

ВМІСТ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН α І ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ β 1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ ТА АБДОМІНАЛЬНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Вступ. Актуальною проблемою медицини є диференційна діагностика гострого апендициту з абдомінальним туберкульозом. У патогенезі вказаних захворювань бере участь імунна система, а регуляторами запалення є цитокіни.

Мета дослідження – встановити рівень цитокінів із про- та протизапальним потенціалом фактора некрозу пухлин α (TNF α) і трансформуючого фактора росту β 1 (TGF β 1) та їх співвідношення у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз для покращення діагностики і тактики лікування.

Методи дослідження. Обстежено 51 хворого з ургентною абдомінальною патологією, з них 21 пацієнта з флегмонозною формою гострого апендициту, 30 – з гістологічно підтвердженим діагнозом абдомінального туберкульозу. Вміст TNF α і TGF β 1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірм "Diaclone" та "DRG Diagnostic".

Результати й обговорення. Результати досліджень показали, що розвиток гострого та хронічно-го запального процесу в черевній порожнині визначався активацією макрофагально-моноцитарної системи, що проявлялося значним зростанням рівня TNF α у крові. Встановлено, що у хворих на абдомінальний туберкульоз на тлі підвищення сироваткового вмісту TNF α ((17,57 \pm 1,05) проти (4,97 \pm 0,18) пг/мл) рівень TGF β 1 не відрізнявся від контролю ((16,52 \pm 1,15) проти (17,94 \pm 0,71) нг/мл), тоді як при гострому апендициті він знижувався ((11,32 \pm 0,65) проти (17,94 \pm 0,71) нг/мл). При абдомінальному запаленні співвідношення TGF β 1/TNF α значно менше від контролю. При гострому апендициті індекс TGF β 1/TNF α в 6,2 раза, а при абдомінальному туберкульозі – у 3,8 раза нижчий від контролю ($p < 0,05$). При абдомінальному туберкульозі значення TGF β 1/TNF α в 1,5 раза більше порівняно з гострим флегмонозним апендицитом.

Висновок. Рівень та співвідношення секретованих макрофагально-моноцитарною системою TNF α і TGF β 1 визначає тип запального процесу, що дозволяє диференціювати гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: абдомінальний туберкульоз; гострий флегмонозний апендицит; фактор некрозу пухлин α ; трансформуючий фактор росту β 1.

ВСТУП. Актуальною проблемою медицини є диференційна діагностика гострих абдомінальних захворювань із хронічним запальним процесом – абдомінальним туберкульозом. Ураження органів черевної порожнини – найчастіша локалізація позалегенового туберкульозного процесу [1–3]. Досить часто абдомінальний туберкульоз виявляють при хірургічному втручанні з приводу ургентної абдомінальної патології. 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 [4–7].

© В. М. Акімова, 2017.

Клінічний аналіз крові в поєднанні з результатами інших методів досліджень відіграє важливу роль у встановленні діагнозу при туберкульозі.

Зважаючи на викладені вище аспекти проблеми, метою роботи було визначити вміст цитокінів із про- та протизапальним потенціалом – фактора некрозу пухлин α (TNF α) і трансформуючого фактора росту β 1 (TGF β 1) у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий флегмонозний апендицит для покращення діагностики і вибору правильної стратегії лікування з урахуванням особливостей функціонального стану імунної системи пацієнтів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Було обстежено 51 хворого з ургентною абдомінальною патологією. До 1-ї групи ввійшов 21 пацієнт із гострим

флегмонозним апендицитом (середній вік хворих – $(45,11 \pm 2,48)$ року), до 2-ї – 30 пацієнтів з гістологічно підтвердженим діагнозом абдомінального туберкульозу (середній вік хворих – $(4,3 \pm 4,88)$ року). Групи для аналізу результатів досліджень формували після оперативного втручання на підставі патоморфологічного висновку. Кров для досліджень брали з ліктьової вени при госпіталізації хворих з гострим абдомінальним болем у лікувальний заклад до оперативного втручання. Контрольну групу становили 35 практично здорових чоловіків-добровольців. Вміст TNF α визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів фірми “Diaclone” (Франція), вміст TGF β 1 – із застосуванням реактивів фірми “DRG Diagnostic” (Німеччина). Для статистичної обробки матеріалу використовували комп’ютерний пакет програм Statistica 6.0. Достовірність відмінності отриманих результатів оцінювали за критерієм Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень вмісту TNF α і TGF β 1 у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз наведено в таблиці.

