

Irena CIEĆKO-MICHALSKA¹
Iga WIERZBICKA-TUTKA¹
Małgorzata SZCZEPANEK¹
Danuta FEDAK²
Tomasz MACH¹

Czy stężenie cytokin może być markerem aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz służyć do ich różnicowania?

Could the cytokines concentration be a marker of IBD activity and be useful in evaluation of IBD differentiation?

¹Katedra Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych UJ CM, Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Tomasz Mach*

²Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej UJ CM, Kraków
Kierownik:
Dr hab. med. *Bogdan Solnica*, prof. UJ

Dodatkowe słowa kluczowe:
wrzodzące zapalenie jelita grubego
choroba Leśniowskiego-Crohna
IL-10
IL-6
TNF- α

Additional key words:
ulcerative colitis
Crohn's disease
IL-10
IL-6
TNF- α

Wstęp: Nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD) cechuje zaburzenie równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi.

Cel pracy: Określenie przydatności oznaczania interleukiny-10 (IL-10), interleukiny-6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α) w ocenie aktywności wrzodzącego zapalenia jelita grubego (UC) i choroby Leśniowskiego-Crohna (CD).

Metodyka: Zbadano 35 pacjentów z UC oraz 39 z CD w wieku 21-50 lat hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii SU. Grupę kontrolną (CG) stanowiło 35 zdrowych ochotników. U wszystkich chorych rozpoznanie postawiono na podstawie videokolonoskopii oraz oceny histopatologicznej wycinków z jelita. Aktywność choroby u pacjentów z UC oceniano na podstawie systemu punktowego, u chorych z CD na podstawie wskaźnika Crohn Disease Activity Index (CDAI). U wszystkich uczestników badania oznaczano poziom leukocytów i płytek krwi oraz stężenie TNF- α , IL-6 i IL-10 w surowicy krwi. Wyniki badań poddano analizie statystycznej w wykorzystaniem programu R.

Wyniki: Średnie stężenia TNF- α u pacjentów z UC i CD oraz w CG wynosiły odpowiednio 14,3 (IQR=12,6) vs 12,6 (IQR=11,9) vs 3,1 (IQR=1,7). Średnie stężenia IL-6 u pacjentów z UC 19,6 (IQR=21), CD 10,8 (IQR=7,6), CG 3,2 (IQR=1,6). Średnie stężenia IL-10 u pacjentów z UC wynosiło 14,4 (IQR=5,9), CD 10,4 (IQR=9,3), CG 3,3 (IQR=2,5). U chorych z IBD stężenia TNF- α , IL-6 oraz IL-10 był istotnie wyższe w porównaniu z kontrolą, natomiast stężenia IL-10 różnił się istotnie pomiędzy UC a CD. Wśród chorych z UC 18 (51%) miało ciężki rzut, 14 (40%) rzut średnio-ciężki, 3 (9%) rzut lekki. U 7 (18%) z CD stwierdzono proces zapalny o dużej aktywności, u 27 (69%) proces zapalny o średniej, u 5 (13%) o małej. U pacjentów z UC stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację między stopniem aktywności choroby, a stężeniem TNF- α , IL-6 i IL-10. Zależności takiej nie obserwowano u chorych z CD.

Background: In inflammatory bowel disease (IBD) the imbalance between cytokines pro- and anti-inflammatory is observed.

The aim of this study was the assessment of interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) concentration usefulness in the evaluation of the activity of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Methods: 35 patients diagnosed with UC and 39 with CD were examined. The control group (CG) consisted of 35 healthy volunteers. Diagnosis of the disease was confirmed by videocolonoscopy and histopathological evaluation of intestinal biopsies. Disease activity of UC was assessed according to the Mayo Scoring System and by the Crohn Disease Activity Index (CDAI) in CD patients. Among patients with UC 18 (51%) had severe, 14 (40%) moderate and 3 (9%) mild disease. Among patients with CD 7 (18%) was diagnosed with high, 27 (69%) moderate, and 5 (13%) with low activity of the disease. WBC, PLT, serum concentration of TNF- α , IL-6 i IL-10 were determined.

