

Информация для цитирования:

Трухан Д.И., Филимонов С.Н. КОМОРБИДНОСТЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПСОРИАЗА // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 44-51.

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.

Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



КОМОРБИДНОСТЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПСОРИАЗА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30% взрослых жителей в большинстве стран. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2-3% населения стран, им страдают около 125 миллионов человек в мире.

Раннее псориаз рассматривался исключительно как кожное заболевание, но с позиций сегодняшнего дня псориаз рассматривается как хроническое многофакторное, мультисистемное, иммуноопосредованное воспалительное заболевание со сложным патогенетическим механизмом, обусловленным хронической активацией адаптивных и врожденных иммунных реакций вследствие чрезмерной пролиферации кератиноцитов с развитием латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 30.01.2025, в которых рассматривалась непосредственная взаимосвязь НАЖБП и псориаза.

Результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах, свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом. К механизмам взаимосвязи можно отнести схожие факторы риска, близкие патофизиологические процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего участие IL-17, IL-6, ФНО- α и Th17) и общие воспалительные пути. При курации коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное сотрудничество между гастроэнтерологом/гепатологом и дерматологом. Урсодезоксихолевая кислота может рассматриваться в качестве компонента терапии у коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом, действующего на оба заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; псориаз; коморбидность; урсодезоксихолевая кислота

Trukhan D.I., Filimonov S.N.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

COMORBIDITY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PSORIASIS

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common chronic non-infectious liver disease and affects 25 to 30% of adults in most countries. Psoriasis is one of the most common skin diseases and occurs in 2-3% of the population of countries, it affects about 125 million people worldwide

Previously, psoriasis was considered exclusively as a skin disease, but from the standpoint of today, psoriasis is considered as a chronic multifactorial, multisystem, immune-mediated inflammatory disease with a complex pathogenetic mechanism caused by chronic activation of adaptive and innate immune responses due to excessive proliferation of keratinocytes with the development of latent multi-organ cellular destruction and dysfunction.

We searched the Pubmed and Scopus information databases for sources published before 01/30/2025, which considered the direct relationship between NAFLD and psoriasis. The results of epidemiological and clinical studies, their generalization in systematic reviews and meta-analyses, indicate the presence of a bidirectional relationship between NAFLD and psoriasis. The mechanisms of the relationship include similar risk factors, close pathophysiological processes, including comparable immunopathogenic mechanisms (primarily the participation of IL-17, IL-6, TNF- α and Th17) and common inflammatory pathways. When treating comorbid patients with NAFLD and psoriasis, interaction and close cooperation between a gastroenterologist/hepatologist and a dermatologist are advisable. Ursodeoxycholic acid can be considered as a component of therapy in comorbid patients with NAFLD and psoriasis, affecting both diseases.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; psoriasis; comorbidity; ursodeoxycholic acid

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени (ЦП) [1, 2].

НАЖБП в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30% взрослых жителей в большинстве стран [1, 2]. В России, согласно мультицентровым исследованиям DIREG (2007) и DIREG-2 (2015), среди пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП в РФ растет: 27% и 37,3% соответственно [1].

В сентябре 2023 г. рабочая группа Европейской ассоциации по изучению болезней печени сформулировала предложения по изменению номенклатуры неалкогольной (метаболически-ассоциированной) жировой болезни печени. В то время как использование термина НАЖБП в первую очередь фокусирует на накоплении жира в печени, термин МАЖБП рассматривает как наличие жировой ткани в печени, так и связанные с ней метаболические факторы риска, такие как сахарный диабет, дислипидемия или ожирение, что обеспечивает более детальный подход к диагностике и лечению стеатозной болезни печени [3]. В рамках нашего обзора мы используем привычный термин «НАЖБП».

Псориаз — хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [4]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2-3% населения стран, им страдают около 125 миллионов человек в мире [5, 6]. В Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составила 243,7 заболеваний на 100 тысяч населения; заболеваемость — 59,3 на 100 тысяч населения [4].

