

© Д. М. Бойко

УДК 616. 24-002-085. 357

Д. М. Бойко

ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ НА ЧАСТОТУ ЗАГОСТРЕНЬ У ХВОРИХ САРКОЇДОЗОМ ЛЕГЕНЬ II ст. ІЗ ЗАВИЩЕНИМИ СИСТЕМНИМИ ЗНАЧЕННЯМИ IL-1 та TNF- α

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Робота є фрагментом науково-дослідної теми: «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», номер держреєстрації 0110U008151.

Вступ. На сьогоднішній день зустрічаються одиничні наукові публікації, які висвітлюють питання прогнозу, перебігу та лікувальної тактики у хворих на саркоїдоз [10, 11, 14].

Основними препаратами базисної терапії хворих на саркоїдоз легень є глюкокортикостероїди (ГКС) [11, 17]. Проте доза та тривалість лікування має бути індивідуалізована в залежності від пацієнта та особливостей перебігу саркоїдозу [11, 13, 17]. Згідно з рекомендаціями по діагностиці та лікуванню інтерстиціальних захворювань легень торакальних товариств Великобританії, Ірландії, Австралії та Нової Зеландії, тривалість терапії ГКС має знаходитись в межах від 6 до 24 місяців (рівень доказовості D) [10, 15]. Також за даними метааналізу було виявлено, що у пацієнтів з II та III ст. саркоїдозу застосування системних ГКС асоціюється зі статистично значущим поліпшенням клінічного стану хворих [10, 19].

Загострення саркоїдозу супроводжується статистично значимим ($p < 0,05$) збільшенням системного рівня IL-1 та TNF- α [3]. Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати ремісією, характеризується регресією рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними спіральної комп'ютерної томографії), яка асоціюється з високо вірогідним ($p < 0,001$) зниженням вмісту інтерлейкіну – 1 (IL-1) та фактору некрозу пухлин – α (TNF- α) у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз [2]. Такі результати дозволяють нам використати в якості імунологічних маркерів активності захворювання сироваткові значення IL-1 та TNF- α .

Отже, враховуючи вищенаведені дані, можна певною мірою виокремити цільові групи хворих на саркоїдоз легень, що потребують терапії ГКС, натомість непевною залишається ситуація із критеріями, які регламентують тривалість терапії за умови відсутності явних ознак активності патології на фоні гарної відповіді на лікування.

Саме вивченню практичного значення використання сироваткових показників прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF- α), в якості універсальних маркерів

активності саркоїдозу та предикторів тривалості базисного лікування за умови гарної відповіді на терапію, і присвячене наше наукове дослідження.

Мета роботи. Дослідити взаємозв'язок між тривалістю терапії глюкокортикостероїдами та частотою загострень у хворих на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками IL-1 та TNF- α без явних ознак активності патології.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського. У дослідженні прийняли участь 25 умовно здорових осіб та 47 хворих на саркоїдоз легень II ступеня (серед них 28 жінок та 19 чоловіків) (табл. 1).

Таблиця 1

Основні статеві-вікові параметри обстежених осіб

Параметри	Контрольна група (n=25)	Хворі на саркоїдоз II ст. (n=47)
Вік (роки)	48,36 (20,50; 55,75)	48,46 (43,50; 57,00)
Чоловіки/Жінки	12/13	15/22

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Аналізу підлягали дані хворих на саркоїдоз легень II ст., які на 6-му місяці терапії ГКС не мали клінічних ознак активності патології. Результати: 2 з 47 пацієнтів не були включені у аналіз, зважаючи на недостатню відповідь на проведене лікування. Загальна тривалість спостереження склала 12 міс. Пацієнтам виконано комплексне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження, включаючи спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки на CT/e Dual GE Medical Systems (США) або Siemens Somatom Emotion (Німеччина) за стандартною методикою [9, 20]. Окремим пацієнтам виконано гістологічну верифікацію діагнозу. Рівень IL-1 та TNF- α у сироватці крові хворих на саркоїдоз визначали за допомогою імуноферментного методу (ЗІТ «БЕКТОР-БЕСТ», Росія) в лабораторії ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр», м. Київ (Ліцензія МОЗ України АВ №570240. Сертифікат ISO9001:2008 №7510060100. TUV Rheinland InterCert № 75 100 60100) відповідно до договору. Системні параметри IL-1 та TNF- α учасників контрольної

