

# Поражение печени при псориазе и псориатическом артрите: обзор литературы

Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова;  
yulkorsakova@bk.ru

Contact:  
Yulia Korsakova;  
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 21.02.17

Псориаз (Ps) является хроническим системным заболеванием, поражающим кожу. Исследования позволили выявить высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных Ps по сравнению с общей популяцией, особенно у тех, кто страдает среднетяжелыми и тяжелыми формами Ps с высоким индексом распространенности и тяжести Ps (PASI). Определенную роль в этой взаимосвязи играют аналогичные патогенетические процессы. Среди наиболее вероятных причин выделяют резистентность к инсулину и повышение уровней провоспалительных цитокинов. По последним данным, распространенность НАЖБП и метаболического синдрома среди больных Ps выше, чем в популяции в целом. Кроме того, пациенты с НАЖБП и Ps имеют более высокий риск развития тяжелого фиброза печени, чем лица с НАЖБП и без Ps. Терапия этого состояния несомненно должна проводиться по пути не только модификации традиционных факторов риска, но и надежного подавления воспаления. Наличие ожирения и НАЖБП оказывает отрицательное влияние и на результаты лечения больных псориатическим артритом генно-инженерными биологическими препаратами.

**Ключевые слова:** псориаз; псориатический артрит; неалкогольная жировая болезнь печени.

**Для ссылки:** Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Поражение печени при псориазе и псориатическом артрите: обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):429-435.

## LIVER DAMAGE IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

Psoriasis (Ps) is a chronic systemic disease that affects the skin. Investigation could reveal the high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with Ps compared with the general population, especially in those who have moderate to severe Ps with a high Ps area severity index (PASI). Similar pathogenic processes play a definite role in this relationship. The most likely causes are recognized to be insulin resistance and elevated levels of proinflammatory cytokines. According to recent evidence, the prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in patients with Ps is higher than that in the general population. In addition, patients with NAFLD and Ps are at higher risk of severe liver fibrosis than those with NAFLD without Ps. Therapy for this condition certainly needs not only to modify traditional risk factors, but also to reliably suppress inflammation. Obesity and NAFLD have a negative impact on the results of treatment in patients with psoriatic arthritis with biological agents.

**Key words:** psoriasis; psoriatic arthritis; nonalcoholic fatty liver disease.

**For reference:** Korsakova YuL, Korotaeva TV. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: A literature review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):429-435 (In Russ.).  
**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>

Псориаз (Ps) является хроническим системным заболеванием, поражающим кожу [1]. Распространенность Ps в различных популяциях составляет 2–3%, независимо от пола [2, 3].

По современным представлениям, в патологический процесс при Ps вовлекается не только кожа, но и другие органы, что влияет на качество жизни больных, приводит к инвалидизации и повышенному, по сравнению с популяцией, уровню смертности [4].

Ps ассоциируется с другими воспалительными заболеваниями, которые имеют общие с ним генетические и воспалительные механизмы [1, 3, 5–8]. В частности, при Ps могут выявляться артрит, увеит, воспалительные заболевания кишечника и метаболический синдром (МС) или его компоненты (центральное ожирение, атерогенная дислипидемия, резистентность к инсулину, высокое

артериальное давление) [3, 9, 10]. Ассоциация Ps и этих заболеваний, скорее всего, объясняется наличием хронического системного воспаления [1, 11].

У пациентов, страдающих Ps, распространены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия и ожирение. Было высказано предположение о том, что Ps, являясь хроническим воспалительным процессом, способствует возникновению кардиоваскулярной патологии и может расцениваться как независимый фактор риска ее развития [12]. Считается, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов при Ps, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ6), приводит к нарушению регуляции метаболических процессов [13].

За последние годы накоплены данные, позволяющие утверждать, что патология ко-

жи при Пс ассоциируется с заболеваниями печени, в частности, с жировой болезнью печени (ЖБП). Стеатоз печени определяется как наличие по меньшей мере 5% гепатоцитов, содержащих жировые капли, в то время как при стеатогепатите (СГ) выявляются воспаление и гепатоцеллюлярное повреждение с фиброзом или без него [11, 14, 15]. Случаи ЖБП с воспалением, напоминающим алкогольный СГ, но в отсутствие приема алкоголя, были описаны около 30 лет назад в Японии, а затем в США. Термин «неалкогольный (НА) СГ» был применен в 1980 г. для обозначения ЖБП [16, 17]. Этот термин впоследствии был расширен до термина «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), что позволяет охватить весь спектр проявлений этого заболевания (рис. 1). НАЖБП включает в себя несколько стадий развития: примерно у 30% больных со стеатозом печени развиваются НАСГ и фиброз, а у 20–25% больных с НАСГ впоследствии развивается цирроз [17].

