



М.Г. Бойко, Д.М. Бойко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Вплив глюкокортикостероїдів на динаміку клінічної симптоматики та системні значення про- та протизапальних цитокінів у хворих на саркоїдоз

Мета роботи — аналіз впливу терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) на динаміку клінічного стану й системні значення про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 25 умовно здорових осіб та 25 хворих на саркоїдоз. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження, зокрема морфологічними методами, та визначено сироваткові рівні (IL) -1, -4, -6, -8, -10, TNF- α . Усіх хворих на саркоїдоз обстежено під час загострення хвороби до лікування та через 6 міс терапії ГКС.

Результати та обговорення. На тлі терапії ГКС протягом 6 міс вірогідно ($p < 0,05$) зменшується ступінь тяжкості задишки за шкалою MRC, натомість показники функції зовнішнього дихання та пульсоксиметрії вірогідних змін не зазнали. Під час загострення саркоїдозу у пацієнтів помічено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення показників прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α) та зниження IL-10 майже в 1,76 разу порівняно з контролем. Застосування ГКС у хворих на саркоїдоз під час загострення супроводжується зниженням системних значень прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α), водночас спостерігаються збільшення вмісту IL-4 та відсутність статистично значущої різниці показників IL-10 у сироватці крові хворих у період між загостреннями та через 6 міс лікування.

Висновки. Використання ГКС у комплексному лікуванні хворих на саркоїдоз сприяє позитивній динаміці клінічного стану та вірогідно ($p < 0,05$) зменшує у сироватці крові вміст прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α) на тлі низьких значень IL-10.

Ключові слова

Саркоїдоз, глюкокортикостероїди, цитокіни, клінічні симптоми.

Саркоїдоз — найпоширеніше інтерстиціальне захворювання легень невстановленої етіології, що характеризується ураженням як органів дихання, так і інших внутрішніх органів. Супроводжується утворенням в уражених органах епітеліоїдно-клітинних гранульом без казеозного некрозу [4, 6, 11]. Клінічні ознаки саркоїдозу вельми різноманітні, а відсутність специфічних діагностичних тестів значно ускладнює його діагностику. Це системне запальне захворювання, за якого одночасно з мультисистемним ураженням відбувається активізація Т-клітин у ділянці гранулематозного запалення з вивіль-

ненням різних хемокінів та цитокінів, зокрема TNF- α [6].

Медико-соціальна значущість згаданої патології є досить високою з огляду на значне поширення (від 0,2 до 64 випадків на 100 000 населення) [4].

На сьогодні проблема діагностики та лікування пацієнтів з інтерстиціальними захворюваннями органів дихання, зокрема саркоїдозом, є досить актуальною. Загальноприйнятою базисною терапією саркоїдозу легень, починаючи з II стадії, є кортикостероїди [8, 9, 11]. Проте дискусії щодо використання їх у пацієнтів, хворих на саркоїдоз, ще ведуться. Зважаючи на це, ми проаналізували вплив системних кортико-

стероїдів на динаміку окремих показників клінічного стану, зокрема функцію зовнішнього дихання і рівень системних значень про- та протизапальних цитокінів сироватки крові, хворих на саркоїдоз.

Мета роботи — проаналізувати вплив терапії глюкокортикостероїдами на динаміку клінічного стану й системні значення про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. У дослідженні взяли участь 25 умовно здорових осіб та 25 хворих на саркоїдоз легень II ступеня (табл. 1).

Пацієнтам виконано комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, зокрема спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки на CT/e Dual GE Medical Systems (США) або Siemens Somatom Emotion (Німеччина) за стандартною методикою [5, 14]. Ступінь виразності задишки визначали за допомогою дискримінативної шкали MRC [10]. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за такими показниками: об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1), форсовану життєву ємність легень (FVC) на апараті Spiro USB, Micro Medical Ltd (Великобританія). Для визначення прийнятності даних спірометрії використовували критерії Європейського та Американського респіраторних товариств [13, 15]. Окремим пацієнтам виконано гістологічну верифікацію діагнозу. Рівень інтерлейкінів (IL)-1, -4, -6, -8, -10, TNF- α сироватки крові у хворих на саркоїдоз визначали за допомогою імуноферментного методу (ЗАТ «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія) в лабораторії ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр», Київ (Ліцензія МОЗ України АВ № 570240. Сертифікат ISO9001:2008 № 7510060100. TUV Rheinland InterCert № 7510060100) відповідно до договору. Стадію саркоїдозу встановлювали за даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки: 0 — змін на рентгенограмах немає; 1 — двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ); 2 — ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі; 3 — зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ; 4 — фіброзні зміни в легеневій тканині, зокрема формування «стілкової» легені [4, 8, 9, 11]. Ступінь активності захворювання визначали за сукупністю характерних клініко-інструментальних даних [1, 8, 9, 11]. Системні глюкокортикостероїди (ГКС) використовували перорально у дозі від 20 до

