

Н.Є. Лаповець

Цитокиновий спектр сироватки крові при запальних процесах у черевній порожнині

Досліджували вміст цитокінів інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини (ФНП- α) у хворих на флегмонозний апендицит і абдомінальний туберкульоз. Встановлено, що вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α більш виражено зростає у хворих на гострий запальний процес (флегмонозний апендицит). Вміст ІЛ-2, ІЛ-10 більш істотно підвищується у хворих на хронічний запальний процес (абдомінальний туберкульоз). Таке співвідношення вмісту цитокінів може бути маркером для диференційної діагностики гострих і хронічних запальних процесів в черевній порожнині.

Ключові слова: цитокіни, гострі запальні процеси, абдомінальний туберкульоз, імунодіагностика.

ВСТУП

Проблема туберкульозу, його ранньої та диференційованої діагностики – одна з найактуальніших у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила туберкульоз глобальною проблемою суспільства в Європейському регіоні. Важливим аспектом проблеми є туберкульоз органів черевної порожнини. Часто абдомінальний туберкульоз виявляється під час ургентних операційних втручань у пацієнтів, оперованих з підозрінням на наявність гострої хірургічної патології органів черевної порожнини (ОЧП). Складність вчасної діагностики абдомінального туберкульозу полягає у великій різноманітності симптомів [3]. Морфологічні особливості захворювання полягають у переважанні серед тканинних реакцій ексудативних і некротичних, неповноцінності репаративних процесів, як правило, на тлі вторинного імунодефіциту, що призводить до прогресування специфічного процесу та водночас до виникнення диференційно-діагностичних труднощів [9]. Такі неспецифічні симптоми захворювання роблять етіологічну діагнос-

тику туберкульозу органів черевної порожнини одним з найважчих завдань фтизіатрії. Мінімум лабораторних досліджень для пацієнтів з ургентною абдомінальною патологією (загальні аналізи крові та сечі), потребує розширення меж лабораторного діагностичного пошуку.

Імунодіагностика абдомінального туберкульозу заслуговує на особливу увагу в сучасній медицині. Одним із досягнень у цій галузі є можливість визначення показників цитокинового профілю у складних клінічних ситуаціях. Туберкульозний процес належить до хронічного запалення. Для покращення диференціації типу запального процесу, необхідним є вивчення механізмів взаємодії цитокінів [5]. Характерною особливістю цитокінів є їх функціональна плейотропія. Проте для кожного цитокіну можна виділити основні і другорядні ефекти, які прямо не впливають на клінічний перебіг і завершення патологічного процесу. Протягом останніх років вивчення впливу цитокінів перебуває у центрі уваги фундаментальної та клінічної імунології [1, 2]. Вміст цитокінів у сироватці крові віддзеркалює функціональний стан імунної

© Н.Є. Лаповець

системи. Особливе місце в родині цитокинів належить інтерлейкінам (ІЛ), а саме ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини (ФНП- α).

Метою нашої роботи було визначення цитокинового спектра сироватки крові хворих на запальні процеси органів черевної порожнини для поліпшення диференціації гострого та хронічного запалення.

МЕТОДИКА

Вивчали вміст ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- α у сироватці крові людей (віком від 18 до 55 років) з запальними процесами органів черевної порожнини різної етіології. Було обстежено кров двох груп хворих: до І групи ввійшли хворі на флегмонозний апендицит (40 осіб), ІІ групу – на абдомінальний туберкульоз з різними вогнищами локалізації процесу (30 осіб). Контролем була сироватка крові практично здорових людей (20 осіб). У роботі використовували реагенти для імуноферментного визначення концентрації ІЛ у сироватці крові людини фірми “Diaclone” (Франція).

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконано із застосуванням методів параметричної (варіаційної) статистики. Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм *t* Стьюдента. Для статистичної обробки матеріалу використовували комп'ютерний пакет програм Statistica 2006.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз вмісту досліджуваних

цитокинів в обох групах хворих виявив значні відмінності. Найвищу концентрацію ІЛ ми виявили у хворих на флегмонозний апендицит (І група), у хворих на абдомінальний туберкульоз (ІІ група) цей показник був дещо нижчим від значень у здорових осіб (таблиця).