Критериями диагноза НАЖБП являются [18] данные пункционной биопсии (жировая дистрофия печени или воспалительные изменения, сходные с алкогольным гепатитом); отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах; отсутствие другой патологии печени. Диагноз НАЖБП может быть установлен в тех случаях, когда субъект принимает алкоголь  $\leq 30$  г в день для мужчин и  $\leq 20$  г в день для женщин [19]. НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, связанным с инсулинорезистентностью (ИР), и определяется наличием жирового гепатоза (стеатоза) более чем в 5% гепатоцитов по данным гистологического анализа, или протонной плотности жировой фракции (определяемой по доле объема жировой ткани в печени)  $>5,6\%$ , оцениваемой с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (H-MRS), или количественной оценки соотношения жира/воды при селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [20].

НАЖБП – распространенное явление среди населения в целом, встречающееся в любом возрасте и в любых этнических группах. Хотя ее распространенность оценивается примерно в 33%, ведутся дискуссии по поводу точности данных и чувствительности/специфичности диагностических методов, используемых в обзорах [21]. У субъектов с избыточной массой тела НАЖБП встречается чаще, чем у лиц без ожирения (соответственно в 76 и 16% случаев) [17].

Согласно результатам исследований, которые включают биопсию печени и данные аутопсии, в целом

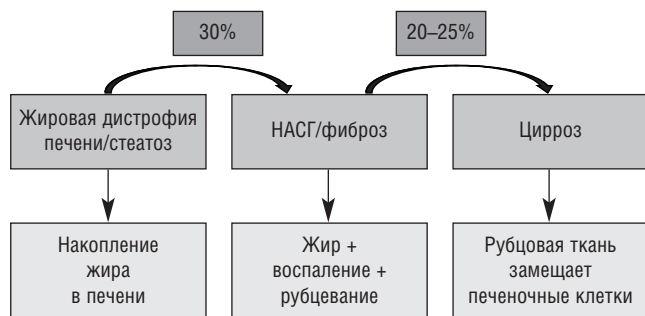


Рис. 1. Течение НАЖБП (по A.N. Ramos и соавт. [9], модифицировано)

у 2–7% населения могут иметь место НАСГ и фиброз или цирроз печени, причем у тучных людей – в 20% случаев [17]. Факторы риска развития НАЖБП включают центральное ожирение, ИР, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемию, поэтому она рассматривается как одно из проявлений МС [9, 22]. НАЖБП является ведущей причиной повышения уровня ферментов печени и наиболее распространенной формой заболевания печени в развитых странах [7, 17].

НАЖБП включает в себя два патологических состояния: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и НАСГ, последний охватывает широкий спектр тяжести заболевания, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [23, 24] (табл. 1).

НАЖБП может быть вторичной, вызванной лекарствами (глюкокортикоидами, метотрексатом, амиодароном, тамоксифеном), нарушением питания (быстрая потеря массы тела, парентеральное питание), болезнями обмена веществ (с липодистрофией или дисбеталипопротеидемией) и хирургическими вмешательствами в брюшной полости (например, обширная резекция тонкой кишки). Есть также сообщения о ее ассоциации с ВГС, вирусом иммунодефицита человека и синдромом поликистоза яичников [14, 21].