Раннее псориаз рассматривался исключительно как кожное заболевание, но с позиций сегодняшнего дня псориаз рассматривается как хроническое многофакторное, мультисистемное, иммуноопосредованное воспалительное заболевание со сложным патогенетическим механизмом, обусловленным хронической активацией адаптивных и врожденных иммунных реакций вследствие чрезмерной пролиферации кератиноцитов с развитием латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции [5, 7].

Псориаз часто существует с другими системными расстройствами [7, 8], включая метаболический синдром (МС), его составляющие: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД)

2 типа; сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Коморбидность при НАЖБП также обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, МС, СД, висцеральное ожирение, АГ [1, 2, 9].

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 30.01.2025, в которых рассматривалась непосредственная взаимосвязь НАЖБП и псориаза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь НАЖБП и псориаза была продемонстрирована в ряде исследований.

В итальянском исследовании [10] «случай-контроль» (142 пациента с псориазом и 125 пациентов с НАЖБП без псориаза). В группе с псориазом 84 пациентам (59,2%) выставлен клинический диагноз НАЖБП. Проведенное в дальнейшем сравнение подгрупп с нормальной печенью и НАЖБП показало, что НАЖБП у пациентов с псориазом значительно коррелировала с МС ($P < 0,05$), ожирением ($P = 0,043$), гиперхолестеринемией ($P = 0,029$), гипертриглицеридемией ($P < 0,001$).

В индийском исследовании [11] приняли участие 250 пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный. Участники были преимущественно среднего возраста (средний возраст: $44,74 \pm 11,989$ лет), с избыточным весом (средний индекс массы тела (ИМТ): $24,772 \pm 3,611$ кг/м²), и мужчины (68%, $n = 170$). Общая распространенность НАЖБП среди псориаза составила 45,2%.

В исследовании иранских дерматологов [12] распространенность НАЖБП была значительно выше в группе больных псориазом по сравнению с контрольной группой (65,6% против 35%, OR 3,53, $P < 0,01$). У пациентов с псориазом НАЖБП была связана с более высокой частотой МС (46,6%) и АГ (16,5%). Кроме того, пациенты с псориазом и НАЖБП, как правило, имели значительно более высокие значения индекса активности и тяжести псориаза (PASI), индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и уровней триглицеридов в сыворотке, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы в крови натощак.

В исследовании испанских ученых [13] из 215 пациентов с псориазом у 91 была диагностирована НАЖБП (распространенность: 42,3%). По сравнению с пациентами с одним лишь псориазом, у пациентов с НАЖБП значительно чаще наблюдался МС, СД, дислипидемия, ИМТ ≥ 30 кг/м², оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности $\geq 2,15$ и больший индекс псориаза PASI. У пациентов с НАЖБП также были значительно более высокие уровни фактора некроза опухоли- α [ФНО- α] ($P = 0,002$), трансформирующего фактора роста бета [TGF- β] ($P = 0,007$) и более высокая распространенность бактериальной транслокации (29,7% против 13,7%; $P = 0,004$). Измерение жесткости печени составило более 7,8 кПа у 17,2% (15/87)

пациентов с НАЖБП; 13 из них прошли биопсию печени, и у 5,7% (5/87) был фиброз печени, в то время как у 1,1% (1/87) был прогрессирующий фиброз или неалкогольный стеатогепатит.

Псориаз был связан с НАЖБП у амбулаторного взрослого населения США в скорректированных моделях (OR 1,67; 95% ДИ 1,03-2,70) в популяционном поперечном исследовании [14]. В тайваньском исследовании риск развития псориаза у пациентов с впервые выявленной НАЖБП был статистически значимым [15], с отношением рисков (HR) 1,07 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01-1,14). Для более молодых пациентов с НАЖБП риск развития псориаза был в 1,3 раза выше. Риск развития НАЖБП у пациентов с впервые выявленным псориазом в будущем был в 1,28 раза выше, чем у пациентов без псориаза (95% ДИ, 1,21-1,35), а пациенты в подгруппах с псориазом моложе 40 лет имели более высокий риск, чем в подгруппах пожилого возраста, с HR 1,55 (95% ДИ 1,40-1,71).

