

# Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: случайное сочетание или закономерная взаимосвязь?



В. А. АХМЕДОВ

**В. А. Ахмедов**, д.м. н, проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

**Т. И. Меликов**, ординатор кафедры

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

## *Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: random combination or regular relationship?*

V. A. Akhmedov, T. I. Melikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Резюме

За последние 10 лет становится все более очевидным, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультисистемным заболеванием, которая поражает множество органов и систем посредством метаболических и иммунологических нарушений. Недавние наблюдательные исследования показали, что распространенность НАЖБП значительно выше у пациентов с псориазом (встречается у 50 % этих пациентов). Примечательно, что псориаз ассоциируется с НАЖБП даже после учета признаков метаболического синдрома и других потенциальных факторов, воздействующих на лечение. В некоторых исследованиях также было высказано предположение, что у пациентов с псориазом чаще встречаются более распространенные и активные формы НАЖБП, чем у лиц без псориаза. Применение лекарственной терапии пациентов с сочетанием НАЖБП и псориаза с включением препарата Легалон является патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, псориаз, Легалон.

### Summary

Over the past 10 years, it has become increasingly evident that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disease that affects multiple extra-hepatic organ systems and interacts with the regulation of several metabolic and immunological pathways. Recent observational studies have shown that the prevalence of NAFLD is remarkably higher in psoriatic patients (occurring in up to 50 % of these patients) than in matched control subjects. Notably, psoriasis is associated with NAFLD even after adjusting for metabolic syndrome traits and other potential confounding factors. Some studies have also suggested that psoriatic patients are more likely to have the more advanced forms of NAFLD than non-psoriatic controls. The use of drug therapy in patients with a combination of NAFLD and psoriasis with the inclusion of the drug Legalon is pathogenetically justified.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, psoriasis, Legalon.

Псориаз — это хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, поражающее примерно 2–3 % взрослого населения во многих частях света [1]. Распространенность этого заболевания у взрослых колеблется от приблизительно от 1,0 % (США) до 8,5 % (Норвегия). Псориаз часто ассоциируется с множественными метаболическими сопутствующими заболеваниями, включающими ожирение, сахарный диабет второго типа, метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [2, 3, 4]. Точная этиология псориаза в значительной степени неизвестна. Тем не менее убедительные доказательства указывают на то, что псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи, возникающим на предрасполагающей генетической основе.

### Эпидемиологические доказательства связи НАЖБП с псориазом

Учитывая тесную взаимосвязь метаболического синдрома как с псориазом [5, 6], так и с НАЖБП [7], неудивительно, что эти заболевания могут сосуществовать у одного и того же человека. В исследовании «случай — контроль» с участием 130 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (ни один из которых не лечился метотрексатом или другими потенциально гепатотоксичными лекарственными средствами) и 260 подобранных здоровых контролей (Gisondi *et al.*) [8] документально подтверждено, что распространенность НАЖБП была почти в два раза выше среди пациентов с псориазом, чем среди контрольных лиц (47 против 28%;  $p < 0,001$ ). Это различие оставалось значительным (37 против 21%;  $p < 0,01$ ) даже после исключения

субъектов с умеренным потреблением алкоголя (то есть тех, кто употреблял менее 30 г алкоголя в день).

Пациенты с псориазом и НАЖБП также имели более высокий уровень циркулирующего С-реактивного белка, ИЛ-6 и более низкие уровни адипонектина, чем пациенты без НАЖБП. Кроме того, НАЖБП была связана с большей клинической степенью тяжести псориаза, которая оценивалась по шкале индекса и степени тяжести псориаза (PASI) после поправки на многие факторы кардиометаболического риска [8]. В другом ретроспективном исследовании Miele *et al.* [9] обнаружили, что распространенность НАЖБП составляет 59,2 % в амбулаторной когорте из 142 взрослых пациентов с псориазом. Пациенты с НАЖБП чаще имели псориатический артрит и характеризовались более тяжелым течением НАЖБП, что

оценивалось неинвазивно по шкале фиброза НАЖБП. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что распространенность НАЖБП очень высока у пациентов с псориазом (затрагивает до 50% этих пациентов) независимо от сосуществующих компонентов метаболического синдрома. Кроме того, относительно поздняя стадия неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), выявленная в результате биопсии печени пациентов с псориазом, указывает на возможность повышенного риска долговременных осложнений, связанных с печенью, у этой группы пациентов.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости более тщательного мониторинга и оценки наличия НАЖБП у людей с хроническим бляшечным псориазом.