Як показали результати досліджень, в обох групах обстежених рівень TNF α був значно вищим від контролю. Так, у 1-й групі вміст TNF α виявився у 3,94 раза більшим, в 2-й – у 3,5 раза більшим від контролю ($p < 0,05$).

Не встановлено достовірної відмінності в концентрації TNF α між групами хворих, тоді як концентрація TGF β 1 при гострому флегмонозному апендициті була на 46 % меншою від показника при абдомінальному туберкульозі ($p < 0,05$). Причому вміст TNF α значно переважав вміст TGF β 1 при гострому апендициті. Тобто при наростанні явищ системного запалення проти-запальний потенціал сироватки крові залишався високим. При абдомінальному туберкульозі на тлі збільшення вмісту TNF α (вищий у 3,5 раза відносно контролю ($p < 0,05$)) вміст TGF β 1 не відрізнявся від контрольного значення.

Проведені дослідження показали, що концентрація TGF β 1 в сироватці крові здорових людей значно (в 3600 разів) перевищувала вміст

TNF α , що свідчило про переважання протизапального компонента в стані здоров’я, і навпаки, при запаленні знижувався вміст TGF β 1 (рис.), зростав вміст TNF α і, відповідно, значно зменшувалося співвідношення TGF β 1/TNF α .

Відомо, що основними продуцентами цитокінів-антагоністів TNF α та TGF β 1 є макрофаги, тому, аналізуючи зміни вмісту цих цитокінів, можемо говорити про цитокінопродукувальну активність моноцитарно-макрофагальної ланки імунної системи [4, 8]. Крім макрофагів, значну кількість TNF α здатні синтезувати Т-хелпери 1 типу, нейтрофіли, а TGF β 1 – Т-хелпери 2 типу і Т-хелпери 3 типу. У вогнищі запалення Т-хелпери і макрофаги перебувають у тісній кооперації. TNF α й, особливо, TGF β 1 здатні аутокринно регулювати активність клітин-продуцентів за принципом зворотного зв’язку [8].

Із цитокінами асоційована функціональна пластичність Т-хелперів та макрофагів. TGF β 1 є регуляторним поліфункціональним цитокіном із вираженою протизапальною дією, стимулює фагоцитарну активність фагоцитів, викликаючи їх протизапальну поляризацію [8, 9]. TGF β 1 на початкових етапах запалення сприяє диференціації моноцитів у запальний фенотип макрофагів. У вогнищі хронічного запалення (яким є абдомінальний туберкульоз) цей фактор більше сприяє обмеженню прозапальної діяльності

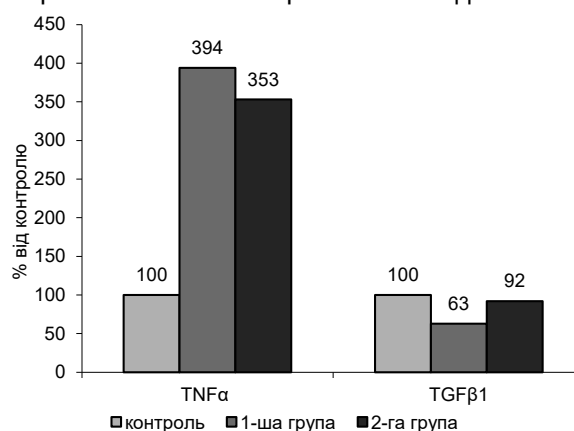


Рис. Зміни вмісту фактора некрозу пухлин α і трансформуючого фактора росту β 1 у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз (% від контролю).

Таблиця – Вміст фактора некрозу пухлин α і трансформуючого фактора росту β 1 у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз ($M \pm m$)

Група обстежених	Показник		
	TNF α , пг/мл	TGF β 1, нг/мл	TGF β 1/TNF α
Контрольна (n=35)	4,97 \pm 0,18	17,94 \pm 0,71	3600 \pm 56
1-ша (n=21)	19,62 \pm 1,02*	11,32 \pm 0,65*	578 \pm 48*
2-га (n=30)	17,57 \pm 1,05*	16,52 \pm 1,15 [#]	939 \pm 29* [#]

Примітки:

- * – достовірність відмінності показників порівняно з показником у контрольній групі.
- # – достовірність відмінності показників порівняно з показником у 1-й групі.

макрофагів і розвитку склеротичних змін, пов'язаних із проліферацією фібробластів та синтезом колагену [7, 8].