групи не виходили за межі референтних значень та розглядалися як приклад норми при порівнянні. Стадія саркоїдозу встановлювалась за даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки: 0 – зміни на рентгенограмах відсутні; 1 – двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ); 2 – ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі; 3 – зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ; 4 – фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «стільникової» легені [7, 13, 17]. Ступінь активності захворювання визначали за сукупністю характерних клініко-інструментальних даних [6, 10, 13, 17]. Системні глюкокортикостероїди використовувались перорально у дозі від 20 до 40 мг/добу у перерахунку на преднізолон. Усі хворі саркоїдозом обстежені під час загострення до призначення лікування, через 6 міс. терапії глюкокортикостероїдами. З 13 хворих на саркоїдоз легень II ст., що мали завищені показники сироваткових значень IL-1 та TNF- α , було сформовано групи, які були розподілені залежно від тривалості терапії ГКС і додатково обстежені на 9 міс. спостереження. Протягом усього терміну спостереження (12 міс.) у пацієнтів оцінювали частоту загострень, госпіталізацій з приводу саркоїдозу.

Порівняння отриманих показників проводилось з використанням непараметричних методів статистичної обробки даних [1, 4, 8, 12] за допомогою програмного забезпечення StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com. Відмінності вважались статистично достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Сучасний стан розуміння проблеми саркоїдозу представляє його в якості хронічного системного захворювання [18], що супроводжується персистуючим системним запаленням з утворенням гранульом без казеозного некрозу, з переважною локалізацією в легенях, внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, органах зору та шкірі [16]. До імунологічних маркерів захворювання можна віднести високополярізовану експресію цитокінів, що продукуються Т – хелперами 1 типу та TNF- α [16], також не можна недооцінювати роль IL-1 в патогенезі формування саркоїдозу [6]. Перш за все, нами досліджено

системні значення IL-1 та TNF- α в ході терапії загострення саркоїдозу системними ГКС на 6-му місяці спостереження (табл. 2).

Таблиця 2

Значення окремих прозапальних цитокінів у хворих на саркоїдоз легень II ст. через 6 міс. лікування ГКС

Показники	Контроль (n=25)	Хворі на саркоїдоз легень II ст., що отримували ГКС протягом 6 міс. (n=45)
IL-1 (пг/мл)	1,38 (1,16; 1,52)	1,86 (1,50; 2,34)*
TNF- α (пг/мл)	0,98 (0,83; 1,70)	1,64 (1,18; 1,78)*

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Під час аналізу отриманих результатів було виявлено, що на фоні терапії ГКС у 28% (13/45) хворих на саркоїдоз легень II ст. показники IL-1 та TNF- α були вищими за медіану (Me) загалом по групі. Інших ознак клінічної активності захворювання серед хворих відмічено не було. Цим пацієнтам із завищеними показниками прозапальних цитокінів через 6 міс. терапії ГКС без явних ознак активності патології проведено оцінку сироваткових значень IL-1 та TNF- α на 9 міс. спостереження з урахуванням термінів базисної терапії (табл. 3).