#### **Потенциальные биологические механизмы, связывающие псориаз и НАЖБП**

На сегодняшний день основные механизмы, связывающие НАЖБП с псориазом, сложны и до конца не изучены. Тем не менее выявление патофизиологических механизмов, связывающих эти заболевания, имеет клиническую значимость, поскольку может предложить перспективу для новых фармакологических подходов.

Хотя печень является ключевым регулятором метаболизма глюкозы и ведущим источником множества воспалительных и коагуляционных факторов [10, 11], тесные взаимосвязи псориаза и НАЖБП с висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину значительно затрудняют выявление непосредственного вклада НАЖБП в воспалительные и метаболические проявления псориаза. Воспаленная (дисфункциональная) висцеральная жировая ткань играет ключевую роль в развитии резистентности к инсулину, прогрессировании хронического воспаления, возможно, через секрецию множества факторов, таких как повышенное выделение незатерифицированных жирных кислот, увеличение продукции различных гормонов и провоспалительных адипоцитокинов (включая также TNF- $\alpha$ , IL-6, лептин, висфатин и резистин) и снижение выработки адипонекти-

на [12, 13]. При наличии ожирения и резистентности к инсулину увеличивается приток незатерифицированных жирных кислот в печень. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что незатерифицированные жирные кислоты играют ключевую роль в непосредственном содействии повреждению печени за счет увеличения внутрипеченочного окислительного стресса и активации воспалительных путей [14, 15].

Накопленные данные указывают на то, что НАЖБП, особенно ее воспалительная и прогрессирующая форма (НАСГ), может усугубить резистентность к инсулину, предрасполагает к атерогенной дислипидемии и высвобождает множество провоспалительных, прокоагулянтных, прооксидантных и профиброгенных медиаторов (например, С-реактивный белок, IL-6, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий фактор роста- $\beta$ ), которые могут играть важную роль в патофизиологии псориаза [16, 17, 18]. Можно предположить, что высвобождение этих провоспалительных, прооксидантных и проатерогенных медиаторов из стеатозной и воспаленной печени может неблагоприятно влиять на тяжесть псориаза за счет увеличения пролиферации кератиноцитов, усиления воспаления и активизации различных молекул сосудистой адгезии.

#### **Лечение псориаза и его возможные последствия для НАЖБП**

Существует множество вариантов лечения псориаза, которые классифицируются как местная и системная терапия либо фототерапия. Системные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин и ацитретин, показаны для лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени, особенно когда заболевание широко распространено или устойчиво к местной терапии. В случае непереносимости, неэффективности или противопоказаний к фототерапии или обычным системным методам лечения, пациенты с псориазом могут получать терапию более новыми биологическими агентами, которые включают антагонисты TNF- $\alpha$  (этанерцепт, адалимумаб и ин-

фликсимаб), моноклональные анти-IL-2, -23, устекинумаб и анти-IL-17 моноклональные антитела секукинумаб и икэкизумаб [19].

Хотя фототерапия или местное лечение не вызывают значительных изменений метаболических параметров и тестов функции печени, некоторые фармакологические методы лечения могут отрицательно влиять на имеющиеся заболевания (включая НАЖБП) или оказывать взаимодействие с лекарственными средствами, которые обычно используются для их лечения [19]. В частности, метотрексат следует назначать с осторожностью при наличии ожирения, сахарного диабета второго типа или НАЖБП из-за повышенного риска лекарственного фиброза печени [20]. Повреждение печени, вызванное метотрексатом, имитирует гистологическую картину НАЖБП. Таким образом, лекарственное повреждение печени всегда должно учитываться у пациента со стеатозом печени, который ранее лечился метотрексатом [21]. Точно так же циклоспорин следует использовать осторожно среди пациентов с псориазом и с сопутствующим метаболическим синдромом. Этот препарат может усугубить сахарный диабет второго типа, артериальную гипертензию и предрасполагать к атерогенной дислипидемии и гиперурикемии [22]. Ацитретин является производным витамина А, который используется для лечения псориаза с начала 1980-х годов. Применение ацитретина ограничено его потенциальными побочными эффектами (например, негативными эффектами на кожу и слизистые оболочки, дислипидемией и гепатотоксичностью). Эти эффекты могут быть уменьшены при использовании более низких доз ацитретина или в сочетании с другими методами лечения [23].

