 ⁺											
r	0,233	-0,276	0,282	0,135	0,487	0,337	-0,300	-0,324	0,057	-0,347	-0,345
p	0,053	0,021*	0,018*	0,266	0,000***	0,004**	0,012*	0,006**	0,638	0,003**	0,003**
CD4 ⁺ CD38 ⁺											
r	0,198	-0,238	0,260	-0,033	0,510	0,259	-0,422	-0,315	0,070	-0,283	-0,300
p	0,100	0,047*	0,029*	0,785	0,000***	0,030*	0,000***	0,008**	0,567	0,017*	0,012*
CD4 ⁺ CD44 ⁺											
r	0,238	-0,313	0,321	-0,009	0,223	0,362	-0,252	-0,320	-0,052	-0,349	-0,284
p	0,047*	0,008**	0,009**	0,939	0,063	0,002**	0,036*	0,007**	0,672	0,003**	0,017*
CD4 ⁺ CD103 ⁺											
r	0,047	0,017	-0,005	0,425	0,231	0,124	0,062	0,016	0,155	-0,071	-0,103
p	0,702	0,889	0,969	0,000***	0,055	0,305	0,612	0,897	0,201	0,558	0,394

CD8 ⁺ CD31 ⁺												
r	0,142	-0,136	0,126	0,046	-0,039	0,328	-0,184	-0,161	-0,130	-0,276	-0,270	
p	0,241	0,262	0,300	0,708	0,747	0,006**	0,127	0,183	0,285	0,021*	0,024*	
CD8 ⁺ CD38 ⁺												
r	-0,023	0,055	-0,070	0,243	0,021	0,055	-0,038	0,147	0,032	-0,001	-0,030	
p	0,848	0,652	0,567	0,042*	0,864	0,651	0,752	0,223	0,794	0,993	0,803	
CD8 ⁺ CD44 ⁺												
r	0,032	0,011	-0,018	-0,087	-0,184	0,104	-0,141	0,019	-0,126	-0,025	-0,104	
p	0,791	0,929	0,884	0,476	0,127	0,393	0,245	0,877	0,298	0,835	0,393	
CD8 ⁺ CD103 ⁺												
r	0,058	-0,025	0,018	0,339	0,119	0,237	0,047	-0,090	0,212	-0,157	-0,137	
p	0,632	0,839	0,880	0,004**	0,328	0,048*	0,699	0,458	0,317	0,194	0,259	

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * p < 0,05, ** p < 0,01 arba *** p < 0,001.

19 lentelė. Kraujo ir plaučių biopsijos audinio limfocitų koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	CD38+, b. sk.	CD44+, b. sk.	CD103+, b. sk.	CD38+, %	CD44+, %	CD103+, %	CD38+, tankis, sk./mm ²	CD44+, tankis, sk./mm ²	CD103+, tankis, sk./mm ²	Kolagenas, %
CD4+CD31+, %										
r	-0,012	0,393	0,162	-0,004	0,249	0,216	0,078	0,342	0,309	-0,033
p	0,950	0,035*	0,403	0,983	0,192	0,259	0,688	0,070	0,102	0,876
CD4+CD38+, %										
r	-0,297	0,038	-0,113	-0,321	-0,020	0,144	-0,254	0,029	0,207	-0,156
p	0,118	0,846	0,559	0,089	0,919	0,457	0,185	0,880	0,281	0,457
CD4+CD44+, %										
r	0,144	0,130	0,282	0,127	0,069	0,397	0,201	0,150	0,447	-0,086
p	0,457	0,500	0,139	0,510	0,721	0,033*	0,295	0,436	0,015*	0,684
CD4+CD103+, %										
r	0,046	0,057	-0,057	0,108	-0,091	0,110	0,096	0,098	0,083	-0,093
p	0,811	0,770	0,768	0,577	0,638	0,570	0,622	0,613	0,668	0,658
CD8+CD31+, %										
r	-0,288	0,265	-0,262	-0,235	0,192	-0,335	-0,133	0,287	-0,172	-0,086
p	0,130	0,164	0,169	0,220	0,319	0,075	0,492	0,131	0,371	0,681
CD8+CD38+, %										
r	-0,045	0,330	-0,020	-0,058	0,029	-0,262	-0,014	0,104	-0,203	-0,065
p	0,817	0,080	0,918	0,766	0,881	0,169	0,942	0,593	0,290	0,759

CD8+CD44+, %										
r	0,415	0,308	0,347	0,163	-0,157	-0,268	0,116	-0,146	-0,349	-0,026
p	0,025*	0,104	0,065	0,398	0,415	0,159	0,549	0,451	0,063	0,902
CD8+CD103+, %										
r	0,117	0,632	0,206	0,096	0,254	0,035	0,123	0,332	0,033	-0,190
p	0,545	0,000***	0,284	0,621	0,184	0,857	0,524	0,079	0,864	0,363

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

Pastaba: b. sk. – bendras skaičius, sk./mm² – ląstelių skaičius viename kvadratiname milimetre.

20 lentelė. BAL ir plaučių biopsijos audinio limfocitų koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	CD38+, b. sk.	CD44+, b. sk.	CD103+, b. sk.	CD38+, %	CD44+, %	CD103+, %	CD38+, tankis, sk./mm ²	CD44+, tankis, sk./mm ²	CD103+, tankis, sk./mm ²	Kolagenas, %
CD4+, %										
r	0,048	-0,388	0,051	-0,019	-0,279	0,164	-0,096	-0,396	0,017	0,221
p	0,825	0,061	0,812	0,931	0,188	0,445	0,656	0,055	0,935	0,300
CD8+, %										
r	-0,124	0,217	-0,098	-0,167	0,080	-0,161	-0,161	0,106	-0,119	-0,212
p	0,564	0,309	0,648	0,453	0,709	0,452	0,451	0,620	0,579	0,321
CD4+/CD8+,										
r	0,214	-0,228	0,185	0,132	-0,207	0,134	0,067	-0,301	0,008	0,273
p	0,315	0,285	0,386	0,539	0,333	0,533	0,755	0,153	0,971	0,197
CD4+CD31+, %										
r	0,187	0,051	0,138	0,384	0,240	0,193	0,336	0,178	0,154	0,252
p	0,380	0,813	0,519	0,064	0,259	0,367	0,108	0,406	0,471	0,235
CD4+CD38+, %										
r	-0,166	0,141	-0,098	-0,093	0,290	0,110	-0,060	0,247	0,152	-0,019
p	0,438	0,510	0,647	0,666	0,169	0,610	0,782	0,244	0,477	0,931
CD4+CD44+, %										
r	0,408	0,359	0,468	0,416	0,247	0,282	0,273	0,273	0,291	-0,036
p	0,048*	0,085	0,021*	0,043*	0,245	0,182	0,196	0,196	0,168	0,867

CD4+CD103+, %										
r	0,503	0,094	0,473	0,460	0,196	0,514	0,085	0,085	0,408	-0,218
p	0,012*	0,664	0,020*	0,024*	0,359	0,010*	0,694	0,694	0,048*	0,306
CD8+CD31+, %										
r	-0,107	-0,291	-0,212	-0,067	-0,205	-0,208	-0,102	-0,216	-0,232	0,326
p	0,619	0,167	0,319	0,755	0,336	0,330	0,637	0,310	0,276	0,320
CD8+CD38+, %										
r	-0,104	-0,207	-0,196	-0,135	-0,226	-0,180	-0,133	-0,195	-0,182	0,048
p	0,629	0,331	0,359	0,530	0,288	0,401	0,534	0,361	0,394	0,825
CD8+CD44+, %										
r	-0,201	-0,322	-0,269	-0,251	-0,282	-0,180	-0,277	-0,286	-0,204	0,134
p	0,346	0,125	0,203	0,237	0,181	0,455	0,190	0,175	0,340	0,531
CD8+CD103+, %										
r	-0,237	-0,378	-0,284	-0,261	-0,307	-0,071	-0,277	-0,289	-0,111	-0,107
p	0,264	0,068	0,178	0,217	0,144	0,741	0,190	0,171	0,606	0,618

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

Pastaba: b. sk. – bendras skaičius, sk./mm² – ląstelių skaičius viename kvadratiname milimetre.

21 lentelė. Kraujo limfocitų ir PFT koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	FVC, % b. d.	FEV1, % b. d.	FEV1/FVC, % b. d.	TLC, % b. d.	VC, % b. d.	RV, % b. d.	DLCO, % b. d.
CD4+, %							
r	0,006	0,048	0,199	0,149	-0,004	0,169	-0,067
p	0,959	0,693	0,096	0,214	0,975	0,159	0,579
CD8, %							
r	0,010	-0,024	-0,077	-0,036	0,011	-0,149	-0,018
p	0,936	0,846	0,522	0,734	0,927	0,213	0,881
CD4+/CD8+							
r	-0,043	0,021	0,165	0,069	-0,031	0,203	-0,051
p	0,722	0,861	0,169	0,565	0,795	0,090	0,671
CD4+CD31+, %							
r	-0,108	-0,056	0,157	-0,041	-0,185	0,042	-0,070
p	0,371	0,643	0,192	0,732	0,122	0,728	0,561
CD4+CD38+, %							
r	-0,032	0,073	0,264	0,028	-0,103	0,077	0,060
p	0,793	0,546	0,026*	0,817	0,394	0,526	0,621
CD4+CD44+, %							
r	-0,011	0,041	0,161	0,063	-0,040	0,082	0,006
p	0,925	0,734	0,179	0,602	0,739	0,498	0,957
CD4+CD103+, %							
r	-0,091	-0,137	-0,008	-0,108	-0,160	0,020	-0,259

p	0,451	0,254	0,944	0,369	0,182	0,867	0,029*
CD8+CD31+, %							
r	0,081	0,034	-0,004	0,003	0,072	-0,089	-0,064
p	0,501	0,780	0,970	0,982	0,551	0,460	0,597
CD8+CD38+, %							
r	-0,035	-0,018	-0,025	-0,169	-0,095	-0,218	-0,008
p	0,772	0,881	0,833	0,158	0,432	0,068	0,946
CD8+CD44+, %							
r	0,013	-0,059	-0,153	-0,063	0,059	-0,171	0,176
p	0,913	0,623	0,203	0,601	0,624	0,155	0,143
CD8+CD103+, %							
r	-0,035	-0,068	-0,061	-0,072	-0,083	0,015	-0,111
p	0,770	0,576	0,616	0,553	0,491	0,899	0,356

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

21 lentelė. Kraujo limfocitų ir PFT koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	FVC, % b. d.	FEV1, % b. d.	FEV1/FVC, % b. d.	TLC, % b. d.	VC, % b. d.	RV, % b. d.	DLCO, % b. d.
CD4+, %							
r	0,006	0,048	0,199	0,149	-0,004	0,169	-0,067
p	0,959	0,693	0,096	0,214	0,975	0,159	0,579
CD8, %							
r	0,010	-0,024	-0,077	-0,036	0,011	-0,149	-0,018
p	0,936	0,846	0,522	0,734	0,927	0,213	0,881
CD4+/CD8+							
r	-0,043	0,021	0,165	0,069	-0,031	0,203	-0,051
p	0,722	0,861	0,169	0,565	0,795	0,090	0,671
CD4+CD31+, %							
r	-0,108	-0,056	0,157	-0,041	-0,185	0,042	-0,070
p	0,371	0,643	0,192	0,732	0,122	0,728	0,561
CD4+CD38+, %							
r	-0,032	0,073	0,264	0,028	-0,103	0,077	0,060
p	0,793	0,546	0,026*	0,817	0,394	0,526	0,621
CD4+CD44+, %							
r	-0,011	0,041	0,161	0,063	-0,040	0,082	0,006
p	0,925	0,734	0,179	0,602	0,739	0,498	0,957
CD4+CD103+, %							
r	-0,091	-0,137	-0,008	-0,108	-0,160	0,020	-0,259

p	0,451	0,254	0,944	0,369	0,182	0,867	0,029*
CD8+CD31+, %							
r	0,081	0,034	-0,004	0,003	0,072	-0,089	-0,064
p	0,501	0,780	0,970	0,982	0,551	0,460	0,597
CD8+CD38+, %							
r	-0,035	-0,018	-0,025	-0,169	-0,095	-0,218	-0,008
p	0,772	0,881	0,833	0,158	0,432	0,068	0,946
CD8+CD44+, %							
r	0,013	-0,059	-0,153	-0,063	0,059	-0,171	0,176
p	0,913	0,623	0,203	0,601	0,624	0,155	0,143
CD8+CD103+, %							
r	-0,035	-0,068	-0,061	-0,072	-0,083	0,015	-0,111
p	0,770	0,576	0,616	0,553	0,491	0,899	0,356

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

22 lentelē. BAL limfocitū ir PFT koreliācijas (koreliācijas koeficients *r* ir *p* reikšmē)

