

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

GODA ŠLEKYTĖ

**PLAUČIŲ FUNKCIJOS POKYČIAI SERGANT
SARKOIDOZE**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo mokslinis vadovas

prof. S. Miliauskas

KAUNAS, 2016

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SANTRAUKA ANGLŲ KALBA (SUMMARY)	5
PADĖKA.....	6
INTERESŲ KONFLIKTAS	7
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	7
ĮVADAS.....	8
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
LITERATŪROS APŽVALGA	10
TYRIMO METODIKA IR METODAI	13
REZULTATAI IR REZULTATŲ APTARIMAS	14
IŠVADOS.....	19
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	20
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	21

SANTRUMPOS

MHC II – didelio audinių suderinamumo baltymas (angl. *major histocompatibility complex*).

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa. Tai maksimalus oro kiekis, kurį pacientas gali maksimaliai greitai ir visiškai iškvėpti pilnai įkvėpęs (angl. *forced vital capacity*).

FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*).

DL_{CO} – plaučių difuzinė galia anglies monoksidui. Dydis rodo, koks CO kiekis mmol difunduoja iš alveolinio oro į plaučių kapiliarinį kraują per 1 min, esant 1kPa slėgio gradientui (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*) [1].

SANTRAUKA

Goda Šlekytė, „Plaučių funkcijos pokyčiai sergant sarkoidoze“. Šiame moksliniame darbe analizuojama ar sergančiųjų sarkoidoze, kuriems indikuotinas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais, plaučių funkcija gydant statistiškai reikšmingai gerėja ir pasiekia sergančiųjų sarkoidoze, kuriems neindikuotinas toks gydymas, plaučių funkcijos rodiklius. Buvo tiriama ir lyginama pacientų, kuriems nustatyta sarkoidozė ir neskirtas bei, kuriems skirtas gydymas, plaučių funkcija diagnozės nustatymo metu, po 3, 6 ir 12 mėn. Buvo analizuojami spirometrijos rodikliai: forsuta gyvybinė plaučių talpa (FVC) santykinio dydžiu (t. y. procentais būtinojo dydžio apskaičiuoto pagal paciento ūgį ir amžių) bei FVC absoliučiais skaičiais (litrais); forsuto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV1) santykinio dydžiu (t. y. procentais būtinojo dydžio apskaičiuoto pagal paciento ūgį ir amžių) bei FEV1 absoliučiais skaičiais (litrais). Taip pat analizuota plaučių difuzinė galia anglies monoksidui (DL_{CO}). Duomenys buvo surinkti retrospektyviai analizuojant pacientų, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (LSMUL KK) 2007-2014 metais buvo nustatyta sarkoidozė, pažeidusi plaučius, ambulatorines korteles. Duomenų analizė buvo atlikta naudojant SPSS *statistics* 17.0 programą. Gauti rezultatai: FVC santykinis dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $106,23 \pm 15,02\%$, gydytų pacientų – $95,85 \pm 18,78\%$. Po 3 mėn negydytų pacientų šis dydis buvo $100,23 \pm 12,80\%$, gydytų – $99,71 \pm 14,33\%$, po 6 mėn. atitinkamai $100,44 \pm 9,97\%$ ir $106,88 \pm 11,21\%$, o po 12 mėn. – $100,17 \pm 12,69\%$ ir $100,86 \pm 9,34\%$. FVC absoliutus dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $4,21 \pm 1,10$ l, gydytų – $4,29 \pm 1,38$ l. Po 3 mėn. atitinkamai – $3,86 \pm 0,99$ l ir $4,49 \pm 1,32$ l, o po 6 mėn. $4,11 \pm 1,16$ l ir $4,54 \pm 1,14$ l. Šie dydžiai po 12 mėn. – $3,90 \pm 1,02$ l ir $3,88 \pm 1,38$ l. FEV1 santykinis dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $102,03 \pm 15,02\%$, o gydytų – $93,65 \pm 21,64\%$, po 3 mėn atitinkamai $95,38 \pm 14,71\%$ ir $96,67 \pm 16,26\%$, po 6 mėn. – $97,38 \pm 12,64\%$ ir $104,38 \pm 9,07\%$, po 12 mėn. $95,79 \pm 11,91\%$ ir $97,00 \pm 9,29\%$. FEV1 absoliutus dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $3,43 \pm 0,97$ l, o gydytų – $3,53 \pm 1,31$ l, po 3 mėn. atitinkamai $3,11 \pm 0,91$ l ir $3,62 \pm 1,13$ l, po 6 mėn. – $3,38 \pm 1,05$ l ir $3,74 \pm 1,06$ l, po 12 mėn. – $3,16 \pm 0,88$ l ir $3,15 \pm 1,38$ l. DL_{CO} dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $83,30 \pm 17,08\%$, gydytų – $71,77 \pm 16,16\%$, po 3 mėn. atitinkamai – $82,89 \pm 22,32\%$, ir $74,65 \pm 16,15\%$, po 6 mėn. – $85,32 \pm 17,11\%$ ir $75,25 \pm 8,26\%$, po 12 mėn. – $92,55 \pm 19,65\%$ ir $81,14 \pm 6,91\%$. Išvados: sarkoidozės diagnozavimo metu nustatyti statistiškai patikimai mažesni FVC ir DL_{CO} santykiniai dydžiai tiems pacientams, kuriems vėliau buvo paskirtas gydymas, lyginant su tais, kuriems gydymas neskirtas, $p < 0,05$. Tiriamiesiems gydymo pasirinkimą nulėmė santykiniai, o ne absoliutūs plaučių funkcijos rodiklių duomenys. Po 3 mėn. statistiškai reikšmingo FVC ir DL_{CO} santykinio dydžio skirtumų tarp tiriamųjų grupių nerasta, $p > 0,05$. Statistiškai reikšmingų FEV1 dydžio skirtumų nerasta, $p > 0,05$.