Оцінюючи результати сироваткових значень IL-1 та TNF- α на 9-му місяці спостереження у хворих саркоїдозом легень (табл. 3), було виявлено, що подовження прийому ГКС на 3 міс. у пацієнтів із завищеними значеннями прозапальних цитокінів асоціюється із статистично значимим ($p < 0,05$) зниженням рівня TNF- α як при порівнянні в середині групи, так і з хворими на саркоїдоз, що отримували лікування протягом 6 міс. Натомість у пацієнтів з саркоїдозом легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів без явних ознак активності патології, у яких не подовжили терапію до 9 міс., відмічено зростання рівня сироваткових значень IL-1 в 1,7 рази ($p < 0,05$) та TNF- α в 2,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками на 6 міс. терапії ГКС (табл. 3). Подовження термінів базисного лікування у хворих на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками

Таблиця 3

Динаміка вмісту окремих прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF- α) у сироватці крові хворих на саркоїдоз легень II ст. залежно від тривалості терапії ГКС

Показники	Контроль (n=25)	Хворі на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів через 6 міс. терапії ГКС без явних ознак активності патології			
		Пацієнти, яким подовжили тривалість терапії ГКС на 3 міс. (n=7)		Пацієнти, що не отримували додаткової терапії ГКС (n=6)	
		6-й міс. спостереження	9-й міс. спостереження	6-й міс. спостереження	9-й міс. спостереження
IL-1 (пг/мл)	1,38 (1,16; 1,52)	2,00 (1,88; 2,54)*	1,80 (1,64; 1,95)*	1,95 (1,91; ,41)*	3,48 (3,16; 5,40)* $\ddagger$ #
TNF- α (пг/мл)	0,98 (0,83; 1,70)	1,70 (1,66; 1,80)*	1,45 (1,06; 1,68) $\ddagger$	1,72 (1,68; ,88)*	4,40 (3,62; 4,88)* $\ddagger$ #

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; 2. $\ddagger$ – $p < 0,05$ при порівнянні показників на 6-му та 9-му міс. спостереження в середині групи; 3. $\ddagger$ – $p < 0,05$ при порівнянні між групами хворих на саркоїдоз легень II ст. на 6-му місяці спостереження; # – $p < 0,05$ при порівнянні показників між групами хворих на саркоїдоз легень II ст. через 9 міс.

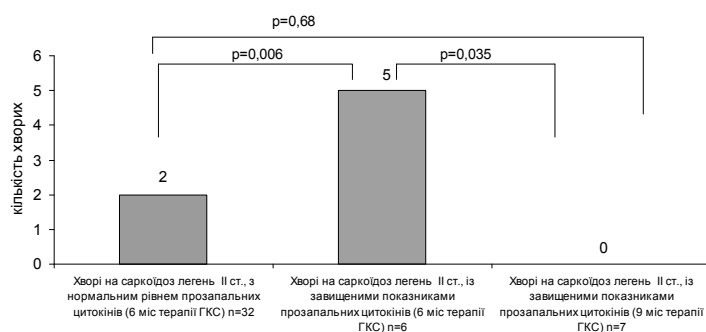


Рис. Частота виявлення клінічних ознак реактивації патології в залежності від тривалості терапії ГКС при порівнянні між групами хворих на саркоїдоз легень II ст. без явних ознак активності патології з урахуванням рівня прозапальних цитокінів протягом 12 міс. спостереження.

прозапальних цитокінів без явних ознак активності патології може ефективно впливати на показники системного запалення у цієї категорії хворих.

Особливу практичну та наукову цінність являє собою оцінка вірогідності частоти реактивації (загострення) саркоїдозу та виокремлення груп ризику за цим критерієм. Загостренням саркоїдозу запропоновано вважати реактивацію процесу протягом року після закінчення основного курсу лікування, що завершилось повним зникненням ознак активності та регресією процесу [5, 10]. Враховуючи вищенаведені дані, нами проведено оцінку частоти загострень у хворих на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів без явних ознак активності патології протягом 12 міс. (рис.).