Таблиця 1. Статеві-вікові параметри обстежених осіб

Параметр	Контрольна група (n = 25)	Хворі на саркоїдоз (n = 25)
Вік, роки	48,36 (20,50; 55,75)	50,5 (47,2; 58,7)
Чоловіки/Жінки	12/13	10/15

Примітка. $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи.

40 мг у перерахунку на преднізолон. Усіх хворих на саркоїдоз обстежено під час загострення до призначення лікування та через 6 міс терапії ГКС.

Порівняння показників проводили у пакеті прикладних програм Statistica та Epi Info (TM) 3.5.3 (CDC, 17.07.2008) [2, 7]. Різниця вважалася статистично вірогідною при $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення

Скарги на задишку у хворих на саркоїдоз можуть бути легеневого, центрального, метаболічного або серцевого генезу. Найчастіше задишка є наслідком прогресування рестриктивних змін та зниження дифузійної здатності легень [6]. Тяжкість задишки визначали за інформацією, яку надавали пацієнти стосовно умов виникнення її під час ходьби по рівній поверхні або підйому на невеликий схил [5]. Зведений аналіз результатів оцінки тяжкості задишки за шкалою MRC у хворих на саркоїдоз під час загострення та після лікування представлено на рисунку.

Серед хворих на саркоїдоз легень під час загострення переважали ($p < 0,05$) пацієнти з II сту-



Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з контролем; # $p < 0,05$ порівняно з показниками хворих на саркоїдоз до призначення системних ГКС та через 6 міс терапії ними.

Рисунок. Динаміка задишки за шкалою MRC у хворих на саркоїдоз під час загострення та через 6 міс терапії із застосуванням системних ГКС

Таблиця 2. Дані спірометрії та пульсоксиметрії у хворих на саркоїдоз під час загострення та через 6 міс терапії із застосуванням системних глюкокортикостероїдів

Параметр	Контроль (n = 25)	Хворі на саркоїдоз легень (n = 25)	
		Під час загострення, до призначення системних ГКС	Через 6 місяців терапії системними ГКС
FEV1 (%)	100,20 (97,00; 102,15)	86,50 (60,31; 90,43)*	89,00 (78,50; 96,25)*
FVC (%)	101,00 (99,20; 105,10)	88,70 (62,40; 99,00)*	92,50 (71,55; 99,50)
SpO ₂ (%)	96,20 (96,05; 98,00)	96,50 (94,00; 97,00)	97,00 (94,00; 99,00)

Примітка. * p < 0,05 порівняно з контролем.

Таблиця 3. Показники про- та протизапальних цитокінів сироватки крові у хворих на саркоїдоз легень залежно від стадії активності хвороби

Показник	Контроль (n = 25)	Хворі на саркоїдоз легень (n = 25)	
		Під час загострення, до призначення системних ГКС	Через 6 місяців терапії системними ГКС
IL-1 (пг/мл)	1,38 (1,16; 1,52)	4,44 (4,12; 6,85)*	1,73 (1,42; 2,24)#
IL-4 (пг/мл)	0,54 (0,42; 0,56)	0,58 (0,52; 0,66)	1,47 (0,79; 2,16)*#
IL-6 (пг/мл)	1,12 (0,67; 1,21)	2,91 (2,30; 3,88)*	2,67 (1,44; 3,19)*
IL-8 (пг/мл)	3,51 (2,11; 4,73)	14,8 (11,04; 16,89)*	2,87 (2,24; 3,76)#
IL-10 (пг/мл)	3,15 (2,98; 4,32)	1,78 (1,41; 2,37)*	1,95 (1,84; 2,97)*
TNF-α (пг/мл)	0,98 (0,83; 1,70)	6,27 (5,88; 6,98)*	1,55 (1,07; 1,71)#

Примітка. * p < 0,05 порівняно з контролем; # p < 0,05 порівняно з показниками хворих на саркоїдоз до призначення системних ГКС та через 6 міс терапії ними.

