

Viorika M. Akimova,
DPh, assistant professor;
Lvov national medical university, Ukraine

The Interleukin 8 and Interleukin 17 Serum Level Investigation in Acute Destructive Appendicitis [Viorika M. Akimova]

Key words: inflammation, gangrenous appendicitis, phlegmonous appendicitis, interleukin 8, interleukin 17.

Annotation: The article contains the results of the research in Medicine. The serum concentration of pro-inflammatory IL-8 and IL-17 cytokines in patients with phlegmonous and gangrenous appendicitis were studied. It has been established that a more pronounced increase in the level of IL-8 (24 fold). The IL-17 concentration increased 2 times as compared with controls. It has not been identified changes depending on the concentration of IL-17 and IL-8 on the complexity of the destructive inflammatory process.

Вступление. Важной проблемой хирургии является диагностика острых заболеваний органов брюшной полости, среди которых острый аппендицит занимает ведущее место[1][2]. Острый деструктивный аппендицит (флегмонозный и гангренозный) является одной из важных причин возникновения абдоминального сепсиса. При этих формах аппендицита происходят неполноценные репаративные, некротические и экссудативные процессы, как правило, на фоне вторичного иммунодефицита, что приводит к прогрессированию деструктивного процесса [3]. В патогенезе острого аппендицита непосредственное участие принимает иммунная система [1, 2].

Главными медиаторами функционирования иммунитета являются цитокины, которые владеют плеотропными свойствами. Уровни цитокинов в сыворотке крови отображают функциональное состояние иммунной системы и могут быть маркерами дисрегуляции. [4, 5, 6]. Именно цитокины являются дирижерами реакций, направленных на предупреждение тканевой деструкции, изоляции и элиминации патогена, активации процессов репарации и восстановления гомеостаза.

Инициация воспаления и его развитие контролируется провоспалительными цитокинами среди которых интерлейкин 8 и интерлейкин 17 (IL-8, IL-17) [3]. IL-8 - один из основных провоспалительных хемокинов, синтезируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. IL-8 является селективным хемокином для нейтрофилов и его главная роль – регуляция поступления нейтрофилов в зону воспаления [7]. Основной иммунобиологической функцией IL-17 является активация нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления и в усилении активности большинства провоспалительных цитокинов, в частности IL-8 [8]. Поскольку неспецифический иммунитет берет непосредственное участие в процессах патогенеза деструктивных форм острого воспаления и в процессах саногенеза, то изучение цитокиновых

механизмов регуляции его функционального состояния является актуальной медико-биологической проблемой.

Цель исследования – установить закономерность изменений уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-17) в сыворотке крови при деструктивных формах острого аппендицита.

Материалы и методы. В обследовании взяли участие 30 практически здоровых добровольцев и 60 больных, поступивших с явлениями «острого живота» в больницу скорой помощи. Кровь на обследование брали при поступлении пациентов до оперативного вмешательства. Среди обследованных 40 больных с гистологически подтвержденным диагнозом «острый флегмонозный аппендицит» и 20 больных с острым гангренозным аппендицитом. Определение IL-8 проводилось с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови человека фирмы Diaclone (Франция), IL-17 - с помощью реактивов фирмы «Вектор БЕСТ» Россия. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением методов параметрической (вариационной) статистики с соблюдением условий по оценке типа распределения. Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента. Для статистической обработки материала использовали компьютерный пакет программ STATISTICA 2006.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Концентрация IL-8 и IL-17 в сыворотке крови при деструктивных формах острого аппендицита, $M \pm m$

Группы обследованных	Исследуемые интерлейкины	
	IL-8, пг/мл	IL-17, пг/мл
Практически здоровые люди, n=30	2,0±0,2	1,2±0,15
Флегмонозный аппендицит, n=40	58,55±4,8**	2,72±0,32*
Гангренозный аппендицит, n=20	49,78 ± 1,3**	2,54±0,09*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

** - достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$);

В результате проведенных исследований установлено, что концентрация IL-8 была достоверно выше в обеих группах по сравнению с показателем в группе здоровых людей. Так, при остром флегмонозном аппендиците уровень IL-8 в сыворотке крови был достоверно ($p < 0,001$) выше в 29 раз, а при остром гангренозном аппендиците - в 24,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Не установлено статистически значимого различия в концентрации IL-8 между группами острого аппендицита. Известно, что IL-8 усиливает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления. Значительное повышение концентрации IL-8 в сыворотке крови при деструктивных формах острого аппендицита указывает на активацию неспецифического иммунитета. Известно также, что нейтрофилы являются

первой линией защиты при бактериальных инфекциях и потому они берут активное участие в процессах саногенеза при гангренозной и флегмонозной форме воспаления.

Концентрация IL-17 в группе с острым флегмонозным аппендицитом была достоверно в 2,2 раза выше по сравнению с контролем, а в группе с гангренозным процессом – в 2,16 раза выше ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий в концентрации IL-17 в сыворотке крови в группах с разными деструктивными формами аппендицита. Также установлена средней силы прямая корреляционная связь между концентрацией IL-17 и IL-8 ($r = 0,39$).