SANTRAUKA ANGLŲ KALBA (SUMMARY)

Goda Šlekytė, „The changes of pulmonary function in patients with sarcoidosis“. This study analyses if pulmonary function in patients with sarcoidosis who received treatment with systemic glucocorticoids statistically significant increases compared with those, who did not get this treatment. We analyzed and compared pulmonary function tests (spirometry lengths: forced vital capacity (FVC) in percent of expected normal value and in litres; forced expiratory volume in first second (FEV1) in percent of expected normal value and in litres and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}). These measurements were analyzed at the time of diagnosis, after 3, 6 and 12 months. 93 patients' histories, who were diagnosed with pulmonary sarcoidosis during 2007 – 2014 years at Lithuanian University of Health Sciences Hospital Kaunas Clinics, were contributed. Data analysis was established using statistic program SPSS statistics 17.0. The results: FVC in percent of expected normal value in patients without treatment was 106,23±15,02%, in patients with treatment – 95,85±18,78%. After 3 months this size in patients without treatment was 100,23±12,80%, in patients with treatment – 99,71±14,33%, after 6 months accordingly – 100,44±9,97% and 106,88±11,21%, finally, after 12 months – 100,17±12,69% and 100,86±9,34%. FVC in litres in patients without treatment at the time of diagnosis was 4,21±1,10 l, with treatment – 4,29±1,38 l. After 3 months FVC was accordingly – 3,86±0,99 l and 4,49±1,32 l, after 6 months 4,11±1,16 l and 4,54±1,14 l. These sizes after 12 months were 3,90±1,02 l and 3,88±1,38 l. FEV1 in percent of expected normal value at the time of diagnosis in patients, who did not get treatment, was 102,03±15,02%, in those, who were treated – 93,65±21,64%, after 3 months accordingly 95,38±14,71% and 96,67±16,26%, after 6 months – 97,38±12,64% and 104,38±9,07%, after 12 months 95,79±11,91% and 97,00±9,29%. FEV1 in litres in patients without treatment at the time of diagnosis was 3,43±0,97 l, with treatment – 3,53±1,31 l, after 3 months accordingly 3,11±0,91 l and 3,62±1,13 l, after 6 months – 3,38±1,05 l and 3,74±1,06 l, after 12 months – 3,16±0,88 l and 3,15±1,38 l. DL_{CO} in percent of expected normal value in patients without treatment at the time of diagnosis was 83,30±17,08%, with treatment – 71,77±16,16%, after 3 months accordingly – 82,89±22,32% and 74,65±16,15%, after 6 months – 85,32±17,11% and 75,25±8,26%, finally, after 12 months – 92,55±19,65% and 81,14±6,91%. Conclusion: at the time of sarcoidosis diagnosis there were statistically significant lower FVC and DL_{CO} in percent of expected normal value in patients who received treatment compared to those, who did not receive treatment, p<0,05. Treatment choice was made according to relative, but not absolute pulmonary function tests. After 3 months there was no statistically significant difference between these values. There was no statistically significant difference between FEV1 values.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju moksliniam vadovui prof. S. Miliauskui už visokeriopą pagalbą ruošiant šį magistrinį darbą.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Leidimą tyrimui atlikti išdavusio Etikos komiteto pavadinimas: LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETO BIOETIKOS CENTRAS

Leidimo numeris: BEC - MF - 21

Leidimo išdavimo data: 2015.09.16

IVADAS

Sarkoidozė, tai uždegiminė granulomatozinė liga paplitusi visame pasaulyje. Ji gali pažeisti daugelį organų, tačiau dažniausiai paveikia plaučius. Ši būklė ne tik blogina paciento gyvenimo kokybę, bet ir gali sukelti kvėpavimo nepakankamumą, dėl ko žmogų gali ištikti mirtis. Sarkoidozė yra polimorfiška, dauguma autorių negali išskirti vien tik jai būdingų klinikinių požymių. Dažnai liga atrandama profilaktinio tikrinimo metu, net nesant jokių nusiskundimų. Atradus sarkoidozę susiduriama su didžiule problema: ar pacientui reikia skirti gydymą ar ne. Šiuo metu ji gydoma sisteminiiais gliukokortikosteroidais, kurie turi daugybę nepageidaujamų poveikių. Gydymas skiriamas atsižvelgus į nusiskundimų intensyvumą (jei jie yra), pasvėrus vaistų naudos ir žalos pacientui santykį, atsižvelgus į plaučių funkcijos rodiklius. Gydant lieka neaišku, kiek laiko pacientas turėtų vartoti vaistus. Dėl to ligoniui viso gydymo metu atliekami plaučių funkcijos tyrimai. Taigi, yra ypač svarbu išsiaiškinti, ar skiriamas gydymas gliukokortikoidais yra veiksmingas, ar juos vartojant iš tikrųjų gerėja plaučių funkcija, po kiek laiko vartojant šiuos vaistus galima tikėtis plaučių funkcijos pagerėjimo. Taip pat būtina ieškoti tyrimo, kuris tiksliausiai atspindėtų plaučių funkcijos pokyčius tiek prieš skiriant gydymą, tiek gydymo eigoje. Tam, kad būtų atsakyta į šiuos klausimus, būtina analizuoti sergančiųjų sarkoidoze plaučių funkcijos rodiklius, stebėti, kurie rodikliai geriausiai atspindi plaučių funkcijos pokyčius, gydymo efektyvumą. Šio darbo tikslas yra įvertinti plaučių funkcijos pokyčius sergant sarkoidoze.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas: įvertinti plaučių funkcijos pokyčius sergant sarkoidoze.

Uždaviniai:

1. Įvertinti plaučių funkciją spirometrijos ir dujų difuzijos tyrimais diagnozuojant sarkoidozę.
2. Įvertinti plaučių funkcijos pokyčius negydant ir gydant sarkoidozę sisteminiais gliukokortikosteroidais po 3, 6 ir 12 mėnesių.
3. Palyginti sergančių sarkoidoze pacientų, kuriems skirtas ir neskirtas gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais, plaučių funkcijos pokyčius.