	FVC, % b. d.	FEV1, % b. d.	FEV1/FVC, % b. d.	TLC, % b. d.	VC, % b. d.	RV, % b. d.	DLCO, % b. d.
CD4+, %							
r	0,085	0,137	-0,117	-0,118	0,050	-0,082	-0,140
p	0,482	0,258	0,334	0,885	0,682	0,502	0,248
CD8, %							
r	0,032	0,051	0,027	0,061	-0,082	0,254	-0,027
p	0,790	0,677	0,825	0,618	0,502	0,034*	0,823
CD4+/CD8+							
r	-0,029	-0,056	-0,043	-0,021	0,089	-0,200	-0,006
p	0,809	0,643	0,721	0,863	0,462	0,097	0,963
CD4+CD31+, %							
r	-0,189	-0,148	0,106	-0,261	-0,242	0,200	-0,213
p	0,117	0,220	0,385	0,029*	0,043*	0,098	0,077
CD4+CD38+, %							
r	-0,107	-0,001	0,189	0,039	-0,113	0,092	0,058
p	0,379	0,993	0,118	0,750	0,351	0,450	0,632
CD4+CD44+, %							
r	-0,099	-0,112	-0,005	-0,087	0,022	-0,161	-0,046
p	0,413	0,358	0,965	0,473	0,854	0,183	0,708
CD4+CD103+, %							
r	-0,216	-0,190	-0,145	-0,206	-0,206	0,087	-0,221

p	0,073	0,114	0,232	0,087	0,087	0,474	0,066
CD8+CD31+, %							
r	0,026	0,051	0,107	0,030	-0,058	0,098	-0,092
p	0,834	0,676	0,380	0,808	0,631	0,417	0,450
CD8+CD38+, %							
r	0,080	0,153	0,225	0,099	-0,044	0,187	-0,055
p	0,510	0,206	0,062	0,414	0,719	0,120	0,653
CD8+CD44+, %							
r	0,052	0,097	0,054	0,056	-0,050	0,202	0,060
p	0,666	0,426	0,657	0,647	0,683	0,094	0,620
CD8+CD103+, %							
r	0,077	0,120	0,052	0,119	-0,019	0,241	0,030
p	0,526	0,322	0,668	0,328	0,876	0,044*	0,806

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

23 lentelė. PFT ir plaučių biopsijos audinio limfocitų koreliacijos (koreliacijos koeficientas *r* ir *p* reikšmė)

	CD38+, b. sk.	CD44+, b. sk.	CD103+, b. sk.	CD38+, %	CD44+, %	CD103+, %	CD38+, tankis, sk./mm ²	CD44+, tankis, sk./mm ²	CD103+, tankis, sk./mm ²	Kolagenas, %
FVC, % b. d.										
r	-0,200	-0,406	-0,459	-0,174	-0,275	-0,306	-0,180	-0,326	-0,315	-0,026
p	0,338	0,044*	0,021*	0,406	0,183	0,136	0,390	0,111	0,125	0,884
FEV1, % b. d.										
r	-0,247	-0,177	-0,418	-0,310	-0,194	-0,347	-0,323	-0,209	-0,381	-0,055
p	0,234	0,398	0,038*	0,131	0,352	0,089	0,115	0,317	0,060	0,754
FEV1/FVC, % b. d.										
r	0,047	0,433	0,014	-0,150	0,154	-0,140	-0,148	0,258	-0,166	-0,013
p	0,824	0,030*	0,949	0,475	0,461	0,504	0,479	0,213	0,427	0,942
TLC, % b. d.										
r	-0,356	-0,503	-0,415	-0,327	-0,322	-0,162	-0,296	-0,357	-0,141	-0,015
p	0,080	0,011*	0,039*	0,110	0,117	0,438	0,151	0,080	0,502	0,933
VC, % b. d.										
r	-0,161	-0,406	-0,481	-0,137	-0,289	-0,351	-0,145	-0,337	-0,355	-0,057
p	0,441	0,044*	0,015*	0,515	0,160	0,085	0,476	0,099	0,082	0,745
RV, % b. d.										
r	-0,349	-0,271	0,076	-0,275	0,015	0,307	-0,047	-0,212	0,288	0,025

p	0,087	0,191	0,717	0,184	0,943	0,136	0,822	0,310	0,162	0,885
DLCO, % b. d.										
r	-0,382	-0,229	-0,240	-0,476	-0,414	-0,296	-0,447	-0,238	-0,408	-0,268
p	0,060	0,270	0,248	0,016*	0,040*	0,151	0,025*	0,251	0,048*	0,120

Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ arba *** $p < 0,001$.

Pastaba: b. d. – būtiną dydžio, b. sk. – bendras skaičius, sk./mm² – ląstelių skaičius viename kvadratiname milimetre.

4.7 Krūtinės ląstos KT, BAL ir PFT sąsajos

Pirmame tyrimo etape vertindami sergančiųjų sarkoidoze KT vaizdus, net 64 pacientams (80 %) aptikome tipinę limfadenopatiją. 14 pacientų (17,5 %) buvo limfmazgių kalcinozė. Mikrožidiniai (77,5 %), makrožidiniai (53,8 %) ir retikuliniai plaučių pokyčiai (45 %) buvo dažniausiai aptinkami sarkoidozės KT požymiai. Daugiausiai mikrožidinių radome esant III sarkoidozės stadijai ($p = 0,004$), palyginti su kitomis stadijomis (24 lentelė).

24 lentelė. KT pakitimai pagal sarkoidozės rentgenines stadijas

Pakitimai	Stadijos		
	I (n = 15)	II (n = 59)	III (n = 6)
Mikrožidiniai	7±9	13±10	23±2*^
Makrožidiniai	3±5	4±6	6±10
Retikuliniai pokyčiai	2±4	4±6	6±9
Konsolidacija	0±1	1±1	3±4
Matinis stiklas	0±1	1±3	3±6

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I ir III stadijų duomenis.

^ statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus II ir III stadijų duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Išanalizavę KT ir PFT duomenis, nustatėme reikšmingą neigiamą konsolidacijos ir FVC ($r = -0,227$, $p = 0,043$), FEV1 ($r = -0,299$, $p = 0,007$), matinio stiklo vaizdo ir DLCO ($r = -0,267$, $p = 0,017$) koreliaciją. Keista, tačiau neradome reikšmingos židinių pakitimų plaučiuose ir PFT rodiklių sąsajos.

Pirmame etape ištyrę BAL rezultatus, pastebėjome reikšmingą neutrofilų skirtumą ($p = 0,021$) tarp I ir III sarkoidozės stadijų (25 lentelė). Taip pat aptikome, kad II stadijos rūkančių pacientų, palyginti su nerūkančiais, BAL skystyje buvo daugiau CD8+ T limfocitų ($p = 0,005$) ir mažiau CD4+ T limfocitų ($p = 0,035$) bei mažesnis CD4+ ir CD8+ santykis ($p = 0,011$) (I ir III stadijose buvo po vieną rūkantį pacientą, todėl šių grupių pacientų nelyginome).

25 lentelė. BAL skysčio ląstelių ir limfocitų subpopuliacijų palyginimas pagal sarkoidozės stadijas

Ląstelės	Stadijos pagal KT		
	I (n = 13)	II (n = 54)	III (n = 6)
Makrofagai, %	66,4±13,7	64,1±18,7	59,9±24,4
Limfocitai, %	33,3±13,6	33,4±18,1	38,4±25,0
Neutrofilai, %	0,3±0,6	1,2±2,7	1,5±1,5*
Eozinofilai, %	0,1±0,2	0,3±0,6	0,3±0,5
CD4+, %	72,2±23,0	64,0±21,1	63,3±18,1
CD8+, %	16,9±8,1	26,2±17,0	17,7±10,3
CD4+/CD8+	6,0±4,9	4,5±4,6	6,8±8,9

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I ir III stadijų duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Nustatėme reikšmingas BAL skysčio ląstelių ir PFT rodiklių sąsajas: neigiamą limfocitų ir TLC ($r = -0,27$, $p = 0,02$) koreliaciją, o makrofağų ir TLC – teigiamą koreliaciją ($r = 0,27$, $p = 0,02$). Taip pat pastebėjome, kad BAL ląstelės koreliavo su KT rasta tipine limfadenopatija: radome neigiamą neutrofilų ir limfadenopatijos koreliaciją ($r = -0,41$, $p = 0,015$), o CD4+ limfocitų ($r = 0,38$, $p = 0,026$) ir CD4+/CD8+ santykio – teigiamą koreliaciją ($r = 0,3$, $p = 0,078$).

Antrame tyrimo etape plaučių sarkoidozės stadiją nustatėme pagal krūtinės ląstos rentgenografiją ir pagal KT. Kompiuterinės tomografijos tyrimas padėjo tiksliau nustatyti plaučių sarkoidozės stadiją, nes buvo galima atskleisti kai kuriuos pakitimus, nematomus (ar neaiškiai matomus) krūtinės ląstos rentgenogramose (miliariniai židiniai, mikrožidiniai, matinis stiklas ir kt.). 22 (30,99 %) atvejais pagal krūtinės ląstos rentgenogramas pirma sarkoidozės stadija kompiuterinėse tomogramose buvo įvertinta kaip antra (aptikta židinių pakitimų plaučiuose). Be to, palyginome aptiktus plaučių židinius pakitimus pagal stadijas ir radome, kad, didėjant ligos stadijai, miliarinių ir mikrožidinių plaučiuose daugėja (26 lentelė).

26 lentelė. Židinių plaučių pakitimų palyginimas tarp sarkoidozės stadijų (pagal rentgenografiją ir KT)

Pakitimai	Stadijos pagal rentgenografiją			Stadijos pagal KT		
	I (n=32)	II (n=32)	III (n = 7)	I (n=10)	II (n=54)	III (n = 7)
Miliariniai židiniai	3±6	11±8	13±9***	0±0	8±8	13±9**
Mikrožidiniai	2±2	8±7	6±6***	0±0	5±6	6±6*
Makrožidiniai	1±2	2±4	1±2	0±0	2±3	1±2

* statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

*** statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$), palyginus I, II ir III stadijų duomenis.

Pastaba: duomenys pateikti vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška.

Savo tyrime dar įvertinome židinių sąsajas su kraujo, BAL skysčio ar PFT rodikliais.

Sergančių plaučių sarkoidoze ligonių, kuriems KT vaizduose buvo židinių pakitimų, kraujyje radome mažiau CD4+CD44+ T limfocitų ($p = 0,005$) negu tų ligonių, kuriems KT židinių pakitimų plaučiuose nebuvo. Šie duomenys atitiko mūsų jau minėtus rastus pakitimus kraujyje: didėjant ligos stadijai, CD4+CD44+ T limfocitų reikšmė mažėjo. Taip pat mažiau BAL CD4+CD44+ T limfocitų ($p = 0,004$), bet daugiau BAL CD4+CD103+ T limfocitų ($p = 0,018$) aptikome pacientams, kurių KT buvo pakitimų, būdingų didesnėms sarkoidozės stadijoms (pertvarėlių sustorėjimas, tipiniai fibroziniai pakitimai, netipiniai fibroziniai pakitimai, konsolidacija), palyginti su tais, kurių KT tokių pakitimų nematėme. Šie duomenys taip pat atitiko pirmiau minėtus BAL pakitimus, lygintus tarp ligos stadijų: didėjant ligos stadijai, CD4+CD44+ T limfocitų reikšmė mažėjo, o CD4+CD103+ – didėjo. Tai patvirtino ir rastos koreliacijos. Aptikome neigiamas miliarinių židinių ($r = -0,237$, $p = 0,047$) ir mikrožidinių ($r = -0,373$, $p = 0,001$) koreliacijas su kraujo CD4+CD44+ limfocitais, o teigiamas radome miliarinių židinių ir BAL skysčio CD4+CD103+ ($r = 0,410$, $p = 0,001$) ir CD8+CD103+ ($r = 0,385$, $p = 0,001$) T limfocitų koreliacijas.

Statistiškai reikšmingų KT rastų plaučių židinių pakitimų ir PFT rodiklių koreliacijų neaptikome.

4.8 Sarkoidozės eigos prognozavimo modeliai

Po dvejų metų įvertinome PFT ir KT tyrimų rezultatus dinamikoje.

10 % ir daugiau FVC (%) pagerėjo 13 (25,00 %), pablogėjo 5 (9,62 %), nepakito – 34 pacientų (65,38 %); FEV1 (%) pagerėjo 13 (25,00 %), pablogėjo 3 (5,77 %), nepakito – 36 (69,23 %) pacientų; TLC (%) pagerėjo 17 (32,69 %), pablogėjo 8 (15,38 %), nepakito – 27 (41,93 %) pacientų; RV (%) pagerėjo 27 (51,92 %), pablogėjo 12 (23,08 %), nepakito – 13 (25,00 %) pacientų; DLCO (%) pagerėjo 21 (40,38 proc.), pablogėjo 9 (17,31 %), nepakito – 22 (42,31 %) pacientų.

