

Н.Г. Вірстюк, М.С. Волошинович
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вплив інтерлейкіну-23 на перебіг псоріазу залежно від змін функціонального стану печінки

Мета роботи — вивчення змін вмісту інтерлейкіну-23 (ІЛ-23) у крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості залежно від порушення функціонального стану печінки.

Матеріали та методи. Обстежено 128 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості (PASI > 12). У всіх пацієнтів оцінювали функціональний стан печінки за допомогою ультразвукового та біохімічного досліджень. Вміст ІЛ-23 у сироватці крові хворих визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human ІЛ-23 Platinum ELISA.

Результати та обговорення. Виявлено збільшення вмісту ІЛ-23 у крові усіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості. Показник ІЛ-23 становив $(46,34 \pm 6,38)$ пг/мл і перевищував удвічі такий у здорових ($p < 0,05$). У хворих на псоріаз з ураженням печінки показник ІЛ-23 у сироватці крові перевищував такий у групі без ураження печінки на 31,01 % ($p < 0,05$) і становив $(49,35 \pm 4,27)$ пг/мл. Виявлено кореляції з PASI ($r = + 0,71$; $p < 0,05$) та показниками функціонального стану печінки — активністю гамма-глутамілтранспептидази, аланін- та аспаратамінотрансферази ($r = + 0,56$; $r = + 0,48$; $r = + 0,43$; $p < 0,05$).

Висновки. Вміст ІЛ-23 збільшується удвічі в крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості. Виявлено вплив ІЛ-23 на тяжкість перебігу псоріазу за прямою кореляцією між цим показником і PASI. Простежується взаємозв'язок між підвищенням рівня ІЛ-23 у крові та порушенням функціонального стану печінки.

Ключові слова

Псоріаз, функціональний стан печінки, інтерлейкін-23.

Псоріаз (лускатий лишай, *psoriasis*) — хронічний запальний імунозалежний генодерматоз поліетіологічного походження, при якому посилюється проліферативна активність кератиноцитів, порушується процес зроговіння та розвиваються патологічні зміни в багатьох органах і системах [7].

Це захворювання належить до найпоширеніших дерматозів. Його частота в різних країнах коливається від 0,1 до 3 %, а серед хворих з патологією шкіри частка псоріазу становить 0,4–8 % [3, 10]. В Україні, за офіційними даними, хворіє близько 100 тисяч осіб, хоча насправді кількість хворих сягає 1,5 млн — 3 % населення держави [9].

Численні дослідження доводять сімейний анамнез псоріатичної хвороби, фактор успадкування — один з найбільш значущих у розвитку захворювання. У понад 35 % випадків підтверджується наявність хворих у родині з цією

патологією, за іншими даними, в кожного третього пацієнта підтверджується сімейний анамнез захворювання. Тип успадкування, очевидно, є полігенним. У хворих часто виявляється система генів тканинної сумісності людини (HLA) класу I: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6. Якщо хворий один з батьків, ризик псоріатичної хвороби у дитини становить 8 %, якщо хворі батько і мати — 41 %. У хворих на псоріаз виявлено порушення в дистальному кінці 17q хромосоми і характерну часткову пенетрантність гена [9].

Псоріатичне ураження у 27,5 % пацієнтів починається з волосистої частини голови, на обличчі псоріатичний висип мають 3–4 %, в 1,3 % процес починається з ділянки статевих органів, ураження долонь та підшов відбувається у 10–19 % випадків [10].

При псоріазі виражені зміни клітинного метаболізму в умовах глибокої імунологічної

перебудови організму з подальшим накопиченням токсичних продуктів у біологічних середовищах дають змогу розглядати проблему цього дерматозу в рамках синдрому ендогенної інтоксикації. На думку різних авторів, від 8 до 46 % пацієнтів із псоріатичною хворобою мають порушення гепатобіліарної системи [4]. Це пов'язано з пошкоджувальною дією вільних радикалів, продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), прозапальних цитокінів на мембрани гепатоцитів, що призводить до стимулювання функціональної активності клітин Купфера та колагенуотворення і фібротизації печінки [3]. З іншого боку, печінка є головним бар'єром на шляху всіх чужорідних речовин, що потрапляють до організму, вона регулює концентрацію численної кількості метаболітів у крові і підтримує їх динамічну рівновагу. Порушення функціонального стану печінки супроводжується змінами вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, накопиченням циркулюючих імунних комплексів, середньомолекулярних пептидів, що несприятливо впливає на перебіг псоріазу [8].