Results: The average concentration of TNF- α in UC patients was: 14.3 (IQR=12.6), in CD: 12.6 (IQR=11.9), in the CG: 3.1 (IQR=1.7). The average concentration of IL-6 in UC was: 19.6 (IQR=21), in CD: 10.8 (IQR=7.6), in CG : 3.2 (IQR=1.6). The average concentration of IL-10 in UC was: 14.4 (IQR=5.9), in CD: 10.4 (IQR=9.3), in the CG: 3.3 (IQR=2.5). In the IBD TNF- α , IL-6 and IL-10 concentration was significantly higher than in CG. However, IL-10 was significantly higher in UC than CD. In patients with UC statistically significant positive correlation between the concentration of TNF- α , IL-6 and IL-10 and disease activity was noticed. There were no correlation between TNF- α , IL-6 and IL-10 concentration and CD activity.

Conclusion: Determination of TNF- α , IL-6 and IL-10 serum concentration can be used for noninvasive evaluation of inflammation activity in patients with IBD. IL-10 concentration

Adres do korespondencji:
Dr hab. Irena Ciećko-Michalska
Katedra Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych UJ CM
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
Tel/fax. 12 424 73 39/ 12 424 73 80
e-mail: michalska@su.krakow.pl

Wnioski: TNF- α , IL-6 oraz IL-10 mogą być przydatnymi markerami w nieinwazyjnej diagnostyce aktywności procesu zapalnego u chorych z IBD. U chorych z UC stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stopniem aktywności choroby, a stężeniem TNF- α , IL-6 i IL-10, co może dodatkowo wskazywać na ich przydatność w ocenie jego aktywności. Oznaczanie IL10 w surowicy krwi może być pomocne w różnicowaniu UC i CD.

Wstęp

Nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD) cechuje zaburzenie równowagi między wytwarzaniem cytokin pro- i przeciwzapalnych. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD) dochodzi do infiltracji błony śluzowej i ściany jelita zwiększoną liczbą rekrutowanych z krwi monocytów i makrofagów, będących źródłem prozapalnych cytokin takich jak: czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), interleukiny: (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23), które inicjują i prawdopodobnie podtrzymują miejscowy stan zapalny [1,2]. TNF- α jest kluczowym mediatorem zapalnym w patofizjologii IBD [3]. Odgrywa ważną rolę w odporności komórkowej [4]. Jest wielofunkcyjną cytokiną uczestniczącą w promowaniu reakcji zapalnych i w patogenezie chorób zapalnych. Zwiększona ekspresja TNF- α może upośledzać funkcję bariery śluzówkowej, co nasila stan zapalny w IBD [5]. Podkreśla się również, że brak równowagi w wydzielaniu TNF- α i inhibitora TNF- α może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie IBD, stąd inhibicja TNF- α może mieć ogromne znaczenie w leczeniu IBD [6]. Zrozumienie mechanizmów procesów zapalnych pozwoliło w ciągu ostatnich 20 lat na wprowadzenie skutecznych terapii IBD neutralizujących działanie TNF- α z wykorzystaniem takich cząsteczek jak przeciwciała monoklonalne (infliximab, adalimumab, golimumab, czy pegyolowany fragment przeciwciała jak certolizumab), które okazały się skuteczne w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego UC i CD u chorych, u których konwencjonalne leczenie było niewystarczające [5].