Найбільш високим виявився вміст ІЛ-1 β в обох групах хворих. ІЛ-1 β відіграє роль у функціонуванні фактично кожної системи організму людини. Як відомо, основне біологічне значення цього ІЛ є медіаторним, що забезпечує взаємодію різних захисних протизапальних механізмів на рівні цілісного організму [4]. Він продукується у вогнищі запалення і викликає цілий комплекс змін, впливаючи на різні типи клітин як місцево, так і системно. Місцева дія ІЛ-1 β скерована на активацію Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, НК-клітин і лейкоцитів, стимуляцію функцій сполучної тканини і ендотелію. Продукція ІЛ-1 β підвищується у хворих на вірусні, бактерійні, грибкові і паразитарні інфекції, а також при стресі [6].

Таким чином, отримані нами результати показують, що при гострому запальному процесі (флегмонозний апендицит) вміст ІЛ-1 β є значно вищим, ніж при хронічному запаленні (абдомінальний туберкульоз).

Концентрація ІЛ-1 β або ІЛ-6 часто корелює з важкістю запального процесу [7]. Продукція ІЛ-6 індукується під дією бактерій, вірусів і їх продуктів у макрофагах, лімфоцитах, фібробластах, кератиноцитах і клітинах ендотелію судин. На відміну від ІЛ-1 β , ІЛ-6 не призводить до синтезу важливих медіаторів запалення [10]. Він індукує синтез гострофазних

Вміст (пг/мл) цитокинів при різних типах запального процесу в черевній порожнині

Діагноз	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-2	ІЛ-10
Практично здорові особи	4,86 \pm 0,9	5,87 \pm 0,49	4,97 \pm 0,18	0,01 \pm 0,005	1,56 \pm 0,14
Абдомінальний туберкульоз	27,42 \pm 1,8*	7,69 \pm 0,65	17,57 \pm 0,95*	1,16 \pm 0,1*	8,85 \pm 0,76*
Флегмонозний апендицит	106,01 \pm 9,5***	52,12 \pm 3,03***	19,62 \pm 1,0*	0,3 \pm 0,01***	4,4 \pm 0,35***

* $P < 0,05$ вірогідність відмінності порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ – в порівнянні зі значеннями у хворих на абдомінальний туберкульоз.

білків, які мають протизапальні властивості. ІЛ-6 – це потужний чинник для нормального розвитку і функціонування В- і Т-лімфоцитів [7], а також для протиінфекційного захисту, він впливає на зв'язок між клітинами у вогнищі запалення і з іншими тканинами для досягнення найбільш адекватної реакції і елімінації агента, який викликав порушення гомеостазу. Відмічається суттєва кореляція між активністю ІЛ-6 і рівнями гострофазних білків при запальних станах різної етіології [8].

Вміст ІЛ-6 при флегмонозному апендициті був суттєво підвищеним, водночас у хворих на абдомінальний туберкульоз він змінювався незначно відносно показників у здорових осіб. Оскільки ІЛ-6 проявляє властивості цитокину, здатного стимулювати розвиток імунної відповіді, а також запальну реакцію, то з отриманих нами результатів видно, що при гострому запальному процесі цей показник зростає, а при хронічному запаленні – знижується (див таблицю).

ФНП- α відіграє ключову роль в імунній і запальній реакціях організму. Основними його продуцентами є моноцити і лімфоцити. Від індуктора залежить, який медіатор будуть виробляти клітини. Більшість проявів туберкульозної інфекції, таких, як схуднення, підвищення температури тіла, гранульоми, пов'язані з порушенням згортання крові, некротичними змінами у тканинах, можуть бути атрибутами активованих макрофагів, які продукують значні кількості ФНП- α , який в свою чергу є ефекторною ланкою в цих процесах [4, 11]. Циркуляція ФНП- α при туберкульозі збільшується, що, на нашу думку, теж пов'язано з активацією макрофагів, які і продукують значну його кількість. Нашими дослідженнями показано, що вміст ФНП- α значно збільшується при флегмонозному апендициті, при абдомінальному туберкульозі він дещо знижується, але залишається достовірно вищим від норми. Таке співвідношення вмісту цього інтерлейкіну в обсте-

жених групах хворих пояснюється тим, що ФНП- α відноситься до прозапальних цитокинів і значне збільшення його продукції при гострому запальному процесі є закономірним.

ІЛ-2 продукується Т-хелперами 1-го типу. Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання Т-цитотоксичних, проліферацію та дозрівання В-лімфоцитів, посилює функцію НК-клітин, моноцитів, стимулює продукцію γ -інтерферону, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8. Цей цитокін має виключно важливе значення в реалізації механізмів імунної відповіді. Встановлено, що ІЛ-2 та γ -інтерферону формують ефекторні імунологічні механізми, спрямовані на запобігання проліферації. В результаті нашого дослідження з'ясовано, що вміст ІЛ-2 при флегмонозному апендициті є в 4 рази нижчим, ніж при абдомінальному туберкульозі, що є свідченням активації цитотоксичної активності лімфоцитів при хронічному запальному процесі.

