

DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.92.
УДК 616.34-616.345

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА Д-ДИМЕРУ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШКІВНИКА

А.П. Луцик¹, Д. В. Шорікова²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-5607-0783, e-mail: alutsyk@gmail.com;

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна,
ORCID ID: 0000-0001-5470-9021, e-mail: shorikova.dina@gmail.com

Резюме. В статті розглядається діагностичне значення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та Д-димеру при запальних захворюваннях кишківника у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК) та хворобою Крона (ХК).

Матеріали та методи. В роботу включено 34 пацієнти з НВК та 18 осіб з ХК із безперервно рецидивуючим перебігом, 15 пацієнтів з НВК та 15 пацієнтів з ХК в стадії ремісії. Контрольна група включала 30 здорових осіб. Проведено клінічне, ендоскопічне дослідження, імуноферментний аналіз ІЛ-6 та Д-димеру.

Результати. Встановлено, що пацієнти з активним перебігом НВК та ХК мали вірогідно вищий рівень тромботично-запальних маркерів (Д-димер та ІЛ-6) порівняно з неактивним перебігом та контролем ($p < 0,05$). Вміст Д-димеру при НВК становив 690 ± 315 пг/л. Підтверджено зростання маркера в 2,55 рази порівняно з контролем та в 1,43 рази порівняно з неактивним перебігом. Рівень ІЛ-6 при активному перебігу НВК становив $3,36 \pm 1,78$ пг/мл, збільшуючись в 2,07 рази проти контролю та 1,72 рази порівняно з ремісією.

При активному перебігу ХК рівень Д-димеру досягав 720 ± 267 пг/мл, зростаючи в 2,67 рази щодо контролю та в 1,60 рази щодо пацієнтів у стадії ремісії. Вміст ІЛ-6 при активному перебігу ХК досягав $4,07 \pm 2,17$ пг/мл, зростаючи в 2,85 рази щодо здорових осіб та 2,83 рази відносно ремісії.

Найбільш чутливою величиною для діагностики активного процесу при ЗЗК може бути вміст Д-димеру більше 650 пг/л. Розрахований показник AUC для ROC-аналізу чутливості ІЛ-6 складав $73,7\% \pm 6,14\%$ ($p < 0,001$). Значення вмісту ІЛ-6 більше 2,80 пг/мл є діагностично значимим для прогнозування активного процесу при ЗЗК.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, інтерлейкін-6, Д-димер.

Вступ. На цей час у структурі хвороб травної системи НВК та ХК продовжують займати одне з важливих місць [6]. В останні роки поширеність ЗЗК зростає не тільки в Європі, але й в усьому світі [4]. Особливістю перебігу ЗЗК є наявність важких ускладнених форм захворювання з високою летальністю, що обумовлено пізньою діагностикою патологічного процесу [4].

В останні роки низка досліджень при ЗЗК була спрямована на розвиток неінвазивних лабораторних методів діагностики, що мають високу специфічність і можуть використовуватися як для діагностики, так і для динамічного спостереження за цією категорією хворих. Для оцінки активності запалення при НВК широко використовують визначення гострофазових показників, зокрема ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), білкових фракцій [5]. Відзначають дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів з переважним зниженням функції Т-супресорів, зміни хелперно-супресорного співвідношення [5]. Окрім того, важливу роль в регуляції запальної реакції та імунної відповіді відіграють цитокіни. ІЛ-6 є одним з найбільш активних прозапальних цитокінів та відіграє ключову роль в процесі запалення при НВК та ХК [8]. В інших дослідженнях показано, що запалення кишкової стінки супроводжується васкулітом та вважається потенційним патогенетичним механізмом ЗЗК з розвитком внутрішньосудинного тромбоутворення [2].

Обґрунтування дослідження. Водночас лабораторна діагностика ЗЗК, на наш погляд, потребує розширення і модернізації. У зв'язку з відсутністю чітких

критеріїв щодо вмісту тромботично-запальних біомаркерів ознак, на думку науковців [1, 2, 5], однією із основних задач діагностики ЗЗК є визначення діагностично значимих рівнів Д-димеру та ІЛ-6. Проте, їх інформативність може бути значущою тільки за умови оцінки показників чутливості та специфічності, розрахунку прогностичної цінності моделі при спостереженні в окремих групах.