IL-6 jest prozapalną cytokiną, która poprzez inhibicję apoptozy ma torować proces zapalny. Stężenie tej cytokiny w surowicy analogicznie do produkowanej w jelicie okazało się bardzo czułym i wysoce specyficznym markerem zapalenia jelit u dzieci z podejrzeniem lub nowo rozpoznany IBD [7]. Wg Luis i wsp. stężenie samej IL-6 w surowicy lub w połączeniu z innymi parametrami biologicznymi, takimi jak alfa-1-glikoproteina czy stężenie rozpuszczalnego receptora interleukiny-2 mogą być przydatne w prognozowaniu przebiegu choroby u pacjentów z CD w remisji [8]. W randomizowanym badaniu klinicznym w CD z użyciem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciw receptorowi IL-6 wykazano dobrą tolerancję i odpowiedź kliniczną jednak tylko u 20% chorych uzyskano remisję kliniczną [9]. Dlatego oznaczenie stężeń IL-6 u chorych z IBD i blokowanie receptorów może stanowić w przyszłości skuteczną strategię leczenia tych chorych.

Progresja i zaostrzenie IBD są nie tylko następstwem nadmiernej produkcji cząsteczek prozapalnych, ale także zmniejszonego wytwarzania i uwalniania cytokin przeciwzapalnych takich jak: IL-4, IL-10 czy IL-13, które zmniejszają odpowiedź zapalną przez obniżenie wytwarzania cytokin prozapalnych oraz lipidowych mediatorów przeciwzapalnych takich jak: lipoksyny, resolviny, protektyny, marezyny i nitro lipidy, wygaszających ostre zapalenie [1,10]. IL-10 należy do cytokin regulatorowych. Badania u myszy, z niedoborem genu (IL-10 - / -) dla IL-10 wykazały, że rozwijają one zapalenie jelit podobne do IBD [11]. Bai i wsp. opisali nowy epigenetyczny mechanizm dysregulacji IL-10 w IBD, w którym obniżenie K (lizyny) acetylotransferazy 2B (KAT2B) może zakłócić wrodzoną i nabytą odpowiedź zapalną w następstwie tłumienia tej kluczowej cytokiny przeciwzapalnej [12].

Celem naszych badania była ocena przydatności oznaczania stężeń TNF- α , IL-6 i IL-10 u chorych z UC i CD w różnych stopniach aktywności choroby i u zdrowych ochotników, gdyż wyniki dotychczasowych badań są niejednoznaczne.

Material i Metody

Zbadano 35 pacjentów z UC w wieku 18-55 lat oraz 39 z CD w wieku 21-50 lat hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii SU. Grupę kontrolną (CG) stanowiło 35 zdrowych ochotników w wieku od 21-50 lat. U wszystkich chorych rozpoznanie postawiono na podstawie videokolonoskopii oraz oceny histopatologicznej wycinków z jelita. Aktywność choroby u pacjentów z UC oceniano na podstawie systemu punktowego Mayo, u chorych z CD na podstawie wskaźnika CDAI. U wszystkich uczestników badania oznaczano poziom leukocytów i płytek krwi oraz stężenie TNF- α , IL-6 i IL-10 w surowicy krwi.

IL-6, IL-10, TNF- α oznaczano przy zastosowaniu techniki ELISA (enzym-linked immunosorbent assay), metodą kanapkową. W gotowych zestawach firmy DIACLONE Research, France mikro płytki reakcyjne opłaszczono są przeciwciałami monoklonalnymi (przeciwciała I rzędu skierowanymi przeciw badanym białkom. Do opłaszczonych przeciwciałami studzienek na mikro płycie pipetuje się odpowiednio standardy, kontrole i próbki badane. Dołączony w następnej kolejności koniugat (poliklonalne przeciwciała II rzędu sprzężone z enzymem: peroksydaza chrzanu) umożliwia utworzenie wielowarstwowego kompleksu „sandwich” – kanapka): unieruchomione na płycie przeciwciała I rzędu – badana cytokina – związane z enzymem przeciwcała II rzędu specyficzne dla badanej substancji. Następująca w kolejnym etapie preparatyki procedura płukania usuwa z fazy płynnej wszystkie zbędne i niezwiązane z kompleksem substancje. W fazie stałej (tzn. związanej z powierzchnią

may be helpful in differentiation of UC and CD.