LITERATŪROS APŽVALGA

Sarkoidozė yra granulomatozinė nežinomos etiologijos liga, kuri paveikia žmones visame pasaulyje [2]. Sarkoidozės paplitimas nėra tiksliai žinomas. Amerikoje atlikti tyrimai rodo, jog ši liga labiau paplitusi tarp afroamerikiečių rasės žmonių 35,5/100000gyv. palyginus su kaukaziečių rasės žmonėmis 10,5/100000gyv. Liga labiau paplitusi tarp moterų nei tarp vyrų abiejose rasėse [3]. Lietuvoje ligos paplitimas nėra žinomas. Sarkoidozė – tai liga, sukianti nenormalią uždegiminių ląstelių sankaupą, formuojančią mazgelius, vadinamus granulomomis. Tokios granulomos atsiranda plaučiuose ir tarpuplaučio limfmazgiuose, širdyje ir kituose organuose [4]. Sarkoidozės patogenezė lieka neaiški, nepaisant daugelio metų tyrimų. Vis dėlto, neseniai atlikti tyrimai parodė naujų genetinių ir imuninių komponentų, dalyvaujančių klinikiniame ligos pasireiškiame, įsitraukimą. Granulominis uždegimas atsiranda dėl šeimininko imuninio atsako į nuolatinį, sunkiai ardomą antigeną. Manoma, jog antigenais gali būti įvairios bakterijos, dažnai *Mycobacterium tuberculosis*. Imuninis ligos mechanizmas prasideda nuo antigeninio stimulo, sekamo T ląstelių, makrofagų ir dendritinių ląstelių aktyvacijos per klasikinį, tarpininkaujant MHC II, kelią [5, 6]. Daugumai pacientų intersticinė plaučių liga pasireiškia respiraciniais simptomais – kosuliu ir dusuliu [7]. Auskultuojant plaučius, dažniausiai yra girdima karkalų. Tačiau, pasak vieno iš atliktų tyrimų, net 37% sarkoidoze sergančių pacientų liga buvo besimptomė (nustatyta po to, kai buvo įtarta profilaktinio tyrimo metu atlikus krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą) [8]. Tai parodo, jog net ir niekuo nesiskundžiantis pacientas gali sirgti šia liga. Sarkoidozė gali būti ir mirtina liga. Viename iš tyrimų teigiama, kad net 75% mirčių, susijusių su sarkoidoze ištinka dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo, dėl to ypač svarbu objektyviai įvertinti plaučių ligos stadiją ir sunkumą. Šiems tikslams naudojami plaučių funkcijos testai ir krūtinės ląstos rentgenografija [9]. Hipoksemijos eiga iš lengvos į sunkią rodo ventiliacijos ir perfuzijos (V/Q) neatitikimą bei difuzijos sutrikimą. Obstrukcijos plaučiuose atvejai sergant sarkoidoze yra reti, ji rodo granulomų formavimąsi smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Kai kurie autoriai teigia, jog plaučių funkcijos testais nustatomas pažeidimo laipsnis menkai siejasi su rentgenografiniu tyrimu ir patomorfologiniais pokyčiais [10]. Kiti autoriai teigia, jog rentgenografinė stadija siejasi su plaučių funkcijos rodikliais, didesnė rentgenografinė sarkoidozės stadija siejama su mažesne forsuota gyvybine plaučių talpa (FVC) [11, 12]. Viename tyrime teigiama, jog nenormalūs plaučių funkcijos rodikliai (spirometrijos pokyčiai) nustatomi ~20% pacientų su I radiografinė sarkoidozės stadija ir 40-80% pacientų su parenchiminiais infiltratais (II, III, IV stadija) [13]. Plaučių funkcijos tyrimas yra svarbus matuojant pradinį plaučių funkcijos pablogėjimą (ligos nustatymo metu) ir vėliau leidžia stebėti plaučių ligos progresavimą ar regresavimą, gydymo efektyvumą. Klinikinėje praktikoje dažniausiai matuojami rodmenys, kurie rodo plaučių funkcijos blogėjimą yra FVC ir plaučių difuzinės galios anglies monoksidui (DL_{CO}) tyrimas [14, 15, 16, 17]. Tačiau nėra sutariama, ar tikrai šie tyrimai