З огляду на це, було запропоноване наше дослідження, що враховувало рівень інших лабораторних показників.

Мета дослідження: оцінити діагностичне значення ІЛ-6 та Д-димеру при ЗЗК у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона.

Матеріали і методи. Дослідження проводилось на базі трьох лікувальних закладів: Київської міської клінічної лікарні №18 (м. Київ), Дорожньої лікарні №1 (м. Київ), Обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). В роботу включено 52 пацієнти із безперервно рецидивуючим перебігом ЗЗК (34 – з НВК, 18 – з ХК). Окрім того, проаналізовані лабораторні дані 15 пацієнтів з НВК та 15 пацієнтів з ХК в стадії ремісії. Контрольна група включала 30 здорових добровольців. Активність ХК оцінювали за допомогою індексу активності хвороби Крона Беста (CDAI Chron's disease activity index). Локалізацію ХК було встановлено відповідно до Монреальської класифікації. Клінічну активність захворювання у хворих на НВК визначали з використанням класифікації по Truelove-Witts. Значення індексу складалося із суми балів

за кожен показник, що дозволяло визначити активність запального процесу.

Для імуноферментного аналізу вмісту ІЛ-6 використовували набори ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, США), вміст Д-димеру аналізували з використанням наборів реактивів ІФА-БЕСТ (Україна).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). При $p < 0,05$ розбіжності між отриманими даними вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження. Згідно з отриманими даними, легкий ступінь важкості виявлено у 7 хворих на НВК (20,6%) та 4 на ХК (22,3%), середній ступінь важкості – у 17 (50,0%) та 8 (44,4%) пацієнтів, перебіг важкого ступеню – у 10 (29,4%) та 6 (33,3%) хворих. Згідно з Монреальською класифікацією, ураження верхнього

відділу шлунково-кишкового тракту (L4) виявлено у 4 пацієнтів з ХК (22,2%), термінальний ілеїт (L1) мав місце у 10 хворих (55,6%), у 4 пацієнтів було визначено наявність ілеоколіту (L3) – 22,2%.

Встановлено, що пацієнти з активним перебігом НВК та ХК мали вірогідно вищий рівень тромботично-запальних маркерів (Д-димеру та ІЛ-6) порівняно з неактивним перебігом та контролем. Зокрема, вміст Д-димеру при НВК був в 2,55 рази вищим порівняно з контролем та в 1,43 рази вищим порівняно з неактивним перебігом. Рівень ІЛ-6 збільшувався в 2,07 (проти контролю) та 1,72 рази (порівняно з ремісією), таблиця 1.

При ХК рівень Д-димеру зростав в 2,67 рази щодо контролю та в 1,60 рази щодо ремісії, ІЛ-1 – в 2,35 та 1,63 рази, ІЛ-6 – в 2,85 та 2,83 рази відповідно, таблиця 2.

Таблиця 1

Вміст інтерлейкіну-6 та Д-димеру у пацієнтів з НВК

Параметри	НВК, неактивний <i>n</i> =15	НВК, активний <i>n</i> =34	Контроль <i>n</i> =30	Р
Д-димер, пг/л	480±290 ¹	690±315 ^{1,2}	270±110	$p < 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	1,47±0,68	3,36±1,78 ^{1,2}	1,43±0,74	$p < 0,05$

Примітка: – вірогідність різниці відносно групи контролю; – вірогідність різниці відносно групи ремісії.

Таблиця 2

Вміст інтерлейкіну-6 та Д-димеру у пацієнтів з ХК

Параметри	ХК, неактивний <i>n</i> =15	ХК, активний <i>n</i> =18	Контроль <i>n</i> =30	р
Д-димер, пг/л	450±195 ¹	720±267 ^{1,2}	270±110	$p < 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	1,44±0,68	4,07±2,17 ^{1,2}	1,43±0,74	$p < 0,05$

Примітка: – вірогідність різниці відносно групи контролю; – вірогідність різниці відносно групи ремісії.

