

**PORÓWNANIE STĘŻEŃ WYBRANYCH CYTOKIN (IL-2, IL-6 i IFN- $\gamma$ ) W SUROWICY KRWI  
PACJENTÓW Z AKTYWNA I NIEAKTYWNA POSTACIĄ CHOROBY TRZEWNEJ**

**COMPARISON OF CHOSEN CYTOKINES (IL-2, IL-6 and IFN- $\gamma$ ) SERUM CONCENTRATIONS IN  
PATIENTS WITH ACTIVE AND NON-ACTIVE CELIAC DISEASE**

Lucyna Müller\*, Anna Szaflarska-Popławska\*, Grażyna Odrowąż-Sypniewska\*\*

\*Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii  
Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

\*\* Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

**Krótki tytuł:** Aktywność celiakii a stężenie wybranych cytokin

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Celiakia jest chorobą wywołaną przez uwarunkowaną genetycznie nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na spożywany gluten, w wyniku której dochodzi do lokalnej aktywacji układu immunologicznego w błonie śluzowej jelita cienkiego. W odpowiedzi na nią dochodzi do pobudzenia komórek T zarówno w jelicie jak i krwi obwodowej i produkcji cytokin, które podtrzymują reakcję zapalną. Komórki błony śluzowej jelita cienkiego w chorobie trzewnej produkują profil Th1/Th0 cytokin z przewagą IFN- $\gamma$ . Profil cytokin produkowanych przez komórki krwi obwodowej najczęściej wskazuje na typ Th1 odpowiedzi, co potwierdza dominującą rolę cytokin prozapalnych w patogenezie celiakii.

**Cel pracy:** Celem pracy było określenie stężenia wybranych cytokin w surowicy krwi u dzieci i młodzieży z aktywną i nieaktywną postacią choroby trzewnej.

**Materiał i metody:** Stężenie interleukiny 2 (IL-2) i 6 (IL-6) oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) w surowicy krwi oznaczano u 56 pacjentów z aktywną i u 54 pacjentów nieaktywną postacią choroby trzewnej. U 80 pacjentów oznaczono stężenie interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) w surowicy krwi. Do oznaczania użyto fabrycznych zestawów testów ELISA. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej.

**Wyniki:** Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono istotnie statystycznie wyższe średnie wartości stężeń sIL-2R ( $p < 0.05$ ) i IL-6 ( $p < 0.001$ ) w surowicy pacjentów nieprzestrzegających diety bezglutenowej. Nie stwierdzono różnic w średnich wartościach stężeń IFN- $\gamma$  w porównywanych grupach. Stężenia IL-2 u wszystkich pacjentów były niewykrywalne.

**Wnioski:** Istotnie statystycznie wyższe stężenia sIL-2R i IL-6 w grupie pacjentów z aktywną postacią choroby trzewnej mogą potwierdzać rolę tych cytokin w immunopatogenezie choroby trzewnej.

## SUMMARY

**Introduction:** Celiac disease is caused by genetically determined abnormal immunological response to ingested gluten resulting in local activation of immune system of small intestine mucosa. In response to the latter, comes to activation of the T cells both in intestine and peripheral blood as well as production of cytokines, which sustain the inflammatory reaction. In celiac disease the cells of small intestine mucosa produce cytokines of the Th1/Th0 profile with predominance of IFN- $\gamma$ . The most frequent profile of cytokines produced by peripheral blood presents the Th1 type of response, which supports the predominant role of pro-inflammatory cytokines in celiac disease.

**Aim of study:** The aim of the study was determining concentrations of chosen cytokines in serum of patients with active and non-active celiac disease.

**Material and methods:** Concentrations of sIL-2R and IL-6 in serum were determined in 56 patients with active and 54 patients with non-active celiac disease. In 80 patients serum concentrations of IFN- $\gamma$  was determined. Manufactured sets of ELISA test were used in study. The results were subjected to statistical analysis.

**Results:** On the basis of the results statistically important higher mean values of sIL-2R ( $p < 0.05$ ) and IL-6 ( $p < 0.001$ ) concentrations were determined in serum of patients. No differences in average values of concentrations of IFN- $\gamma$  were found. In all patients concentrations of IL-2 were undetectable.

**Conclusions:** Significantly higher concentrations of sIL-2R and IL-6 in group of patients who did not comply to gluten-free diet may support the role of those cytokines in immunopathogenesis of celiac disease.