płytki) pozostaje kompleks immunologiczny: przeciwciała-cytokina-przeciwciała-enzym. Dodanie roztworu chromogenu (substrat dla zastosowanego enzymu), którym jest tetrametylobenzodyna i nadtlenek wodoru, powoduje rozwinięcie barwy w fazie płynnej reakcji. Natężenie barwy odczytuje się przy długości fali 450 nm. Wzrost absorbancji badanej próbki jest wprost proporcjonalny do stężenia oznaczanej substancji w próbce.

Do pomiaru absorbancji produktu reakcji enzymatycznej użyto spektrofotometryczny mikro płytek Elix 800 BIO-TEK INSTRUMENTS, Inc.

Oznaczano także liczbę leukocytów (WBC) i płytek (PLT) krwi obwodowej.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej w wykorzystaniem programu R.

Wyniki Cytokiny

W grupie chorych na IBD stężenia w surowicy krwi TNF- α , IL-6 oraz IL-10 były istotnie wyższe w porównaniu z CG, natomiast stężenie IL-10 różniło się istotnie pomiędzy UC a CD.

U chorych z UC stężenie TNF- α korelowało z poziomem PLT, stężeniem IL-6 i IL-10, natomiast stężenie IL-6 z IL-10. W grupie z CD stężenie TNF- α korelowało z poziomem WBC, PLT i stężeniem IL-6. W CG stwierdzono korelację pomiędzy IL-6 a poziomem WBC i IL-10.

Dane demograficzne badanych grup, stężenia cytokin oraz innych parametrów stanu zapalnego przedstawiono w tabeli I.

Ocena ciężkości choroby

Wśród chorych z UC 18 (51%) miało ciężki rzut, 14 (40%) rzut średnio-ciężki, 3 (9%) rzut lekki (Ryc. 1).

U pacjentów z UC stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację między stopniem aktywności choroby, a wzrostem liczby płytek oraz stężeniami TNF- α , IL-6 i IL-10 (Tab. II).

W grupie UC stężenie TNF- α korelowało z poziomem PLT, IL-6 oraz IL-10, natomiast IL-6 korelowało z IL-10 (Tab. III).

U 7 (18%) z CD stwierdzono proces zapalny o dużej aktywności, u 27 (69%) proces zapalny o średniej, u 5 (13%) o małej (Ryc. 2).

W grupie z CD stężenie TNF- α korelowało z WBC, PLT, IL-6 (Tab. IV).

W CG stwierdzono korelację pomiędzy IL-6 a poziomem WBC i IL-10.

Omówienie

Wyniki naszych badań wskazują na przydatność oznaczania stężenia cytokin prozapalnych w surowicy krwi u chorych z IBD w ocenie aktywności choroby. Podobne obserwacje poczynili Takac i wsp., którzy potwierdzili, że stężenie IL-6 w surowicy jest

klinicznie istotnym parametrem dla UC i CD i silnie koreluje z aktywnością choroby zapalnej [13]. Wg Browna i wsp. stężenie IL-6 w surowicy może być dobrym markerem IBD u dzieci z podejrzeniem lub dotychczas nie rozpoznaną chorobą zapalną jelit, ponieważ wykazano nasiloną produkcję IL-6 w błaznce właściwej (lamina propria) błony śluzowej i w surowicy krwi u chorych z wczesną postacią IBD [7]. Stężenie IL-6 w surowicy okazało się bardzo czułym (czułość 82%) i swoistym (swoistość 89%) markerem zapalenia jelita i było znacząco bardziej skorelowane z ak-

tywnym UC niż u chorych z CD [7]. Wyniki te są zbliżone z wynikami naszych badań.