Для вирішення другого завдання – оцінки порогових концентрацій Д-димеру для діагностики активності процесу – ми використовували процедуру побудови ROC-кривих – графіку залежності чутливості від значення (1-специфічності). За стандарт порівняння використали результати, які отримані після верифікації активного перебігу хвороби. При підрахунку AUC нами отримано результат 77,3%±6,18% (65,2%-89,5%) ($p < 0,001$), рисунок

1. Після розрахунку точок розподілу чутливості та специфічності, на різних рівнях результатів вимірювання, найбільш чутливою величиною визначено вміст Д-димеру у кількості більше 650 пг/л.

Аналогічним чином проведено аналіз предикторної здатності ІЛ-6 для прогнозування активного процесу при ЗЗК. В якості точки відсікання визначалась концентрація при активному перебігу процесу, рисунок 2.

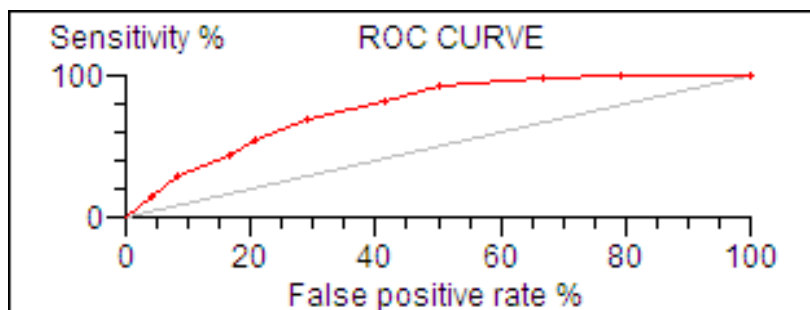


Рис. 1. ROC-крива для оцінки можливості визначення Д-димеру для діагностики активного перебігу ЗЗК.

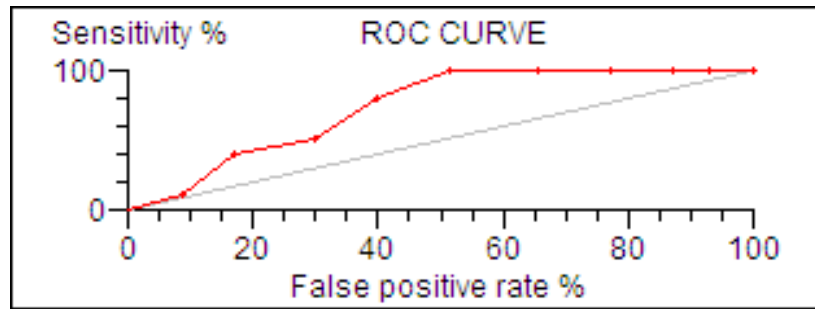


Рис. 2. ROC-крива для оцінки можливості визначення ІЛ-6 для діагностики активного перебігу ЗЗК.

Розрахований показник AUC для даного типу дослідження складає $73,7\% \pm 6,14\%$ ($61,7 - 85,7$) ($p < 0,001$ при порівнянні з показником 50%). Результати, отримані при визначенні точки відсікання, свідчать про значення величин вмісту ІЛ-6 більше 2,80 пг/мл для прогнозування активного процесу.

Обговорення результатів. Добре відомо, що Д-димер є маркером внутрішньосудинного тромбоутворення. В дослідженнях попередніх років Д-димер був презентований як високочутливий маркер при діагностиці тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії. Більш пізні роботи презентували високий вміст Д-димеру у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, системним червоним вовчаком, більшістю новоутворень [2] та гострим панкреатитом [1]. Результати, опубліковані Weber та співав., показали, що рівень Д-димеру підвищується у хворих з НВК [7]. В нашій роботі також доведено значно вищий рівень Д-димеру у пацієнтів з НВК та ХК, як в активному та і в неактивному перебігу, порівняно з контролем. Це підтверджує наявність внутрішньосудинного тромбоутворення у пацієнтів із ЗЗК.

Окрім того, в кількох повідомленнях показано, що Д-димер може використовуватись як маркер запалення. Тобто, підвищений рівень біомаркера може свідчити про гострофазову реакцію та може відображати наявність активного запального процесу [9]. Наші результати показали, що рівень Д-димеру був значно вищим у пацієнтів з активним перебігом НВК та ХК, ніж у тих, які мали неактивний перебіг. Окрім того, значення прозапального цитокіну ІЛ-6 стає все більш зрозумілим [3]. Під час виникнення та розвитку запалення відбувається продукція ІЛ-6 з наступною активацією Т- та В-лімфоцитів та підвищенням імунної відповіді. В роботі Ping Wu et al. вивчено роль ІЛ як маркерів ремісії при імуносупресивному лікуванні НВК та ХК [8]. Порівняно з рівнем ІЛ-6 в активній фазі, у пацієнтів в стадії ремісії вміст біомаркера вірогідно знижується, проте залишаючись вищим, ніж в групі практично здорових осіб.