пенем тяжкості задишки за MRC. Через 6 міс лікування значно збільшилася кількість пацієнтів з 0 та I ступенями тяжкості задишки за MRC (див. рисунок). Беручи до уваги наведені вище дані, можна сказати, що на тлі терапії ГКС протягом 6 міс значно зменшується ступінь тяжкості задишки за шкалою MRC.

Значення основних параметрів функції зовнішнього дихання та пульсоксиметрії хворих на саркоїдоз легень представлено у табл. 2.

Показники FEV1 та FVC у пацієнтів із саркоїдозом легень під час загострення статистично значимо (p < 0,05) були нижчими порівняно з контрольною групою. Терапія ГКС протягом 6 міс у хворих на саркоїдоз не мала значного впливу на динаміку FEV1, проте асоціювалася зі зростанням форсованої життєвої ємності порівняно з контрольною групою (див. табл. 2). Показники пульсоксиметрії значимих змін не зазнали. У 16 % (4/25) хворих на саркоїдоз під час загострення виявлено бронхообструктивні зміни, у 8 % (2/25) — рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання.

Основу імунопатогенезу саркоїдозу складає реакція гранулематозного типу, яка становить собою ефекторну фазу специфічної клітинної відповіді [1, 6, 16]. Провідну роль у формуванні патології відіграє активізація Т-клітин у ділянці

гранулематозного запалення з вивільненням різних хемокінів та цитокінів [6, 16]. Ми дослідили системні значення найважливіших у патогенезі саркоїдозу прозапальних та протизапальних цитокінів залежно від ступеня активності саркоїдозу та лікування (табл. 3).

Під час загострення саркоїдозу у пацієнтів значно (p < 0,05) зростали показники прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF-α) порівняно з контролем. А значення цитокіну з протизапальними властивостями — IL-10 майже в 1,76 разу було меншим, ніж у групі контролю (див. табл. 3). Після шестимісячної терапії ГКС помічено вірогідно (p < 0,05) нижчі рівні (IL-1, IL-8, TNF-α) порівняно з відповідними показниками групи контролю та під час загострення. Окремо вирізняються зростання у 2,72 разу рівня IL-4 порівняно з контрольною групою та низький рівень IL-10 (Me (25 %; 75 %) 1,95 (1,84; 2,97) (пг/мл), що не відрізнявся від значень під час загострення саркоїдозу (див. табл. 3). Така тенденція підтверджує той факт, що ГКС мають здатність порушувати дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами [12]. Отже, терапія системними ГКС у хворих під час загострення саркоїдозу є ефективною та сприяє зниженню системних значень прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF-α).

Висновки

На тлі терапії глюкокортикостероїдами протягом 6 міс вірогідно ($p < 0,05$) зменшується ступінь тяжкості задишки за шкалою MRC, натомість показники функції зовнішнього дихання (FEV1, FVC) та пульсоксиметрії вірогідних змін не зазнали.

Під час загострення саркоїдозу у пацієнтів помічено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення показників прозапальних цитокінів (IL-1,

IL-8, TNF- α) та зниження IL-10 майже в 1,76 разу порівняно з групою контролю.

Застосування системних глюкокортикостероїдів у хворих на саркоїдоз під час загострення супроводжується зниженням системних значень прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α) одночасно зі збільшенням вмісту IL-4 (у 2,72 разу порівняно з контролем) та відсутністю статистично значущої різниці показників IL-10 у сироватці крові хворих у періоди між загостренням та через 6 міс лікування.