**Słowa kluczowe:** choroba trzewna, interleukina 2, rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2, interleukina 6, interferon  $\gamma$

**Key words:** celiac disease, interleukin 2, soluble receptor for interleukin 2, interleukin 6, interferon  $\gamma$

## WPROWADZENIE

Mimo długoletnich badań podłoże patogenetyczne choroby trzewnej nie zostało do końca wyjaśnione. Obecnie mówi się o prawdopodobnym współdziałaniu kilku czynników w rozwoju tego schorzenia. Odzwierciedleniem tego jest obowiązująca obecnie definicja choroby trzewnej, która opisuje celiakię jako trwałą enteropatię wywołaną przez uwarunkowaną genetycznie nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na spożywany gluten, w wyniku której dochodzi do lokalnej aktywacji układu immunologicznego w błonie śluzowej jelita cienkiego oraz sekrecji cytokin zarówno lokalnie w jelicie, jak i we krwi obwodowej (1, 2).

Większość naukowców jest zgodna, że podstawowym mechanizmem patofizjologicznym leżącym u podłoża choroby trzewnej są zjawiska immunologiczne zachodzące w błonie śluzowej jelita cienkiego (3, 4). Taki kierunek badań wyznaczyła w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku Ferguson, która stwierdziła w wycinkach z jelita cienkiego pobranych od pacjentów z chorobą trzewną podwyższone poziomy cytokin i ustaliła ich związek z działaniem gliadyny (5). W tym samym czasie udowodniono, że również limfocyty krwi obwodowej odpowiadają na stymulację glutenem zwiększoną sekrecją cytokin, ale odpowiedź ta różniła się od stwierdzanej w obrębie jelita. Lahat i wsp. wykazali, że komórki błony śluzowej jelita cienkiego w chorobie trzewnej produkują profil Th1/Th0 cytokin z przewagą IFN- $\gamma$  (2). Oprócz interferonu w biopatach stwierdzano również sekrecję TNF- $\alpha$ , IL-6, rzadziej IL-4, IL-5 i IL-10 (6, 7). Profil cytokin produkowanych przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej najczęściej wskazywał na typ Th1 odpowiedzi z dominującą sekrecją IFN- $\gamma$ . Istnieją również doniesienia o typie Th1/Th0 (1, 8, 9).

## CEL PRACY:

Celem pracy było określenie stężenia IL-2 i jej rozpuszczalnego receptora (sIL-2R) oraz IL-6 i IFN- $\gamma$  w surowicy krwi u dzieci i młodzieży z aktywną i nieaktywną postacią choroby trzewnej.

## MATERIAŁ I METODY

Na przeprowadzenie badań każdorazowo uzyskano zgodę opiekuna prawnego pacjenta, a w przypadku osób, które ukończyły 12 rok życia również zgodę tej osoby. Protokół badawczy jest zgodny z Konwencją Helsińską i uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy.

Stężenia IL-2, sIL-2R i IL-6 oznaczano jednorazowo w 110 próbkach krwi pobranych od pacjentów z chorobą trzewną. Dodatkowo u części pacjentów (n=80) dokonano również oznaczenia stężenia IFN- $\gamma$ .

Średni wiek badanych wynosił 13.1 lat. U pacjentów nie stwierdzono niedoboru masy ciała i/lub wzrostu. Średni czas trwania choroby od momentu rozpoznania wynosił 10.6 lat (1 do 20 lat). U wszystkich pacjentów jako metodę leczenia stosowano dietę bezglutenową. Na podstawie danych z wywiadu oraz wyników miana przeciwciał antyendomyzjalnych (EmA) badanych podzielono na dwie grupy: grupa I - EmA(+) pacjenci nie przestrzegający diety bezglutenowej, z aktywną postacią choroby (n=56) i grupa II EmA(-) pacjenci przestrzegający diety, z nieaktywną postacią celiakii (n=54). W grupie II średni okres przestrzegania diety wynosił 10.2 lat (4-16 lat).

Materiał do badań stanowiła krew pobierana z żyły łokciowej w ilości 3 ml, którą wirowano przez 5-7 minut przy 4000 obrotów/min. Do oznaczania stężenia wybranych cytokin w surowicy krwi użyto fabrycznych zestawów mikroplątek ELISA firmy Bender MedSystems opłaszczonych mysimi przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko danej cytokinie. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej z użyciem testu sumy rang Kruskala-Wallisa i testu t-Studenta.

