

Гепатокоморбидность при псориазе

М. А. Королева

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

К широко известным проявлениям при псориазе относят псориатический артрит и псориаз ногтей, однако в настоящее время стали активно изучаться и другие коморбидные псориазу состояния, такие как заболевания печени, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов. Помимо схожих иммунологических механизмов, обнаружены гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний. В статье приводятся данные о нарушениях функции гепатобилиарной системы у больных псориазом. Раскрываются результаты исследований зарубежных и отечественных авторов, показавшие значимые связи тяжести поражения печени при псориазе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, коморбидная патология, гепатокоморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hepatocorbidity in psoriasis

M. A. Koroleva

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The well-known manifestations in psoriasis include psoriatic arthritis and psoriasis of the nails, however, at present, other conditions comorbid to psoriasis have begun to be actively studied: such as liver diseases, diabetes mellitus, diseases of the cardiovascular system, obesity, mental disorders, inflammatory bowel diseases, and joints. In addition to similar immunological mechanisms, genes have been found that are common to psoriasis and the comorbid diseases associated with it. The article provides data on dysfunctions of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. The article reveals the results of studies conducted by foreign and domestic authors, which have shown significant relationships in the severity of liver damage in psoriasis.

KEY WORDS: psoriasis, comorbid pathology, hepatocorbidity.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Многие поколения врачей заявляли о необходимости всестороннего подхода в выявлении болезни и лечения больного, так как в медицинской практике врачам зачастую приходится лечить пациентов с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов. Такие ситуации обусловлены как высокой распространенностью болезней, так и их тесным патогенетическим родством. В 1970 году A. R. Feinstein предложил понятие «коморбидность». Уточнение термину дали Н. С. Крамер и M. van den Akker, определив коморбидность как сочетание у одного больного двух (или) более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Наибольшую же известность получило следующее определение: коморбидность (от лат. *co* – вместе и *morbus* – болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него.

Вульгарный псориаз – хронический рецидивирующий генетически детерминированный дерматоз мультифакториальной природы, который характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1].

По разным оценкам, в мире псориазом страдают около 125 миллионов человек. При этом распространенность данного заболевания характеризуется обширной географической вариабельностью – от 0,91 % в США до 8,50 % в Норвегии (в разных странах его частота колеблется от 0,1 до 3,0 %), его доля составляет 12–15 % в структуре общей дерматологической заболеваемости.

К широко известным проявлениям при псориазе относят псориатический артрит и псориаз ногтей, однако в настоящее время стали активно изучаться и другие коморбидные псориазу состояния, такие как заболевания печени, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [2, 3]. Помимо схожих иммунологических механизмов, обнаружены гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний.

На сегодняшний день известно, что патогенез данных состояний определяет хроническое Th1-обусловленное воспаление, которое является важным звеном в патофизиологии ожирения, метаболического синдрома, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний: уровни циркулирующих цитокинов, секретируемых Th1, а также молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, и ангиогенных факторов (VEGF), повышены при псориазе, ожирении и ишемической болезни сердца [4]. Воспалительные медиаторы обладают плейотропным воздействием на такие процессы,

как ангиогенез, передача сигнала инсулина, адипогенез, липидный обмен. Таким образом, метаболические аспекты хронического воспаления, обусловленного Th1, ангиогенеза и пролиферации эпидермиоцитов при ВП формируют патогенез сахарного диабета, атеросклероза и метаболического синдрома. И наоборот, воспалительные молекулы и гормоны, вырабатываемые при избыточной массе тела, диабете и других патологиях, могут влиять на патогенез псориаза [5]. Сообщается, что TNF может участвовать в формировании резистентности к инсулину, нарушая сигналы инсулина через ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора или путем активации PPAR δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ), который способствует эпидермальной пролиферации и модулирует липогенез и метаболизм глюкозы [5]. Кроме того, TNF подавляет секрецию адипонектина, являющегося важной противовоспалительной молекулой, которая также принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину [5, 6]. Хроническое воспаление при псориазе приводит к увеличению концентрации инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II) в коже и крови больных [7]. IGF-II способствует пролиферации кератиноцитов и участвует в развитии атеросклероза, контроле массы тела и метаболизме липидов [8].