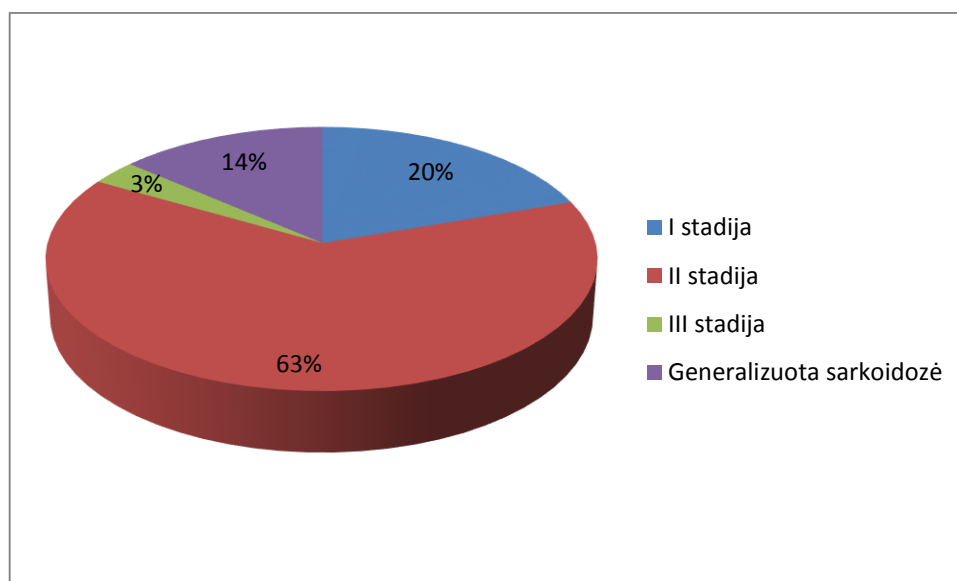
tiksliai atspindi ligos sunkumą ir eigą. Vienuose moksliniuose tyrimuose stebėta, jog sarkoidoze sergančių ligonių plaučių funkcija buvo nesutrikusi arba sutrikusi labai nežymiai [8]. Kituose tyrimuose rasta, jog daugeliui pacientų buvo restriktinio pobūdžio plaučių funkcijos sutrikimas [9, 10, 18, 19]. Deja, sarkoidozė neturi nė vieno atskiro tik jai būdingo unikalaus požymio (simptomo ar radinio). Nors manoma, kad esant simetriškai padidėjusiems tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiams, kai nėra klinikinių simptomų arba yra ūminės sarkoidozės klinikiniai simptomai, sarkoidozės tikimybė yra didesnė negu 99,95% [20]. Ligą bandoma gydyti įvairiais vaistais: sisteminiais arba inhaliuojamais gliukokortikosteroidais, įvairiais imunosupresantais (azatioprinu, metotreksatu), kitais medikamentais. Vis dėlto sisteminiais steroidais yra plačiausiai vartojami šios ligos gydymui, bet nėra susitarimo kada ir kam tiksliai gydymas turėtų būti skiriamas, kokia doze ir kaip ilgai. Kortikosteroidai, skiriami keletą mėnesių, gali turėti nepageidaujamų poveikių, taigi, svarbu išsiaiškinti ar jie turi teigiamą poveikį gydant plaučių sarkoidozę [21, 22, 23]. Ar liga bus gydoma vaistais priklauso nuo kelių dalykų: klinikinių požymių, plaučių funkcijos sutrikimo, ligos eigos, gydymo atsako, kurio tikimasi, potencialios gydymo žalos ir naudos. Kartais granulominiai pakitimai plaučiuose gali išnykti negydomi. Todėl kai kurie autoriai siūlo pacientus, sergančius lengvos ar vidutinės eigos sarkoidoze, jei įmanoma ne gydyti, o stebėti 2 – 6 mėnesius. Gydymas turėtų būti skiriamas pacientams, kuriems yra granulominio uždegimo požymių, plaučių disfunkcijos požymių (DL_{CO} sumažėjimas 20%) bei plautinių simptomų, kurie žymiai paveikia paciento gyvenimo kokybę ir funkcionavimą [22]. Nors gydymas gliukokortikoidais yra kontraversiškas, kai kuriais atvejais jis yra labai veiksmingas [13, 24]. Gydymo efektyvumui vertinti pacientams atliekamos spiogramos, dujų difuzijos tyrimai. FVC plačiausiai naudojamas dydis vertinant plaučių funkciją diagnozuojant ir gydant sarkoidozę [25]. Yra keletas tyrimų, kuriuose nagrinėjamas sarkoidozės gydymas įvairiais preparatais, buvo stebėta ar plaučių funkcija gerėja skiriant gydymą. Tačiau daugumoje tyrimų rezultatai gauti nevienareikšmiai, taip pat daugumoje jų tiriamųjų imtys buvo labai mažos. Tyrimuose stebėtas FVC kitimas gydymo eigoje, kai kuriuose tyrimuose plaučių difuzinės talpos anglies monoksidui (DL_{CO}) pokytis. Tačiau atliktus tyrimus šia tema lyginti tarpusavyje ir daryti išvadas labai sudėtinga, kadangi skiriasi tiriamieji, laikas, po kurio vartojant vaistus buvo tiriami pacientai, galiausiai, buvo tiriamas skirtingų vaistų poveikis [26, 27, 28]. Vartojant sisteminius gliukokortikoidus stebėta skirtinga FVC dinamika, vartojus gliukokortikoidus po 18 mėn. stebėtas statistiškai reikšmingas FVC didėjimas procentais lyginant su kontroline grupe, kitame tyrime vartojant steroidus 6 mėn. FVC didėjimas nestebėtas. DL_{CO} dydis daugumoje atliktų studijų netirtas. Tose, kur jis stebėtas, tyrimų duomenys yra nevienareikšmiai. Daugumoje atliktų studijų stebimas statistiškai reikšmingas DL_{CO} didėjimas procentais, lyginant su kontroline grupe. Keletas tyrimų teigia, jog DL_{CO} didėjimas nestebėtas [25, 29]. Nėra tyrimų, kuriuose ilgą laiką būtų stebėta ligonių, kurie buvo gydyti arba tų, kuriems nebuvo skirtas gydymas, plaučių funkcija, todėl negalima daryti išvadų apie ilgalaikį gydymo arba ligos poveikį.

Tyrimuose stebima, jog jei sarkoidozė negydoma, 5 metų laikotarpiu FVC ir DL_{CO} statistiškai reikšmingai mažėja [30].