Биологические препараты представляют собой значительное достижение в лечении псориаза [24, 25, 26, 27]. Как правило, биологические агенты не оказывают негативного влияния на метаболические параметры и уровни ферментов печени в сыворотке, как это могут делать обычные системные методы лечения. Эффективность биологической терапии выше, чем у традиционных

методов лечения, потому что они лучше переносятся в долгосрочной перспективе. Вместе с тем на сегодняшний день мероприятия по изменению образа жизни с увеличением двигательной нагрузки — 150–200 минут аэробных упражнений в неделю за 3–5 сеансов (быстрая ходьба, велотренинг) являются наиболее эффективным терапевтическим вариантом, который хорошо подходит как для пациентов с НАЖБП, так и с псориазом [28, 29, 30].

На сегодняшний день, помимо модификации характера питания и увеличения аэробной физической активности, большое значение в терапии пациентов с НАЖБП отводится гепатопротекторным препаратам, основным вектором действия которых является нормализация функциональной активности печени, улучшение регенеративных процессов, а также повышение устойчивости печеночной ткани к действию разнообразных патогенных факторов [31]. Одной из самых известных групп, обладающих большой историей практического применения, являются биофлавоноидные препараты природного происхождения. История применения данных биофлавоноидов насчитывает более 200 лет, когда с гепатопротективной целью стали использовать различные препараты, изготовленные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) [31]. В последние годы из нее выделено много компонентов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Базисными биофлавоноидами в силимарине являются силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин, среди которых именно силибинин характеризуется наибольшей биологической активностью.

Одним имеющихся на фармацевтическом рынке препаратов, обладающих наибольшей доказательной базой, является оригинальный гепатопротектор Легалон<sup>®</sup>, содержащий в составе наибольшее количество силибинина (77%). Благодаря такому высокому содержанию силибинина препарат является эффективным гепатопротектором, обладающим поливалентным спектром действия, позволяющим перекрыть большую часть патофизиологических механизмов развития практически любых хронических диффузных заболева-

ний печени [32]. Одним из ключевых рычагов действия препарата является повышение содержания восстановленного глутатиона в печени за счет высокого содержания в Легалоне<sup>®</sup> силибинина. Именно этот механизм способствует значительному повышению защиты печени от окислительного стресса и поддержанию ее нормальной дезинтоксикационной функции [32]. Как известно, глутатион способствует выведению токсинов печенью, является мощным естественным антиоксидантом и стимулирует обмен веществ. Как было показано в исследованиях [33, 34], силимарин обладает связывающим действием на свободные радикалы, тормозящим эффектом на перекисное окисление липидов и стимулирующим синтез глутатиона, что обуславливает комплексный антиоксидантный потенциал препарата Легалон<sup>®</sup> в целом.

Дополнительным противовоспалительным действием силимарина является блокирующее влияние препарата на ферменты, вырабатывающие медиаторы воспаления, — лейкотриен В<sub>4</sub>, простагландин Е<sub>2</sub>, что приводит к дополнительному подавлению воспалительного процесса [34].

Оказывая стимулирующее влияние на синтез белка и рибосомальных РНК, силимарин проявляет регенеративный эффект, способствуя восстановлению структурных единиц гепатоцитов при повреждениях печеночных клеток факторами самой разной этиологии [35].

Дополнительно препарат оказывает и мембраностабилизирующий эффект, встраиваясь в мембрану гепатоцита и способствуя тем самым восстановлению нормальных показателей биохимического анализа крови, в частности нормализации уровней билирубина у 82% больных и АСТ у 60% после терапии силимарином, что показано в клинических наблюдениях [36].

Кроме того, препарат способствует предотвращению действия одного из ключевых провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) на клетки Купфера, тем самым активно реализуются его противовоспалительный эффект и антифиброзное действие [36]. Прием препарата также позволяет замедлить

активацию звездчатых клеток и тем самым способствовать снижению процесса коллагенообразования, что особенно полно реализуется на фоне длительного приема силибинина.

