

**Ocena możliwości wykorzystania oznaczeń mediatorów stanu zapalnego w diagnostyce choroby Leśniowskiego i Crohna**

Assessment of the possibility of using measurements of inflammatory mediators in the diagnosis of Leśniowski-Crohn disease

## Streszczenie

### Wstęp

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC), jedna z nieswoistych chorób zapalnych jelit NChZJ), jest pełnościennym, zwykle ziarniniakowym, zapaleniem, które może objąć każdy odcinek przewodu pokarmowego. Głównym mechanizmem zapalenia jelit w ChLC jest brak równowagi pomiędzy limfocytami efektorowymi Th1 i Th17, działającymi poprzez wydzielanie IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i interleukin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-12, IL-17, IL-22 i innych mediatorów, a regulatorowymi komórkami T (Treg) wydzielającymi IL-10, IL-35 i TGF- $\beta$ . Chociaż rola wielu cytokin w patogenezie i przebiegu klinicznym ChLC jest szeroko badana i dobrze wyjaśniona, nie są one wykorzystywane do celów diagnostycznych. Opublikowano wiele prac na temat sieci cytokin i profili ich stężeń w surowicy w NChZJ, jednak dane dotyczące ich charakterystyki diagnostycznej są skąpe.

Celem pracy było porównanie stężeń w surowicy markerów / mediatorów stanu zapalnego: CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-19 i IL-23 oraz wyników ich mnożenia między pacjentami z ChLC, jej postacią aktywną i nieaktywną i grupą kontrolną oraz ocena ich charakterystyki diagnostycznej w rozpoznawaniu / wykluczaniu ChLC i jej aktywnej fazy.

### Metodyka

Grupa badana składała się z 49 pacjentów z ChLC przypisanych do podgrup z chorobą aktywną (33 pacjentów) i nieaktywną (16 pacjentów) na podstawie CDAI oraz 31 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Stężenie CRP w surowicy oznaczano metodą immunonefelometryczną, a cytokin – metodą ELISA. Poziomy markerów/ mediatorów i wyniki ich mnożenia: [IL-6]×[CRP], [IL-17A]×[CRP], [IL-23]×[CRP], [IL-6]×[IL-17A], [IL-6]×[IL-23], [IL-17A]×[IL-23], [IL-6]×[IL-10], [IL-6]×[IL-19], [IL-6]×[IFN- $\gamma$ ], [CRP]×[IL-10], [CRP]×[IL-19], [CRP]×[IFN- $\gamma$ ], [IL-10]×[IL-19], [IL-10]×[IFN- $\gamma$ ] i [IL-19]×[IFN- $\gamma$ ] porównano między badanymi grupami. Oceniono ich charakterystykę diagnostyczną w rozpoznawaniu / wykluczaniu ChLC i jej aktywnej postaci, w tym czułość, swoistość, wartości predykcyjne wyników, ilorazy prawdopodobieństw i pole pod krzywą ROC (AUC).

### Wyniki

Stężenia CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-19 i IL-23 w surowicy oraz ich iloczyny były statystycznie większe u pacjentów z ChLC niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001-0,007$ ). Poziomy CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 i IL-19 oraz wyniki ich mnożenia były statystycznie większe u pacjentów z aktywną niż nieaktywną chorobą oraz w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001-0,026$ ). Stężenia IFN- $\gamma$  i IL-12 w surowicy korelowały z wartościami CDAI.

W rozpoznawaniu / wykluczaniu ChLC najlepiej wypadła IL-23 z czułością diagnostyczną 0,96, swoistością 0,97, PPV 0,98, NPV 0,94, LR+ 29,9, LR- 0,004 i AUC 0,994. Podobne cechy diagnostyczne miały iloczyny stężeń IL-23 i CRP, IL-6 i IL-17A. Iloczyny [CRP]×[IL-19] i [IL-6]×[IFN- $\gamma$ ] miały swoistość 0,96, PPV 0,97 i LR+ odpowiednio 15,0 i 15,5. Stężenie IL-

19 w surowicy i iloczyny [IL-6]×[IL-12] i IFN- $\gamma$ ×[IL-12] miały w wykluczaniu ChLC czułość 0,9-0,96, NPV 0,75-0,86 i LR- 0,09-0,18. AUC dla tych markerów wynosiło 0,776-0,807.

W rozpoznawaniu aktywnej ChLC stężenie CRP w surowicy miało swoistość i PPV 1,0 oraz AUC 0,84, natomiast iloczyny [CRP]×[IL-10] i [CRP]×[IL-19] – swoistość 0,98, PPV 0,96, LR+ odpowiednio 33,4 i 30,5 oraz AUC odpowiednio 0,896 i 0,895. Stężenie IFN- $\gamma$  w surowicy i iloczyny [CRP]×[IFN- $\gamma$ ], [CRP]×[IL-12] i [IFN- $\gamma$ ]×[IL-19] miały w wykluczaniu aktywnej ChLC czułość 0,77-0,94, NPV 0,86-0,93, LR- 0,11-0,24 i AUC 0,781–0,904.

IL-6, IL-10, IL-12 i IL-17A, jako pojedyncze markery, okazały się nieprzydatne w rozpoznawaniu / wykluczaniu ChLC lub jej aktywnej postaci, chociaż wymienione zawierające je markery złożone (iloczyny) miały obiecującą charakterystykę diagnostyczną.

### **Wnioski**

Stężenia CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-19 i IL-23 w surowicy były znamienne większe u pacjentów z ChLC niż w grupie kontrolnej, a stężenia CRP, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12 i IL-19 – znamienne większe u pacjentów z aktywną niż nieaktywną postacią choroby oraz w grupie kontrolnej.

Stężenia IL-23, CRP, IFN- $\gamma$  i IL-19 w surowicy oraz niektóre iloczyny stężeń wykazały obiecującą charakterystykę diagnostyczną w rozpoznawaniu /wykluczaniu ChLC i jej aktywnej postaci, co wymaga dalszych badań. W przypadku potwierdzenia ich korzystnych cech diagnostycznych konieczna będzie standaryzacja i automatyzacja oznaczeń IFN- $\gamma$ , IL-19 i IL-23 przed ich wdrożeniem do praktyki klinicznej.