TYRIMO METODIKA IR METODAI

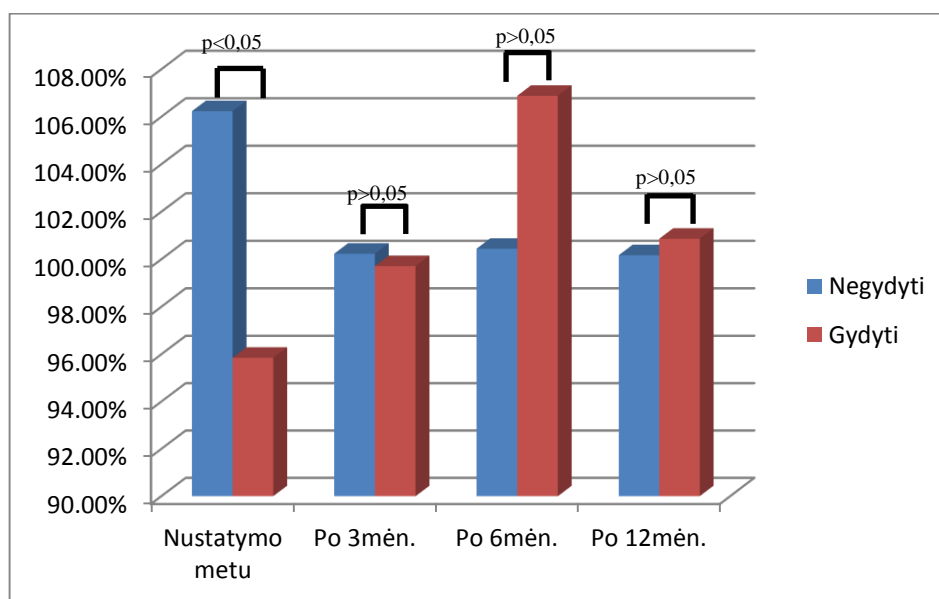
Atlikta literatūros, kurioje nagrinėjama plaučių funkcijos pokyčių sergant sarkoidoze problema, analizė. Gautas bioetikos centro leidimas atlikti mokslinį tyrimą. Tyrimo objektas: pacientai, kuriems 2007 – 2014 metais LSMUL KK nustatyta sarkoidozė. Ji patvirtinta biopsijos rezultatais arba remiantis klinikiniais duomenimis konsiliumo metu. Retrospektyviai išanalizuotos 93 ambulatorinės kortelės. Buvo analizuojami dujų difuzijos ir spirometrijos duomenys diagnozės nustatymo metu, po 3, 6 ir 12 mėn. Analizuoti spirometrijos duomenys: FVC santykiniu dydžiu, nustatytu pagal ūgį ir amžių, bei FVC absoliučiais skaičiais, FEV1 santykiniu dydžiu, nustatytu pagal ūgį ir amžių, bei FEV1 absoliučiais skaičiais, taip pat analizuotas DL_{CO} santykiniu dydžiu. Pacientai suskirstyti į dvi grupes: tiems, kuriems skirtas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais ir negydyti šiais vaistais pacientai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programų paketą SPSS *statistics* 17.0. Buvo apskaičiuoti tiriamųjų požymių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai. Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p=0,05$. Grupių palyginimui naudotas neparаметrinis Mann-Whitney U testas. Požymių nepriklausomumui patikrinti taikytas χ^2 kriterijus.

REZULTATAI IR REZULTATŲ APTARIMAS



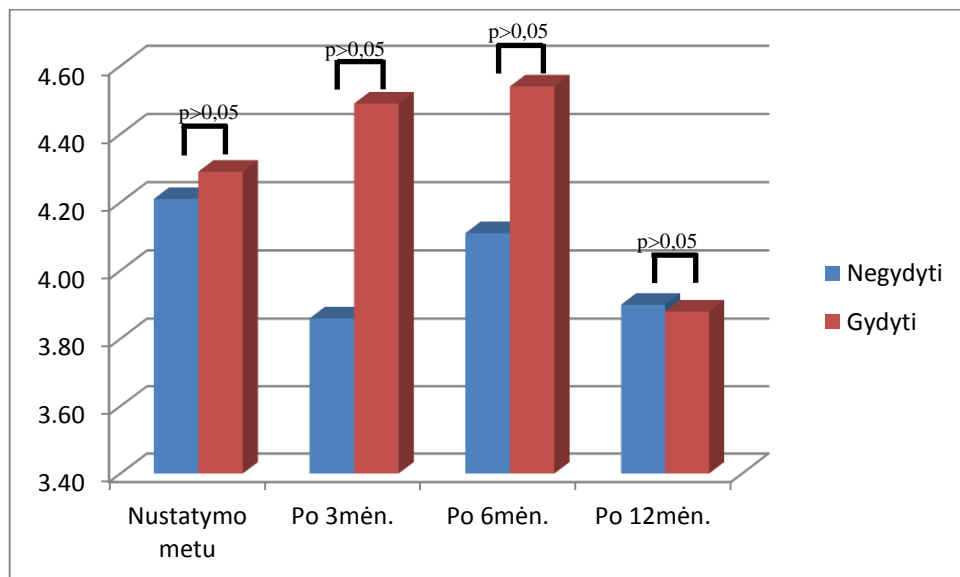
1 pav. Sarkoidozės stadijų pasiskirstymas

Į tyrimą įtraukti 93 pacientai, 45 vyrai (48,4%) ir 48 moterys (51,6%). Pacientų amžiaus vidurkis $42,07 \pm 13,53$ metų. Vyrų amžiaus vidurkis $37,38 \pm 10,49$ metų, moterų – $46,44 \pm 14,65$ metų. I – os stadijos sarkoidozė diagnozuota 13, II – os stadijos 42, III – ios stadijos 2, generalizuota sarkoidozė 9 pacientams. 28 pacientams (38,4%) buvo paskirtas gydymas dėl plaučių funkcijos sutrikimo, 45 (61,6%) gydymas neskirtas. 20 ligonių nebuvo įtraukta į statistinę analizę neradus reikiamų plaučių funkcijos tyrimų duomenų.