Наше дослідження забезпечує певну теоретичну основу для більш ефективної діагностики та лікування ЗЗК.

Висновки:

1. Встановлено, що пацієнти з активним перебігом НВК та ХК мали вірогідно вищий рівень тромботично-запальних маркерів (Д-димер, ІЛ-4 та ІЛ-6) порівняно з неактивним перебігом та контролем ($p < 0,05$).
2. Вміст Д-димеру при НВК зростав в 2,55 рази порівняно з контролем та в 1,43 рази, порівняно з неактивним

перебігом. Рівень ІЛ-6 при активному НВК збільшувався в 2,07 рази проти контролю та 1,72 рази порівняно з ремісією.

3. При активному перебігу ХК рівень Д-димеру зростав в 2,67 рази щодо контролю та в 1,60 рази щодо ремісії. Вміст ІЛ-6 зростав в 2,85 рази у здорових осіб та в 2,83 рази у пацієнтів з ремісією захворювання.

4. Найбільш чутливою величиною в якості «точки відсікання» для діагностики активного процесу при ЗЗК є вміст Д-димеру більше 650 пг/л.

5. Значення вмісту ІЛ-6 більше 2,80 пг/мл є діагностично значимим для прогнозування активного процесу при ЗЗК.

References:

1. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, Dewhurst M, Greenberg C. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18:600-608.
2. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Rumley A, Lowe GD. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2001; 103:2323-2327.
3. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J. Gastroenterol.* 2010; 45:571-583.
4. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):74.
5. Krzystek-Korpacka M, Kempinski R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(6):367.
6. Rodriguez-Lago I, Zabana Y, Acosta MB. Diagnosis and natural history of preclinical and early inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* 2020; 33(5):443-452.
7. Weber P, Husemann S, Vielhaber H, Zimmer KP, Nowak-Gottl U. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28:418-422.
8. Wu P, Guo Y, Jia F, Wang X. The Effects of Amillarisin A on Serum IL-1b and IL-4 and in Treating Ulcerative Colitis. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 72:103-106.
9. Xu G, Tian RL, Liu GP, Zhong XZ, Tang SL, Sun YP. Clinical significance of plasma D-dimer and von Willebrand factor levels in patients with ulcer colitis. *World J. Gastroenterol.* 2002; 8(3):575-576.

УДК 616.34-616.345

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И Д-ДИМЕРА ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
КИШЕЧНИКА**А.П. Луцик¹, Д.В. Шорикова²

¹Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-5607-0783,
e-mail: alutsyk@gmail.com;

²Буковинский государственный медицинский
университет, г. Черновцы, Украина,
ORCID ID: 0000-0001-5470-9021,
e-mail: shorikova.dina@gmail.com

Резюме. В статье изучено диагностическое значение интерлейкина-6 (ИЛ-6) и Д-димера при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) – неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК).

Материалы и методы. В работу включено 34 пациента с НЯК и 18 человек с БК с непрерывно рецидивирующим течением, 15 пациентов с НЯК и 15 пациентов с БК в стадии ремиссии. Контрольная группа включала 30 здоровых лиц. Проведено клиническое, эндоскопическое исследования, иммуноферментный анализ ИЛ-6 и Д-димера.

Результаты. Установлено, что у пациентов с активным течением НЯК и БК наблюдался достоверно более высокий уровень тромботических и провоспалительных маркеров (Д-димера, ИЛ-6) по сравнению с ремиссией и группой контроля ($p < 0,05$). Подтверждено увеличение концентрации Д-димера при НЯК в 2,55 раза в сравнении с контролем, и в 1,43 раза в сравнении с ремиссией. Уровень ИЛ-6 при активном течении НЯК превышал уровень контроля в 2,07 раза, ремиссию – в 1,72 раза.