Особую актуальность лечение препаратом Легалон<sup>®</sup> приобретает у пациентов с лекарственно-индуцированными заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности, а тем более на фоне стеатоза. В частности, пациентам с псориазом и НАЖБП необходимы профилактические курсы лечения при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов для лечения псориаза, например при назначении терапии метотрексатом [37].

Проведение медикаментозной терапии пациентам, имеющим в анамнезе указание на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью, следует также проводить под прикрытием с назначением Легалона<sup>®</sup> [38].

Следовательно, при подозрении или доказанном повреждении печени медикаментозного происхождения, особенно на фоне жирового гепатоза как проявления НАЖБП, во время проведения активной системной терапии псориаза рекомендуется сопровождать курсы базисного лечения одновременным назначением препарата Легалон<sup>®</sup> в дозе 140 мг три раза в сутки в качестве лечебного воздействия с последующим переходом на поддерживающую дозу 70 мг три раза в сутки как профилактическую терапию на протяжении последующих 3–4 месяцев.

## Заключение

Растущее количество клинических данных свидетельствует о тесной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом. Опубликованные исследования показывают, что НАЖБП является очень частым заболеванием среди взрослых пациентов с псориазом (затрагивает до 50% из них) и что пациенты с псориазом и НАЖБП чаще имеют метаболический синдром и более тяжелую степень кожного заболевания, чем лица без НАЖБП. Кроме того, пациенты с псориазом имеют более высокий риск развития более тяжелых форм НАЖБП (то есть примерно у четверти из них

может развиваться НАСГ в течение заболевания). Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, является ли НАЖБП явным эпифеноменом сосуществующих признаков метаболического синдрома или же это независимый фактор риска развития и прогрессирования псориаза. Дополнительные исследования также необходимы для более тщательного выяснения предполагаемых биологических механизмов, связывающих НАЖБП с псориазом. Конкретные медиаторы этой новой гепатодермальной оси нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы найти инновационные лекарства и методы лечения.

При выборе фармакологического лечения следует также учитывать наличие НАЖБП, так как некоторые препараты для лечения псориаза потенциально гепатотоксичны. Эти данные подразумевают, что пациенты с псориазом должны регулярно проходить скрининг на НАЖБП и что следует рассмотреть возможность направления этих пациентов к гепатологу для дальнейшей оценки состояния гепатобилиарной системы. Оптимальный метод скрининга в настоящее время неизвестен. Однако, учитывая внутривенные ограничения сывороточных уровней ферментов печени, в качестве первоначального скринингового теста для НАЖБП можно использовать УЗИ и эластографию печени в сочетании с использованием шкалы фиброза НАЖБП или других неинвазивных систем оценки фиброза. Эти процедуры полезны для выявления пациентов с подозрением на НАСГ среди пациентов с псориазом [31, 32]. Более того, все эти пациенты должны регулярно проходить диспансерное наблюдение для мониторинга развития связанных с печенью метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [33].

#### Список литературы

1. Parisi R., Symmonds D. P., Griffiths C. E., Ashcroft D. M. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J. Investig. Dermatol.* 2013; 133: 377–385.
2. Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263–271.
3. Gottlieb A. B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat.* 2008; 19: 5–21.