У розвитку запалення TNF α відіграє важливу роль. Деякі дослідники вважають, що він може бути маркером ризику прогресування активного процесу при позалегенових формах туберкульозу, а також при латентній формі недуги [7]. Моноцити і лімфоцити продукують TNF α тільки у відповідь на дію індуктора [4, 7].

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток гострого та хронічного запального процесу в черевній порожнині

визначається активацією макрофагально-моноцитарної системи, що проявляється значним зростанням рівня TNF α у крові.

2. При хронічному запаленні в черевній порожнині (абдомінальний туберкульоз) на тлі зростання сироваткового вмісту TNF α вміст TGF β 1 залишається незмінним порівняно з контролем, тоді як при гострому апендициті він знижується.

3. Профіль секретованих макрофагально-моноцитарною системою цитокінів визначає тип запального процесу, що дозволяє диференціювати гостре та хронічне запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdominal tuberculosis: a diagnostic dilemma / S. Awasthi, M. Saxena, F. Ahmad [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – **9** (5). – P. EC01–EC03. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13350.5887>

2. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited / U. Debi, V. Ravisankar, K. K. Prasad [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – **20** (40). – P. 14831–14840. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831>

3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO. 23 Oct; 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.

4. Лаповець Н. Є. Цитокіновий спектр сироватки крові при запальних процесах у черевній порожнині / Н. Є. Лаповець // *Фізіол. журн.* – 2010. – **56**, № 5. – С. 45–48.

5. Clinical and laboratory diagnosis of intestinal tuberculosis / X.-C. Shi, L.-F. Zhang, Y.-Q. Zhang [et al.] //

Chinese Medical Journal. – 2016. – **129** (11). – P. 1330–1333. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.182840>

6. Influence of Mycobacterium tuberculosis on differential activation of helper T-cells / J. Talreja, A. Bhatnagar, S. K. Jindal, N. K. Ganguly // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2003. – **131**, Issue 2. – P. 292–298.

7. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more / S. Stenger // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – **64**, No. 4. – P. 24–28.

8. Стойка Р. С. Нові механізми у дії екстремальних чинників: роль трансформуючого фактора росту бета-типу / Р. С. Стойка // *Біол. студії*. – 2008. – **2**, № 1. – С. 3–21.

9. Cytokine single nucleotide polymorphisms in patients with gallstone: does TGF- β gene variants affect gallstone formation? / P. Ebadi, S. Daneshmandi, A. Ghasemi [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2013. – **40** (11). – P. 6256–6260.

REFERENCES

1. Awasthi, S., Saxena, M., Ahmad, F., Kumar, A., & Dutta, S. (2015). Abdominal tuberculosis: a diagnostic dilemma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9 (5), EC01-EC03. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13350.5887>

2. Debi, U., Ravisankar, V., Prasad, K.K., Sinha, S.K., & Sharma, A.K. (2014). Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20 (40), 14831-14840. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831>

3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO. 23 Oct; 2013. Retrieved from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.

4. Lapovets, N.Ye. (2010). Tsytokinovyi spektr syrovatky krovi pry zapalnykh protsesakh u cherevni porozhnyni [Cytokines spectrum of blood serum during inflammatory processes in abdominal cavity]. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological Journal*, 56 (5), 45-48 [in Ukrainian].

5. Shi, X.-C., Zhang, L.-F., Zhang, Y.-Q., Liu, X.-Q., & Fei, G.-J. (2016). Clinical and laboratory diagnosis of intestinal tuberculosis. *Chinese Medical Journal*, 129 (11), 1330-1333. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.182840>
6. Talreja, J., Bhatnagar, A., Jindal, S.K. & Ganguly, N.K. (2003) Influence of *Mycobacterium tuberculosis* on differential activation of helper T-cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 131, 292-298. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02072.x
7. Stenger, S. (2005). Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann. Rheum. Dis.*, 64 (4), 24-28.
8. Stoika, R.S. (2008) Novi mekhanizmy u dii ekstremalnykh chynnykiv: rol transformuiuchoho faktora rostu beta-typu [New mechanisms in the action of extreme factors: the role of transforming growth factor beta-type]. *Bioloichni studii – Biological Studies*, 2 (1), 3-21 [in Ukrainian].
9. Ebadi, P., Daneshmandi, S., & Ghasemi, A. (2013). Cytokine single nucleotide polymorphisms in patients with gallstone: dose TGF- β gene variants affect gallstone formation? *Mol. Biol. Rep.*, 40, 6255. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2737-6>

В. Н. АКИМОВА

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Резюме

Вступление. Актуальной проблемой медицины является дифференциальная диагностика острого аппендицита с абдоминальным туберкулезом. В патогенезе указанных заболеваний принимает участие иммунная система, а регуляторами воспаления являются цитокины.