Благодаря исследованиям последних лет было обнаружено, что больные со стеатозом печени имеют такую же продолжительность жизни, как и население в целом, и низкий риск развития терминальной стадии заболевания печени, а у лиц со СГ отмечается увеличение риска прогрессирования фиброза на 37% в течение 3,2 года, при на-

Таблица 1 Спектр НАЖБП и сопутствующих заболеваний

Заболевание	Классификация	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
НАЖБП*	НАЖГ: • простой стеатоз; • стеатоз и небольшое очаговое воспаление НАСГ: • ранний НАСГ: нет фиброза или небольшой фиброз (F0-F1); • фиброзный НАСГ: значительный ( $\geq F2$ ) или распространенный ( $\geq F3$ ) фиброз; • НАСГ-цирроз (F4) Гепатоцеллюлярная карцинома**	Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)*** Лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени*** Жировая болезнь печени, ассоциированная с ВГС (генотип 3)*** Другие***: • гемохроматоз; • аутоиммунный гепатит; • целиакия; • болезнь Вильсона; • липоатрофия; • гипопитуитаризм, гипотиреоз; • голодание, парентеральное питание; • врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана – дефицит липазы лизосомальной кислоты)

Примечания. \*Также называется первичной НАЖБП и ассоциирована с метаболическими факторами риска/компонентами МС: 1) окружность талии  $\geq 94/\geq 80$  см для мужчин/женщин европеоидной расы; 2) артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или лечение гипертензии; 3) глюкоза 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие сахарного диабета 2-го типа; 4) триглицериды сыворотки  $>150$  мг/дл ( $>1,7$  ммоль/л); 5) холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)  $<40/50$  мг/дл для мужчин/женщин ( $<1,0/\leq 1,3$  ммоль/л).

\*\* Может возникнуть при отсутствии цирроза печени и гистологических доказательств НАСГ, но с факторами риска метаболических нарушений.

\*\*\* Также называется вторичной НАЖБП. Обратите внимание, что первичная и вторичная НАЖБП могут наблюдаться одновременно у одного индивида. Также НАЖБП и АЖБП могут наблюдаться у одного пациента в случаях наличия факторов риска метаболических нарушений и при регулярном приеме алкоголя в количествах больше безопасных пределов. ВГС – вирус гепатита С.

личии высокого индекса массы тела (ИМТ) и сахарного диабета. Кроме того, у пациентов с НАЖБП выше смертность от болезней печени или сердечно-сосудистых заболеваний, чем в популяции [7].

Основной гипотезой развития НАЖБП является повышенное потребление жирной пищи и накопление жира в печени из-за наличия ИР [21, 25]. Генетика НАЖБП пока недостаточно хорошо изучена. В патогенезе НАЖБП играют роль не только поведенческие особенности субъектов, но и генетические факторы. НАЖБП и Пс могут быть взаимосвязаны, так как имеют общие гены [26].

### Псориаз и неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, связь с воспалением и метаболическим синдромом

A. Leonardo и соавт. [27] в 2001 г. впервые описали три случая Пс и сопутствующего НАСГ, подтвержденного с помощью биопсии печени. У этих пациентов была избыточная масса тела и имелись признаки МС. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Италии, распространенность НАЖБП среди больных Пс была значительно выше, чем в общей популяции [28, 29]. Популяционные исследования выявили высокую распространенность НАЖБП среди больных Пс по сравнению с населением в целом (табл. 2).

**Таблица 2** Основные исследования по изучению взаимосвязи между НАЖБП и Пс (упорядочены по году публикации) (по A. Mantovani и соавт., 2016 [30], модифицировано)