Частота ознак реактивації саркоїдозу була достовірно (довірчий інтервал 95% для відносного ризику 0,55 (0,32; 0,94); $p=0,035$) вищою у групі хворих на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів, що отримували лікування протягом 6 міс. (рис.). Загалом госпіталізацій з приводу загострення саркоїдозу за 12 міс. спостереження не було зареєстровано. Статистично значимих відмінностей за частотою виявлення ознак активності патологічного процесу між пацієнтами з саркоїдозом легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів, що отримували терапію протягом 9 міс. та хворими з нормальними

значеннями IL-1 та TNF- α на 6-му місяці терапії ГКС – не відмічено ($p=0,68$). Ризик виникнення загострення саркоїдозу був також статистично значимо (довірчий інтервал 95% для відношення шансів 0,08 (0,01; 0,60) та відносного ризику 0,13 (0,03; 0,58); точний критерій Фішера, $p=0,006$) вищий у групі хворих на саркоїдоз, де спостерігались завищені показники IL-1 та TNF- α , а тривалість терапії ГКС склала 6 міс. порівняно з групою, де значення вищезгаданих прозапальних цитокінів знаходились в межах норми.

Отже, незважаючи на те, що залишаються не врегульованими критерії призначення або подовження терапії ГКС у хворих на саркоїдоз легень з безсимптомним перебігом або гарною відповіддю на лікування [10, 14], спираючись на результати дослідження – можна сказати, що у пацієнтів, хворих на саркоїдоз II ст., з гарною відповіддю на терапію ГКС та безсимптомним перебігом, сироваткові значення IL-1 та TNF- α можуть бути використані в якості імунологічних маркерів активності захворювання та предиктору, що визначає тривалість терапії глюкокортикостероїдами.

Висновки. У хворих на саркоїдоз легень II ст за відсутності ознак активності патології завищені сироваткові значення IL-1 та TNF- α значимо збільшують ризик реактивації патологічного процесу.

Подовження терапії системними глюкокортикостероїдами до 9 міс. дозволяє статистично значимо ($p=0,035$) зменшити ризик загострень у хворих на саркоїдоз легень II ст. із завищеними показниками прозапальних цитокінів без явних ознак активності патології.

Сироваткові значення IL-1 та TNF- α можуть бути використані в якості імунологічних маркерів активності захворювання та предиктору, що визначає тривалість терапії глюкокортикостероїдами хворих на саркоїдоз II ст. з гарною відповіддю на терапію ГКС та безсимптомним перебігом.

Перспективи подальших досліджень. Результати наведених даних в подальшому можна буде використати для розробки критеріїв ефективності терапії та прогнозування перебігу саркоїдозу у хворих.

Література

- Банержи А. Медицинская статистика понятным языком : вводный курс / А. Банержи; [пер. с англ. под ред. В. П. Леонова]. – М. : Практическая медицина, 2007. – 287 с.
- Бойко Д. М. Динаміка клінічного стану хворих на саркоїдоз легень в залежності від ступеня активності патології у співставленні з рівнем про- та протизапальних цитокінів сироватки крові / Д. М. Бойко, М. Г. Бойко // Вісник УМСА «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2011. – Том 11, Випуск 2 (34). – С. 114-120.
- Бойко М. Г. Вплив глюкокортикостероїдів на динаміку клінічної симптоматики та системні значення про- та протизапальних цитокінів у хворих на саркоїдоз / М. Г. Бойко, Д. М. Бойко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ інфекція. – 2012. – №4(11). – С. 52-56.
- Герасимов А. Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / Герасимов А. Н. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.
- Дауров Б. И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения / Б. И. Дауров // Пульмонология. Сборник тезисов. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 255.
- Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей / [Агишев А. С., Акопов А. Л., Амосов В. И. и др.]; под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб : Нормиздат, 2005. – 560 с.
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе / Под ред. Ильковича М. М. Симаненкова В. И. – СПб. : Нормиздат, 2007. – 76 с.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
10. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А. А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А. Г.). – М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
11. Фещенко Ю. І. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми / Ю. І. Фещенко, Л. М. Процик, Ю. О. Чередник // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – №3. – С. 5-10.
12. Халфарян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей : Учебник / А. А. Халфарян. – М. : Издательство Бином, 2010. – 496 с.
13. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung Dis. – 1999. – Vol. 16. – P. 149-173.
14. Baughman R. P. Difficult treatment issues in sarcoidosis / R. P. Baughman, J. P. Lynch // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 253. – № 1. – P. 41-45.
15. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society and Irish Thoracic Society / B. Bradley, H. M. Branley, Egan J. J., [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – Suppl. 5. – P. v1-v58.
16. Chen E. S. Sarcoidosis – scientific progress and clinical challenges / E. S. Chen, D. R. Moller // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – Vol. 7 (8). – P. 457-467.
17. Costabel U. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis / U. Costabel, G. W. Hunninghake // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14. – P. 735-737.
18. Mystery called sarcoidosis: forty-four years follow-up of chronic systemic disease / V. Skordic-Trifunovich, V. Vucinic, S. Simic-Ogrizovich, [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2012. – Vol. 140 (11-12). – P. 768-771.
19. Paramothayan N. S. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis / N. S. Paramothayan, P. W. Jones // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 2. – CD001114.
20. Parr D. G., Dawkins P. A., Stockley R. A. Computed tomography: a new gold standard for the clinical assessment of emphysema / D. G. Parr, P. A. Dawkins, R. A. Stockley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – № 8. – P. 954 – 954.