Krūtinės ląstos KT buvusi limfadenopatija 22 (50 %) pacientams išnyko, 11 (25%) – sumažėjo ir 11 (25 %) – liko nepakitusi. Židininiai pakitimai plaučiuose 17 (41,5%) pacientų išnyko, 4 (9,8 %) – židinių sumažėjo, 2 (4,9 %) – padaugėjo, 18 (43,9 %) – nepakito. Matinio stiklo vaizdas KT dinamikoje išnyko 3 (75 %), liko – 1 (25 %) pacientui. Konsolidacija išnyko – 5 (55,6 %), liko – 2 (22,2 %), 1 (11,1 %) – pakitimai sumažėjo ir 1 (11,1 %) – padidėjo.

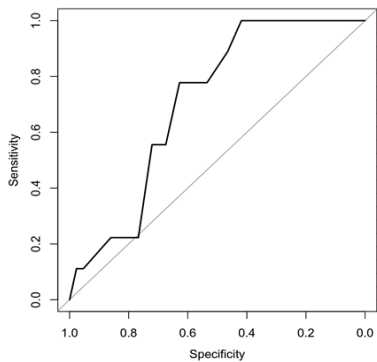
Tyrimo metu siekta nustatyti, kurie veiksniai turi įtakos sarkoidozės eigai (ligai progresuoti). Vertinti kraujo, BAL skysčio, plaučių biopsijos audinio rodikliai bei KT aptikti židiniai plaučiuose. Panaudoję logistinės regresijos modelį, nustatėme: kai kraujo CD4+CD31+ T limfocitų $\leq 14,5$, galimybių santykis, kad liga progresuos, 13,78 ($p = 0,02$); kai kraujo CD4+CD44+ T limfocitų $\leq 37,5$, galimybių santykis, kad liga progresuos, 15,31 ($p < 0,001$); kai BAL CD8+CD31+ T limfocitų $\geq 13,5$, galimybių santykis, kad liga progresuos, 10,00 ($p = 0,01$); kai BAL CD8+CD103+ T limfocitų $\geq 15,5$, galimybių santykis, kad liga progresuos, 8,75 ($p = 0,01$) (21 lentelė). Taip pat nustatėme, kad esant $\geq 15,0$ miliarinių ir mikrožidinių plaučiuose ($p < 0,001$), sarkoidozės progresavimo galimybių santykis 18,46 (27 lentelė). Grafinė rezultatų išraiška pateikiama 18 pav.

27 lentelė. Sarkoidozės prognozės slenstinės vertės jautrumo, specifiškumo bei ploto po ROC kreive rodikliai

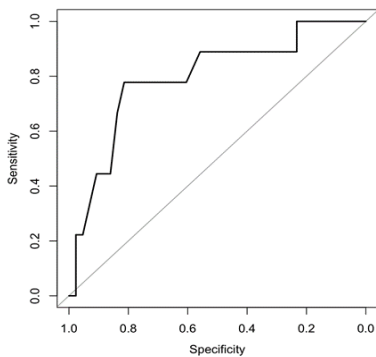
Rodiklis	Slenkstis	Spec.	Jautr.	AUC	95 % AUC PI	GS	95 % PI	<i>p</i>
Kraujo CD4+CD31+	≤ 14,5	0,419	1,000	0,708	0,555; 0,861	13,78	0,75; 252,06	0,02
Kraujo CD4+CD44+	≤ 37,5	0,814	0,778	0,795	0,622; 0,968	15,31	2,66; 88,04	< 0,001
BAL CD8+CD31+	≥ 13,5	0,833	0,667	0,751	0,536; 0,967	10,00	2,01; 49,83	0,01
BAL CD8+CD103+	≥ 15,5	0,714	0,778	0,754	0,574; 0,933	8,75	1,59; 48,29	0,01
Miliariniai židiniai	≥ 11,5	0,721	0,889	0,764	0,607; 0,920	20,67	2,33; 183,38	< 0,001
Mikrožidiniai	≥ 5,5	0,791	0,667	0,727	0,534; 0,921	7,56	1,57; 36,27	0,01
Miliariniai ir mikrožidiniai	≥ 15,0	0,698	0,889	0,810	0,658; 0,962	18,46	2,09; 163,05	< 0,001

Pastaba: Spec. – specifiškumas, Jautr. – jautrumas, GS – galimybių santykis, 95 % PI – 95 % pasiklivimo intervalas, AUC – plotas po ROC kreive.

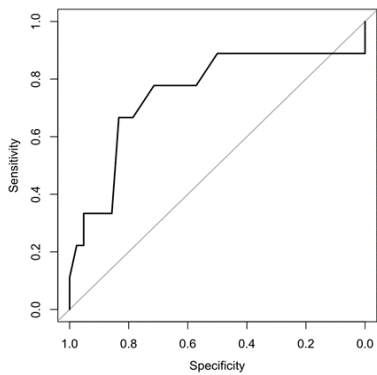
Kraujo CD4+CD31+



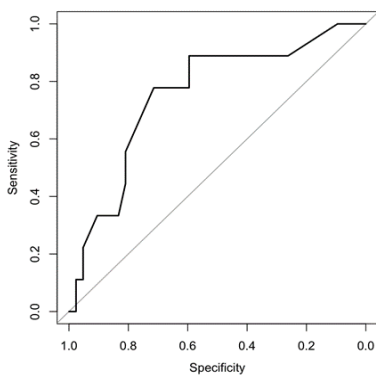
Kraujo CD4+CD44+



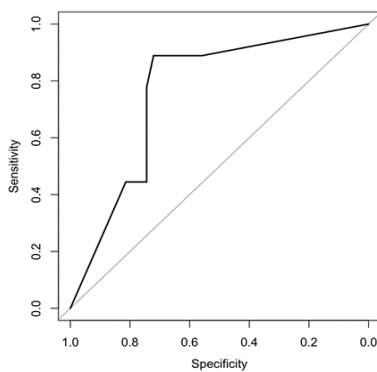
BAL CD8+CD31+



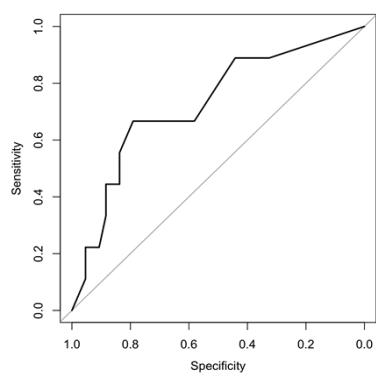
BAL CD8+CD103+



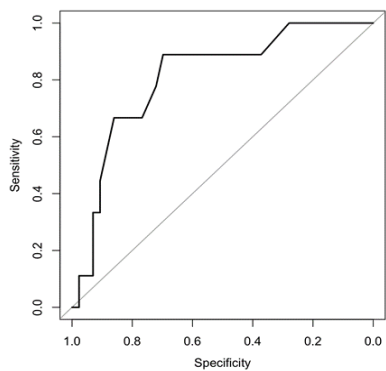
Miliariniai židiniai



Mikrožidiniai



Miliariniai ir mikrožidiniai



18 pav. ROC kreivės

REZULTATŲ APTARIMAS

Pirmame tyrimo etape išanalizavome naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze sergančių pacientų radiologinių, PFT ir BAL tyrimų duomenis bei jų sąsajas. Nustatėme PFT reikšmių, ypač DLCO, mažėjimą didesnėse ligos stadijose. Pastebėjome, kad, progresuojant ligai, BAL skystyje daugėja neutrofilų. Aptikome neigiamas konsolidacijas, matinio stiklo vaizdo ir PFT rodiklių koreliacijas, tačiau neradome židinių plaučių pakitimų ir PFT rodiklių koreliacijų. Nustatėme, kad BAL limfocitai turėjo sąsają su TLC. Patvirtinome, kad sarkoidozės diagnostinę vertę turinti BAL skysčio limfocitozė bei CD4+ ir CD8+ santykis ($> 3,5$) buvo didesni I ligos stadijoje, tačiau rūkymas mažino jų diagnostinę vertę.

Antro etapo metu ištyrė sveikų asmenų ir pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota plaučių sarkoidozė, kraują, BAL skystį ir plaučių biopsijos audinį, nustatėme reikšmingą (ypač BAL skystyje) CD4+ ir CD8+ T limfocitų imuninių žymenų ekspresijos skirtumą. Taip pat didelį T limfocitų skirtumą radome tarp sergančių sarkoidoze su Lefgreno sindromu ir be LS. Nustatėme, kad kraujo ir BAL skysčio T limfocitų skaičius reikšmingai skyrėsi pagal skirtingas sarkoidozės stadijas. Be to, parodėme rūkymo poveikį sarkoidoze sergančių pacientų T limfocitams.

Svarbių rezultatų gavome tirdami T limfocitų, ypač CD4+ T limfocitų, žymenis (CD31+, CD38+, CD44+ ir CD103+) kraujyje ir BAL skystyje: 1) radome daugiau CD4+CD38+ T limfocitų BAL bei kraujyje ir daugiau CD4+CD44+ limfocitų BAL skystyje sergantiems plaučių sarkoidoze su Lefgreno sindromu, palyginti su pacientais be LS (tikėtinas ūminio imuninio atsako atspindys), 2) radome daugiau CD4+103+ T limfocitų BAL ir kraujyje sergantiems sarkoidoze be Lefgreno sindromo, palyginti su pacientais su LS, ir daugiau CD4+103+ T limfocitų BAL ir kraujyje, didėjant sarkoidozės stadijai (tikėtina, kad rodo persistuojantį imuninį atsaką), 3) nustatėme, kad sergančiųjų sarkoidoze, palyginti su sveikais asmenimis, CD4+CD31+ T limfocitų BAL skystyje padaugėja, nepriklausomai nuo Lefgreno sindromo, rūkymo ar ligos stadijos (galimas papildomas diagnostinis žymuo).

Žinoma, kad plaučių sarkoidozei būdinga BAL skysčio CD4+ T limfocitų ir CD4+/CD8+ santykio padidėjimas, tačiau BAL limfocitų subpopuliacijų santykis priklauso nuo tam tikrų priežasčių (klinikinės ligos išraiškos, radiologinės stadijos, rūkymo) [179, 180]. Padidėjęs CD4+ T limfocitų kiekis ir CD4+/CD8+ T limfocitų santykis ir padidėjęs alveolinių makrofagų skaičius BAL skystyje rodo aktyvų uždegimą plaučiuose. Sumažėjęs limfocitų kiekis ir CD4+/CD8+ T limfocitų santykis ir padidėjęs neutrofilų skaičius būdingi vėlyvesnei sarkoidozės stadijai. Manoma, kad padidėjęs BAL skysčio

neutrofilų ir (arba) eozinofilų skaičius rodo betrunkantį uždegimą plaučiuose ir yra susijęs su lėtine ligos eiga [17, 31–33]. Vėlyvesnėse sarkoidozės stadijose matomi fibroziniai pokyčiai, todėl BAL skysčiuose tikimasi didesnio neutrofilų skaičiaus III ligos stadijoje, palyginti su I stadija. Duomenys, kad naujai diagnozuotos sarkoidozės pacientams BAL skysčio makrofagų ir neutrofilų skaičius padidėja, limfocitų skaičius ir CD4+/CD8+ T limfocitų santykis mažėja, didėjant sarkoidozės stadijai, paskelbti seniau [179, 201]. Savo tyrime mes taip pat nustatėme reikšmingą BAL neutrofilų skirtumą ($p = 0,021$) tarp I ir III sarkoidozės stadijų. Kiti duomenys (CD4+ T limfocitai, CD4+/CD8+ T limfocitų santykis) nebuvo statistiškai reikšmingi, galbūt dėl mažo mūsų tirtų III sarkoidozės stadijos pacientų skaičiaus. Be to, pastebėjome, kad rūkymas turėjo įtakos BAL CD8+ T limfocitų skaičiui padidėti ($p = 0,005$), o CD4+ T limfocitų ($p = 0,035$) ir CD4+/CD8+ T limfocitų santykiui sumažėti ($p = 0,011$), palyginus rūkančius su nerūkančiais pacientais. Tokie duomenys taip pat yra paskelbti [202], todėl mūsų gauti rezultatai tik patvirtina nuomonę, kad rūkymas keičia imunologinį BAL skysčio vaizdą ir rūkantiesiems alveolitas atrodo mažiau ryškus.