Wg Lochhead i wsp. wzrost stężenia IL-6 i białka C-reaktywnego (hsCRP) w surowicy przed rozpoznaniem może przepowiadać wystąpienia epizodów CD i UC, a subkliniczny poziom stanu zapalnego może być cechą wczesnego stadium choroby, która wyprzedza rozwój choroby objawowej [14]. Według Luis i wsp. stężenie IL-6 w surowicy krwi może być przydatne do oceny ryzyka nawrotu CD u pacjentów w remisji [8]. Nie potwierdzili tego Yamamoto i wsp., którzy w

1-roczej obserwacji 50 chorych z UC u 16 z nich stwierdzili zaostrzenie choroby, jednak wg autorów stężenia cytokin (IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α) w surowicy krwi nie korelowały z nawrotem choroby [15]. W prospektywnych badaniach García-Sánchez i wsp. u 136 osób (66 z CD i 69 z UC) testem ELISA w krwi żyłnej oznaczano stężenia cytokin: TNF- α , TNF- α –receptor (R1 i R2), IL-16, IL-1 β , IL-2, IL-2R, IL-6, IL-10 i IFN gamma (IFN- γ). Wszyscy pacjenci byli obserwowani przez okres jednego roku. Autorzy nie stwierdzili różnic stężeń badanych cytokin u chorych z UC i CD i w ich ocenie cytokiny ogólnoustrojowe mają niewielką wartość w prognozowaniu nawrotów IBD [16].

W badaniu Powell i wsp. wykazano, że produkcja IL-6 w śluzówce była bardzo zmienna i tylko u połowy pacjentów z IBD stwierdzono wyższe stężenia IL-6 niż u zdrowych osób bez IBD [17]. Inni badacze nie obserwowali różnic między CD i UC w produkcji takich cytokin jak IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 [6,18]. Ponieważ wyniki badań dotyczących znaczenia oznaczenia cytokin w surowicy nie są jednoznaczne, niektórzy autorzy uważają, że nie istnieją ważne powody, aby się do tych cytokin odnosić, zamiast wykonywać tańsze oznaczenia takich markerów jak CRP i OB [19]. Wyniki naszych badań wykazały, że stężenie IL-6 u chorych z UC było wyższe niż w CD i znacząco wyższe niż w CG, podobnie jak stężenia TNF- α . Również Avdagić i wsp stwierdzili znaczące różnice stężenia TNF- α w surowicy między zdrowymi ochotnikami i chorymi z IBD, były one wyższe u chorych z CD niż u chorych z UC, jednak różnice te nie były znamienne [20]. Ponieważ nie obserwowano żadnych różnic stężeń TNF- α związanych z aktyw-

Tabela I

Dane demograficzne badanych grup oraz stężenie cytokin oraz leukocytów i płytek krwi.

The demographic data of the study groups and the concentration of cytokines and leukocytes and platelets.

Parametr	UC	CD	CG	p-value UC/CG	p-value CD/CG	p-value UC/CD
Liczebność grupy	35	39	35	-	-	-
Średni wiek (lata)	33 (18-55)	33 (21-50)	33 (21-50)	-	-	-
Kobiety	17 (48,6%)	17 (43,6%)	16 (45,7%)	-	-	-
Palacze	11 (31,4%)	5 (12,8%)	18 (51,4%)	-	-	-
WBC [4-10 x10 ⁹ /ul]	9,049 (IQR=3,91)	7,911 (IQR=2,92)	6,106 (IQR=2,15)	8,071 ⁻⁶	0,0003867	0,09643
PLT [125-340x10 ³ /ul]	388 (IQR=115)	361,1 (IQR=171,5)	230,6 (IQR=50,5)	3,104 ⁻¹¹	3,185 ⁻⁸	0,2312
IL-6 [<6,25pg/ml]	19,6 (IQR=21)	10,8 (IQR=7,6)	3,2 (IQR=1,6)	9,623 ⁻⁵	5,139 ⁻¹⁰	0,1995
IL-10 [<5,16pg/ml]	14,4 (IQR=5,9)	10,4 (IQR=9,3)	3,3 (IQR=2,5)	4,269 ⁻¹⁰	1,745 ⁻⁷	0,001689
TNF- α [<4,71pg/ml]	14,3 (IQR=12,6)	12,6 (IQR=11,9)	3,1 (IQR=1,7)	7,395 ⁻¹⁰	8,782 ⁻¹¹	0,4325