Інтерлейкін-23 (ІЛ-23) — гетеродимерний цитокін, що складається з унікальної ІЛ-23р19 субодиниці та загальної для ІЛ-12/23р40 субодиниці. Головним чином активує клітини мієлоїдного спрямування, а також епітеліальні та ендотеліальні клітини, подаючи сигнали через ІЛ-23 рецепторний комплекс, що складається з унікального ІЛ-23 рецептора (ІЛ-23R) у парі із загальною ІЛ-субодиницею 12Rβ1, спільною з ІЛ-12 рецепторним комплексом [11]. Доведено, що ІЛ-23 — це важливий прозапальний цитокін автоімунного спрямування як у моделях на тваринах, так і в людей. Зокрема, в моделі експериментального коліту ІЛ-23 відіграє роль ключового тканиноспецифічного ефекторного цитокіну, що посилює запальну реакцію. У людей ІЛ-23 виконує провідну роль в імуноіндукованих захворюваннях, включаючи хворобу Крона, ревматоїдний артрит і розсіяний склероз [5, 6].

Ці відкриття створили основу для переоцінки імунопатогенезу псоріазу як Т-клітинного, хронічного запального захворювання шкіри, що виникає внаслідок складної взаємодії між екологічними та генетичними факторами. Псоріаз традиційно розглядали як Th1-тип запальної реакції та TNF-керований дерматоз (TNF — фактор некрозу пухлини), після відкриття ІЛ-23 і отримання нових експериментальних і клінічних результатів провідну роль відведено участі ІЛ-23 та Th17 Т-хелперам у патогенезі псоріазу [10, 11].

Проте вплив ІЛ-23 на перебіг псоріазу в поєднанні з порушенням функціонального стану печінки вивчено недостатньо.

Мета роботи — вивчити зміни вмісту ІЛ-23 у крові хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості залежно від порушення функціонального стану печінки.

Матеріали та методи

Обстежено 128 хворих на неускладнений бляшковий псоріаз середнього ступеня тяжкості (PASI > 12), 83 (64,8 %) чоловіки і 45 (35,2 %) жінок віком (44,2 ± 6,4) року. Тривалість захворювання становила (8,54 ± 6,55) року. Псоріатичне ураження мало поширений характер у всіх хворих. Прогресуючу стадію діагностовано у 72 випадках, стаціонарну — в 56. За анамнезом захворювання осінньо-зимовий тип псоріазу виявлявся у 98 пацієнтів, весняно-літній — у 23, недиференційований — у 7. До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб.

У всіх пацієнтів до і після лікування оцінювали тяжкість захворювання з використанням індексу поширеності і тяжкості псоріазу PASI (Psoriatic Area and Severity Index).

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами ультразвукового (УЗД) та біохімічного досліджень. Визначали активність ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) — з використанням набору реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), холінестерази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) — з використанням наборів реактивів фірми PLIVA-Lachema (Чеська Республіка), аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового альдегіду (МА), який визначали спектрофотометричним методом. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) досліджували за активністю металовмісних ферментів трансферину та церулоплазміну і вмістом сульфгідрильних груп у крові. Насиченість трансферину плазми крові залізом та активність церулоплазміну визначали за методикою Г.О. Бабенко (1968). Для оцінки питомої ваги тіолів у системі АОЗ дізнавалися вміст основних, залишкових та білкових SH-груп у сироватці крові за допомогою фотоелектроколориметра методом В.Ф. Фоломеєва.