Авторы (страна)	Характеристика исследования	НАЖБП, диагностика	Результаты исследования
Gisondi P. и соавт., 2009 [11] (Италия)	Перекрестное исследование: 130 пациентов с бляшечным Пс и 260 здоровых в контрольной группе были подобраны по возрасту, полу, ИМТ	УЗИ	НАЖБП встречалась значительно чаще у пациентов с Пс, чем в группе контроля (47 и 28% соответственно; $p < 0,001$ ). У пациентов с Пс и НАЖБП чаще выявлялся МС, более высокий уровень СРБ, более тяжелый Пс (по индексу PASI), чем у пациентов, страдающих только Пс. Согласно многофакторному линейному регрессионному анализу, НАЖБП была связана с более высоким индексом PASI (стандартизованный коэффициент 0,19; $p = 0,03$ ), независимо от возраста, пола, ИМТ, длительности Пс и потребления алкоголя
Miele L. и соавт., 2009 [31] (Италия)	Ретроспективное исследование, случай-контроль: 142 пациента с Пс и 125 без Пс с НАЖБП, подтвержденной биопсией; группы были сопоставимы по возрасту и ИМТ	УЗИ и биопсия	Распространенность НАЖБП составляла 59,2% в группе пациентов с Пс. У этих больных НАЖБП была в значительной степени связана с МС и ПсА. В сравнении с когортой без Пс, больные Пс, вероятно, имеют более тяжелую НАЖБП, определяемую неинвазивным индексом фиброза (NAFLD Fibrosis score) или соотношением АЛТ/АСТ $> 1$
Madanagobalan S. и соавт., 2012 [32] (Индия)	Перекрестное исследование: 333 пациента с Пс и 330 человек в группе контроля, сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ	УЗИ и печеночные энзимы	Распространенность НАЖБП среди пациентов с Пс была выше, чем в контрольной группе (17,4 и 7,9% соответственно; $p < 0,005$ ). У пациентов с Пс и НАЖБП был более тяжелый Пс, чем у пациентов без НАЖБП. У больных Пс были более тяжелые формы НАЖБП, чем у пациентов без Пс, страдающих НАЖБП (оценка с помощью неинвазивных маркеров фиброза)
Van der Voort E.A. и соавт., 2014 [33] (Роттердамское исследование)	Перекрестное популяционное когортное исследование: 2292 взрослых участника	УЗИ	Распространенность Пс составила 5,1%. Распространенность НАЖБП у пациентов с Пс выше, чем у участников без Пс (46,2 и 33,3% соответственно; $p = 0,005$ ). Пс был ассоциирован с НАЖБП (ОШ=1,70; 95% ДИ 1,1–2,6; $p = 0,01$ ), независимо от возраста, пола, потребления алкоголя, курения, МС и уровня АЛТ сыворотки
Van der Voort E.A. и соавт., 2015 [34] (Роттердамское исследование)	Перекрестное популяционное когортное исследование: 1535 взрослых участников, среди которых у 74 (4,7%) был Пс	УЗИ и эластография (Fibroscan)	Распространенность НАЖБП была выше у пациентов с Пс по сравнению с участниками без Пс (44,3 и 34% соответственно; $p < 0,05$ ). Распространенность фиброза печени составила 8,1% среди больных Пс по сравнению с 3,6% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Фиброз печени встречается чаще у больных Пс после корректировки на возраст, пол, потребление алкоголя, уровень АЛТ, наличие МС и стеатоз печени (ОШ=2,57; 95% ДИ 1,0–6,6)
Gisondi R. и соавт., 2015 [35] (Италия)	Перекрестное исследование: 124 пациента с Пс и 79 здоровых в группе контроля	УЗИ	Распространенность НАЖБП у больных Пс выше, чем в группе контроля (44 и 26% соответственно; $p < 0,001$ ). Счет фиброза НАЖБП выше у пациентов с Пс ( $p < 0,001$ ). Пс ассоциируется с более высоким счетом фиброза НАЖБП, независимо от возраста, пола, ИМТ, гипертензии и диабета
Abedini R. и соавт., 2015 [36] (Иран)	Перекрестное исследование: 123 пациента с Пс и 123 здоровых в группе контроля, сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ	УЗИ	Распространенность НАЖБП у больных Пс выше, чем в группе контроля (65,6 и 35% соответственно; $p < 0,01$ ). Индекс PASI, обхват талии, гипертензия и уровень сывороточных трансаминаз независимо друг от друга являются предикторами тяжести НАЖБП по данным УЗИ
Roberts K.K. и соавт., 2015 [37] (США)	Перекрестное исследование: 103 пациента с Пс или ПсА	УЗИ и биопсия (в подгруппе из 52 пациентов)	Общая распространенность НАЖБП составила 47%. Распространенность НАСГ составила 22% среди тех, кто подвергся биопсии печени. У пациентов с Пс и НАЖБП был более высокий уровень PASI, чем у пациентов без НАЖБП
Candia R. и соавт., 2015 [38]	Системный обзор и метаанализ 7 контролируемых исследований	УЗИ и печеночные энзимы	У больных Пс имеется более высокий риск НАЖБП по сравнению с группами контроля (6 исследований, $n = 267\ 761$ ; ОШ=2,15; 95% ДИ 1,6–2,9; $p < 0,05$ ). Риск развития НАЖБП был выше у пациентов с ПсА (3 исследования, $n = 505$ ; ОШ=2,25; 95% ДИ 1,4–3,7; $p < 0,05$ ) и у тех, кто страдает среднетяжелым или тяжелым Пс, чем у лиц с легким Пс (два исследования, $n = 51\ 930$ ; ОШ=2,07; 95% ДИ 1,6–2,7; $p < 0,05$ )