UC - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, CD - choroba Leśniowskiego-Crohna, CG - grupa kontrolna, WBC – leukocyty, PLT - płytki krwi.

UC - ulcerative colitis, CD - Crohn's disease, CG - control group. WBC - white blood cells. PLT - platelets.

Tabela II

Korelacja rho-Spearmana pomiędzy badanymi parametrami i stopniem nasilenia choroby w UC p<0,05. rho- Spearman's correlation-between the studied parameters and disease severity in UC p <0.05

parametry	p-value	rho-Spearman
WBC	0,6	0,09
PLT	0,001*	0,53
TNF- α	0,0001*	0,6
IL-6	<<0,0001*	0,72
IL-10	0,0003	0,57

UC - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WBC – leukocyty, PLT - płytki krwi.

UC - ulcerative colitis, WBC - white blood cells. PLT - platelets.

Tabela III

Korelacja rho-Spearmana pomiędzy badanymi parametrami w UC. rho- Spearman's correlation-between the studied parameters in UC.

	WBC	PLT	TNF α	IL6	IL10
WBC	-	0,2	-0,1	0,27	0,2
PLT	0,2	-	0,34*	0,2	0,3
TNF- α	-0,1	0,34*	-	0,59*	0,35*
IL-6	0,3	0,2	0,59*	-	0,55*
IL10	0,2	0,3	0,35*	0,55*	-

UC - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WBC – leukocyty, PLT - płytki krwi.

UC - ulcerative colitis, WBC - white blood cells. PLT - platelets.

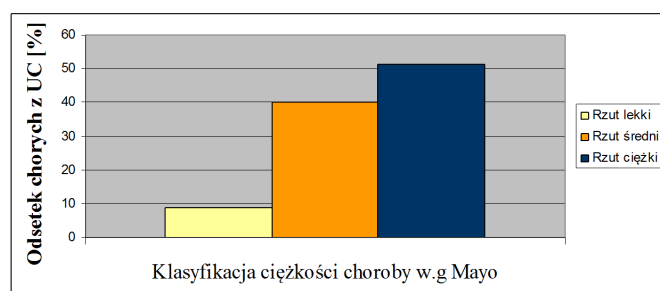
Tabela IV

Korelacja rho-Spearmana pomiędzy badanymi parametrami w CD. rho- Spearman's correlation between the studied parameters in CD.

	WBC	PLT	TNF- α	IL-6	IL-10
WBC	-	0,39*	0,36*	0,04	0,07
PLT	0,39*	-	0,53*	0,45*	0,36*
TNF- α	0,36*	0,53*	-	0,56*	0,22
IL-6	0,04	0,45*	0,56*	-	0,29
IL-10	0,07	0,36*	0,22	0,29	-

CD - choroba Leśniowskiego-Crohna, WBC – leukocyty, PLT - płytki krwi.

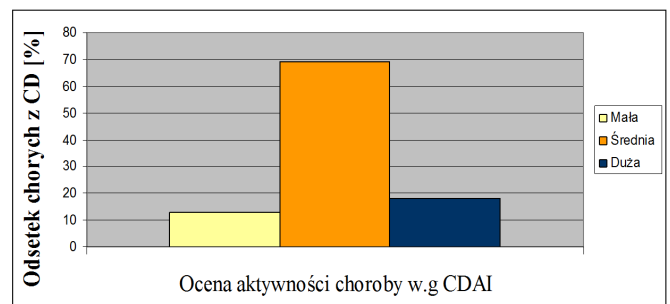
CD - Crohn's disease, WBC - white blood cells, PLT – platelets.