## WYNIKI

Na podstawie analizy statystycznej wieku, centyla masy ciała i wzrostu ustalono, że badane grupy były jednorodne pod względem badanych parametrów (tab. 1).

We wszystkich badanych grupach poziomy IL-2 w surowicy były niewykrywalne (podobnie jak u osób zdrowych).

Średnie stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) w surowicy krwi w badanych grupach mieściło się w granicy normy (NORMA 1,0 – 4,2 ng/ml) i wynosiło odpowiednio: dla grupy I – 1,76 ng/ml i dla grupy II – 1,35 ng/ml (ryc. 1).

Wykrywalne poziomy IL-6 stwierdzono w surowicy 57 pacjentów (odpowiednio u 29 w grupie I i 28 w grupie II). Średnie stężenie IL-6 u tych pacjentów mieściło się w granicy normy (NORMA 1,4 – 14,1

pg/ml) i wynosiło odpowiednio: dla grupy I – 9,062 pg/ml i dla grupy II – 4,595 pg/ml (ryc. 2). Analizy stężenia IFN- $\gamma$  dokonano jedynie u 80 pacjentów (odpowiednio u 26 z grupy I i 54 z grupy II). Średnie stężenie IFN- $\gamma$  u wszystkich badanych pacjentów mieściło się w granicach szerokiej normy (NORMA 1,5-168 pg/ml) i wynosiło odpowiednio: dla grupy I – 3,760 pg/ml i dla grupy II – 4,159 pg/ml (ryc. 3).

Za pomocą testu t-Studenta porównywano wartości średnie poziomów badanych cytokin w poszczególnych grupach (tab. 2). W wyniku testowania ustalono, że średnie wartości sIL-2R i IL-6 są istotnie większe w I grupie niż w II. Nie wykryto różnic wartości średnich IFN- $\gamma$  w porównywanych grupach.

## OMÓWIENIE

Choroba trzewna jest wywołana przez uwarunkowaną genetycznie nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na spożywany gluten. W immunopatogenezie celiakii dominującą rolę odgrywają limfocyty T. Dochodzi do rozwoju reakcji immunologicznej w błonie śluzowej jelita, której efektem są zaburzenia różnicowania enterocytów z tworzeniem typowych zmian histopatologicznych (10). Wielu badaczy podkreśla, że w patogenezie choroby trzewnej decydującą rolę pełnią cytokiny prozapalne, których obecność stwierdzono w naciekach w błonie śluzowej jelita cienkiego pacjentów z aktywną postacią choroby (11, 12). Badania immunohistochemiczne udowodniły obecność podwyższonej liczby komórek blaszki właściwej produkujących IFN- $\gamma$  u nie leczonych pacjentów z celiakią. U tych samych pacjentów w biopsjach z jelita cienkiego stwierdzono wyraźnie podwyższone poziomy mRNA dla IFN- $\gamma$ . Poziomy transkrypcji były 10-100 razy wyższe u pacjentów nie leczonych w porównaniu z chorymi przestrzegającymi diety bezglutenowej i około 1000 razy wyższe w porównaniu z grupą kontrolną o histologicznie prawidłowej śluzówce. Stymulacja gliadyną biopsatów błony śluzowej jelita pacjentów z remisją histologiczną spowodowała wzrost ekspresji mRNA dla IFN- $\gamma$  do poziomu zbliżonego do stwierdzanego w aktywnej postaci choroby. Wprowadzenie diety bezglutenowej dawało znaczące zmniejszenie ekspresji mRNA dla tej cytokiny (13).

W odpowiedzi na lokalną aktywację układu immunologicznego, również we krwi obwodowej wzrasta ilość krążących komórek produkujących cytokiny (1, 2, 8).

Liczne badania wykazały nieznaczne różnice w profilu cytokin we krwi osób chorych na celiakię w porównaniu z grupą kontrolną. Stymulacja gliadyną u pacjentów z chorobą trzewną powodowała wydzielanie przez komórki krwi IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 i IL-10. W grupie kontrolnej po stymulacji nie obserwowano sekrecji IFN- $\gamma$  i IL-4, a jedynie IL-2, IL-6 i IL-10 (1, 8).