Kvėpavimo funkcija susijusi su alveolių sienelių uždegimo intensyvumu ir pažeistų alveolių plotu. Esant alveolitui, sutrinka dujų difuzija plaučiuose. Vienas iš ankstyviausių ir dažniausiai pasitaikančių sarkoidozės PFT sutrikimų yra sumažėjusi DLCO. Ligai progresuojant, atsiranda kvėpavimo takų obstrukcija [160–162]. Nustatėme DLCO mažėjimą, didėjant ligos stadijai, ir pastebėjome, kad DLCO sumažėjimas buvo dažniausiai aptiktas mūsų pacientų kvėpavimo funkcijos sutrikimas.

Zappala su bendraautorais [203] įvertino nuoseklių krūtinės ląstos rentgeninių ir plaučių funkcinių tyrimų vaidmenį sergantiesiems sarkoidoze. Autoriai pastebėjo, kad tarp šių tyrimų yra 50 % neatitikties atvejų, todėl padarė išvadą, kad krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas labiau tinka sarkoidozei stebėti, o ne naujų pakitimų plaučiuose aptikti.

PFT rodikliai mažėja, didėjant sarkoidozės stadijai [179, 204, 205]. Mūsų tyrime BAL skysčio limfocitai neigiamai koreliavo su TLC, o makrofagai – teigiamai. Tai buvo netikėtas rezultatas, nes didesnis neutrofilų skaičius BAL skysčiuose randamas vėlyvesnėse sarkoidozės stadijose, kai atsiranda fibrozių pokyčių plaučiuose ir sumažėja plaučių talpa bei tūris.

Analizuodami KT duomenis, pastebėjome, kad dažniausias sarkoidozės KT požymis – mikrožidiniai. Šis radinys nenustebino, nes histologiškai sarkoidozei būdingas epitelioidinių ir gigantiškųjų ląstelių granulomų susidarymas ir jų perilimfinis išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje. Laikui bėgant, mikrožidiniai gali padidėti ir tapti makrožidiniais [141, 206] arba keli mikrožidiniai susilieję gali suformuoti makrožidinį [143]. Pagal KT vaizdus

nejmanoma tiksliai nustatyti plaučių pažeidimo atsiradimo laiko ir įvertinti pokyčių grįžtamumo. Mes iškėlėme hipotezę, kad dėl didesnio mikrožidinių skaičiaus pažeidžiamas didesnis plaučių plotas ir plaučių funkcijų rodikliai gali sumažėti. Ors su bendraautoriais [207] nustatė reikšmingas PFT ir mikrožidinių koreliacijas. Ankstesni tyrimai [200] parodė, kad plaučių funkcijos rodiklių mažėjimas priklauso nuo mikrožidinių skaičiaus. Savo tyrime neradome reikšmingų mikrožidinių (ar makrožidinių) plaučiuose ir PFT rodiklių koreliacijų. Spėjame, kad mūsų tirtų pacientų mikrožidinių ir makrožidinių sukeltas plaučių pažeidimo plotas buvo nedidelis, todėl plaučių funkcija nebuvo sutrikusi. Tačiau nustatėme reikšmingas neigiamas KT aptiktų konsolidacijos, matinio stiklo vaizdo ir PFT rodiklių koreliacijas. Susiliejus dauginiams mikrožidiniams, neoringas plaučių plotas (konsolidacija) spaudžia alveoles [152]. KT vaizduose matomas matinio stiklo vaizdas plaučiuose gali atsirasti dėl dauginių granulomų sankauptų ir (arba) fibrozinų pakitimų plaučių audinyje [208]. Manoma, kad matinio stiklo vaizdas ir konsolidacijos zonos yra grįžtami pakitimai; dėl fibrozinų pakitimų gali sumažėti dujų difuzija ir plaučių tūris [209]. Nors pagal kai kuriuos KT požymius galima spėti esant grįžtamus (aktyvų uždegimą) ir negrįžtamus pakitimus (fibrozę), kol kas susidaro įspūdis, kad grįžtamumą galima vertinti tik retrospektyviai, atliekant ilgalaikį ligos sukeltų pakitimų kaitos stebėjimą ir vertinimą [210].

CD31+ ekspresuoja naivūs T limfocitai, tačiau ekspresija sumažėja po T ląstelių aktyvinimo, ir, manoma, kad atminties ląstelės CD31+ jau nebeekspresuoja. CD8+ T ląstelėse CD31+ ekspresija kinta, t. y. sumažėja ūminės infekcijos metu, tačiau didėja atminties ląstelėse [113]. CD31+ siejamas su aterosklerozės ir jos sukeltamų komplikacijų vystymusi [206]. Tačiau vis dar trūksta CD31+ svarbos sergant sarkoidoze arba kitomis kvėpavimo takų ligomis įrodymų. Mūsų žiniomis, tik Ziora su bendraautoriais [106] tyrė tirpios PECAM-1 molekulės koncentraciją sergančių sarkoidoze pacientų ir sveikų asmenų kraujo serume ir nustatė, kad abiejose grupėse CD31 koncentracija buvo panaši. Mūsų tyrimo rezultatai panašūs: sarkoidoze sergančių pacientų ir kontrolinės grupės asmenų kraujo T limfocitų paviršiuje CD31+ ekspresija buvo panaši.

Nustatėme, kad kraujo CD4+ ir CD8+ T limfocitai ekspresuoja CD31+ daugiau, palyginti su BAL ląstelėmis. Šis skirtumas, manoma, yra dėl daugiau BAL skystyje esančių atminties T limfocitų, kurių paviršiuje trūksta CD31 molekulės. Be to, radome, kad CD31+ ekspresija CD4+ T limfocituose bronchoalveoliniame lavaže didėja kartu su sarkoidozės stadija ($p = 0,002$ II stadijoje, palyginti su kontroline grupe), o CD8+ T limfocituose, atvirkščiai, I

stadijos sarkoidoze sergantiems pacientams CD31+ rasta kur kas mažiau ($p = 0,035$).

Ziora su bendraautoriais parodė CD38 molekulės dalyvavimą ankstyvosiose limfocitų prisijungimo prie endotelio fazėse, tiesiogiai sąveikaujant su CD31 [106]. CD38-CD31 sąveika reguliuoja integrino ekspresiją ir skatina tolesnius kaskados sukibimo veiksmus. Nustačius CD38 molekulės funkciją, CD31 buvo identifikuotas kaip endotelio ląstelių paviršiaus ligandas [113]. Įrodyta, kad CD38 reguliuoja uždegimą, moduliudamas leukocitų atsaką ir migraciją į uždegimo vietas. Jis buvo pasiūlytas kaip ankstyvas imuninis žymuo, atspindintis T ląstelių aktyvumą esant alerginėms ir kai kurioms infekcinėms ligoms [111, 113, 116]. CD38 yra apibūdinamas kaip ląstelių paviršiaus fermentas (t. y. ektoenzimas) ir kaip receptorius. Galimą CD38 receptoriaus poveikį fibrozei susidaryti tyrė El-Chemaly su bendraautoriais ir nustatė, kad CD38+ atminties B ląstelių skaičius kraujyje buvo gerokai didesnis pacientų, sergančių plaučių fibroze, palyginti su kontroline grupe [27]. Lee su bendraautoriais rado daugiau aktyvintų CD38+ atminties B ląstelių sunkių lėtinės sarkoidozės pacientų kraujyje, palyginti su sveikų asmenų grupe [212]. Nepaisant to, iki šiol nebuvo duomenų apie T ląstelių CD38+ ekspresiją sergantiejiems sarkoidoze. Šios molekulės poveikį gleivinės imunitetui (ant žarnyno *lamina propria* kolonizuojančių T limfocitų) tyrė Deaglio su bendraautoriais. Tyrimas parodė, kad beveik visos CD31+ ląstelės kartu ekspresavo CD38+, o tik apie 50 % CD38+ ląstelių ekspresavo CD31+ [213]. Palyginus mūsų tyrime gautas CD31+ ir CD38+ žymenų ekspresijos vertes, galima daryti prielaidą, kad tas pats galioja ir BAL skysčiui. Deja, kadangi naudojome trijų spalvų citometriją, t. y. FITC konjuguoti monokloniniai antikūnai buvo skirti tiek CD31, tiek CD38 molekulėms aptikti, to nebuvo galima tiesiogiai įrodyti. Tačiau pastebėjome daug kraujo ir BAL skysčio T limfocitų CD31+ ir CD38+ žymenų ekspresijos panašumų. Mūsų tiriamųjų kraujo CD4+ T limfocituose CD38+ taip pat buvo daugiau II stadijos sarkoidoze sergantiems pacientams, palyginti su kontroline grupe ($p = 0,004$). Skirtingai nuo CD31+, nebuvo pastebėta rūkymo poveikio kraujo ar BAL ląstelėms ekspresuoti CD38+. Tiek rūkančių, tiek nerūkančių sarkoidoze sergančių pacientų, ypač esant Lefgreno sindromui, CD4+ T limfocitai daug daugiau ekspresavo CD38+, palyginti su kontrolinėmis grupėmis. Todėl, manome, kad sergantiejiems sarkoidoze CD38+ ekspresijos padidėjimas CD4+ T limfocituose gali būti susijęs su ūminiu uždegiminiu atsaku.

M. Culty su bendraautoriais parodė, kad CD44+ ekspresija yra didesnė granulomų susidarymo ir fibrozės stadijose [96]. Palyginę sarkoidoze sergančiųjų ir kontrolinės grupės kraujo CD44+ ekspresiją CD4+ T

limfocituose, neradome reikšmingų skirtumų, pastebėjome tik ekspresijos didėjimo tendenciją ($p = 0,056$) tarp I stadijos sarkoidoze sergančių pacientų ir kontrolinės grupės. CD8+CD44+ ekspresija buvo daug mažesnė ($p = 0,035$), palyginti su III stadijos sarkoidoze sergančių pacientų ir kontrolinių grupių. Analizuodami kraujo limfocitų pogrupius pagal sarkoidozės aktyvumą, nerūkančių su Lefgreno sindromu pacientų nustatėme reikšmingą CD4+CD44+ ekspresijos aktyvumą ($p = 0,007$), palyginti su kontroline grupe. Tačiau skirtumų tarp rūkančių ir nerūkančių sarkoidozės be Lefgreno sindromo grupėse neradome. Kasuga su bendraautoriais [94] vertino tirpų CD44 serume (sCD44) 13 sergančiųjų sarkoidoze ir 56 kontrolinės grupės asmenų, taip pat 11 sarkoidoze sergančių pacientų ir 10 kontrolinės grupės asmenų BAL skystyje. Sergančiųjų sarkoidoze CD44 lygis serume buvo gerokai didesnis nei sveikų asmenų, o BAL skystyje rasta sCD44 didėjimo tendencija, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Savo tyrime ryškesnį CD44+ limfocitų pogrupių skirtumą radome BAL skystyje nei kraujyje. Daug daugiau CD4+CD44+ T limfocitų aptikome BAL skystyje nerūkančių plaučių sarkoidoze sergančių pacientų esant Lefgreno sindromui, palyginti su pacientais be LS. Rūkymas užmaskavo šį skirtumą, tačiau tendencijos išliko tos pačios. Kaiser ir bendraautorių [214] duomenys apie CD44+ ekspresiją priešingi. Jų BAL tyrime dalyvavo keturi pacientai, sergantys sarkoidoze su Lefgreno sindromu (visi HLA-DRB1*03 aleliai teigiami) ir keturi sarkoidoze be LS (visi HLA-DRB1*03 alelio neigiami); 33 žymenys, įskaitant CD44+, buvo analizuojami masės citometru. Autorių tyrimas parodė, kad sergančių sarkoidoze esant Lefgreno sindromui CD4+ T ląstelėse, palyginti su kontroline grupe, CD44+ ekspresija yra sumažėjusi. Atvirkščiai, sergančių sarkoidoze be Lefgreno sindromo ląstelėse buvo panašaus dydžio, bet priešingos krypties CD44+ ekspresija. Kaiser ir bendraautorių darbo ir mūsų tyrimo išvadų neatitikties priežastys nėra aiškios. Mūsų tyrime nebuvo analizuojamas HLA ryšys. Be to, mes naudojome skirtingą BAL paruošimo ir ląstelių skaičiavimo metodą. Pastaruoju metu žinių apie sarkoidozės genetinę architektūrą, parodant genetinius sarkoidoze su Lefgreno sindromu ir be jo sergančių pacientų skirtumus, vis daugiau, tačiau epigenetiniai veiksniai, lemiantys ligos eigą, nėra pakankamai žinomi [215, 216]. Mūsų išvados apie CD4+CD38+ ir CD4+CD44+ T limfocitus rodo, kad reikia tolesnių tyrimų, siekiant įvertinti šiuos žymenis kaip sarkoidoze sergančių pacientų uždegiminio aktyvumo rodiklius. Taigi, jų analizė ūminės (aktyvios) sarkoidozės metu atrodo perspektyviausia.