Известно, что среди больных псориазом умеренного и тяжелого течения наблюдается значительная распространенность метаболического синдрома, который является сочетанием таких патологий, как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия [9, 10]. Риск формирования метаболического синдрома увеличивается с утяжелением заболевания. Кроме этого, повышенный риск развития отдельных компонентов метаболического синдрома показывает зависимость ответа на лечение от тяжести псориаза [11].

Ожирение и метаболический синдром, которые достаточно часто мы наблюдаем у больных псориазом, являются факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени [12, 13]. Данное состояние объединяет широкий спектр заболеваний: от простого жирового гепатоза, который часто связан с благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности [14]. В литературе есть данные, которые свидетельствуют о том, что сама по себе неалкогольная жировая болезнь печени может быть связана с псориазом [15]. Кроме того, достаточная распространенность этого хронического заболевания печени у больных вульгарным псориазом может быть ассоциирована с увеличенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [16].

Уровень заболеваемости хроническими заболеваниями печени возрастает на протяжении последних лет, и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала глобальной эпидемией, затрагивающей одного из четырех взрослых. На этом фоне последнее время неуклонно растет интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее более высокой распространенности среди пациентов с псориазом. По оценкам, распространенность этой патологии в мире составляет от 25 до 30%. Исследования,

проведенные в Восточной Азии, показывают, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови тесно связан с НАЖБП. Данные исследования на популяции США также подтвердили повышенный риск НАЖБП, связанный с высоким сывороточным уровнем мочевой кислоты. Этот повышенный риск, вероятно, не зависит от общепринятых факторов риска НАЖБП [27]. Распространенность НАЖБП может варьировать в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [12]. На самом деле, как распространенность НАЖБП, так и стадия заболевания печени, по-видимому, увеличиваются с возрастом. Хотя это и спорно, мужской пол считается фактором риска развития НАЖБП. Кроме того, распространенность НАЖБП у мужчин в два раза выше, чем у женщин [28].

Авторы из Шанхая и Китая (исследование на 439 пациентах) обнаружили, что пациенты с дебютом псориаза до 40 лет имеют значительно более высокую распространенность НАЖБП, чем пациенты с поздним дебютом псориаза (74,2 и 40,4% соответственно) [29].

Появляется все больше информации о том, что НАЖБП – заболевание полиорганной структуры, имеющее прочную связь с псориазом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек (ХБП), внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], остеопороз, гипотиреоз, и перегрузка железом) [24, 25].

В опубликованных на сегодняшний день исследованиях тяжесть и наличие псориаза коррелировали с тяжестью НАЖБП.

Впервые об этом заговорили в 2001 году, когда описали три одновременных случая кожной формы псориаза и НАЖБП (диагностированных биопсией), затем в 2004 году Мацумото представил случай молодого страдающего ожирением пациента с псориазом с диагнозом «НАЖБП», состояние кожи которого улучшилось после соблюдения гипокалорийной диеты. В дальнейшем два важных исследования, касающихся связи между НАЖБП и псориазом, были проведены Gisondi *et al.* и Miele *et al.* Они показали, что встречаемость НАЖБП выше среди пациентов с псориазом (47 против 28%) и коррелирует с тяжестью псориаза. В исследовании Miele *et al.* встречаемость НАЖБП составила 59,2% в группе из 142 пациентов, однако не было обнаружено корреляции с тяжестью течения псориаза [17–20]. Более ранние исследования, проведенные в Италии и Индии, показали, что НАЖБП была более распространена среди пациентов с псориазом по сравнению с контролем без псориаза (47 против 28% и 17,4 против 7,9% соответственно) [26]. В исследовании Roberts *et al.*, включившем 103 пациента с псориазом и псориатическим артритом, распространенность НАЖБП оценивалась как 47% [30].

В метаанализе семи различных исследований, проведенных в 2015 году, пациенты с псориазом ($n = 267761$) имели более высокий риск НАЖБП по сравнению с конт-

рольной группой без псориаза – отношение шансов (OR) равно 2,15. Риск НАЖБП был значительно выше у пациентов с псориатическим артритом ($n = 505$; $OR = 2,25$) и у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом по сравнению с пациентами с легким псориазом ($OR = 2,07$) [40].