Rycina 1

Ocena aktywności choroby u pacjentów z UC.

Assessment of disease activity in UC patients.



Rycina 2

Ocena aktywności choroby u pacjentów z CD.

Assessment of disease activity in CD patients.

nością choroby autorzy uważają, że TNF- α w surowicy nie jest odpowiednim biomarkerem do oceny aktywności choroby u pacjentów z IBD [20]. W badaniu Komatsu i wsp. średnie stężenie TNF- α w surowicy u chorych z IBD było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, u chorych z CD wyższe niż z UC, a u chorych z UC w aktywnej fazie choroby znacząco wyższe niż w remisji [21]. W naszych badaniach stężenie TNF- α były wyższe u chorych z UC niż CD i znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej.

Dodatkowo stwierdziliśmy, że u chorych z UC stężenie TNF- α korelowało z poziomem PLT, i stężeniem IL-6, natomiast w grupie z CD stężenie TNF- α korelowało z poziomem WBC, PLT i stężeniem IL-6. W CG stwierdzono korelację pomiędzy IL-6 a poziomem WBC i IL-10.

W badaniach *in vitro* na izolowanych monocytach krwi obwodowej stymulowanych mitogenem (pokeweed miogen) u chorych z UC, CD i zdrowych ochotników wykazano, że IL-10 może hamować produkcję TNF- α i IL-6 zarówno w aktywnym IBD, jak również w kontroli [22].

Akagi i wsp. stwierdzili, że poziom mRNA dla IL-10 hamującej prozapalne cytokiny był niższy u chorych z CD gorzej odżywionych niż u pacjentów dobrze odżywionych, a nadekspresja TNF- α i IFN- γ u chorych z CD, z obniżonym uwalnianiem IL-10 wobec tych cytokin może prowadzić do rozwoju ciężkich postaci CD [23]. W naszych badaniach stwierdziliśmy istotne różnice w stężeniu przeciwwzpalnej IL-10 w grupie UC było ono istotnie statystycznie wyższe niż w grupie CD. Może to sugerować, że w CD, dochodzi do głębszego zaburzenia mechanizmów obronnych organizmu i słabszej odpowiedzi na proces zapalny, stąd choroba może zajmować całą grubość ściany jelita, a nie tylko błonę śluzową jak w UC oraz prowadzić do poważnych powikłań pozajelitowych.

Potwierdziliśmy przydatność oznaczania stężeń cytokin prozapalnych u chorych z IBD. Stężenia TNF- α , IL-6, IL-10 były znacząco wyższe u chorych z UC i CD niż w CG. Dodatkowo u chorych z UC stwierdzono dodatnią korelację między stężeniami oznaczanych cytokin a aktywnością choroby

Wnioski

TNF- α , IL-6 oraz IL-10 mogą być praktycznym markerem w nieinwazyjnej diagnostyce aktywności procesu zapalnego w IBD. U chorych z UC stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stopniem aktywności choroby, a stężeniem TNF- α , IL-6 i IL-10, co może dodatkowo wskazywać na ich przydatność w ocenie jego aktywności. Oznaczanie IL-10 w surowicy krwi może być pomocne w różnicowaniu UC i CD.