CD103+ yra žymuo, turintis ir galimą diagnostinę vertę. Yra žinoma, kad ši molekulė gali skatinti T ląstelių migraciją į epitelį ir yra susijusi su limfocitų persistavimu gleivinėje. Tikėtina, kad pastovi CD103+ ekspresija gali rodyti

antigeno (-ų) išlikimą plaučių audinyje [29, 129, 130, 217–219]. Mūsų tyrime kontrolinės grupės asmenų kraujyje aptikome mažą CD103+ ekspresiją, palyginti su kitais mūsų tirtais žymenimis. Tačiau CD103+ buvo vienintelis žymuo, kurio ekspresija BAL skystyje (CD4+ ir CD8+ T limfocitų) buvo reikšmingai didesnė ($p < 0,00001$), palyginti su krauju. Taip pat pastebėjome, kad CD103+ ekspresija kraujyje priklauso nuo sarkoidozės stadijos: kontrolinės grupės asmenų CD4+CD103+ T limfocitų buvo daugiau nei I stadijos sarkoidoze sergančių pacientų grupėje ($12,6 \pm 8,8$ % ir $5,1 \pm 4,8$ %, $p = 0,006$). CD4+CD103+ T limfocitų daugėjo, esant didesnei ligos stadijai ($8,1 \pm 7,7$ % II stadijai, $19,7 \pm 9,7$ % III stadijai). BAL skystyje CD103+ ekspresija taip pat priklausė nuo sarkoidozės aktyvumo. Ji buvo mažesnė sarkoidoze sergančių pacientų esant Lefgreno sindromui, palyginti su sergančiųjų sarkoidoze be LS. Ištyrę plaučių biopsinę medžiagą, sarkoidoze sergančių pacientų plaučių audinyje CD103+ limfocitų aptikome daugiau ($p < 0,05$), palyginti su kontroline grupe. Be to, aptikome neigiamą kraujo CD4+CD103+ T limfocitų ir DLCO ($r = -0,259$, $p = 0,029$) koreliaciją.

Mūsų CD4+CD103+ T limfocitų BAL skystyje rezultatai panašūs į Lohmeyer su bendraautoriais gautus rezultatus [130]. Šie autoriai nustatė, kad BAL CD4+ T limfocitų CD103+ ekspresija priklauso sarkoidozės stadijos: I stadijoje buvo mažesnė nei norma, tačiau didėjo II ir III ligos stadijose. Mažiausia ekspresija nustatyta sarkoidoze sergantiems pacientams esant LS. Kiti autoriai [127, 132, 133, 136, 220, 221] taip pat nustatė, kad sergančiųjų sarkoidoze BAL skysčio CD4+ T limfocitų CD103+ ekspresija sumažėjusi, palyginti su kitomis intersticinėmis ligomis.

Kolopp-Sarda ir bendraautorių diskusijose [220] pateikti galimi paaiškinimai. Jie mano, kad, sergant sarkoidoze, CD4+ limfocitai į BAL skystį patenka ne iš gleivinės, o iš kraujo. Sergant kitomis plaučių ligomis, manoma, CD103+ limfocitai į BAL skystį patenka iš gleivinės [220]. Braun ir bendraautorių teigimu, pacientams, sergantiems uždegiminėmis plaučių ligomis, CD103+ ekspresuojantys CD4+ T limfocitai plaučiuose yra persistuojantys ir nuolat aktyvinami [127]. Tačiau minėti autoriai nerado skirtumų tarp CD103+ ir CD103– populiacijų, atsižvelgiant į uždegimą skatinančius parametrus. Remdamiesi jų duomenimis, Heron su bendraautoriais pateikė, kad sergantiesiems sarkoidoze didesnė CD4+CD103+ T limfocitų dalis gali būti susijusi su plaučių fibrozės susidarymu [132]. Bretagne su bendraautoriais nustatė reikšmingą neigiamą BAL CD4+CD103+/CD4+ santykio ir FVC, TLC ir DLCO koreliaciją, jų teigimu, BAL CD4+CD103+/CD4+ santykis gali būti svarbus prognozinis sarkoidozės žymuo [136].

Atsižvelgiant į mūsų tyrimo duomenis ir kitų autorių rezultatus [127, 132], galima pagrįstai manyti, kad CD4+CD103+ T limfocitai BAL ir kraujyje gali būti potencialus sarkoidozės žymuo. Spėjame, kad galimi du variantai: CD4+CD103+ T limfocitų stoka BAL skystyje rodo ūminį uždegimą (imuninį atsaką) arba CD4+CD103+ T limfocitų skaičiaus padidėjimas BAL skystyje rodo esant persistuojantį uždegimą (imuninį atsaką) plaučiuose. Šiems teiginiams pagrįsti reikia papildomų tolesnių tyrimų.

Kaip parodė mūsų ankstesni preliminarūs duomenys [180, 184] ir kitų autorių rezultatai [130], analizuojant limfocitų potipius ir žymenų ekspresiją, reikia atsižvelgti į klinikinę ligos raišką, radiologinę sarkoidozės stadiją ir rūkymą. Kuri limfocitų subpopuliacija yra svarbiausia kaip prognostinis veiksnys ir galbūt papildomas sarkoidozės diagnostinis žymuo, dar turi būti atsakyta tolesniuose tyrimuose.

Mūsų tyrimas parodė, kad naujai diagnozuotą plaučių sarkoidozę, pasireiškusią II ar III rentgenine stadija ir (arba) radus sumažėjusius plaučių funkcijų rodiklius (mažiau 70 % būtinojo dydžio), reikėtų stebėti dažniau.

Mūsų tyrimas turi pranašumų ir trūkumų. Tyrimo pranašumas yra tas, kad jis buvo atliktas specializuotoje tretinio lygio sveikatos priežiūros įstaigoje, tiriamųjų populiacija buvo gana didelė. Tyrimas atliktas perspektyviai, siekta ištirti kelis žymenis naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze sergantiems pacientams. Vienu metu ištyrėme limfocitų subpopuliacijas kraujyje, BAL skystyje ir plaučių audinyje. Kraujo ir BAL limfocitams su monokloniniais antikūnais naudojome trigubą dažymą. Plaučių audinio ląstelėms skaičiuoti atlikta skaitmeninių vaizdų analizė. Tiriamieji buvo stebėti dvejus metus.

Tyrimo trūkumas yra tas, kad pagal tyrimo planą plaučių biopsija nebuvo atlikta pacientams, sergantiems sarkoidoze esant Lefgreno sindromui, todėl šios grupės limfocitų subpopuliacijos plaučių audinyje neanalizuotos. Norėtume pabrėžti, kad klinikinėje praktikoje esant Lefgreno sindromui plaučių biopsija beveik neatliekama, todėl, manėme, kad toks tyrimas, jei būtų atliktas šiems ligoniams mūsų darbe, neturėtų praktinės naudos ateityje. Kitas trūkumas yra tas, kad plaučių audinio ląstelės buvo tiriamos naudojant imunohistocheminį tyrimą, neturint galimybės gauti daugiau duomenų apie limfocitų subpopuliacijas ir kitas plaučių audinio ląsteles. Tyrimas buvo atliktas viename centre. Tačiau VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centras yra pagrindinis intersticinių plaučių ligų centras, daug metų jame tiriami šiomis ligomis sergantys ligoniai iš visos šalies, todėl atspindi mūsų šalies pacientų populiaciją.

IŠVADOS

1. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija yra tikslesnis metodas plaučių pažeidimui įvertinti, palyginti su krūtinės ląstos rentgenografija, leidžia aptikti mikrožidinius plaučiuose, o jie yra svarbūs sarkoidozės eigai prognozuoti. Krūtinės ląstos KT rekomenduotina visais sarkoidozės atvejais.

Apie 30 % atvejų sarkoidozė, pagal krūtinės ląstos rentgenografiją matoma kaip pirmos stadijos, iš tikrųjų yra antros stadijos pagal KT, t. y. ligos pažeisti yra ne tik limfmazgiai, bet ir plaučių parenchima. Tai prognoziškai svarbu.

2. Išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas tikslesnis negu spirometrija plaučių funkcijos būklei įvertinti sergant plaučių sarkoidoze ligos diagnostikos metu ir jos eigoje, nes leidžia įvertinti ir plaučių difuzinę gebą.

Daugiau negu pusės (55 %) sarkoidoze sergančių ligonių plaučių dujų difuzinė geba būna sutrikusi, nors spirometrijos duomenys yra normalūs.

3. BAL skysčio tyrimas ir bronchoskopinės plaučių biopsijos metu gautos medžiagos tyrimas reikšmingai papildo vienas kitą, nors abu rodo pokyčius, vykstančius plaučių audinyje. Remiantis tiek BAL skysčio tyrimo, tiek ir bronchoskopinės plaučių biopsijos rezultatais gali būti patvirtinta plaučių sarkoidozė. Tačiau kiekvieno iš šių abiejų tyrimo metodų gautų rezultatų gali ir nepakakti sarkoidozei patvirtinti. BAL skysčio imuninio tyrimo rezultatai gali būti vertingi ne tik sarkoidozės diagnostikai, bet ir jos eigai prognozuoti.

Tyrimo metu aptiktas potencialus papildomas sarkoidozės diagnostikos žymuo – BAL skysčio CD4+CD31+. Jo aptikta reikšmingai daugiau sarkoidoze sergančių ligonių BAL skystyje, palyginti su sveikais asmenimis, o diagnostinė reikšmė didėja, didėjant ligos stadijai.

4. Kraujo imuninio tyrimo rezultatai gali būti vertingi ūminiam ir persistuojančiam imuniniam atsakui sergant sarkoidoze įvertinti, ligos eigai prognozuoti.

Padidėjęs CD4+CD38+ T limfocitų kiekis BAL skystyje ir kraujyje bei CD4+CD44+ BAL skystyje gali būti sarkoidozės ūminio imuninio atsako žymenys. Padidėjęs CD4+CD103+ T limfocitų kiekis BAL skystyje ir kraujyje – sarkoidozės persistuojančio imuninio atsako žymuo ir, tikėtina, lėtinės ligos eigos prognozinis veiksnys.

5. Imuninio atsako kraujyje ir BAL skystyje rodikliai skiriasi sarkoidoze sergančių asmenų, atsižvelgiant į tai, ar pasireiškia Lefgreno sindromas.

- Dauguma kraujo ir BAL skysčio CD4+ T limfocitų žymenų sergantiems sarkoidoze, kuriems buvo Lefgreno sindromas, buvo reikšmingai padaugėję, palyginti su ligonių, kuriems nebuvo Lefgreno sindromo.
6. Imuninio atsako BAL skystyje rodikliai sarkoidoze sergančių asmenų skiriasi priklausomai nuo to, ar jie rūko.
Rūkymas keičia T limfocitų imuninių žymenų skirtumus: rūkančiųjų BAL skystyje, palyginti su nerūkančiųjų, mažiau CD4+CD44+ ir daugiau CD8+CD38+, CD8+CD44+, CD8+CD103+ T limfocitų.
 7. Sergant naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze yra reikšmingų plaučių pokyčių pobūdžio bei jų apimties KT vaizduose ir PFT rodiklių bei BAL skysčio imuninių žymenų sąsajų.
Aptikus konsolidaciją ar matinio stiklo vaizdą KT vaizduose, PFT rodikliai būna reikšmingai sumažėję. KT vaizduose aptikus antrinės plaučių skiltelės pertvarėlių sustorėjimą, fibrozių pakitimų, konsolidaciją, BAL skystyje randama daugiau CD4+CD103+ T limfocitų ir mažiau CD4+CD44+ T limfocitų. Didėjant miliarinių židinių KT vaizduose, BAL skystyje randama daugiau CD4+CD103+ ir CD8+CD103+ T limfocitų.
 8. Sergant sarkoidoze, PFT rodikliai ir plaučių pokyčiai KT vaizduose gali regresuoti, išlikti nepakitę ar progresuoti.
Ligos eigoje labiausiai kito difuzinė plaučių geba (DLCO rodiklio reikšmė pagerėjo 21 % atvejų, 9 % pablogėjo, 22 % nepakito), tarpuplaučio ir plaučių šaknų limfadenopatija (išnyko 50 % atvejų) ir radiologiniai židiniai plaučiuose (išnyko 41 % atvejų, 44 % nepakito, 10 % sumažėjo, 5 % daugėjo).
 9. Kai kurie kraujo ir BAL skysčio imuninio atsako žymenys bei plaučių pokyčiai KT vaizduose yra susiję su skirtinga sarkoidozės eiga.
Kai kraujyje CD4+CD31+ T limfocitų buvo mažiau negu 14,5, CD4+CD44+ T limfocitų mažiau negu 37,5, BAL skystyje CD8+CD31+ T limfocitų buvo daugiau negu 13,5 ir (ar) CD8+CD103+ daugiau negu 15,5, didėjo tikimybė, kad sarkoidozė progresuos. Sarkoidozės progresavimo tikimybė taip pat didėjo, kai KT vaizduose plaučiuose aptinkama daugiau negu 15,0 miliarinių ir mikrožidinių.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Siūlome ligoniams, sergantiems sarkoidoze, atlikus KT tyrimą, nurodyti KT stadiją ir įvertinti židinių plaučiuose kiekį.
2. Tiriant dėl sarkoidozės, be įprastinio BAL ištyrimo, rekomenduojame tirti ir CD4+CD31+.
3. Tiksliau sarkoidozės eigai prognozuoti rekomenduotume tirti CD4+CD103+ T limfocitus BAL skystyje ir kraujyje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736–755.
2. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011; 139: 174–182.
3. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165.
4. Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: clinical manifestations, staging and therapy (part II). *Respir Med* 1998; 92: 140–149.
5. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32: 56–68.
6. Lynch 3rd JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755–785.
7. Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1997; 111: 619–622.
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889.
9. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 424–428.
10. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *Jama* 2003; 289: 3300–3303.
11. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, et al. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: Novel insights. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 404–416.
12. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: Presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 119–127.
13. Patterson KC, Chen ES. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest* 2018; 153: 1432–1442.
14. Cottin V, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis from bench to bedside. *Eur Respir J* 2012; 40: 14–16.
15. Nardi A, Brilllet P-Y, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: Comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368–1373.