Этиологические факторы, влияющие на рост распространенности НАЖБП у лиц с псориазом, до сих пор изучены не полностью. Однако известно что целевыми точками инсулина являются печень, жировая ткань и скелетная мышца. В печени инсулин регулирует метаболизм глюкозы, в то время как в жировой ткани инсулин снижает чувствительную к гормонам липазную активность, что приводит к предотвращению выхода свободных жирных кислот из адипоцитов. В жировой ткани инсулин этерифицирует свободные жирные кислоты и способствует накоплению триглицеридов. При имеющейся инсулинорезистентности свободные жирные кислоты накапливаются на уровне гепатоцитов, и их накопление приводит к липотоксичности.

Многие исследования показали, что повышение инсулинорезистентности является обычным явлением среди пациентов с псориазом и доказывает, что инсулинорезистентность может способствовать возникновению НАЖБП через различные механизмы. Современные исследования показали, что фактор некроза опухоли-альфа ($TNF-\alpha$), вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе. Наиболее распространенными гистологическими изменениями при псориазе являются пролиферация и активированный кластер дифференцировки (CD) 4, CD8, Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе. Естественные киллеры (NK) инициируют воспалительный процесс через провоспалительные цитокины [21]. Провоспалительные цитокины, такие как $TNF-\alpha$ и интерлейкин-6 ($IL-6$), и определяют в дальнейшем метаболические нарушения при псориазе.

Недавние исследования показали, что НАЖБП представляет собою важный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Характеризуется это тем, что пациенты с псориазом имеют низкий уровень ЛПВП-холестерина и высокие уровни триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Этот дислипидемический профиль может приводит к возникновению псориаза и риску ССО [23].

Также было исследовано возможное взаимодействие между висцеральным жиром, жировой печенью и кожной формой псориаза [32].

Белая жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, лептин, висфатин, резистин. В то же время происходит снижение продукции адипонектина (противовоспалительного цитокина) со стороны жировой ткани. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, НАЖБП коррелируют со снижением уровня адипонектина. Пациенты с псориазом также имеют пониженный уровень адипонектина. Еще более низкие уровни адипонектина наблюдались у пациентов

как с псориазом, так и с НАЖБП по сравнению с пациентами, страдающими псориазом без поражения печени [33]. Этот аспект может быть связан с адипонектиноподавленным подавлением Т-хелперных (Th) цитокинов первого типа, которые предотвращают развитие псориаза у лиц, склонных к развитию заболевания, до тех пор, пока дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, наблюдаемый у пациентов с НАЖБП, не антагонизирует эти эффекты [33]. Вероятно, что медиаторы, высвобождаемые жировой воспаленной печенью, оказывают негативное влияние на тяжесть псориаза, способствуя пролиферации кератиноцитов [33].

Ассоциация псориаза и НАЖБП повышает риск обострения как кожного псориаза, так и заболеваний печени, поэтому таким пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение для того, чтобы диагностировать НАЖБП на ранней стадии. Но также мы должны учитывать и то, что пациенты с псориазом получают длительную терапию лекарственными препаратами, которые потенциально могут нанести вред печени, еще больше увеличивая риск развития заболеваний печени.

Существуют множество вариантов лечения псориаза. В целом они классифицируются как топическая, системная и фототерапия.

Зная о связи между псориазом и метаболическими нарушениями и НАЖБП, врачам необходимо правильно выбрать системную терапию.

Вот уже более 40 лет метотрексат (MTX) является одним из самых эффективных и широко используемых лекарственных препаратов в терапии умеренного и тяжелого псориаза. Он обладает антипролиферативными эффектами, но также работает путем подавления воспаления [34, 35], а также ингибирования Th1- Th17-путей [36].

Метотрексат индуцирует синтез профибротических факторов в гепатоцитах и астроцитах, истощая запасы фолата в клетках [37, 38]. MTX-индуцированное повреждение печени гистологически сходно с изменениями, происходящими при НАЖБП [39]. Первое описание случая MTX-индуцированного фиброза печени у пациента, лечившегося от псориаза, было сделано в 1964 году [40]. Вместе с растущей частотой использования MTX существует риск более высокого уровня токсичности для печени. Первые рекомендации Американской ассоциации дерматологов (AAD) по мониторингу пациентов с псориазом, получавших MTX, советовали проводить предварительную биопсию печени с последующей серией биопсий во время лечения [41].