Список літератури

1. Агишев А.С., Акопов А.Л., Амосов В.И. и др. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова.— СПб: Нормиздат, 2005.— 560 с.
2. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс [пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова].— М.: Практическая медицина, 2007.— 287 с.
3. Бойко М.Г., Бойко Д.М., Воробушка А.К. та ін. Алгоритм діагностики і лікування захворювань респіраторної системи: туберкульоз, саркоїдоз та хронічного обструктивного захворювання легень.— Полтава: Полтавський літератор, 2012.— 119 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе / Под ред. М.М. Ильковича, В.И. Симаненкова.— СПб.: Нордмедиздат, 2007.— 76 с.
5. Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— Т. 1.— 800 с.
6. Саркоидоз / Под ред. А.А. Визеля.— М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010.— 416 с.
7. Халфарян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.— М.: Бином, 2010.— 496 с.
8. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung Dis.— 1999.— Vol. 16.— P. 149–173.
9. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung Dis.— 1999.— Vol. 16.— P. 149–173.
10. Bestall J.C., Paul E.A., Gairod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax.— 1999.— Vol. 54.— N 7.— P. 81–86.
11. Costabel U., Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis // Eur. Respir. J.— 1999.— Vol. 14.— P. 735–737.
12. Langereis J.D., Oudijk E.J., Schweizer R.C. et al. Steroids induce a disequilibrium of secreted interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β synthesis by human neutrophils // Eur. Respir. J.— 2011.— Vol. 37 (2).— P. 406–415.
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J.— 2005.— N 26.— P. 319–338.
14. Parr D.G., Dawkins P.A., Stockley R.A. Computed tomography: a new gold standard for the clinical assessment of emphysema // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2006.— Vol. 174.— N 8.— P. 954–954.
15. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J.— 2005.— Vol. 26.— P. 948–968.
16. Thillai M., Eberhardt C., Levin A.M. et al. Sarcoidosis and tuberculosis cytokine profile: indistinguishable in bronchoalveolar lavage but different in blood // PloS One.— 2012.— Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/22815689>.

Н.Г. Бойко, Д.Н. Бойко

Влияние глюкокортикостероидов на динамику клинической симптоматики и системные значения про- и противовоспалительных цитокинов у больных саркоидозом

Цель работы — проанализировать влияние терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на динамику клинического состояния и системные значения про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови больных саркоидозом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 условно здоровых лиц и 25 больных саркоидозом. Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включая морфологические методы исследования и определение уровней (IL) -1, -4, -6, -8, -10, TNF- α в сыворотке крови. Все больные саркоидозом обследованы во время обострения до назначения лечения и через 6 мес терапии ГКС.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии ГКС в течение 6 мес достоверно ($p < 0,05$) уменьшается степень тяжести одышки по шкале MRC, тогда как показатели функции внешнего дыхания и пульсоксиметрии достоверно не изменились. Во время обострения саркоидоза у пациентов отмечены статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение показателей провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- α) и снижение IL-10 почти в 1,76 раза по сравнению с группой контроля. Применение ГКС у больных саркоидозом во время обострения сопровождается снижением системных значений провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- α), а также увеличением содержания IL-4 и

отсутствием статистически значимых различий показателей IL-10 в сыворотке крови больных между обострением и через 6 мес лечения.

Выводы. Использование ГКС в комплексном лечении больных саркоидозом способствует положительной динамике клинического состояния и достоверно ($p < 0,05$) уменьшает содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- α) на фоне низких значений IL-10.

М.Н. Воико, D.M. Voiko

The influence of glucocorticosteroids on the dynamics of clinical symptoms and systemic value of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with sarcoidosis

Objective: to analyze the effect of glucocorticosteroid therapy on clinical status and dynamics of system levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with sarcoidosis.

Materials and methods. The study involved 25 generally healthy individuals and 25 patients with sarcoidosis. All participants underwent a comprehensive clinical and instrumental examination, including morphological studies and determination of the level of (IL) -1, -4, -6, -8, -10, TNF- α in serum. All patients with sarcoidosis were examined during an exacerbation before prescribing treatment and after 6 months of treatment with corticosteroids.

Results and discussion. The therapy with glucocorticosteroids for 6 months significantly ($p < 0.05$) reduced the severity of dyspnea (MRC scale), whereas lung function and pulse oximetry did not change significantly. During the exacerbation of sarcoidosis patients had statistically significant ($p < 0.05$) increased level of the proinflammatory cytokines indices (IL-1, IL-8, TNF- α) and decreased almost 1.76 times level of IL-10 in comparison to the control group. Use of corticosteroids in patients with sarcoidosis during exacerbations was accompanied by a reduction of the system value of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-8, TNF- α), along with increasing concentrations of IL-4 and no statistically significant difference in IL-10 levels in patients between aggravation and after 6 months of treatment.

Conclusions. Use of glucocorticosteroids in complex treatment of patients with sarcoidosis promotes positive dynamics of clinical status and significantly ($p < 0.05$) decrease in the serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-8, TNF- α) on the background of low levels of IL-10.

Контактна інформація:

Бойко Микола Григорович, д. мед. н., зав. кафедри фтизіатрії з дитячою хірургією
36008, м. Полтава, пров. Дніпропетровський, 9
тел. (053) 227-20-47
E-mail: dim.xata@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2012 р.