Вміст ІЛ-23 у сироватці крові хворих визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human ІЛ-23 Platinum ELISA компанії Bioscience.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з

Таблиця. Зміни показників ІЛ-23, ПОЛ—АОЗ та функціонального стану печінки у хворих на псоріаз (М ± m)

Показник	Здорові (n = 20)	Пацієнти без ураження печінки (n = 33)	Пацієнти з ураженням печінки (n = 95)
Інтерлейкін-23	23,64 ± 2,13	37,67 ± 3,91*	49,35 ± 4,27*•
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,46 ± 0,05	18,29 ± 0,64*	26,11 ± 1,32*•
АлАТ, ммоль/л · год	0,34 ± 0,02	0,47 ± 0,10	0,88 ± 0,06*•
АсАТ, ммоль/л · год	0,32 ± 0,03	0,42 ± 0,08	0,77 ± 0,05*•
ЛФ, ммоль/л · год	1,16 ± 0,08	1,51 ± 0,29	2,32 ± 0,18*•
ГГТП, ммоль/л · год	2,25 ± 0,17	3,09 ± 0,65	4,66 ± 0,31*•
Аргіназа, мкмоль/0,1 мл	0,28 ± 0,01	0,34 ± 0,07	0,59 ± 0,04*•
Холінестераза, ммоль/л · год	111,85 ± 5,98	100,76 ± 6,48	84,27 ± 6,44*•
Тимолова проба, од.	2,64 ± 0,19	3,39 ± 0,28*	5,31 ± 0,40*•
МА, ммоль/л	60,20 ± 6,49	88,61 ± 8,0*	120,21 ± 8,9*•

Примітка. * Вірогідність відмінності з показником здорових осіб, p < 0,05; • вірогідність відмінності показників хворих двох груп, p < 0,05.

використанням програми Statistica 10 Enterprise × 64. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати та обговорення

Клінічне обстеження дало змогу виявити у пацієнтів симетричне розташування патологічних вогнищ у вигляді папуло-, бляшкоподібних висипів переважно на розгинальних поверхнях нижніх і верхніх кінцівок, на бічних поверхнях тулуба та попереково-крижовій ділянці; ураження волосистої частини голови визначалося у 94 (73,44 %) хворих. Показник PASI з урахуванням ступеня гіперемії, інфільтрації, лущення та площі ураження становив 19,31 ± 1,84.

За результатами дослідження зміни функціонального стану печінки виявлено у 95 (74,2 %) обстежених із псоріазом: 61 (64,2 %) — у прогресуючій стадії, 34 (35,8 %) — у стаціонарній. Гепатомегалію діагностовано в 51 (53,7 %) хворого. Больовий синдром встановлено у 28 (29,5 %) пацієнтів, диспептичний — у 72 (75,8 %), астеновегетативний — у 77 (81,1 %). За результатами УЗД жирове переродження печінки виявлено у 59 (62,1 %) осіб. Розвиток цитолітичного синдрому діагностовано у 31 (32,6 %) хворого за збільшенням активності АлАТ і АсАТ (p < 0,05), холестатичного синдрому — у 62 (65,3 %), за збільшенням активності ЛФ і ГГТП (p < 0,05), мезенхімально-запального синдрому — у 15 (15,8 %), за збільшенням показника тимолової проби (p < 0,05), наростанням енергетичного напруження гепатоцитів — у 59 (62,1 %), за збільшенням активності аргінази (p < 0,05), порушення синтезної функції печінки — у 58

(61,1 %), за зменшенням активності холінестерази (p < 0,05) (таблиця).

Усіх хворих на псоріаз було розподілено на дві групи: I — 95 пацієнтів зі змінами функціонального стану печінки, II — 33 пацієнти без змін функціонального стану печінки. Показник PASI був вищим на 41,15 % у I групі порівняно з II групою (p < 0,05) і становив 24,76 ± 2,9, що свідчить про тяжчий перебіг захворювання при поєднаній патології.