4. Anstee Q. M., Targher G., Day, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 330–344.
5. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2015, 47, 181–190.
6. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62: S47–S64.
7. 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.* 2006; 298: 321–328.
8. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 758–764.
9. Miele L., Vallone S., Cefalo C., la Torre G., di Stasi C., Vecchio F. M., D'Agostino M., Gabrielli, M. L., Vero V., Biolato M. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 778–786.
10. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713–723.
11. Matsumoto T., Suzuki N., Watanabe H., Irie M., Iwata K., Anan A., Nakane H., Yoshikane M., Nishizawa S., Souda T. et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with psoriasis vulgaris. *J. Gastroenterol.* 2004; 39: 1102–1110.
12. Byrne C. D., Targher G., Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: Implications for cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1155–1161.
13. Hunter C. A., Jones S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 448–457.
14. Shulman G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1131–1141.
15. Stefan N., Häring H. U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9: 144–152.
16. Gisondi P., Barba E., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 30: 282–287.
17. Abedini R., Salehi M., Lajevardi V., Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015; 40: 722–727.
18. Kulkarni N. M., Jaji M. S., Shetty P., Kurhe Y. V., Chaudhary S., Vijaykant G., Raghul J., Vishwakarma S. L., Rajesh B. N., Mookkan J. et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm. Biol.* 2015; 53: 1110–1117.
19. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C., Spuls P. I., Arenberger P., Bachelez H., Barker J., Dauden E. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris — Update 2015—Short version — EDF in cooperation with EADV and IPC. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 2277–2294.
20. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National psoriasis foundation consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 824–837.
21. Hardwick R. N., Clarke J. D., Lake A. D., Canet M. J., Anumol T., Street S. M., Merrell M. D., Goedken M. J., Snyder S. A., Cherrington N. J. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol. Sci.* 2014; 142: 45–55.
22. Tan K. W., Griffiths C. E. Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 79–92.
23. Dunn L. K., Gaar L. R., Yentzer B. A., O'Neill J. L., Feldman S. R. Acitretin in dermatology: A review. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10: 772–782.
24. Lestre S., Diamantino F., Veloso L., Fidalgo A., Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A retrospective cohort study. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21: 916–920.
25. Gisondi P., Conti A., Galdo G., Piaserico S., de Simone C., Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 1124–1127.
26. Campanati A., Ganzetti G., di Sario A., Damiani A., Sandroni L., Rosa L., Benedetti A., Offidani A. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 839–846.
27. Feagins L. A., Flores A., Arriens C., Park C., Crook T., Reimold A., Brown G. Nonalcoholic fatty liver disease: A potential consequence of tumor necrosis factor-inhibitor therapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27: 1154–1160.
28. Jensen P., Zachariae C., Christensen R., Geiker N. R., Schaadt B. K., Stender S., Hansen P. R., Astrup A., Skov L. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 795–801.
29. Gisondi P., del Giglio M., di Francesco V., Zamboni M., Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: A randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1242–1247.
30. Al-Mutairi N., Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: A randomized controlled prospective trial. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14: 749–756.
31. Vahabzadeh M., Amiri N., Karimi G. Effects of silymarin on metabolic syndrome: a review. *J Sci Food Agric.* 2018; 98 (13): 4816–4823.
32. Alkhatib S. M., Ismail M. K., AlMoula A. H., Alkenany I. R. Hepatoprotective role of Legalon 70 against hydrogen peroxide in chickens. *Int J Health Sci (Qassim).* 2019; 13 (4): 17–21.
33. Hadi A., Pourmasoumi M., Mohammadi H., Symmonds M., Miraghajani M. The effects of silymarin supplementation on metabolic status and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med.* 2018; 41: 311–319.
34. Ou Q., Weng Y., Wang S., Zhao Y., Zhang F., Zhou J., Wu X. Silybin Alleviates Hepatic Steatosis and Fibrosis in NASH Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Involvement with the NF-κB Pathway. *Dig Dis Sci.* 2018; 63 (12): 3398–3408.
35. Perumpail B. J., Li A. A., Iqbal U., Sallam S., Shah N. D., Kwong W., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD. *Diseases.* 2018; 6 (3): 80.
36. Taleb A., Ahmad K. A., Ihsan A. U., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2018; 102: 689–698.
37. Vostálová J., Tinková E., Biedermann D., Kosina P., Ulrichová J., Rajnochová Svobodová A. Skin Protective Activity of Silymarin and its Flavonolignans. *Molecules.* 2019; 24 (6): 1022.
38. Chu C., Li D., Zhang S., Ikejima T., Jia Y., Wang D., Xu F. Role of silybin in the management of diabetes mellitus and its complications. *Arch Pharm Res.* 2018; 41 (8): 785–796.
39. Castera L., Vilgrain V., Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 666–675.
40. Ballestri S., Romagnoli D., Nascimbeni F., Francica G., Lonardo A. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9: 603–627.
41. Lonardo A., Ballestri S., Targher G., Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9: 629–650.

**Для цитирования.** Ахмедов В. А., Меликов Т. И. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: случайное сочетание или закономерная взаимосвязь? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 5–8.