ІЛ-10 продукується Т-хелперами 2-го типу, а також інгібує клітинну імунну відповідь при цьому стимулюючи гуморальну імунну відповідь. В обстежених нами групах хворих вміст ІЛ-10 удвічі більший при абдомінальному туберкульозі порівняно зі значеннями при флегмонозному апендициті. На нашу думку, таке співвідношення вмісту ІЛ-10 є свідченням хронізації запального процесу в 2-й групі обстежених.

Таким чином, зміни вмісту цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α є важливими показниками при диференційній діагностиці гострих і хронічних запальних процесів у черевній порожнині.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на флегмонозний апендицит вміст цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α є значно вищим, ніж у хворих на абдомінальний туберкульоз.

2. У хворих на абдомінальний туберку-

льоз вміст цитокинів ІЛ-2, ІЛ-10 є достовірно вищим, ніж у хворих на флегмонозний апендицит.

3. Визначення вмісту цитокинів може бути маркером для диференційної діагностики типу запального процесу в черевній порожнині.

4. Дослідження цитокинового профілю у хворих є перспективним заходом для з'ясування патогенезу запальних процесів у черевній порожнині.

Н.Е. Лаповец

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Определяли содержание цитокинов интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α у больных с флегмонозным аппендицитом и абдоминальным туберкулезом. Установлено, что содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α более выражено возрастает у больных с острым воспалительным процессом (флегмонозный аппендицит). Концентрация ИЛ-2, ИЛ-10 более выражено возрастает при хронических воспалительных процессах (абдоминальный туберкулез). Такое соотношение содержания цитокинов может служить маркером для дифференциальной диагностики острых и хронических воспалительных процессов в брюшной полости.

Ключевые слова: цитокины, острые воспалительные процессы, абдоминальный туберкулез, иммунодиагностика.

N.E. Lapovets

CYTOKINES SPECTRUM OF BLOOD SERUM DURING INFLAMMATORY PROCESSES IN ABDOMINAL CAVITY

The levels of cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2, IL-10) in patients with phlegmonous appendicitis and abdominal tuberculosis were studied. It is established that the level of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α considerably increases in patients with acute inflammatory process (phlegmonous appendicitis) and the level of interleukines IL-2, IL-10 considerably increases in patients with chronic inflammatory process (abdominal tu-

berculoses). Such parity of the cytokines levels can serve as a marker for differential diagnostics of acute and chronic inflammatory processes in abdominal cavity.

Key words: cytokines, acute inflammatory process, abdominal tuberculosis, immuno-diagnostics.

Danylo Halycky National Medical University, Lviv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гумен А.В., Шанин С.Н., Козинец И.А. Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток селезенки крыс при стрессе и ее коррекция короткими иммуномодулирующими пептидами // Цитокины и воспаление. – 2006. – 5, №2. – С.37–41.
2. Жидовинов А.А., Журнаджьянц В.А., Жидовинов Г.И. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита // Там само. – С.27–33.
3. Зинчук А.Н., Герасун В.А., Шевченко Л.Ю. Случай абдоминального туберкулеза: сложности диагностики // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №8. – С.56–57.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб: Гиппократ, 1992. – 256 с.
5. Мартинюк І.І., Дашо Ю.А., Кіселик І.О. Абдоминальний туберкульоз: можливості діагностики // Практ. медицина. – 2003. – IX, № 5. – С.130–132.
6. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – 6. – P. 2095–2147.
7. Fantuzzi G., Faggioni R., Sironi M. Defective inflammatory response and cytokine synthesis in IL-1 β deficient mice // Cytokine. – 1995. – 7. – P.608–615.
8. Hirano T., Matsuda T., Turner M. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis // Eur. J. Immunol. – 1988. – 18. – P.1797–1801.
9. Influence of Mycobacterium tuberculosis on differential activation of helper T-cells / J. Talreja, A. Bhatnagar, S. Jindal // Clinic. and Exp. Immunol. – 2003. – 131, Issue 2. – P.292–298.
10. Kudo C., Araki A., Matsushima K. Inhibition of IL-8-induced W3/25+ (CD4+) T lymphocyte recruitment into subcutaneous tissues of rats by selective depletion of in vivo neutrophils with a monoclonal antibody // J. Immunol. – 1991. – P.147:2196–2201.
11. Rook G., Taverne J., Leveton C. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis // Immunology. – 1987. – 62, № 2. – P. 229–234.