В настоящее время рутинные биопсии печени во время MTX-лечения не рекомендуются. Последние рекомендации AAD 2009 года признают повышенный риск фиброза печени у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, чрезмерным потреблением алкоголя или ранее существовавшей патологией печени [42]. Новейшие рекомендации EADV 2015 года оценивают риск развития фиброза/цирроза печени после применения MTX как умеренно малый, если используются соответствующие процедуры скрининга и мониторинга [43].

Интересно отметить, что, согласно литературе, пациентов с МТХ-индуцированным поражением печени при псориазе гораздо больше, чем при ревматоидном артрите [44]. Таким образом, имеет место различное восприятие риска гепатотоксичности и его мониторинга между ревматологами и дерматологами [45]. Авторы данной статьи обсуждали связь между МТХ-гепатотоксичностью и НАЖБП и выдвигают гипотезу о том, что более высокая частота развития фиброза печени у больных псориазом, чем у больных ревматоидным артритом, обусловлена тем, что метаболический синдром и НАЖБП в целом встречаются реже у больных ревматоидным артритом [41].

Циклоспорин А, используемый для лечения умеренного и тяжелого псориаза, обладает не только нефротоксичным действием, но и гепатотоксичностью. Это может осуществляться посредством провоцирования атерогенной дислипидемии, которая способствует развитию НАЖБП. Однако это не является распространенным явлением и обычно поражает реципиентов трансплантата печени [32].

Побочные реакции со стороны печени были описаны во время лечения ацитретином, который является одним из «золотых стандартов» традиционного системного лечения псориаза. Примерно у 25 % пациентов может развиваться повышение уровня печеночных ферментов, что обычно носит преходящий характер, а тяжелая печеночная токсичность встречается редко [46]. Роль ацитретина в процессе фиброза печени однозначна. Ретиноевая кислота может индуцировать процесс фиброза, а также ускорять его развитие. Однако большинство источников идентифицируют ацитретин как защитное средство печени: было доказано, что комбинированная терапия МТХ и ацитретином приводит к снижению МТХ-индуцированного фиброза печени без повышенного риска гепатотоксичности [47].

Генно-инженерная биологическая терапия, вероятнее всего, более безопасна для печени. На практике существуют несколько групп биологических методов лечения псориаза. К первой группе относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО) – этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Ко второй группе относятся антитела, направленные против интерлейкинов IL-12 и IL-23 (IL-12 / IL-23). К третьей относятся блокаторы интерлейкина-17 [48].

В целом генно-инженерные биологические препараты, по-видимому, не оказывают негативного влияния на ферменты печени и другие биохимические параметры по сравнению с базисной системной терапией.

ФНО- α играет важную роль в индукции воспалительного процесса при НАЖБП. Роль TNF α в ограничении воспалительного процесса на животных моделях делает вероятным введение ингибиторов TNF- α в терапию заболеваний печени у людей. Однако в настоящее время результаты таких исследований не являются окончательными: было показано, что пациенты с алкогольным поражением печени, получавшие этанерцепт, имели более высокий риск смерти по сравнению с группой плацебо [49]. Однако улучшение профиля печеночных ферментов наблюдается после лечения инфликсимабом и адалимумабом у пациентов

с НАЖБП и псориазом [50]. Влияние TNF α на резистентность к инсулину, которая является одним из основных факторов, ответственных за жировую дистрофию печени, до сих пор не определено. Установлено, что лечение этанерцептом благотворно влияет на гомеостаз глюкозы у пациентов с ожирением [51]. В метаанализе пациентов с ревматоидным артритом было отмечено благоприятное влияние TNF α на инсулинорезистентность [52]. Этот положительный эффект, однако, не был показан у пациентов с псориазом [53]. Считается, что в целом лечение ФНО не оказывает негативного влияния на липидный профиль, а клинически значимая дислипидемия встречается редко. Однако значительное увеличение массы тела наблюдается в основном у больных псориазом, проходящих лечение ФНО [54]. Этого не наблюдалось у пациентов, получавших блокаторы интерлейкинов.