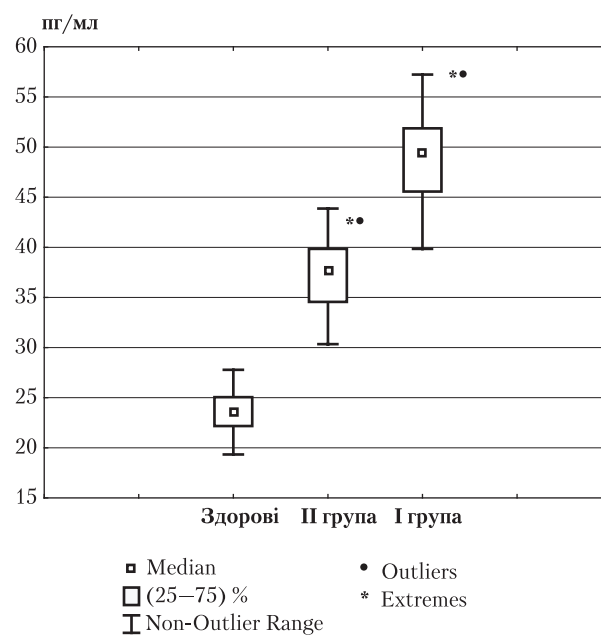


Рисунок. Динаміка показників вмісту ІЛ-23 залежно від змін функціонального стану печінки

Примітка. * Вірогідність відмінності від здорових, p < 0,05; • вірогідність відмінності показників у хворих I і II груп, p < 0,05.

Виявлено збільшення вмісту ІЛ-23 у крові всіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості, середній його показник у пацієнтів із псоріазом удвічі був більшим, ніж у здорових, і становив $(46,34 \pm 6,38)$ пг/мл ($p < 0,05$). У хворих на псоріаз з ураженням печінки показники ІЛ-23 в сироватці крові перевищували такі в групі без ураження печінки на 31,01 % ($p < 0,05$) і дорівнювали $49,35 \pm 4,27$. Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-23 у крові та величиною PASI ($r = +0,71$; $p < 0,05$) і активністю ПОЛ за показником МА ($r = +0,52$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив цього прозапального цитокіну на активність патологічного процесу при псоріазі. Також виявлено прямі кореляції між вмістом ІЛ-23 у крові та показниками функціонального стану печінки — активністю ГГТП, АлАТ, АсАТ ($r = +0,56$; $r = +0,48$; $r = +0,43$; $p < 0,05$) та обернені кореляції з активністю холінестерази ($r = 0,32$; $p < 0,05$), що вказує на участь прозапального ІЛ-23 в ураженні печінки.

Таким чином, виявлені зміни вмісту ІЛ-23 у крові хворих на псоріаз свідчать про його

роль як у розвитку та прогресуванні псоріазу, так і в порушенні функціонального стану печінки з розвитком холестатичного і цитолітичного синдромів. Тому, на нашу думку, збільшення показника ІЛ-23 при псоріазі може бути сполучною ланкою в патогенезі цієї коморбідної патології, що обґрунтовує застосування зазначеного показника як несприятливого діагностично-прогностичного маркера у хворих з порушенням функціонального стану печінки.

Висновки

Вміст ІЛ-23 збільшується удвічі у крові всіх хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості.

Виявляється вплив показника ІЛ-23 на перебіг псоріазу за прямою його кореляцією з PASI, активністю ПОЛ.

Простежується вплив вмісту ІЛ-23 на порушення функцій печінки за його кореляціями з показниками функціонального стану печінки — активністю ГГТП, АлАТ, АсАТ.

Список літератури

1. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників системи анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1 (24).— С. 48—51.
2. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 112—117.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф. и др. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 35—43.
4. Кубанова А.А., Ризова Е., Николас Дж.Ф. и др. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL12/23 // Вестн. дерматол. и венерол.— 2009.— № 2.— С. 4—15.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О. Оптимізація зовнішньої терапії псоріазу з урахуванням клінічної стадії та ступеня тяжкості: методичні рекомендації.— К., 2010.— 20 с.
6. Ошивалова О.О. Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 128—130.
7. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы // Укр. мед. часопис.— 2012.— www.umj.com.ua.
8. Ткаченко С.Г., Беловол А.Н., Кондрашова В.Б. и др. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 29—36.
9. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 6.— С. 25—28.
10. di Meglio P., Nestle F.O. The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis // F1000 Biology Reports.— 2010.— Vol. 2.— P. 40 (doi:10.3410/B2-40).
11. Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab // Am. J. Clin. Dermatol.— 2011.— Vol. 1, N 12 (2).— P. 113—112.