2 pav. FVC santykinis dydis, apskaičiuotas pagal ūgį ir amžių

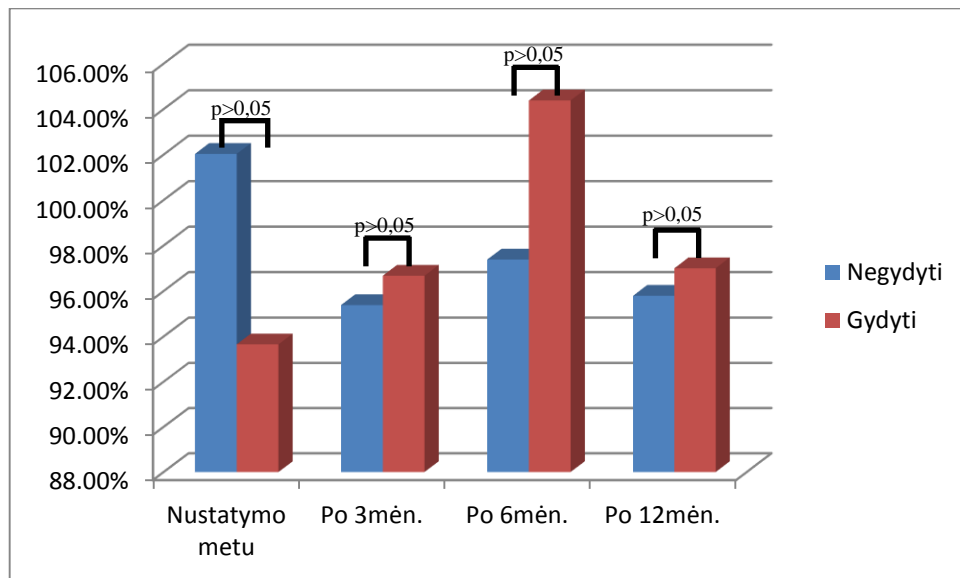
FVC santykiniis dydis procentais, apskaičiuotas pagal ūgį ir amžių, diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $106,23 \pm 15,02\%$, gydytų pacientų – $95,85 \pm 18,78\%$. Po 3 mėn negydytų pacientų šis dydis buvo $100,23 \pm 12,80\%$, gydytų – $99,71 \pm 14,33\%$, po 6 mėn. atitinkamai $100,44 \pm 9,97\%$ ir $106,88 \pm 11,21\%$, o po 12 mėn. – $100,17 \pm 12,69\%$ ir $100,86 \pm 9,34\%$. Buvo analizuoti 28 pacientai, kuriems skirtas gydymas, ir 45, kuriems neskirtas. Diagnozės nustatymo metu buvo rastas statistiškai reikšmingai mažesnis FVC santykinis dydis pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais lyginant su pacientais, kuriems šis gydymas neskirtas, $p < 0,05$. Po 3 ir 6 mėnesių gydytų pacientų FVC santykinis dydis buvo didesnis už negydytų, tačiau šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas. Po metų negydytų pacientų šis dydis buvo statistiškai nereikšmingai didesnis už gydytų. Rasta, jog negydytų pacientų grupėje po 3 mėn. FVC santykinis dydis statistiškai reikšmingai sumažėja, $p < 0,05$. Viename iš tyrimų stebima, jog FVC sergančiųjų sarkoidoze mažiausiai 16% mažesnis už būtinąjį dydį [13], mūsų tyrimas nerodo tokio FVC sumažėjimo pacientams su sarkoidoze. Kitame tyrime [26] teigiama, jog FVC gydytų pacientų po 7 mėn. buvo aukštesni, nei negydytų, mūsų tyrime po 6 mėn. stebimas toks pat rezultatas. Dar viename tyrime buvo matuojama FVC po 3 mėn. gydymo gliukokortikosteroidais [28], gauti rezultatai sutapo su mūsų – FVC santykinis dydis padidėjo statistiškai reikšmingai, lyginant su negydytais pacientais. Dar viename tyrime [27] gauta, jog po 6 mėn. gydymo FVC santykinis dydis nepadidėjo, mūsų tyrime stebimas pacientų, gydytų gliukokortikosteroidais FVC didėjimas.



3 pav. FVC absoliutus dydis

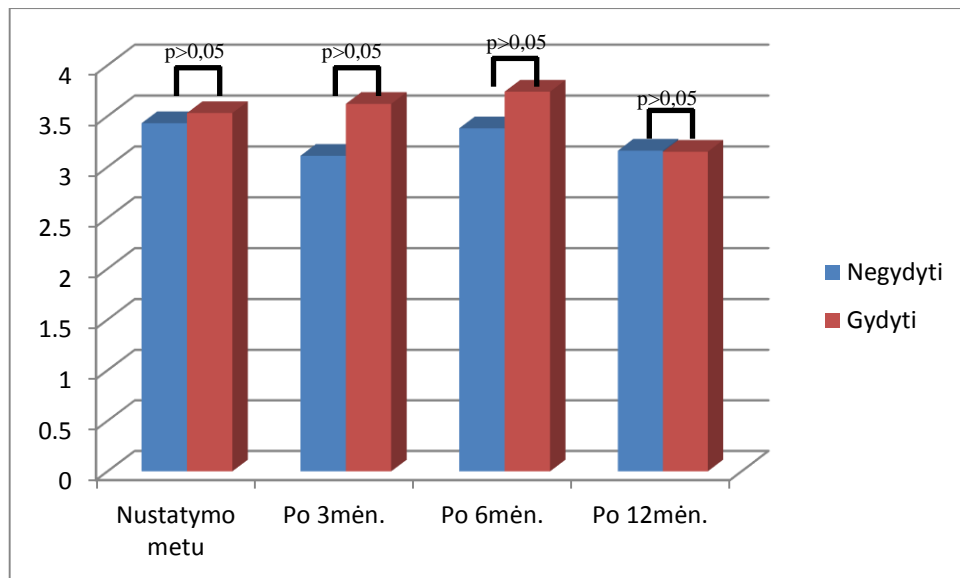
FVC absoliutus dydis litrais diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $4,21 \pm 1,10$ l, gydytų – $4,29 \pm 1,38$ l, $p < 0,05$. Po 3 mėn. FVC dydis litrais atitinkamai buvo $3,86 \pm 0,99$ l ir $4,49 \pm 1,32$

l, o po 6 mėn. $4,11 \pm 1,16$ l ir $4,54 \pm 1,14$ l. Šie dydžiai po 12 mėn. buvo $3,90 \pm 1,02$ l ir $3,88 \pm 1,38$ l. Statistiškai reikšmingo dydžių skirtumo tarp gydytų ir negydytų pacientų diagnozės nustatymo metu bei po 3, 6 ir 12 mėn. nestebėta, $p > 0,05$. Atliekant statistinę analizę rasta, jog negydytų pacientų grupėje po 3 mėn. FVC absoliutus dydis statistiškai reikšmingai sumažėja, $p < 0,05$.