При активном течении БК уровень Д-димера достигал 720 ± 267 пг/мл, возрастая в 2,67 раза против контроля и в 1,60 раза по сравнению с пациентами в период ремиссии. Содержание ИЛ-6 при активном течении БК достигало $4,07 \pm 2,17$ пг/мл, увеличиваясь в 2,85 раза относительно здоровых лиц и в 2,83 раза относительно пациентов с ремиссией.

Применив ROC-анализ, определили наиболее чувствительную величину для «точки отсечения» при диагностике активного процесса ВЗК для концентрации Д-димера в количестве более 650 пг/л. Рассчитанный показатель AUC в ROC-анализе чувствительности ИЛ-6 составлял $73,7\% \pm 6,14\%$ ($61,7-85,7$, $p < 0,001$), что указывает на достаточную прогностическую ценность модели. Значения величин содержания ИЛ-6 более 2,80 пг/мл является диагностически значимым для прогнозирования активного процесса при ВЗК.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, интерлейкин-6, Д-димер.

UDC 616.34-616.345

**DIAGNOSTIC VALUE OF INTERLEUKIN-6 AND
D-DIMER IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**A.P. Lutsyk¹, D.V. Shorikova²

¹National Medical University named after
O.O. Bogomolets,
ORCID ID: 0000-0002-5607-0783,
e-mail: alutsyk@gmail.com;

²Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0001-5470-9021,
e-mail: shorikova.dina@gmail.com

Abstract. The article deals with the diagnostic value of changes in the content of interleukin-6 and D-dimer in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) - Ulcerative Colitis (UC) and Crohn Disease (CD).

Materials and methods: We have studied 34 patients with UC and 18 people with CD with continuously recurrent course. There are also analysed data of 15 patients with UC and 15 patients with CD in period of the remission. The control group included 30 healthy volunteers. Clinical, endoscopic examination, an immunoassay determination of the content of interleukin-6 (IL-6) and D-dimer, was carried out. CD activity was assessed using the Chron's disease activity index. The localization of CD was established according to the Montreal classification. The clinical activity of the disease in patients with UC was determined using the classification according to Truelove-Witts. The value of the index consisted of the sum of points for each indicator, which allowed determining the activity of the inflammatory process.

Statistical processing was performed using STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., USA), at $p < 0,05$, the discrepancies between the obtained data were considered statistically significant.

Results. According to the obtained data, mild activity was found in 7 patients with UC (20.6%) and 4 - with CD (22.3%), moderate severity - in 17 (50.0%) and 8 (44.4%) patients, severe - in 10 (29.4%) and 6 (33.3%) patients. In the remission stage, 15 patients with UC and 15 patients with CD were examined. According to the Montreal classification, lesions of the upper gastrointestinal tract (L4) were observed in 4 patients with CD (22.2%), terminal ileitis (L1) occurred in 10 patients (55.6%), 4 patients were diagnosed with ileocolitis (L3) - 22.2%.

It has been established that patients with an active course of UC and CD had a higher level of proinflammatory markers and thrombosis markers (D-dimer and IL-6) compared with inactive course and control group ($p < 0.05$). The D-dimer content in UC was 690 ± 315 pg/l. It is confirmed the increase of the content of this marker in 2.55 times compared to control group and in 1.43 times than inactive course of the disease respectively. The level of IL-6 at active in course of UC was 3.36 ± 1.78 pg/ml, increasing in 2.07 times against control and in 1.72 times compared with group of remission.

In the active course of CD, the level of D-dimer reached 720 ± 267 pg/ml, increasing in 2.67 times in relation to control and in 1.60 times with respect to patients under remission. The content of IL-6 in the active course of CD reached 4.07 ± 2.17 pg/ml, increasing in 2.85 times in comparison to

healthy individuals and in 2.83 times relatively patients with remission.

While using the ROC-analysis, the most sensitive value as a “cut point” for the diagnosis of the active process in the course of IBD can be considered the content of the D-dimer in an amount of more than 650 pg/l. The calculated AUC in ROC-analysis for the IL-6 content was 73.7%±6.14%

(61.7 - 85.7, $p < 0.001$), indicating the prognostic value of the model. The values of the IL-6 content of more than 2.80 pg/ml are diagnostically significant to predict the active process in IBD.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn disease, interleukin-6, D-dimer.

Стаття надійшла в редакцію 13.04. 2021 р.