**Примечание.** СРБ – С-реактивный белок, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести Пс, ПсА – псориатический артрит, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ОШ (Odds Ratio) – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

P. Gisondi и соавт. [11] провели контролируемое исследование, в котором оценивали частоту и характеристики НАЖБП у 130 больных хроническим бляшечным Пс в сравнении с людьми без Пс. НАЖБП наблюдалась у 47% больных Пс и в 28% случаев в контроле. Она была тесно связана с тяжестью Пс, определяемой по индексу PASI. У больных Пс и НАЖБП выявлялись МС и повышенный уровень СРБ [11].

Индекс PASI у них был выше, чем у больных Пс без НАЖБП. Согласно этим публикациям, можно думать о наличии тесной взаимосвязи Пс и НАЖБП, основанной на общем патогенезе (рис. 2), наличии ИР, повышении уровня провоспалительных цитокинов (табл. 3) [11, 32].

У больных Пс наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию ИР, нарушению обмена липидов и в результате — приводить к возникновению НАЖБП. Важным фактором в развитии воспаления, ИР и НАЖБП является висцеральная жировая ткань, которая вырабатывает свободные жирные кислоты, гормоны и адипокины [11].

Адипокины — это биологически активные молекулы, способные регулировать энергетический баланс, иммунитет, чувствительность к инсулину, ангиогенез, артериальное давление и липидный обмен с помощью аутокринной, паракринной и эндокринной систем. Кроме того, они играют решающую роль в патогенезе МС. Такие адипокины, как ФНО $\alpha$ , ИЛ6, лептин, висфатин, резистин, оказывают провоспалительное действие, в то время как адипонектин обладает противовоспалительными свойствами [39–41]. Патогенез Пс и НАЖБП напрямую связан с этими цитокинами [42].

Адипонектин, противовоспалительный адипоцитокин, секретируется адипоцитами, действует как инсулин-

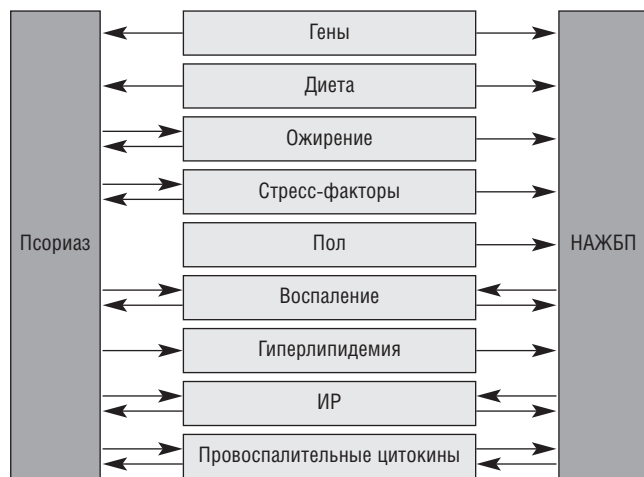


Рис. 2. Факторы риска и их связь с Пс и НАЖБП [19]

Таблица 3 Цитокиновый профиль при Пс и НАЖБП

Цитокины	Пс	НАЖБП
Адипонектин	↓	↓
Лептин	↑	↓
ФНО $\alpha$	↑	↓
ИЛ1	↑	↓
ИЛ6	↑	↓

Примечание. ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ — интерлейкин.

сенсibiliзирующий гормон. Кроме того, возможно, адипонектин снижает синтез ФНО $\alpha$  жировой тканью и клетками сердечной мышцы, ингибирует продукцию ИЛ8, молекул сосудистой адгезии 1 и активных форм кислорода в эндотелиальных клетках и стимулирует синтез ИЛ10 [43]. Наблюдается отрицательная корреляция между уровнем адипонектина в сыворотке и ИМТ [43–48].