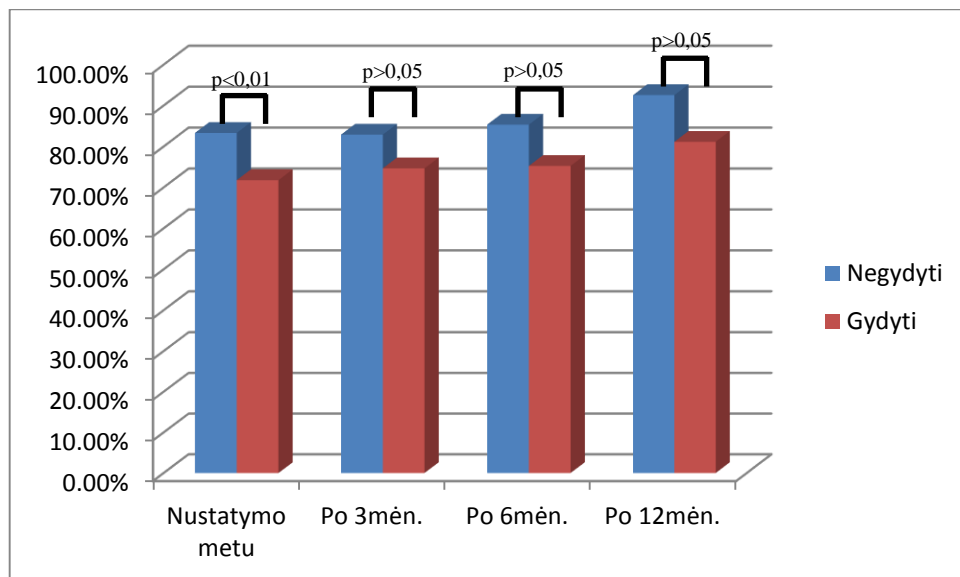
4 pav. FEV1 santykinis dydis, apskaičiuotas pagal ūgį ir amžių

FEV1 santykinis dydis procentais, apskaičiuotas pagal paciento ūgį ir amžių, diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $102,03 \pm 15,02\%$, o gydytų – $93,65 \pm 21,64\%$, po 3 mėn. atitinkamai $95,38 \pm 14,71\%$ ir $96,67 \pm 16,26\%$, po 6 mėn. – $97,38 \pm 12,64\%$ ir $104,38 \pm 9,07\%$, po 12 mėn. $95,79 \pm 11,91\%$ ir $97,00 \pm 9,29\%$. Nors diagnozės nustatymo metu FEV1 santykinis dydis buvo didesnis negydytų pacientų, o po 3, 6 ir 12 mėn. FEV1 procentais buvo didesnis gydytų, statistiškai reikšmingo šių dydžių skirtumo nerasta. Rasta, jog negydytų pacientų grupėje po 3 mėn. FEV1 santykinis dydis statistiškai reikšmingai sumažėja, $p < 0,05$.



5 pav. FEV1 absoliutus dydis

FEV1 absoliutus dydis litrais diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $3,43 \pm 0,97$ l, o gydytų – $3,53 \pm 1,31$ l, po 3 mėn. atitinkamai $3,11 \pm 0,91$ l ir $3,62 \pm 1,13$ l, po 6 mėn. – $3,38 \pm 1,05$ l ir $3,74 \pm 1,06$ l, po 12 mėn. – $3,16 \pm 0,88$ l ir $3,15 \pm 1,38$ l. Statistiškai reikšmingo dydžių skirtumo tarp gydytų ir negydytų pacientų nebuvo rasta.



6 pav. DLCO santykinis dydis

DLCO dydis diagnozės nustatymo metu negydytų pacientų buvo $83,30 \pm 17,08\%$, gydytų – $71,77 \pm 16,16\%$, po 3 mėn. atitinkamai $82,89 \pm 22,32\%$ ir $74,65 \pm 16,15\%$, po 6 mėn. – $85,32 \pm 17,11\%$ ir $75,25 \pm 8,26\%$, po 12 mėn. – $92,55 \pm 19,65\%$ ir $81,14 \pm 6,91\%$. Sarkoidozės diagnozės nustatymo metu rastas statistiškai patikimai mažesnis DLCO dydis procentais pacientams, kuriems buvo skirtas

gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais, $p < 0,01$. Po 3, 6 ir 12 mėn. šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Atliekant statistinę analizę rasta, jog ir gydytų, ir negydytų pacientų grupėse po metų yra statistiškai reikšmingai didesnis DL_{CO} santykinis dydis lyginant su rastu diagnozės nustatymo metu, $p < 0,05$, tačiau plaučių funkcija nepagerėja iki sveikų žmonių dydžio. Viena moksliniame tyrime gautas mažiausiai 16% DL_{CO} sumažėjimas sergantiesiems sarkoidoze [13], mūsų tyrime matomas panašus DL_{CO} sumažėjimas. Kitame tyrime [26] po 7 mėn. stebimas didesnis DL_{CO} gydytų pacientų grupėje, mūsų tyrime, toks padidėjimas nestebimas.