Liczne doświadczenia *in vitro* i *in vivo* wykazały, że po aktywacji komórek T blaszki właściwej dochodzi do ekspresji receptora dla IL-2 i produkcji cytokin (14). Stymulacja *in vitro* komórek jednojądrzastych krwi obwodowej powodowała wzrost poziomu IL-2 u 40% z nieleczoną postacią choroby oraz u 42% przestrzegających diety (15). Jedynie u chorych z aktywną postacią choroby stwierdzano wysokie stężenie zarówno IL-2, jak i jej rozpuszczalnego receptora (sIL-2R) w surowicy krwi, choć nie zawsze stwierdzano pomiędzy nimi korelację. Tłumaczono to niesynchronicznym uwalnianiem obu tych białek (16). W badaniach własnych nie stwierdzono wykrywalnych poziomów IL-2 w surowicy krwi, wykazano natomiast podwyższone poziomy sIL-2R w grupie pacjentów z aktywną postacią choroby trzewnej w porównaniu z osobami przestrzegającymi diety bezglutenowej. Jest to zgodne z wynikami, jakie uzyskali Romaldini i wsp. (11). W swojej pracy oceniali oni surowicze poziomy sIL-2R, IL-6 i TNF- $\alpha$  u leczonych i nie leczonych pacjentów z chorobą trzewną. Stwierdzili podwyższone poziomy sIL-2R i IL-6 w surowicy pacjentów nieleczonych w porównaniu z leczonymi i z grupą kontrolną. Nie obserwowali różnic w poziomie TNF- $\alpha$ . Po 12-miesięcznym okresie ścisłego przestrzegania diety obserwowali wyraźny spadek jedynie poziomu sIL-2R, chociaż zarówno stężenie sIL-2R i IL-6 były nadal wyższe niż w grupie kontrolnej. Podobne spostrzeżenia poczyniono w badaniach własnych, w których stwierdzono istotnie wyższe poziomy IL-6 u pacjentów z aktywną postacią choroby trzewnej w porównaniu z grupą leczoną. Kontakou i wsp. opisywali podwyższone poziomy IL-6 we krwi obwodowej, które dodatkowo wzrastały po prowokacji glutenem, zarówno u pacjentów z aktywną celiakią, jak i remisją histologiczną (17). W warunkach *in vitro* stymulacja gliadyną również indukowała wzrost poziomu IL-6 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u 100% pacjentów z chorobą trzewną przestrzegających lub nieprzestrzegających diety bezglutenowej. Poziom IL-6 po wprowadzeniu diety bezglutenowej ulegał obniżeniu równoległe ze spadkiem poziomu IL-1 $\beta$ . Niektórzy autorzy proponują nowy schemat monitorowania przebiegu choroby polegający na oznaczaniu poziomu IL-2 w połączeniu z IL-6 w surowicy krwi (8). Uzyskane w badaniach własnych wyniki potwierdzają wartość oznaczania sIL-2R i IL-6 w surowicy jako markerów aktywności choroby. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono różnicy w poziomach IFN- $\gamma$  pomiędzy pacjentami z chorobą trzewną przestrzegającymi i nie przestrzegającymi diety bezglutenowej. Podobne wyniki

uzyskali Mizrachi i wsp., którzy również nie stwierdzili wzrostu poziomu IFN- $\gamma$  we krwi u chorych z celiakią. Badanie swoje poszerzyli jednak o ocenę stosunku odpowiedzi typu Th1 i Th2 i stwierdzili, że u pacjentów tych dochodzi do podwyższenia wskaźnika IFN- $\gamma$ /IL-10 i IL-2/IL-10 (9). Do odmiennych wniosków doszli badacze, którzy oceniali poziom cytokin w komórkach T krwi obwodowej po stymulacji gliadyną. U osób z chorobą trzewną wykryli oni podwyższone poziomy IFN- $\gamma$  – odpowiednio u 33% z aktywną postacią choroby i u 25% przestrzegających diety. Nie wykazali natomiast jego obecności u osób zdrowych (18).

W piśmiennictwie znaleźć można również nieliczne doniesienia dotyczące zwiększonego poziomu innych cytokin prozapalnych w celiakii. Opisywano m.in. podwyższony poziom mRNA TNF- $\alpha$  i  $\beta$  w błonie śluzowej i TNF- $\alpha$  w limfocytach T krwi obwodowej u pacjentów z aktywną postacią choroby (11). U chorych przestrzegających diety bezglutenowej stwierdzano jedynie podwyższone poziomy mRNA dla TNF- $\beta$ . Zasugerowano jednak, że ta zaburzona ekspresja TNF może być uwarunkowana genetycznie, bowiem locus alleli kodujących TNF sąsiaduje z genami układu HLA, których rola w patogenezie choroby trzewnej jest niepodważalna (19).