Н.Г. Вирстюк, М.С. Волошинович

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Влияние интерлейкина-23 на течение псориаза в зависимости от изменений функционального состояния печени

Цель работы — изучение изменений содержания ИЛ-23 в крови больных псориазом средней степени тяжести в зависимости от нарушения функционального состояния печени.

Материалы и методы. Обследовано 128 больных неосложненным бляшечным псориазом средней степени тяжести (PASI > 12). У всех пациентов оценивали функциональное состояние печени с помощью ультразвукового и биохимического исследований. Содержание ИЛ-23 в сыворотке крови больных определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human ИЛ-23 Platinum ELISA.

Результаты и обсуждение. Выявлено увеличение содержания ИЛ-23 в крови всех больных псориазом средней степени тяжести. Показатель ИЛ-23 составлял $(46,34 \pm 6,38)$ пг/мл и превышал в два раза таковой у здоровых ($p < 0,05$). У больных псориазом с поражением печени показатель ИЛ-23 в сыворотке крови превышал таковой в группе без поражения печени на 31,01 % ($p < 0,05$) и составлял $(49,35 \pm 4,27)$ пг/мл. Выявлены корреляции с PASI ($r = +0,71$; $p < 0,05$) и показателями функционального состояния печени — активностью гамма-глутамил-транспептидазы, аланин- и аспаргатаминотрансферазы ($r = +0,56$; $r = +0,48$; $r = +0,43$; $p < 0,05$).

Выводы. Содержание ИЛ-23 увеличивается в два раза в крови больных псориазом средней степени тяжести. Выявлено влияние ИЛ-23 на тяжесть течения псориаза по прямой корреляции между этим показателем и PASI. Прослеживается взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-23 в крови и нарушением функционального состояния печени.

Ключевые слова: псориаз, функциональное состояние печени, интерлейкин-23.

N.G. Virstyuk, M.S. Voloshynovych

SHHE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Effect of interleukin-23 on psoriasis based on changes in liver function

Purpose — to study the changes of IL-23 in the blood of patients with moderate psoriasis depending on the violation of the functional state of the liver.

Materials and methods. During the study, 128 patients with uncomplicated moderate plaque psoriasis ($PASI > 12$) were examined. The functional state of the liver was assessed in all patients using ultrasound and biochemical studies. The content of IL-23 in blood serum was determined by assay kit of reagents Human IL-23 Platinum ELISA.

Results and discussion. An increase of IL-23 was identified in the blood of all patients with moderate severity psoriasis. The average IL-23 value was (46.34 ± 6.38) pg/ml, which twice exceeded that of the healthy people ($p < 0.05$). The rate of IL-23 in serum of psoriasis patients with abnormal liver function was (49.35 ± 4.27) pg/ml, which was 31.01 % ($p < 0.05$) greater than that in the group without liver disease. The correlation between the PASI index ($r = + 0.71$; $p < 0.05$) and liver function parameters — gamma-glutamyl-transpeptidase activity, alanine- and aspartate aminotransferase ($r = + 0.56$; $r = + 0.48$; $r = + 0.43$; $p < 0.05$) was identified.

Conclusions. The content of IL-23 doubled in the blood of patients with moderate severity psoriasis. The direct correlation of IL-23 effect on psoriasis severity and the index of PASI was revealed. The interrelation between the increase in IL-23 levels and impaired liver function was revealed.

Key words: psoriasis, liver function, interleukin-23.

Дані про авторів:

Вірстюк Наталія Григорівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 72-50-19. E-mail: natalya1727@rambler.ru

Волошинович Мар'ян Стефанович, асистент кафедри дерматології та венерології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»