Piśmiennictwo:

1. Polńska B, Matowicka-Karna J, Kemon H: The cytokines in inflammatory bowel disease. *Postepy Hig Med Dosw.* 2009; 63: 389-394.
2. Kleiner G, Zanin V, Monasta L, Crovella S, Caruso L. et al: Pediatric patients with inflammatory bowel disease exhibit increased serum levels of proinflammatory cytokines and chemokines, but decreased circulating levels of macrophage inhibitory protein-1 β , interleukin-2 and interleukin-17. *Exp Ther Med.* 2015; 6: 2047-2052.
3. Hampe J, Shaw H, Saiz R, Leysens N, Lantermann A. et al: Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1647-1655.
4. Tremelling M, Waller S, Bredin F, Greenfield S, Parks M: Genetic variants in TNFA but not DLG5 are associated with inflammatory bowel disease in a large United Kingdom cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 178-184.
5. Pedersen J, Coskun M, Soendergaard C, Salem M, Nielsen OH: Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 1: 64-77.
6. Noguchi M, Hiwatashi N, Liu Z, Toyota T: Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1998; 2: 203-209.
7. Brown KA, Back SJ, Ruchelli ED, Marowitz J, Madscharenas M. et al: Lamina propria and circulating interleukin-6 in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2603-2608.
8. Luis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D. et al: A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 939-944.
9. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K. et al: A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterol.* 2004; 4: 989-996.
10. Das UN: Inflammatory bowel disease as a disorder of an imbalance between pro- and anti-inflammatory molecules and deficiency of resolution bioactive lipids. *Lipids Health Dis.* 2016; 13;15(1):11. doi: 10.1186/s12944-015-0165-4.
11. Bassett SA, Young W, Barnett MP, Cookson AL, McNabb WC, Roy NC: Changes in composition of caecal microbiota associated with increased colon inflammation in interleukin-10 gene-deficient mice inoculated with *Enterococcus* species. *Nutrients.* 2015; 3: 1798-816.
12. Bai AH, Wu WK, Xu L, Wong SH, Go MY. et al: Dysregulated lysine acetyltransferase 2B promotes inflammatory bowel disease pathogenesis through transcriptional repression of interleukin-10. *Crohn's Colitis.* 2016. 22. pii: jiw020. [Epub ahead of print]
13. Takac B, Mihaljević S, Stefanić M, Glavas-Obrovac L, Kibel A, Samardžija M: Importance of interleukin 6 in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Coll Antropol.* 2014; 2: 659-664.
14. Lochhead P, Khalili H, Ananthkrishnan AN, Richter JM, Chan AT: Association between circulating levels of C-reactive protein and interleukin-6 and risk of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016. pii: S1542-3565(16)00108-7. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.016.[Epub ahead of print]
15. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K: Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11: 589-596.
16. Garcia-Sánchez V, González R, Iglesias-Flores E, Gisbert JP, Angel-Rey JM. et al: Can systemic cytokines predict relapse of inflammatory bowel disease? *Hepatogastroenterology* 2010; 99-100: 524-530.
17. Powell N, Lo JW, Biancheri P, Vossenkämper A, Pantazi E. et al: Interleukin 6 increases production of cytokines by colonic innate lymphoid cells in mice and patients with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterol.* 2015; 2:456-467.
18. Radford-Smith G, Jewell DP: Cytokines and inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996; 10: 151-164.
19. Liverani E, Scafoli E, Digby RJ, Bellanova M, Belluzzi A: How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2016; 3:1017-1033.
20. Avdagić N, Babić N, Šeremet M, Delić-Šarac M, Drače Z. et al: Tumor necrosis factor-alpha serum level in assessment of disease activity in inflammatory bowel diseases. *Med Glas (Zenica)* 2013; 2: 211-216.
21. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, Furuya D, Yagihashi A. et al: Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin Chem.* 2001; 7:1297-1301.
22. Kucharzik T, Lügering N, Weigelt H, Adolf M, Domschke W, Stoll R: Immunoregulatory properties of IL-13 in patients with inflammatory bowel disease; comparison with IL-4 and IL-10. *Clin Exp Immunol.* 1996; 3: 483-490.
23. Akagi S, Hiyama E, Imamura Y, Takesue Y, Mat-suura Y, Yokoyama T: Interleukin-10 expression in intestine of Crohn disease. *Int J Mol Med.* 2000; 4: 389-395.