16. Llabres M, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Synthetic pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1397–1404.
17. Silva AL, Melo N, Caetano Mota P, et al. Pulmonary sarcoidosis: Prognostic factors at diagnosis in patients from North of Portugal. *Reumatol Clin* 2018; S1699-258X (18) 30233-X.
18. Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (4): 362–370.
19. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2018; 153 (1): 105–113.
20. Bonham CA, Strek ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: Sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22 (5): 484–491.
21. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–1167.
22. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14: 735–737.
23. Bergantini L, Bianchi F, Cameli P, et al. Prognostic biomarkers of sarcoidosis: a comparative study of serum chitotriosidase, ACE, lysozyme, and KL-6. *Dis Markers* 2019; 2019: 8565423.
24. d’Alessandro M, Bergantini L, Perrone A, et al. Serial investigation of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Eur J Intern Med* 2020; 78: 58–62.
25. d’Alessandro M, Carleo A, Cameli P, et al. BAL biomarkers’ panel for differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Clin Exp Med* 2020; 20: 207–216.
26. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 389–402.
27. El-Chemaly S, Cheung F, Kotliarov Y, et al. The immunome in two inherited forms of pulmonary fibrosis. *Front Immunol* 2018; 9: 76.
28. Johnson P, Arif AA, Lee-Sayer SSM, et al. Hyaluronan and its interactions with immune cells in the healthy and inflamed lung. *Front Immunol* 2018; 9: 2787.
29. McMaster SR, Wein AN, Dunbar PR, et al. Pulmonary antigen encounter regulates the establishment of tissue-resident CD8 memory

- T cells in the lung airways and parenchyma. *Mucosal Immunol* 2018; 11 (4): 1071–1078.
30. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097.
 31. Fernandez Fabrellas E. Epidemiology of sarcoidosis. *Arch Bronchopneumol* 2007; 43: 92–100.
 32. Anantham D, Ong SJ, Chuah KL, et al. Sarcoidosis in Singapore: epidemiology, clinical presentation and ethnic differences. *Respirology* 2007; 12: 355–360.
 33. Chapelon-Abric C. Epidemiology of sarcoidosis and its genetic and environmental risk factors. *Rev Med Intern* 2004; 25: 494–500.
 34. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224–1234.
 35. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Lofroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61–67.
 36. Hiraga Y. An epidemiological study of clustering of sarcoidosis cases. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 1438–1442.
 37. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comparing 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 46–52.
 38. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29–32.
 39. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–985.
 40. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballarg DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840–846.
 41. Gundelfinger BF, Britten SA. Sarcoidosis in the United States Navy. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 109–115.
 42. Sartwell PE, Edwards LB. Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. Navy. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 250–257.
 43. Rybicki BA, Major M, Popovich JJ, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–241.

44. James DG. Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: 79–87.
45. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372–379.
46. Kim DS. Sarcoidosis in Korea: report of the Second Nationwide Survey. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 176–180.
47. Leung WK, Lei KI, Yim A, Lai CK, Leung R. Sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman. *Hong Kong Med J* 1998; 4: 333–336.
48. Wong CF, Yew WW, Wong PC, Lee J. A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. *Chest* 1998; 114: 626–629.
49. Danila E. Plaučių sarkoidozė. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2009; 1 (5): 11–13.
50. Chen ES. Innate immunity in sarcoidosis pathobiology. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 469–475.
51. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: Does infection play a role? *Yale J Biol Med* 2012; 85: 133–141.
52. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med* 2015; 36 (4): 561–568.
53. Eklund A, Grunewald J. Sarcoidosis in European Respiratory Monograph Olivieri D, du Bois RM. *Interstitial lung diseases*. 2000; 5: 96–106.
54. Danila E, Žurauskas E. Diagnostic Value of Epithelioid Cell Granulomas in Bronchoscopic Biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
55. Todd NW, Luzina IG, Atamas SP. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis and Tissue Repair* 2012; 5: 11.
56. Brostoff S, Scadding GK, Male D, Roit IM. *Clinical immunology*. London, 1991. P 12.1.
57. Bousquet J, Corrigan CJ, Venge P. Peripheral blood markers: evaluation of inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 42s–48s.
58. Agostini C, Chilosi M, Zambello R, et al. Pulmonary immune cells in health and disease: lymphocytes. *Eur Respir J* 1996; 9: 2437–2439.
59. Baggiolini M. What are you key mediators of inflammation? *Internat Respir Forum* 1995; 3: 15–20.
60. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1989; 2: 561–585.

61. Danila E. Bronchoalveolar lavage and sampling in pulmonary sarcoidosis. p. 101–122. In *Sarcoidosis diagnosis and management*. Motamedi HMK (Ed.), InTech, 2011.
62. Semenzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C. Immuno mechanisms in interstitial lung diseases. *Allergy* 2000; 12: 1103–1120.
63. Stridh H, Planck A, Grunewald J. Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. *Thorax* 2002; 57: 897–901.
64. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bouros D, Chambers RC, Cottin V, Egan JJ, Lambrecht BN, Lories R, Parfrey H, Prasse A, Robalo-Cordeiro C, Verbeke E. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J* 2013; 41: 1207–1218.
65. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002; 3: 3.
66. Agostini C, Gurrieri C. Chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 357–363.
67. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 781–792.
68. Zhang K, Gharaee-Kermani M, McGarry B, et al. TNF- α -mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997; 158: 954–959.
69. Margaritopoulos GA, Romagnoli M, Poletti V, et al. Recent advances in the pathogenesis and clinical evaluation of pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 123, 48–56.
70. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A Common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503–1512.
71. Raghu G, Freudberger TD, Yang S, et al. High idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2006; 27: 136–142.
72. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226–231.
73. Marchal-Somme J, Uzunhan Y, Marchand-Adam S, et al. Dendritic cells accumulate in human fibrotic interstitial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1007–1014.
74. Marchal-Somme J, Uzunhan Y, Marchand-Adam S, et al. Cutting edge: nonproliferating mature immune cells form a novel type of

- organized lymphoid structure in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2006; 176: 5735–5739.
75. Feghali-Bostwick CA, Tsai CG, Valentine VG, et al. Cellular and humoral autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2007; 179: 2592–2599.
 76. Taile C, Grootenboer-Mignot S, Boursier C, et al. Identification of periplakin as a new target for autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 759–766.
 77. Bhargava M, Viken KJ, Barkes B, et al. Novel protein pathways in development and progression of pulmonary sarcoidosis. *Sci Rep* 2020; 10: 13282.
 78. Toole B. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 528–539.
 79. Shimizu Y, Van Seventer GA, Siraganian R, et al. Dual role of the CD44 molecule in T cell adhesion and activation. *J Immunol* 1989; 143 (8): 2457–2463.
 80. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1999; 52: 189–196.
 81. Rivera NV, Hagemann-Jensen M, Ferreira MAR, et al. Common variants of T-cells contribute differently to phenotypic variation in sarcoidosis. *Sci Rep* 2017; 7: 5623.
 82. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011; 91: 221–264.
 83. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: article 101.
 84. Lauer ME, Glant TT, Mikecz K, et al. Irreversible heavy chain transfer to hyaluronan oligosaccharides by tumor necrosis factor-stimulated gene-6. *J Biol Chem* 2013; 288: 205–214.
 85. Bjermer L, Lundgren R, Hällgren R. Hyaluronan and type III procollagen peptide concentrations in bronchoalveolar lavage fluid in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1989; 44: 126–131.
 86. Li Y, Jiang D, Liang J, Meltzer EB, Gray A, Miura R, Wogersen L, Yamaguchi Y, and Noble PW. Severe lung fibrosis requires invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *J Exp Med* 2011; 208: 1459–1471.
 87. Liang J, Jiang D, Jung Y, et al. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in human asthma. *J Allerg and Clin Immunol* 2011; 128: 403–411.
 88. Kessler S, Rho H, West G, Fiocchi C, Drazba J, de la Motte C. Hyaluronan (HA) deposition precedes and promotes leukocyte

- recruitment in intestinal inflammation. *Clinical and Translational Science* 2008; 1: 57–61.
89. Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of α -interferon therapy. *J Hepatol* 1995; 22: 22–26.
 90. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comparative Hepatology* 2005; 4: article 6.
 91. Ito T, Williams JD, Al-Assaf S, Phillips GO, Phillips AO. Hyaluronan and proximal tubular cell migration. *Kidney International* 2004; 65: 823–833.
 92. Han DH, Song HK, Lee SY, et al. Upregulation of hyaluronan and its binding receptors in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrology* 2010; 15: 216–224.
 93. Colombaro V, Jadot I, Declèves AE, et al. Lack of hyaluronidases exacerbates renal post-ischemic injury, inflammation, and fibrosis. *Kidney International* 2015; 88: 61–71.
 94. Kasuga I, Minemura K, Nasu H, Hibi N, Tago H, Nagate A, Kunisawa A, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Elevated serum soluble CD44 level in sarcoidosis. *Int J Mol Med* 2000; 6: 679–682.
 95. Tago H, Kasuga I, Kunisawa A, Minemura K, Utsumi K. Clinical evaluation of soluble CD44 levels in blood and bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis. *J Tokyo Med Univer* 2000; 58: 767–774.
 96. Culty M, O'Mara TE, Underhill CB, et al. Hyaluronan receptor (CD44) expression and function in human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 605–611.
 97. Newman PJ. The biology of PECAM-1. *J Clin Invest* 1997; 99: 3.
 98. Deaglio S, Morra M, Mallone R, et al. Human CD38 (ADP-ribosyl cyclase) is a counter-receptor of CD31, an Ig superfamily member. *J Immunol* 1998; 160: 395.
 99. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Philips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993; 178: 449.
 100. Piali L, Hammel P, Uhrek C, et al. CD31/PECAM-1 is a ligand for $\alpha\beta$ 3 integrin involved in adhesion of leukocytes to endothelium. *J Cell Biol* 1995; 130: 451–460.
 101. Schenkel AR, Chew TW, Chlipala E, et al. Different susceptibilities of PECAM-deficient mouse strains to spontaneous idiopathic pneumonitis. *Exp Mol Pathol* 2006; 81 (1): 23–30.