В литературе есть данные, которые признают развитие НАЖБП как негативный побочный эффект терапии ФНО. Развитие и прогрессирование НАЖБП было обнаружено у восьми пациентов во время терапии ФНО, при этом у большинства пациентов не наблюдалось увеличения массы тела и нормализации АЛТ после прекращения терапии [55]. Существует мало информации о влиянии IL-12, -23 и IL-17 на печень. В исследованиях и клинической практике повышения уровня печеночных ферментов не наблюдалось. Таким образом, терапия псориаза с использованием IL-12, -23 и IL-17 для пациентов, которые ранее лечились гепатотоксическими препаратами или у которых имеются заболевания печени, такие как НАЖБП, представляется более безопасной.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что высокая распространенность функциональных расстройств печени требует углубленного, комплексного обследования нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у больных псориазом. Это позволит осуществлять персонализированные подходы к терапии дерматоза, что в конечном итоге будет способствовать повышению качества жизни этих больных и безопасности их лечения.

Список литературы / References

- Олисова О. Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2010; 4: 3–8.
- Олисова О. Ю. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, treatment. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2010; 4: 3–8.
- Кочергин Н. Г., Смирнова Л. Н., Потехаев Н. Н., Билалова У. Г. Псориаз: коморбидности и комедикации. *Врач* 2009; 5: 15–20.
- Kochergin N. G., Smirnova L. N., Potekhaev N. N., Bilalova U. G. Psoriasis: comorbidity and comedication. *Doctor* 2009; 5: 15–20.
- Li K., Armstrong A. W. A review of health outcomes in patients with psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2012; 30 (1): 61–72.
- Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370 (9583): 263–71.
- Azfar R. S., Gelfand J. M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (4): 416–22.
- Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C. X., Smith U. Inflamed adipose tissue a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (11): 2276–83.
- Yoo H., Kim S. J., Kim Y., Lee H., Kim T. Y. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (6): 1248–59.
- Zaina S., Nilsson J. Insulin-like growth factor II and its receptors in atherosclerosis and in conditions predisposing to atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003; 14 (5): 483–9.
- Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365 (9468): 1415–28.

10. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 298 (7): 321–8.
11. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Kimmel S.E., Mehta N.N., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (3): 556–62.
12. Rozumbaeva L.P., Kozlova I.V., Bakulev A.L., Bykova A.P. Clinical and instrumental features of the hepatobiliary system in psoriasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology. Russian Journal [Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya]*. 2014; (2): 64. (in Russian).
13. Smirnov A.V., Barilo A.A., Smolnikova V.A. Diseases of the hepatobiliary system as predictors of the progression of psoriasis. *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal [Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk]*. 2016; 71 (2): 102–8. (in Russian).
14. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., Pompili M. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 778–8.
15. Lonardo A., Loria P., Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI. ST. E.N.A. study. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33 (1): 86–7.
16. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatology*. 1986; 172 (6): 298–30.
17. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., D'Agostino M., Gabrieli M.L., Vero V., Biolato M., Pompili M., Gasbarini G., Rapaccini G., Amerio P., De Simone C., Grieco A. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol. J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 778–86.
18. Gisondi P., Tessari G., Conti A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157 (1): 68–73.
19. Batani A., Brănișteanu DE, Ilie MA, Boda D, Ianoși S, Ianoși G, Caruntu C. Assessment of dermal papillary and micro-vascular parameters in psoriasis vulgaris using in vivo reflectance confocal microscopy in vivo. *Exp Ther Med*. 2018; 15 (2): 1241–1246.
20. Леру П.М. Лекарственная аллергия в практике первичной медико-санитарной помощи в Румынии: анкетный опрос. *Аллергия, астма Клиническая Иммунология*. 2014; 10 (1): 16.
21. Leroux P.M. Drug allergy in primary health care practice in Romania: a questionnaire survey. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*. 2014; 10 (1): 16.
22. Ianoși S.L., Forsea AM, Lupu M, Ilie MA, Zuras S, Boda D, Ianoși G, Neagoe D, Tutunaru C, Popa CM, Caruntu C. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus. *Exp Ther Med*. 2018; 17 (2): 1052–1060.
23. Czemichow S, Kengne AP, Huxley RR, Batty GD, de Galan B, Grobbee D, Pillai A, Zoungas S, Marre M, Woodward M, Neal B, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18 (2): 312–319.
24. Kahn HS. The 'lipid accumulation product' performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 5: 26.
25. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10 (6): 330–344.
26. Бирн К.Д., Таргер Г. НАЖБП: мультисистемное заболевание. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (1): S47–S64.
27. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 758.
28. Michael H Le, Pardha Devaki, Nghiem B Ha, Dae Won Jun, Helen S Te, Ramsey C Cheung, Mindie H Nguyen. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. 2017; 12: e0173499.
29. Shira Zelber-Sagi, Dorit Nitzan-Kaluski, Zahir Halpern, Ran Oren. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35: 856–63.
30. Xin Xu, Lina S, Yunlu Gao, Yangfeng Ding. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Comorbidities Was Associated with Age at Onset of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Cross-Sectional Study 2017; 12: e0169952.
31. Roberts K.K., Cochet A.E., Lamb P.B., et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; No. 41, pp. 293–300.
32. R. Candia, A. Ruiz, R. Torres-Robles, N. Chávez-Tapia, N. Méndez-Sánchez, M. Arrese. 'Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis'. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 656–62.
33. Alessandro Mantovani, Paolo Gisondi [ORCID], Amedeo Lonardo [ORCID] and Giovanni Targher. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 217.
34. Ганцетти Г., Кампанати А., Оффидани А. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз. 2015; 7: 315–26.
35. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis. 2015; 7: 315–26.
36. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. 2010; 6: 175–8.
37. B Cronstein. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* Epub 2010 Oct 28; 28 (5 Suppl 61): S21–3.
38. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: S28–37.
39. Peng Z, Fernandez P, Wilder T, et al. 2008; 27: 821–4.
40. Peng Z, Borea PA, Varani K, et al. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119: 582–94.
41. B. Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver injury*. Academic Press; 2013. Pp. 593–604.
42. O'Rourke RA, Eckert GE. Methotrexate-induced hepatic injury in an adult. A case report. *Arch Intern Med.* 1964; 113: 191–4.
43. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017; 354: 172–81.
44. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: National Conference of the Psoriasis Foundation 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 824–37.
45. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner R. Methods Report: European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: e1–22.
46. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. 2006; 26: 55–62.
47. Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May; 48 (5): 569–72.
48. Wenk K S, Arrington K C, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease 2011; 25: 383–91.
49. An J, Zhang D, Wu J и др. The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis. *Pharmacol Res.* 2017; 121: 158–68.
50. Szepletowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish dermatological society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatol Rev.* 2014; 101: 455–72.
51. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol.* Dec 14, 2014; 20 (46): 17352–17359.
52. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
53. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
54. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
55. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017; 108: 506–14.
56. Stanley TL, Zanni MV, Johnson S. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E146–50.
57. Agata N Burka, Rajalingham Sakthiwaray, Naveed Sattar. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015; 10: e0128889.
58. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med.* 2015; 2: 1.
59. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner R. Methods Report: European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: e1–22.
60. Feagins LA, Flores A, Arriens C. Nonalcoholic fatty liver disease: a potential consequence of tumor necrosis factor-inhibitor therapy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 27: 1154–60.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Королева Мария Александровна, врач-дерматовенеролог, зав. кабинетом.
ORCID: 0000-0002-7635-6260

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

Для переписки: Королева Мария Александровна. E-mail: paloma-84@mail.ru.

About author

Koroleva Maria A., dermatovenerologist, head of Medical Office. ORCID: 0000-0002-7635-6260

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Koroleva Maria A. E-mail: paloma-84@mail.ru

Для цитирования: Королева М.А. Гепатокоробидность при псориазе. Медицинский алфавит. 2021; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-7-11>

For citation: Koroleva M.A. Hepatocorbidity in psoriasis. *Medical alphabet.* 2021; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-7-11>