IŠVADOS

Retrospektyviai išanalizuotos 93 ambulatorinės kortelės. Buvo analizuojami dujų difuzijos ir spirometrijos duomenys diagnozės nustatymo metu, po 3, 6 ir 12 mėn. Analizuoti spirometrijos duomenys: FVC absoliutus ir santykinis dydžiai, FEV1 absoliutus ir santykinis dydžiai, taip pat analizuotas DL_{CO} santykinis dydis. Pacientai suskirstyti į dvi grupes: tiems, kuriems skirtas gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais ir negydyti pacientai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programų paketą SPSS *statistics* 17.0. Buvo apskaičiuoti tiriamųjų požymių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai. Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p=0,05$. Grupių palyginimui naudotas neparametrinis Mann-Whitney U testas. Požymių nepriklausomumui patikrinti taikytas χ^2 kriterijus. Gauti rezultatai:

1. Sarkoidozės diagnozavimo metu nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis FVC ir DL_{CO} santykiniai dydžiai tiems pacientams, kuriems vėliau buvo paskirtas gydymas, lyginant su negydytais. FEV1 santykinis ir absoliutus dydžiai diagnozės nustatymo metu abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.
2. Tiriamųjų FVC ir FEV1 santykiniai ir absoliutūs dydžiai bei DL_{CO} santykinis dydis abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė po 3, 6 ir 12 mėnesių.
3. Sergančių sarkoidoze ir gydytų sisteminiais gliukokortikosteroidais diagnozės nustatymo metu FVC ir DL_{CO} procentinis dydis buvo statistiškai patikimai mažesnis, tačiau gydymo eigoje pagerėjo ir po 3 mėn. statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo negydytų pacientų. Rasta, jog nors gydant sisteminiais gliukokortikoidais FVC santykinis dydis procentais didėja, DL_{CO} santykinis dydis vis tiek išlieka sumažėjęs. Galima daryti prielaidą, jog DL_{CO} yra jautresnis plaučių funkcijos mėginys.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Reikalinga didesnės imties sergančiųjų sarkoidoze analizė tam, kad būtų galima toliau analizuoti darbe nagrinėjamą temą, taip pat reikėtų toliau sekti gydytų ir negydytų sarkoidoze sergančių pacientų plaučių funkcijos rodiklius. Reikėtų stebėti ar pacientams, kuriems skirtas ir nutrauktas gydymas gliukokortikoidais plaučių funkcija blogėja ar išlieka tokia pati kaip gydymo eigoje.

Reikalinga atlikti prospektyvinį tyrimą analizuojama tema tam, jog būtų išsiaiškinta, kiek laiko vartojant sisteminius gliukokortikosteroidus plaučių funkcija gerėja ir po kiek laiko teigiamo efekto plaučių funkcijai nebestebima.

Mūsų tyrime nestebėtas statistiškai reikšmingas DL_{CO} santykinio dydžio skirtumas po 3 ir 6 mėn. gydymo. Statistiškai reikšmingas DL_{CO} santykinio dydžio skirtumas rastas po metų gydymo sisteminiiais gliukokortikoidais, todėl galima daryti prielaidą, jog gydymą reikėtų skirti metus laiko ir plaučių funkciją tirti po metų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sakalauskas R., Malakauskas K. Funkcinė kvėpavimo diagnostika. Kaunas: Kauno medicinos universiteto leidykla, 2000. 9p. SL 689.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du BR, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, *et al.* ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–173.
3. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr., Maliank MJ, Iannuzzi MC. Racial Difference in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *American Journal of Epidemiology*. 1997; 145(3): 234-41.
4. Hao W, Crouser ED, Friedman A. Mathematical model of sarcoidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(45):16065-16070.
5. Esmaeil Mortaz, Mohammad Reza Masjedi, Payam Tabarsi, Mihaan Pourabdollah, Ian M Adcock. Immunopathology of Sarcoidosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2014;13(5):300-306.
6. Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2009;114(1):26-31. doi:10.1080/03009730802579729.
7. De Boer, S., Kolbe, J. and Wilsher M. L. Comparison of the modified shuttle walk test and cardiopulmonary exercise test in sarcoidosis. *Respirology* 2014;19: 604–607.
8. Danila E, Aleksonienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė V, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klinikiniai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. *Sveikatos mokslai* 2009;19: 2162–2166
9. Keir G, Wells AU. Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test? *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:409–418.
10. Vaitkus M, Barkauskienė D. Sarkoidozės diagnostika ir gydymas. *Pulmonologija, imunologija, alergologija* Nr. 2 (2) 2007; 12-19
11. Vizel IY, Vizel AA, Shaimuratov RI. X-ray, laboratory, and functional parallels in intrathoracic sarcoidosis. *Ter Arkh*. 2015;87(3):48-52.
12. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, Iannuzzi MC, Rose C, Bresnitz EA, DePalo L *et al.* Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:147–153.
13. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Feb;28(1):53-74.

14. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–755.
15. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, et al. Impaired lung compliance and $D_{L,CO}$ but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1315–1322.
16. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001 Jul;120(1):102-8.
17. Keijsers R. G., Verzijlbergen F. J., van den Bosch J. M., *et al.* 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2011;28(2):123–129.
18. Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology* 1998;209:697–704.
19. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis—a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85:59–64.
20. Danila E. Plaučių sarkoidozės diagnostika. I: bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimo interpretavimas. *Pulmonologijos naujienos* Nr. 2 2013; 5-6.
21. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Apr 18;(2):CD001114.
22. Judson, Marc A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine*, 2012, Volume 106, Issue 10, 1351 – 1361.
23. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102(1):1–9.
24. Beegle, S. H., Barba, K., Gobunsuy, R., & Judson, M. A. (2013). Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Design, Development and Therapy* 2013 Apr 12;7:325-38.
25. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41:1424–38.
26. Selroos, O. and Sellergren, T.L. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of alternate day and daily dosage in Stage 2 disease. *Scand J Respir Dis.* 1979; 60: 215–221.
27. Spratling L, Tenholder MF, Underwood GH, et al. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest* 1985; 88: 687–690.
28. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609–614.

29. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Chest* 1999; 116: 424–431.
30. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MRM, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2012 Mar;45(3):256-63. Epub 2012 Feb 16.