102. Lishnevsky M, Young LC, Woods SJ, et al. Microhemorrhage is an early event in the pulmonary fibrotic disease of PECAM-1 deficient FVB/n mice. *Exp Mol Pathol* 2014; 97 (1): 128–136.
103. Ming Z, Hu Y, Xiang J, et al. Lyn and PECAM-1 function as interdependent inhibitors of platelet aggregation. *Blood* 2011; 117: 3903–3906.
104. Sato S, Komura K, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K. Clinical significance of soluble CD31 in patients with systemic sclerosis (SSc): association with limited cutaneous SSc. *J Rheumatol* 2001; 28: 2460–2465.
105. Kambouchner M, Pirici D, Uhl JF, Moqoanta L, Valeyre D, Bernaudin JF. Lymphatic and blood microvasculature organisation in pulmonary sarcoid granulomas. *Eur Respir J* 2011; 37 (4): 835–840.
106. Ziora D, Jastrzebski D, Adamek M, Czuba Z, Kosielski JJ, et al. Circulating concentration of markers of angiogenic activity in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 113.
107. Chabot A, Hertig V, Boscher E, Nguyen QT, Boivin B, Chebli J, et al. Endothelial and epithelial cell transition to a mesenchymal phenotype was delineated by nestin expression. *J Cell Physiol* 2016; 231: 1601–1610.
108. Hertig V, Tardif K, Meus MA, et al. Nestin expression is upregulated in the fibrotic rat heart and is localized in collagenexpressing mesenchymal cells and interstitial CD31 (+)- cells. *PLoS ONE* 2017; 12 (4): e0176147.
109. Deaglio S, Aydin S, Vaisitti T, et al. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. *Trends Mol Med* 2008. doi: 10.1016/j.molmed. 2008.02.005.
110. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, Vaisitti T, Aydin S. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiological Reviews* 2008; 88 (3): 841–886.
111. Gally F, Hartney JM, Janssen WJ, Perraud AL. CD38 Plays a Dual Role in Allergen-Induced Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 433–442.
112. Lee HC. Cyclic ADP-ribose and nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) as messengers for calcium mobilization. *J Biol Chem* 2012; 287: 31633–31640.
113. Guedes AG, Jude JA, Paulin J, Rivero-Nava L, Kita H, Lund FE, Kannan MS. Airway responsiveness in CD38-deficient mice in

- allergic airway disease: studies with bone marrow chimeras. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: 485–493.
114. Higashida H, Yokoyama S, Huang JJ, Liu L, Ma WJ, Akther S, Higashida C, Kikuchi M, Minabe Y, Munesue T. Social memory, amnesia, and autism: brain oxytocin secretion is regulated by NAD⁺ metabolites and single nucleotide polymorphisms of CD38 (Submitted manuscript). *Neurochemistry Intl* 2012; 61 (6): 828–838.
115. Dewhurst JA, Lea S, Hardaker E, Dungwa JV, Ravi AK, Singh D. Characterisation of lung macrophage subpopulations in COPD patients and controls. *Sci Rep* 2017; 7: 7143.
116. Adekambi T, Ibegbu CC, Cagle S, Kalokhe AS, Wang YF, Hu Y, Day CL, Ray SM, Rengarajan J. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest* 2015; 125 (5): 1827–1838.
117. Goodwin A, Jenkins G. Role of integrin-mediated TGF beta activation in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 849–854.
118. Weber GF, Bjerke MA, DeSimone DW. Integrins and cadherins join forces to form adhesive networks. *J Cell Sci* 2011; 124: 1183–1193.
119. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96: 319–328.
120. Branton MH, Kopp JB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999; 1: 1349–1365.
121. Ye F, Kim C, Ginsberg MH. Reconstruction of integrin activation. *Blood* 2000; 119: 26–33.
122. Leask A, Abraham DJ. TGF- β signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816–827.
123. Erle DJ, Brown T, Christian D, et al. Lung epithelial lining fluid T cell subsets defined by distinct patterns of beta 7 and beta 1 integrin expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 237–244.
124. Erle DJ, Pabst R. Intraepithelial lymphocytes in the lung: a neglected lymphocyte population. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 398–400.
125. Lehmann J, Huehn J, de Rosa M, et al. Expression of the integrin alpha E beta 7 identifies unique subsets of CD25⁺ as well as CD25-regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13031–13036.
126. Banh C, Brossay L. Immune receptors, cadherins and their interaction. *Current Immunol Rev* 2009; 5: 2–9.

127. Braun RK, Foerster M, Grahmann PR, et al. Phenotypic and molecular characterization of CD103+CD4+ T cells in bronchoalveolar lavage from patients with interstitial lung diseases. *Cytometry Part B (Clin Cytometry)* 2003; 54B: 19–27.
128. Rihs S, Walker C, Virchow JC, et al. Differential expression of alpha E beta 7 integrins on bronchoalveolar lavage T lymphocyte subsets: regulation by alpha 4 beta 1-integrin crosslinking and TGF-beta. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 600–610.
129. Bernatchez E, Gold MJ, Langlois A, Lemay AM, et al. Pulmonary CD103 expression regulates airway inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308 (8): 816–826.
130. Lohmeyer J, Friedrich J, Grimminger F, et al. Expression of mucosa-related integrin alpha E beta 7 on alveolar T cells in interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 340–346.
131. Heron M, Slieker WA, Zanen P, et al. Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin Immunol* 2008; 126 (3): 338–344.
132. Heron M, Grutters JC, Van Moorsel CH, Ruven HJ, Kazemier KM, Claessen AM, et al. Effect of variation in ITGAE on risk of sarcoidosis, CD103 expression, and chest radiography. *Clin Immunol* 2009; 133: 117–125.
133. Mota PC, Morais A, Palmares C, et al. Diagnostic value of CD103 expression in bronchoalveolar lymphocytes in sarcoidosis. *Respir Med* 2012; 106 (7): 1014–1020.
134. Couto M, Palmares C, Beltrao M, Neves S, Mota P, Morais A, Delgado L. Integrin $\alpha E\beta 7$ (CD103) expression in bronchoalveolar lymphocytes of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 167–173.
135. Tanrivedi H, Uygur F, Ornek T, Erboy F, et al. Comparison of the diagnostic value of different lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid in patients with biopsy proven sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2015; 32: 305–312.
136. Bretagne L, Diatta ID, Faouzi M, Nobile A, et al. Diagnostic value of the CD103+CD4+/CD4+ ratio to differentiate sarcoidosis from other causes of lymphocytic alveolitis. *Respir* 2016; 91: 486–496.
137. Wikén M, Grunewald J, Eklund A, Wahlström J. Multiparameter phenotyping of T-cell subsets in distinct subgroups of patients with pulmonary sarcoidosis. *J Intern Med* 2012; 271: 90–103.

138. Basevičius A, Lukoševičius S, Kiudelis J, Dobrovolskienė L. Radiologijos pagrindai: bendrasis vadovėlis. Kaunas, 2005.
139. Siltzbach LE. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin North Am* 1967; 51 (2): 483–502.
140. Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after five years observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165–1172.
141. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87–104.
142. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, et al. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 102–120.
143. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 513–542.
144. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image. The 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006; 239: 322–338.
145. Bankier A, Gevenois PA. Glossary of terms for thoracic radiology. *Eur Respir Mon* 2004; 30: 1–22.
146. Freundlich IM, Libshitz HI, Glassman LM, et al. Sarcoidosis. Typical and atypical thoracic manifestations. *Clin Radiol* 1970; 21: 376–383.
147. Wollschlager C, Khan F. Aspergillomas complicating sarcoidosis: a prospective study in 100 patients. *Chest* 1984; 86: 585–588.
148. Hours S, Nunes H, Kambouchner M, et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis. *Medicine* 2008; 87: 142–151.
149. Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 1371–1380.
150. Akira M, Kozuka T, Inoue I, et al. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 127: 185–191.
151. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with fibrosis: CT patterns and correlations with pulmonary functions. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1751–1757.
152. Criado E, Sanchez M, Ramirez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1567–1586.

153. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012; 39: 1521–1533.
154. Connant EF, Glickstein MF, Mahar P, Miller WT. Pulmonary sarcoidosis in the older patients: conventional radiographic features. *Radiology* 1988; 169: 315–319.
155. Remy-Jardin M, Beuscart R, Sault MC, Marquette CH, Remy J. Subpleural micronodules in diffuse infiltrative lung diseases: evaluation with thin-section CT scans. *Radiology* 1990; 177: 133–139.
156. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765.
157. Neville E, Walker A, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208: 525–533.
158. Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94: 343–346.
159. Alhamad EH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do you have? *Clin Chest Med* 2001; 22: 715–750.
160. Lin YH, Haslam PL, Turner-Warwick M. Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax* 1985; 40: 501–507.
161. Drent M, Jacobs JA, De Vries J, et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1999; 13: 1338–1344.
162. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 407–413.
163. Udwardia ZF, Pilling JR, Jenkins PF, Harrison BD. Bronchoscopic and bronchographic findings in 12 patients with sarcoidosis and severe or progressive airways obstruction. *Thorax* 1990; 45: 272–275.
164. Chabbellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evolution. *Chest* 2005; 127: 472–481.

165. Viscum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6: 349–353.
166. Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev in Allergy and Immunology* 2003; 25: 115–130.
167. Lynch JP 3rd, Ma Y, Koss M, White E. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 53–74.
168. Lazar C, Culver D. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 501–518.
169. Sackner MA. Bronchofiberscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 62–88.
170. Zissel G, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: historical perspective and immunopathogenesis (part I). *Respir Med* 1998; 92: 126–139.
171. Costabel U. Atlas der Bronchoalveolaren Lavage. 1994; 27.
172. Costabel U. CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J* 1997; 10: 2699–2700.
173. Augusti C, Xabet A, Luburich P. Computed tomography – guided bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 841–845.
174. Baughman RP. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a Standard procedure. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 475–485.
175. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP et al. 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; 185: 1004–1014.
176. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cells differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004; 24: 1000–1006.
177. Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluids is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2716–2721.
178. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
179. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.

180. Danila E, Norkūnienė, Jurgauskienė L, et al. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Resp J* 2009; 3: 214–221.
181. Valeyre D, Saumon G, Georges R, Kemeny JL, Bladier D, Amouroux J, et al. The relationship between disease duration and noninvasive pulmonary explorations in sarcoidosis with erythema nodosum. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 938–942.
182. Ward K, O'Connor C, Odlum C, Fitzgerald MX. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6–12.
183. Drent M, Velzen-Blad H, Diamant M, Hoogsteden HC, Bosch JM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile. A study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993; 104: 795–800.
184. Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Upsala J of Med Sciences* 2009; 114: 26–31.
185. Casoni GL, Cordeiro Jr. CR, Tomassetti S et al. The role of transbronchial biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Pro. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 57–60.
186. Bayanati H, Tornhill E, Souza CA, et al. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *Eur Radiol* 2015; 25: 480–487.
187. Nin CS, Silveira de Souza VV, Houlderbaum de Amaral R, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art. *Respir Med* 2016; 112: 10–17.
188. Tremblay A, Stather DR, MacEachern P, et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 2340–2346.
189. Tournou KG, Bolly A, Aerts JG, et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 1329–1335.
190. Herth FJ, Schuler H, Gompelmann D, et al. Endobronchial ultrasound-guided lymph node biopsy with transbronchial needle forceps: a pilot study. *Eur Respir J* 2012; 39: 373–377.
191. Babiaka A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203–208.

192. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21: 834–841.
193. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschlagler J, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2016; 10: 589–595.
194. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A systematic review and cost analysis. *QJM: An Intern J Med* 2016; 1–8.
195. Popper HH. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 32–46.
196. Kiess AP, Wang H, Travis WD, Yahalom J. Sarcoid in cancer patients: clinical characteristics and associated disease status. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 200–207.
197. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *J Clin Tubercul Other Mycobac Dis* 2016; 3: 13–27.
198. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097.
199. Erdal BS, Crouser ED, Yildiz V, King MA, Patterson AT, Knopp MV, et al. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2012; 142: 1589–1597.
200. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968.
201. Capelli A, Di Stefano A, Lusuardi M, et al. Increased macrophage inflammatory protein-1 α and macrophage inflammatory protein-1 β levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients affected by different stages of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165 (2): 236–241.
202. Valeyre D, Soler P, Clerici C, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestation, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988; 43: 516–524.
203. Zappala CJ, Desai SJ, Copley SJ, et al. Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 130–138.

204. Bergin CJ, Bell DY, Coblentz CL, et al. Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology* 1989; 171 (3): 619–624.
205. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, et al. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 102–108.
206. Hamper UM, Fishman EK, Khouri NF, et al. Typical and atypical CT manifestations on pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10 (6): 928–936.
207. Ors F, Gumus S, Aydogan M, et al. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8: 1–8.
208. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189: 105–109.
209. Murdoch J, Müller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR* 1992; 159: 473–477.
210. Keijsers RGM, van den Heuvel DAF, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 743–751.
211. Marelli-Berg FM, Clement M, Mauro C, et al. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 2343–2352.
212. Lee NS, Barber L, Akula SM, et al. Disturbed homeostasis and multiple signalling defects in the peripheral blood B-cell compartment of patients with severe chronic sarcoidosis. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18 (8): 1306–1316.
213. Deaglio S, Mallone R, Baj G, et al. Human CD38 and its ligand CD31 define a unique *lamina propria* T lymphocyte signaling pathway. *FASEB J* 2001; 15: 580–582.
214. Kaiser Y, Lakshmikanth T, Chen Y, et al. Mass cytometry identifies distinct lung CD4⁺ T cell patterns in Löfgren's syndrome and non-Löfgren's syndrome sarcoidosis. *Front Immunol* 2017; 8: 1130.
215. Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (9): 1008–1022.
216. Kaiser Y, Eklund A, Grunewald J. Moving target: Shifting the focus to pulmonary sarcoidosis as an autoimmune spectrum disorder. *Eur Respir J* 2019; 54: 1802153.
217. Sung SS, Fu SM, Rose CE Jr, et al. A major lung CD103 (alphaE)-beta7 integrin-positive epithelial dendritic cell population expressing

- Langerin and tight junction proteins. *J Immunol* 2006; 176 (4): 2161–2172.
218. Beauchamp NM, Yammani RD, Alexander-Miller MA. CD8 marks a subpopulation of lung-derived dendritic cells with differential responsiveness to viral infection and toll-like receptor stimulation. *J Virol* 2012; 86 (19): 10640–10650.
219. Laidlaw BJ, Zhang N, Marshall HD, et al. CD4+ T cell help guides formation of CD103+ lung-resident memory CD8+ T cells during influenza viral infection. *Immunity* 2014; 41 (4): 633–645.
220. Kolopp-Sarda MN, Kohler C, De March AK, et al. Discriminative immunophenotype of bronchoalveolar lavage CD4 lymphocytes in sarcoidosis. *Lab Invest* 2000; 80 (7): 1065–1069.
221. Heron M, Sliker WA, Zanen P, et al. Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin Immunol* 2008; 126 (3): 338–344.