Цель исследования – установить уровень цитокинов с про- и противовоспалительным потенциалом фактора некроза опухолей α (TNF α) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) и их соотношение в крови больных острым аппендицитом и абдоминальным туберкулезом для улучшения диагностики и тактики лечения.

Методы исследования. Обследовано 51 больного с ургентной абдоминальной патологией, из них 21 пациента с флегмонозной формой острого аппендицита, 30 – с гистологически подтвержденным диагнозом абдоминального туберкулеза. Содержание TNF α и TGF $\beta 1$ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм “Diaclone” и “DRG Diagnostic”.

Результаты и обсуждение. Результаты исследований показали, что развитие острого и хронического воспалительного процесса в брюшной полости определялось активацией макрофагально-моноцитарной системы, что проявлялось значительным ростом уровня TNF α в крови. Установлено, что у больных абдоминальным туберкулезом на фоне повышения сывороточного содержания TNF α ((17,57 \pm 1,05) против (4,97 \pm 0,18) пг/мл) уровень TGF $\beta 1$ не отличался от контроля ((16,52 \pm 1,15) против (17,94 \pm 0,71) нг/мл), в то время как при остром аппендиците он снижался ((11,32 \pm 0,65) против (17,94 \pm 0,71) нг/мл). При абдоминальном воспалении соотношение TGF $\beta 1$ /TNF α значительно меньше контроля. При остром аппендиците индекс TGF $\beta 1$ /TNF α в 6,2 раза, а при абдоминальном туберкулезе – в 3,8 раза ниже контроля ($p < 0,05$). При абдоминальном туберкулезе значение TGF $\beta 1$ /TNF α в 1,5 раза больше по сравнению с острым флегмонозным аппендицитом.

Вывод. Уровень и соотношение секретируемых макрофагально-моноцитарной системой TNF α и TGF $\beta 1$ определяет тип воспалительного процесса, что дает возможность дифференцировать острый аппендицит и абдоминальный туберкулез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальный туберкулез; острый флегмонозный аппендицит; фактор некроза опухолей α ; трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

TNF α AND TGF β 1 LEVEL IN BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE APPENDICITIS AND ABDOMINAL TUBERCULOSIS

Summary

Introduction. Differential diagnosis of acute appendicitis with abdominal tuberculosis is an urgent problem of medicine. The immune system is involved in the pathogenesis of diseases, and cytokines are the regulators of inflammation.

The aim of the study – to determine the level of cytokines with the pro- and anti-inflammatory potential of TNF α and TGF β 1 and their correlation in the blood of patients with acute appendicitis and abdominal tuberculosis in order to improve diagnosis and treatment tactics.

Research Methods. 51 patients with urgent abdominal pathology were examined, 21 of them with phlegmonous form of acute appendicitis, 30 patients with histologically confirmed diagnosis of abdominal tuberculosis. The content of TNF α and TGF β 1 in serum was examined by the ELISA method by the reagents "Diaclone" and "DRG Diagnostic".

Results and Discussion. The results of studies have shown that the development of acute and chronic inflammatory process in the abdominal cavity is determined by activation of the macrophage-monocytic system, manifested by a significant increase in the serum level of TNF α . It was established that in patients with abdominal tuberculosis on the background of increased serum level of TNF α ((17.57 \pm 1.05) vs. (4.97 \pm 0.18) pg/ml) the TGF β 1 level does not differ from the control ((16.52 \pm 1.15) vs. (17.94 \pm 0.71) ng/ml) at that time, as with acute appendicitis, its level decreased ((11.32 \pm 0.65) vs. (17.94 \pm 0.71) ng/ml). TGF β 1/TNF α ratio during the abdominal inflammation was much lower than control, but in abdominal tuberculosis in 1.5 times higher than in acute appendicitis.

Conclusion. The serum level and ratio of monocyte-macrophage derived TNF α and TGF β 1 determines the type of inflammation and may be useful in differential diagnostic of acute appendicitis and abdominal tuberculosis.

KEY WORDS: abdominal tuberculosis; acute appendicitis; TNF α ; TGF β 1.

Отримано 03.10.17

Адреса для листування: В. М. Акімова, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: viorikakimova@gmail.com.