Пониженное содержание адипонектина в плазме и сыворотке выявляется у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, болезнью коронарных сосудов, гипертензией и НАЖБП [43, 47, 48]. У больных Пс и НАЖБП уровень адипонектина ниже, чем у больных Пс без поражения печени.

ФНО $\alpha$ , играющий важнейшую роль в патогенезе Пс и ПсА, также может способствовать развитию жировой дистрофии печени [31, 41]. Следует отметить, что прогрессирование НАЖБП до НАСГ по меньшей мере частично связано с повышенным отношением уровней ФНО $\alpha$ /адипонектина [31]. ИЛ6 увеличивает производство СРБ в печени и может изменять чувствительность к инсулину, наряду с ФНО $\alpha$  [31]. P. Gisondi и соавт. [11] выявили, что НАЖБП может внести свой вклад в ухудшение течения Пс благодаря медиаторам воспаления, которые вырабатываются воспаленной печенью, в том числе активным формам кислорода, повышенным уровням СРБ и ИЛ6, которые также являются медиаторами атерогенеза. L. Miele и соавт. [31] сообщают, что у пациентов с Пс и НАЖБП имеется более высокий риск развития тяжелых заболеваний печени (СГ и фиброз), чем у больных без Пс.

Они считают, что ингибиторы ФНО $\alpha$ , вероятно, способны предотвращать развитие фиброза печени у больных Пс и что это влияние может быть связано с противовоспалительным воздействием и влиянием на гомеостаз глюкозы. В том же исследовании пациенты с более тяжелой степенью ИР [определялись уровень инсулина натощак и оценка гомеостатической модели — НОМА (homeostasis model assessment)] оказались более склонными к развитию фиброза печени [41]. Анализ показал, что у пациентов с Пс и НАЖБП оказался более высокий риск развития ПсА. Это можно объяснить воздействием провоспалительных цитокинов при этих заболеваниях. У больных Пс и НАЖБП были значительно выше отношение АЛТ/АСТ и неинвазивный индекс фиброза по сравнению с контрольной группой больных НАЖБП, не ассоциированной с Пс. Было доказано, что соотношение АЛТ/АСТ является независимым прогностическим фактором развития фиброза печени у больных НАЖБП.

Е.А. van der Voort и соавт. [33] провели большое проспективное популяционное когортное исследование среди людей старше 55 лет. Пс страдали 118 из 2292 участников (5,1%). НАЖБП была выявлена у больных Пс в 46,2% случаев, а у лиц без Пс — в 33,3%. Авторы считают, что Пс является независимым предиктором развития НАЖБП, наряду с алкоголем, курением, наличием МС, повышением уровня АЛТ.

#### Влияние терапии псориатического артрита и псориаза на поражение печени

С учетом воспалительного механизма поражения печени при псориатической болезни большой интерес в последнее время вызывает применение противовоспалительной, системной базисной и таргетной терапии.



Есть мнение, что применяемые при этом лекарственные средства могут не только снижать выраженность воспаления при ПсА и Пс, но и оказывать положительное воздействие на коморбидные состояния, с ним связанные. В рекомендациях GRAPPA по лечению ПсА 2015 г. при выборе терапии рекомендовано учитывать не только его клинические проявления, но и наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и патологии печени [49]. Так, например, при поражении печени рекомендуется с осторожностью использовать нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин; отмечено, что данных о положительном влиянии на НАЖБП синтетических базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП недостаточно.

В единичных наблюдениях показана эффективность этанерцепта, но не ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А) у больных Пс с МС и НАЖБП, что подчеркивает воспалительную природу этих сопутствующих состояний, так как известно, что ПУВА-терапия не обладает доказанным системным противовоспалительным и антицитокиновым действием. Только в группе этанерцепта наблюдалось снижение соотношения ферментов АЛТ и АСТ, СРБ, уровня инсулина, индекса модели оценки гомеостаза НОМА, а также значительное снижение индекса чувствительности к инсулину (QUICK). Был сделан вывод, что, поскольку риск прогрессирования фиброза напрямую связан с инсулином, при назначении этанерцепта можно ожидать более значительного снижения риска развития фиброза печени, чем при использовании ПУВА [41].