PRIEDAI

1. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-11-29 Nr.158200-12-559-160

Tyrimo pavadinimas:

Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai

Protokolo Nr.:

1

Versija:

1

Data:

2012-11-02

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija:

2

Data:

2012-11-28

Pagrindiniai tyrėjai:

R.Aleksonienė

Tyrimo centras:

Ištaigos pavadinimas :

Vilniaus universitetinė ligoninė „Santariškių klinikos“, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

Adresas:

Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas galioja iki:

2015-12-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/12), vykusio 2012 m. lapkričio mėn. 29 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	dr. Arūnas Rimkus	medicina	taip
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	ne
8	dr. Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

2. Asmens, dalyvaujancio klinikiniame tyrime, informavimo forma

1

„Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai“

Versija Nr. 2/2012 11 28

ASMENS, DALYVAUJANČIO KLINIKINIAME TYRIME, INFORMAVIMO FORMA

Gerbiamasis/Gerbiamoji,

Kviečiame Jus dalyvauti prospektiniame klinikiniame tyrime „Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai“. Svarbiausias klinikinio tyrimo tikslas – ištirti sarkoidozės (plaučių ligos) eigą ir numatyti ligos raidą. Tyrimo metu bus mėginama išsiaiškinti, ar kai kurios ląstelės, randamos plaučiuose sergant šia liga, turi įtakos ligos eigai.

Klinikinio tyrimo užsakovas yra Vilniaus universitetas, tyrimas vykdomas VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VŠĮ VUL SK) Pulmonologijos ir alergologijos centre. Tyrime kviečiami dalyvauti asmenys nuo 18 iki 75 metų amžiaus, besikreipiantys į VŠĮ VUL SK dėl įtariamos plaučių sarkoidozės. Numatoma ištirti 50–60 pacientų. Planuojame, kad visas tyrimas truks trejus metus.

Tiriamieji bus suskirstyti į 4 grupes (pagal stebimus pakitimus krūtinės ląstos rentgeniniame tyrime ir kompiuterinėje tomogramoje): 1 grupė (I rentgeninė stadija – tik padidėję tarpuplaučio ir plaučių šaknų limfmazgiai), 2 grupė (II rentgeninė stadija – padidėję tarpuplaučio ir plaučių šaknų limfmazgiai ir parenchimos infiltracija (plaučių audinio sustandėjimas) ar židiniai), 3 grupė (III rentgeninė stadija – tik parenchimos infiltracija ar židiniai), 4 grupė (IV rentgeninė stadija – plaučių fibrozė (randų susidarymas)). Visų grupių tiriamiesiems bus atliekami tokie patys tyrimai.

Jums bus atliekami įprasti diagnostiniai tyrimai įtariamai plaučių sarkoidozei nustatyti: fibrobronchoskopija (kvėpavimo takų bei plaučių apžiūra atliekama lanksčiu bronchoskopu) ir bronchoalveolinis lavažas (smulkiųjų bronchų ir alveolių praplovimas steriliu izotoniniu natrio chlorido tirpalu, fibrobronchoskopo galu laikinai užkimšus vieną smulkų bronchą) ir broncho gleivinės ar plaučio biopsija (pagal klinikinę situaciją) (kontroliuojant rentgenu iš labiausiai pakitusių plaučių vietų biopsinėmis žnyplėmis paimami 1-3 mm skersmens biopsijos gabalėliai (vidutiniškai 6)), plaučių funkcijų tyrimas (tai plaučių tyrimo metodas, kuriuo tiriamas iškvėpiamo ir (ar) įkvėpiamo oro kiekis ir greitis ir nustatomas dujų patekimo iš alveolių oro į alveolių kapiliarų kraują greitis), krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas ir kompiuterinė tomografija (arba vertinami paciento turimi vaizdai), kraujo tyrimas, šlapimo tyrimas. Šie tyrimai atliekami per vieną savaitę. Jokie papildomi tyrimai, nustatant šią ligą, nebus atliekami. Skirtingai nuo įprasto paimtos medžiagos (bronchoalveolinio lavažo ir biopsijos) ištyrimo, klinikinio tyrimo metu dalis medžiagos bus papildomai tiriama (laboratorijoje tiriama limfocitų potipiai, plaučių fibrozę skatinančios ląstelės).

Jeigu pagal kliniskus simptomus ir atliktų tyrimų duomenis bus patvirtinta plaučių sarkoidozė, Jūs būsite stebimas (-a) ir tiriamas (-a) kas 3 mėn. mažiausiai vienerius metus: po 3, 6, 9, 12 mėn. bus atliekama spirometrija ir dujų difuzija, po 6, 12 mėn. – ir krūtinės ląstos rentgeninis (atliekamas arba vertinamas turimas) ir kraujo tyrimas.

Dalyvavimas klinikiniame tyrime Jums bus naudingas tuo, kad dalis Jūsų tyrimų metu

paimtos medžiagos bus papildomai ištirta. Jūs turėsite galimybę būti stebimas VŠĮ VUL SK kelerius metus (tiriama plaučių funkcija, jeigu reikia, rekomenduojamas gydymas).

Biomedicininiam tyrimui papildomam paimtos medžiagos ištyrimui laboratorijoje reagentams įsigyti bus panaudotos Europos sąjungos tam tikslui skirtos lėšos.

Gydytojas tyrėjas ir tyrimo personalas rinks (tiek iš Jūsų, tiek iš medicinos dokumentų) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jus (vardas, pavardė, telefono numeris, gyvenamosios vietos adresas, diagnozė, tyrimų ir apžiūrų rezultatai, nepageidaujamos reakcijos ir reiškiniai). Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose dokumentuose. Tyrimo tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos galės susipažinti su visa šio tyrimo tikslais apie Jus surinkta informacija. Visiems kitiems asmenims bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės.

Kompensacija už dalyvavimą klinikiniame tyrime nėra numatyta.

Dalyvavimas biomedicininiam tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjęs (-usi) dalyvauti, galite bet kada iš jo pasitraukti. Atsisakius dalyvauti tyrime, Jums bus atlikti įprasti tyrimai diagnozei nustatyti. Jūsų sprendimas niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros.

Jeigu Jums iškiltų klausimų, bet kada galite kreiptis į gydytoją Reginą Aleksionię Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre, Santariškių g. 2, Vilnius, tel. (8 5) 2365229, (8 5) 2365228, (8 5) 2365227. Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio, teisių galite kreiptis į Vilniaus regioninį biomedicininį tyrimų etikos komitetą M.K. Čiurlionio g. 21/27, tel. (8 5) 2686998.

Informavusio gydytojo vardas ir pavardė, parašas

Data

Asmens vardas ir pavardė, parašas

Data

3. Informuoto asmens sutikimo forma

„Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai“

Versija Nr. 2/2012 11 28

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

Aš,.....

esu supažindintas (-a) su klinikinio tyrimo „Sarkoidozės eigos ypatumai ir jos raidą lemiantys veiksniai“ tikslais, numatomais tyrimais bei nauda tiek man, tiek kitiems pacientams.

Esu supažindintas su tyrimų, kurie man bus atliekami, metodika, atlikimo technika, galimomis komplikacijomis ir tyrimo atlikimo tvarka.

Sutinku, kad man būtų atliekami kraujo, šlapimo, plaučių funkcijos tyrimai, krūtinės ląstos rentgeninis, kompiuterinės tomografijos tyrimai, fibrobronchoskopija ir bronchoalveolinis lavažas ir broncho gleivinės ar plaučio biopsija (pagal klinikinę situaciją) ir paimtos medžiagos ištyrimas.

Neprieštarauju, kad gydytojas tyrėjas ir tyrimo personalas rinks iš manęs ir iš mano medicinos dokumentų ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie mane. Sutinku, kad tyrimo tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos galės susipažinti su visa šio tyrimo tikslais apie mane surinkta informacija.

Tyrimo dalyvauju savanoriškai, nereikalaudamas apmokėjimo ir pasilieku sau teisę bet kada pasitraukti iš tyrimo.

Asmens parašas

Data

Tyrėjo parašas

Data

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. R. Aleksonienė, E. Danila. Sarkoidozės epidemiologija ir diagnostika. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2012; 2: 55–59.
2. R. Aleksonienė, L. Jurgauskienė, L. Malickaitė, E. Danila. Imuniniai plaučių fibrozės žymenys. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2013; 2: 5352–5357.
3. R. Aleksonienė, I. Zeleckienė, M. Matačiūnas, R. Puronaitė, L. Jurgauskienė, R. Malickaitė, E. Strumilienė, V. Gruslys, R. Zablockis, E. Danila. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and BALF cells in newly diagnosed sarcoidosis. *J Thorac Dis* 2017; 9: 88–95.
4. R. Aleksonienė, J. Besusparis, V. Gruslys, L. Jurgauskienė, A. Laurinavičienė, A. Laurinavičius, R. Malickaitė, J. Norkūnienė, R. Zablockis, E. Žurauskas, E. Danila. CD31+, CD38+, CD44+, and CD103+ lymphocytes in peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid and lung biopsy tissue in sarcoid patients and controls. *Journal of Thoracic Disease* 2021; 13 (4): 2300–2318.

Pranešimai disertacijos tema (darbo aprobacija – rezultatų sklaida)

1. R. Aleksonienė, I. Zeleckienė, M. Matačiūnas, R. Puronaitė, E. Danila. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and BALF cells in newly diagnosed sarcoidosis. ERS Annual Congress, Amsterdam, Netherlands, 26–30 September, 2015.
2. R. Aleksonienė, I. Zeleckienė, M. Matačiūnas, R. Puronaitė, E. Danila. Radiologic Manifestation of Pulmonary Sarcoidosis. 8-th Baltic Morphology Scientific Conference, Vilnius, Lithuania, 12–14 November, 2015.
3. R. Aleksonienė, I. Zeleckienė, M. Matačiūnas, R. Puronaitė, E. Danila. Clinical value of HRCT scores in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. 8- th International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases, Gdansk, Poland, 2–4 June, 2016.
4. R. Aleksonienė, I. Zeleckienė, M. Matačiūnas, R. Puronaitė, E. Danila. High-Resolution Computed Tomography Findings of Pulmonary Sarcoidosis. Evolutionary medicine: Pre-existing Mechanisms and Patterns of Current Health Issues (the 3-th International Conference), Vilnius, Lithuania, 14–19 June, 2016.
5. L. Jurgauskienė, R. Malickaitė, R. Aleksonienė, S. Simanavičienė, E. Danila. Influence of smoking on multifunctional membrane surface glycoprotein expression on the surface of T lymphocytes in BAL fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. ERS Annual Congress, London, UK, 3–7 September, 2016.
6. L. Jurgauskienė, R. Malickaitė, R. Aleksonienė, S. Simanavičienė, E. Danila. Comparison of hyadherin expression on the surface of T lymphocytes

in BAL fluid and peripheral blood samples from patients with pulmonary sarcoidosis. Tartu, Eesti, 2016.

TRUMPAI APIE DISERTANTĘ

Regina Aleksonienė 1990 m. baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakultetą, toliau tęsė rezidentūros studijas ir įgijo gydytojos pulmonologės specialybę. Nuo 1993 m. dirba VUL Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre gydytoja pulmonologe. Daug metų dirbo ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto asistente. Kartu su bendraautoriais yra paskelbusi mokslinių straipsnių Lietuvos žurnaluose ir tarptautinės duomenų bazės *CA WoS* referuojamuose leidiniuose su citavimo indeksu, pateikusi pranešimų konferencijose Lietuvoje bei užsienyje (Europos respiratologų draugijos kongresuose).

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 30 egz.