Известно, что IL-17 продуцируется Т-хелперами и так же, как большинство цитокинов, проявляет плейотропную биологическую активность. Этот цитокин осуществляет связь между иммунной и гемопозитической системами: стимулирует продукцию фибробластами IL-6, IL-8 и ряда других факторов и потенцирует действие этих же цитокинов. В силу этого свойства IL-17 играет ключевую роль при инфекционных заболеваниях, особенно бактериальной природы [8].

Поскольку при остром аппендиците одним из лабораторных критериев является нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево [2], то мы предположили, что будут изменения и в уровнях регулирующих миграцию и функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов цитокинов, таких как IL-8 и IL-17. Такие изменения выявлены: повышение их концентрации в сыворотке крови, причем IL-8 в большей степени, чем IL-17. Согласно теории о системном воспалении, защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется в случае, когда эти медиаторы работают локально в очаге воспаления, а их высокий системный уровень может показывать на генерализацию воспаления и переход локального процесса в системный [4]. Клиническими и экспериментальными исследованиями также показано, что при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости гиперпродукция цитокинов наблюдается на местном уровне [6]. Известно, что IL-17 является важным иммунным медиатором, в особенности при нейтрофил-зависимых процессах при бактериальных инфекциях. Предполагается, что секретируя IL-17, который стимулирует выработку активированными клетками хемокинов (например, IL-8), Т-клетки памяти, таким образом, могут усиливать и делать более эффективным процесс рекрутмента нейтрофилов в очаг воспаления [9]. С другой стороны, чрезмерная продукция IL-17 приводит к развитию деструктивных форм воспаления, усугубляя его течение. Экспериментально в работах Chung D.R. на мышах было показано, что развитие абсцессов после оперативных вмешательств, ассоциировалось с аккумуляцией Т-хелперов 17 типа (продуцентов IL-17) в брюшной полости [9, 10].

Таким образом, у пациентов с острыми деструктивными формами аппендицита повышение сывороточного уровня IL-17 в 2 раза свидетельствует о неосложненном течении воспаления. С целью изучения влияния IL-17 на развитие деструктивного аппендицита перспективными будут исследования у пациентов с осложненными формами.

Выводы.

1. Установлено, что при деструктивных формах острого аппендицита наблюдается значительное повышение концентрации IL-8 в сыворотке крови.

2. Концентрация IL-17 в сыворотке крови при деструктивных формах аппендицита повышена в 2 раза по сравнению с показателем у здоровых людей, что по нашему мнению может свидетельствовать о неосложненном течении аппендицита.

3. Не установлено зависимости изменения концентрации IL-17 и IL-8 от степени сложности деструктивного воспалительного процесса.

References:

1. Demyanov A.V. *The diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice* / A.V. Dem'yanov, A.Y. Kotov, A.S. Simbirtsev // *Cytokines and Inflammation*. - 2003. - Volume 2, № 3. - p. 20-35.
2. Tomashuk I.P. *Acute appendicitis* / I.P. Tomashuk, I.I. Tomashuk. - Kiev: Health. - 1998. - 96 p.
3. Sarap P.V. *Clinical aspects of pathogenic influences determining the immune status of patients with urgent surgical pathology* / P.V. Sarap, Y.S. Vinnik, A.A. Ostanin // *Bulletin of Siberian Medicine*. - 2011. - № 1. - pp. 162-168.
4. Gusev E.J. *Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the model general pathological process. Part 1. General characteristics of the process* / E.J. Gusev, V.A. Chereshev // *Pathological physiology and an experimental therapy*. - 2012. - № 4. - pp. 3-12.
5. Simbirtsev AS *Cytokines: classification and biological functions* / A.S. Simbirtsev // *Cytokines and Inflammation*. - 2004. - V.3. - № 2. - pp. 16-21
6. *Claiming cytokine mechanisms of systemic immunosuppression in patients with purulent hirurgcheskoy pathology* / A.A. Ostanin, O. Leplina, M.A. Tikhonov [etc.] // *Cytokines and Inflammation*. - 2002. - № 1. - pp. 10-15.
7. Demyanov A.V. *The diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice* / A.V. Demyanov, A.Y. Kotov, A.S. Simbirtsev // *Cytokines and Inflammation*. - 2003. - Volume 2, № 3. - pp. 20-35 .
8. Witowski J. *Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses* / J. Witowski, K. Ksia, A. Jörres // *CMLS, Cell. Mol. Life Sci*. - 2004. - Vol.61. - P. 567 - 579.
9. *CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependet mechanism* / D.R Cnung, D.L. Kasper, R.J. Panzo [et al.] // *J. Immunol*. - 2003. - Vol.170. - P. 1958-1963.
10. *CD4+ T cells regulate surgical and postinfections adhesion formation* / D.R Cnung, T. Chstnis, R.J. Panzo [et al.] // *J. Ekp. Med*. - 2002. - Vol.195. - P. 1471-1478.