Inne doniesienia podkreślają znaczenie zaburzonej ekspresji TGF- $\beta$  w patogenezie celiakii (20). Podwyższone poziomy tego czynnika wykazano w blaszce właściwej błony śluzowej jelita pacjentów z aktywną postacią choroby tuż pod nabłonkiem. Być może zatem wzrost jego poziomu wynika z lokalnej reakcji zapalnej (21).

Ponieważ u podłoża zmian obserwowanych w chorobie trzewnej leży nieprawidłowa reakcja immunologiczna, ingerencja w tę odpowiedź mogłaby pozwolić na stworzenie nowych metod leczenia choroby trzewnej. Pod koniec XX wieku, kiedy udowodniono udział cytokin w patogenezie choroby trzewnej, uwagę skupiono na poszukiwaniu metod modulowania ich sekrecji. Stwierdzono, że zmiany histologiczne w błonie śluzowej (zanik kosmków, hyperplazja krypt) mogą być blokowane przez dodanie przeciwciał anti-IFN- $\gamma$  lub anti-TNF- $\alpha$  (22). W warunkach *in vitro* badano również efekt działania przeciwciał anti-IFN- $\gamma$ , anti-IL-2 i anti-TNF- $\alpha$  na zaktywowane klony komórek T. Chociaż przeciwciała anti-IFN- $\gamma$  i anti-TNF- $\alpha$  działały synergistycznie, to jednak hamujący wpływ na indukcję reakcji zapalnej przez aktywne komórki T wykazywały jedynie przeciwciała anti-IFN- $\gamma$ . Mimo zatem rozwoju wiedzy na temat mechanizmów patogenetycznych w celiakii nadal jedyną w pełni skuteczną metodą leczenia pozostaje dieta bezglutenowa.

Badania finansowane przez Komitet Badań Naukowych nr projektu KBN 3P05E 09622

## WNIOSKI:

Uzyskane w badaniach własnych wyniki mogą potwierdzać rolę IL-2 i IL6 w immunopatogenezie choroby trzewnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hansson T., Dannæus A., Klareskog L.: Cytokine-producing cells in peripheral blood of children with coeliac disease secrete cytokines with a type 1 profile. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 116, 246-250.
2. Lahat N., Shapiro S., Karban A., Gerstein R., Kinarty A., Lerner A.: Cytokine profile in coeliac disease. *Scand. J. Immunol.* 1999, 49, 441-446.
3. Biagi F., Parnell N.D.J., Thomas P.D., Ellis H.J., Ciclitira P.J.: A new model for the pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1999, 116, 1277-1278.
4. Sollid L.M.: Molecular basis of celiac disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, 18, 53-81.
5. Ferguson A., MacDonald T.T., McClure J.P., Holden R.I.: Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975, 1, 895-897.
6. Beckett C.G., Dell'Olio D., Kontakou M., Przemioslo R.T., Rosen-Bronson S., Ciclitira P.J.: Analysis of interleukin-4 and interleukin-10 and their association with the lymphocytic infiltrate in the small intestine of patients with celiac disease. *Gut* 1996, 39, 818-823.
7. Troncone R., Gianfrani C., Mazzarella G., Greco L., Guardiola J., Auricchio S., de Berardinis P.: Majority of gliadin-specific T-cell clones from celiac small intestinal mucosa produce interferon- $\gamma$  and interleukin-4. *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 156-161.
8. Kerttula T.O., Collin P., Hurme M.: Normal T-helper 1/T-helper 2 balance in peripheral blood of coeliac disease patients. *Scand. J. Immunol.* 1999, 49, 197-202.
9. Mizrachi A., Broide E., Buchs A., Kornberg A., Aharoni D., Bistritzer T., Rapoport M.J.: Lack of correlation between disease activity and decreased stimulated secretion of IL-10 in lymphocytes from patients with celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002, 37, 924-930.