В ретроспективном исследовании, включавшем больных среднетяжелым и тяжелым Пс, у троих пациентов была НАЖБП. В течение 5-летнего периода лечения этих больных адалимумабом не наблюдалось прогрессирования заболевания печени [50]. Согласно опубликованному сообщению, на фоне лечения адалимумабом 21-летней женщины, страдающей ревматоидным артритом (РА) и НАСГ, через 4 мес наблюдалась нормализация уровня гамма-глутамилтрансферазы, а через 10 мес содержание АЛТ и АСТ также снизилось до нормы [51].

При Пс на фоне лечения ацитретином довольно часто наблюдаются повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперлипидемия, чего следует избегать у больных НАЖБП [52].

Эффективность терапии Пс и ПсА традиционными препаратами или ГИБП может быть ниже ожидаемой у пациентов с избытком жировой ткани, так как в этом случае наблюдается нарушение баланса адипокинов [53].

В нескольких исследованиях было показано, что избыточная масса тела, наличие атеросклеротических бляшек и НАЖБП препятствуют достижению минимальной активности болезни (МАБ) у больных ПсА [54]. Так, оценено влияние снижения массы тела на эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  у 138 больных ПсА, имевших избыточный вес или ожирение. Гипокалорийная диета была назначена 69 пациентам, остальные 69 продолжали питаться, как обычно. На фоне диеты у 58,7% пациентов наблюдалось снижение массы тела на 5% и более. При снижении массы тела <5%, 5–10% и >10% МАБ была достигнута у 23,1; 44,8 и 59,5% больных соответственно. Авторы установили, что, независимо от типа диеты, снижение массы тела у больных ПсА с избыточ-

ным весом или ожирением приводит к повышению частоты достижения МАБ на фоне терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  [55].

В проспективном исследовании сопоставлялись результаты терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  в течение 24 мес у 135 больных ПсА с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) и 135 больных с нормальной массой тела. Частота ожирения среди больных, которые не достигли МАБ, была выше, чем среди тех, у кого она была достигнута (64,0 и 25,5% соответственно;  $p < 0,001$ ). После поправки на все остальные переменные был сделан вывод, что ожирение связано с повышенным риском недостижения МАБ (ОШ=4,90; 95% ДИ 3,04–7,87;  $p < 0,001$ ) [56].

По данным регистров Дании (DANBIO) и Исландии (ICEBIO), при анализе эффективности лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  1943 больных ПсА у лиц, страдающих ожирением, наблюдалась более высокая активность заболевания, а ответ на проводимую терапию был хуже, чем у больных ПсА без ожирения [57].

Согласно данным, опубликованным в единичных сообщениях, ингибиторы ФНО $\alpha$  при Пс и ПсА могут оказывать благоприятное воздействие на метаболические нарушения и проявления НАЖБП, однако для уточнения этого вопроса необходимы контролируемые исследования и данные регистров.

### Заключение

Современные публикации позволяют сделать вывод, что больные, страдающие ПсА и Пс, имеют более высокий риск развития НАЖБП по сравнению с популяцией, что связано не только с распространенностью традиционных факторов риска, но и с хроническим системным воспалением. Анализ данных литературы позволяет заключить, что НАЖБП – это результат системных метаболических расстройств, свойственных псориатической болезни в целом. С другой стороны, наличие НАЖБП и связанных с ней метаболических нарушений оказывает отрицательное влияние и на эффективность лечения больных ПсА ГИБП.

Несмотря на то что терапия Пс и ПсА с учетом наличия НАЖБП в настоящее время не разработана, создается впечатление, что необходимо не только модифицировать традиционные факторы риска, но и добиваться надежного подавления воспаления. Эффективность такого подхода уже нашла свои многочисленные подтверждения, в частности при снижении кардиоваскулярного риска при ПсА, Пс и РА. Подобный подход в перспективе необходимо внедрять и при сочетании НАЖБП с ПсА и Пс.