УДК 616. 24-002-085. 357

ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ НА ЧАСТОТУ ЗАГОСТРЕНЬ У ХВОРИХ САРКОЇДОЗОМ ЛЕГЕНЬ ІІ СТ. ІЗ ЗАВИЩЕНИМИ СИСТЕМНИМИ ЗНАЧЕННЯМИ IL-1 та TNF-α

Бойко Д. М.

Резюме. Основною метою роботи було дослідити взаємозв'язок між тривалістю терапії глюкокортикостероїдами та частотою загострень у хворих на саркоїдоз легень ІІ ст. із завищеними показниками IL-1 та TNF-α без явних ознак активності патології.

У хворих на саркоїдоз легень ІІ ст за відсутності ознак активності захворювання завищені сироваткові значення IL-1 та TNF-α значимо збільшують ризик реактивації патологічного процесу, а подовження термінів терапії системними глюкокортикостероїдами дозволяє достовірно знизити у них частоту загострень.

Ключові слова: саркоїдоз, глюкокортикостероїди, цитокіни.

УДК 616. 24-002-085. 357

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ ГКС НА ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ ІІ СТ. С ЗАВЫШЕННЫМИ СИСТЕМНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ IL-1 и TNF-α

Бойко Д. Н.

Резюме. Основной целью работы было исследовать взаимосвязь между продолжительностью терапии глюкокортикостероидами и частотой обострений у больных саркоидозом легких ІІ ст. с завышенными показателями IL-1 и TNF-α без явных признаков активности патологии.

У больных саркоидозом легких ІІ ст. при отсутствии признаков заболевания завышенные сывороточные значения IL-1 и TNF-α значимо увеличивают риск реактивации патологического процесса, а удлинение сроков терапии системными ГКС позволяет достоверно снизить у них частоту обострений.

Ключевые слова: саркоидоз, глюкокортикостероиды, цитокины.

UDC 616. 24-002-085. 357

Effect of Corticosteroids on Exacerbations in Patients with Pulmonary Sarcoidosis II Stage with Overestimation of IL-1 and TNF-α in serum

Boiko D. M.

Summary. The main goal the work was to investigate the relationship between the duration of treatment of corticosteroids and the frequency of exacerbations in patients with pulmonary sarcoidosis II stage to overestimation of IL-1 and TNF-α without obvious signs of disease activity.

In patients with pulmonary sarcoidosis II stage with no signs of disease activity excessive serum values of IL-1 and TNF-α significantly increased the risk of reactivation of a pathological process, instead of increasing the elongation of therapy by systemic corticosteroids can significantly reduce the frequency of exacerbations.

Key words: sarcoidosis, steroids, cytokines.

Стаття надійшла 21. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Ярешко А. Г.