10. Barshack I., Goldberg I., Chowers Y., Weiss B., Horowitz A., Kopolovic J.: Immunohistochemical analysis of candidate gene product expression in the duodenal epithelium of children with coeliac sprue. *J. Clin. Pathol.* 2001, 54, 684-688.
11. Romaldini C.C., Barbieri D., Okay T.S., Raiz R., Cançado E.L.R.: Serum soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in children with celiac disease: response to treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002, 35, 513-517.
12. Westerholm-Ormio M., Garioch J., Ketola I., Savilahti E.: Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential coeliac disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 128, 94-101.
13. Nilsen E.M., Jahnsen F.L., Lundin K.E.A., Johansen F.E., Fausa O., Sollid L.M., Jahnsen J., Scott H., Brandtzaeg P.: Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998, 115, 551-563.
14. Signore A., Chianelli M., Annovazzi A., Rossi M., Maiuri L., Greco M., Ronga G., Britton K.E., Picarelli A.: Imaging active lymphocytic infiltration in celiac disease with iodine-123-interleukin-2 and the response to diet. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000, 27, 18-24.
15. O'Keefe J., Mills K., Jackson J., Feighery C.: T cell proliferation, MHC class II restriction and cytokine products of gliadin-stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 117, 269-276.
16. Jelínková L., Tučková L., Sánchez D., Krupičková S., Pozler O., Nevorál J., Kotalová R., Tlaskalová-Hogenová H.: Increased levels of circulating ICAM-1, E-selectin and IL-2 receptors in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2000, 45, 398-402.
17. Kontakou M., Przemioslo R.T., Sturgess R.P., Limb G.A., Ciclitira P.J.: Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-2 mRNA in the jejunum of patients with coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995, 30, 456-463.
18. Cornell H.J., Skerritt J.H., Puy R., Javadpour M.: Studies of in vitro  $\gamma$ -interferon production in celiac disease as a response to gliadin peptides. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1226, 126-130.
19. Garrote J.A., Arranz E., Telleria J.J., Castro J., Calvo C., Blanco-Quiros A.: TNF alpha and LT alpha gene polymorphisms as additional markers of celiac disease susceptibility in a DQ2-positive population. *Immunogenetics* 2002, 54, 551-555.
20. Hansson T., Ulfgren A.K., Lindroos E., Dannæus A., Dahlbom I., Klareskog L.: Transforming growth factor-beta (TGF-beta) and tissue transglutaminase expression in the small intestine in children with coeliac disease. *Scand. J. Immunol.* 2002, 56, 530-537.
21. Lionetti P., Pazzaglia A., Moriondo M., Azzari C., Resti M., Amorosi A., Vierucci A.: Differing patterns of transforming growth factor-beta expression in normal intestinal mucosa and in active celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999, 29, 308-313.
22. Przemioslo R.T., Lundin K.E.A., Sollid L.M., Ciclitira P.J.: Histological changes in duodenal mucosa produced by soluble mediators from gliadin sensitive T-cells. *Gut* 1994, 35, suppl. 2, T 114.

	n	Wiek Age		Centyl masy Weight centile		Centyl wzrostu Height centile	
		średni mean	SD	średnia mean	SD	średni mean	SD
<b>Grupa I Group I</b>	56	13.4	5.1	4.1	1.6	3.8	1.7
<b>Grupa II Group II</b>	54	12.9	3.5	4.1	1.7	3.7	1.8
<b>t-statystyka t-statistics</b>		0.59		0.0		0.59	
<b>p-value</b>		NS		NS		NS	

\* kanałom centylowym przypisano wartości liczbowe, np. kanał < 3 centyla – 1, kanał 3-10 centyla – 2 itd.

\* for centile channels a number values were attributed, e.g. channel < 3 centile – 1, channel 3-10 centile – 2 etc.

Tab. I. Charakterystyka pacjentów w grupie I i II.

Table 1. Characteristics of patients in group I and II.

	sIL-2R (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)		IFN- $\gamma$ (pg/ml)	
	Grupa I Group I	Grupa II Group II	Grupa I Group I	Grupa II Group II	Grupa I Group I	Grupa II Group II
<b>n</b>	56	54	29	28	26	54
<b>min</b>	0,64	0,25	1,494	1,422	3,206	3,044
<b>max</b>	5,00	3,81	28,070	37,118	5,972	12,500
<b>średnia mean</b>	1,76	1,35	9,062	4,595	3,760	4,159
<b>SD</b>	0,88	0,83	8,115	6,677	0,610	1,950
<b>mediana median</b>	1,56	1,09	7,010	2,880	3,610	3,542
<b>t-statystyka t-statistics</b>	<b>2.49</b>		<b>2.22</b>		-1.01	
<b>p-value</b>	<b>&lt;0.015</b>		<b>0.03</b>		NS	

Tab. 2. Analiza statystyczna wyników badań wybranych cytokin w grupie pacjentów z aktywną i nieaktywną chorobą trzewną.

Table 2. Statistical analysis of chosen cytokine concentrations in patients with active and non-active celiac disease.