### Прозрачность исследования

*Данная статья является обзором литературных данных об эффективности и переносимости препарата апремиласт. Работа над статьей не имела спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью, лекции или гранты по теме исследования.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320
- Ganzetti G, Campanati A, Scocco V, et al. The potential effect of the tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors on vitamin D status in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:715-7. doi: 10.2340/00015555-1801
- Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-8. doi: 10.1016/j.clinderma-tol.2007.08.003
- Koo J, Lee E, Lee CS, et al. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:4. doi: 10.1016/j.jaad.2003.11.046
- Rivera R, Vanaclocha F. Nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:657-8. doi: 10.1016/j.ad.2010.06.004
- Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *Ital Dermatol Venereol.* 2011;146:9-15.
- Ramos AN, de Oliveira Rocha B, de Almeida Rego V, et al. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2014;22(2):132-6.
- Boehncke WH, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13968. doi: 10.4414/sm.w.2014.13968
- Gisoni P, Targher G, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:758-64. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020
- Torres T, Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:95-9. doi: 10.1016/j.repc.2013.06.017
- Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:s5-10.
- Paschos P, Paleta K. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia.* 2009;13:9-19.
- Gisoni P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2010;18:297-304.
- Ludwig J, Viqigiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic stotohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
- Farrel GC, Larter CZ. Non-alcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112. doi: 10.1002/hep.20973
- Полунина ТЕ, Маев ИВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2012;(1):35-40 [Polunina TE, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2012;(1):35-40 (In Russ.)].
- Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005;22:1129-33. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01748.x
- Bitencourt AGV, Cotrim HP, Alves E, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007;37:224-30.
- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:27-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95. doi: 10.1002/hep.20466
- Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian median-aged and older adults. *Sao Paulo Med J.* 2007;125:333-7. doi: 10.1590/S1516-31802007000600006
- Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2011;31:128-46. doi: 10.1055/s-0031-1276643
- Leonardo A, Loria P, Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI. S.T.E.N.A. study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:86-7 [PMID: 11303985].
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54. doi: 10.1002/hep.21496
- Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis.* 2010;42:320-30. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.016
- Mantovani A, Gisoni P, Lonardo A, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel hepatodermal axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17:217. doi: 10.3390/ijms17020217
- Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:778-86. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
- Madanagobalane S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: A study from South India. *Australas J Dermatol.* 2012;53:190-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x
- Van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:517-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044
- Van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: A cross-sectional analysis from the Rotterdam study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:213-7. doi: 10.2340/00015555-2161
- Gisoni P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;30:282-7. doi: 10.1111/jdv.13456
- Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, et al. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:722-7. doi: 10.1111/ced.12672
- Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:293-300. doi: 10.1111/apt.13042
- Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, et al. 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. doi: 10.1111/jdv.12847
- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17:953-66. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00672-4
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395

41. Campanati A, Ganzetti G, Marra M, et al. Serum levels of adipocytokines in psoriatic patients receiving TNF-alpha inhibitors: results of a retrospective analysis. *Intern J Dermatol*. 2015;54:839-45. doi: 10.1111/ijd.12706
42. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2006;64:355-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x
43. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380:24-30. doi: 10.1016/j.cca.2007.01.026
44. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:91-100. doi: 10.1172/JCI200317797
45. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004;40:177-84. doi: 10.1002/hep.20282
46. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60:313-26. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.003
47. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92. doi: 10.1172/JCI29126
48. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2004;61:700-3. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02151.x
49. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
50. Vilarrasa E, Puig L, Alomar A. Biologic treatments for psoriasis in patients with hepatitis C virus infection and other liver diseases: experience in 29 patients. *JEADV*. 2010;24:P013.
51. Schramm C, Schneider A, Marx A, et al. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008;46:1369-71. doi: 10.1055/s-2008-1027411
52. Bhutani T, Hong J, Koo J. Contemporary diagnosis and management of psoriasis. 5<sup>th</sup> ed. Newtown, PA: Handbooks in Healthcare; 2011. P. 50-9.
53. Toussiroit E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:368. doi: 10.3389/fimmu.2014.00368
54. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Hepatic steatosis, carotid plaques and achieving MDA in psoriatic arthritis patients starting TNF-alpha blockers treatment: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R211. doi: 10.1186/ar4049
55. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202812
56. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):141-7. doi: 10.1002/acr.21711
57. Hojgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2191-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew326

**Ответы на вопросы к статье  
Б.С. Белова и соавт.  
«Профилактика острой  
ревматической лихорадки:  
современные аспекты»**

(с. 408):

- 1 - Г
- 2 - Б
- 3 - Г
- 4 - В
- 5 - В
- 6 - В
- 7 - Д
- 8 - А