Иракское исследование «случай-контроль» на 130 пациентах с псориазом и 130 здоровых контрольных субъектах, соответствующих возрасту, полу и ИМТ, проводилось в отделении дерматологии. Распространенность НАЖБП была значительно выше у наших пациентов с псориазом, чем в контрольной группе (66,2% против 42,3%, OR 2,6, $P < 0,01$). Было обнаружено, что у пациентов с псориазом НАЖБП была более тяжелая форма, чем в контрольной группе, о чем свидетельствует их стадия стеатоза и фиброза ($P < 0,01$). У пациентов с псориазом НАЖБП была связана с более высокой распространенностью СД (17,4%) и МС (55,8%). Кроме того, у пациентов с псориазом и НАЖБП были значительно более высокие значения ИМТ, окружности талии, индекса PASI, а также сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уровня глюкозы натощак. Исследование также обнаружило значительную положительную корреляцию между тяжестью псориаза на основе индекса PASI и индекса стеатоза. Авторы отмечают, что у больных псориазом независимыми предикторами НАЖБП являются МС, индекс PASI, ИМТ, триглицериды сыворотки, ЛПНП и возраст пациентов.

ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

НАЖБП признана основным печеночным проявлением МС.

В обзоре итальянских ученых [16] отмечается, что распространенность НАЖБП (диагностированная либо с помощью визуализации, либо с помощью гистологии) значительно выше у пациентов с псориазом (встречается у 50% этих пациентов), чем у соответствующих контрольных субъектов. Псориаз связан с НАЖБП даже после коррективы на признаки МС и другие потенциальные сопутствующие факторы [16]. В отечественном обзоре отмечается, что появившиеся в последние годы сведения демонстрируют, что у пациентов с псориазом чаще

диагностируется НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска, при этом наличие НАЖБП ассоциировано с более тяжелым течением и худшими исходами псориаза [17].

В систематический обзор и метаанализ чилийских гастроэнтерологов включено семь исследований «случай-контроль» [18]. У пациентов с псориазом наблюдался повышенный риск НАЖБП по сравнению с контрольной группой без псориаза (6 исследований; $n = 267761$ пациентов; отношение шансов (OR): 2,15, 95% ДИ 1,57-2,94). Риск НАЖБП был значительно выше у пациентов с псориатическим артритом (три исследования; $n = 505$ пациентов; OR 2,25, 95% ДИ 1,37-3,71) и у пациентов с умеренной и тяжелой формой псориаза по сравнению с пациентами с легкой формой псориаза (два исследования; 51930 пациентов, OR 2,07, 95% ДИ 1,59-2,71).

В обзоре испанских ученых [19] отмечено, что эпидемиологические исследования подтверждают растущую распространенность НАЖБП при тяжелом псориазе, с риском, более чем вдвое превышающим риск для пациентов без псориаза (OR 2,15). Заболевание печени протекает тяжелее у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе без псориаза, и связано с тяжестью. Аналогично, у пациентов с НАЖБП псориаз протекает тяжелее.

В итальянском систематическом обзоре и метаанализе [20] наблюдательных исследований (15 исследований «случай-контроль» и поперечных, суммарно 249933 пациентов с псориазом, из них 49% с НАЖБП; и 1491402 контрольных лиц, из них 36% с НАЖБП) псориаз был связан с распространенной НАЖБП (OR 1,96, 95% ДИ 1,70-2,26; $I^2 = 97%$, $P < 0,01$). У пациентов с псориазом и НАЖБП средний индекс PASI был выше, чем у лиц без НАЖБП (объединенная взвешенная средняя разница составила 3,93, 95% ДИ 2,01-5,84; $I^2 = 88%$, $P < 0,01$).

В недавно опубликованном китайском систематическом обзоре (поиск исследований в 4-х базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library и Web of Science до 30 ноября 2023 года) и последующем метаанализе (41 исследование с участием 607781 пациентов) [21] объединенная частота событий (ER) НАЖБП среди пациентов с псориазом составил 29,5% (95% ДИ 19,6-41,7%) и $I^2 = 99,79%$. Объединенный OR НАЖБП у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой составил 1,685 (95% ДИ: 1,382-2,055; $P < 0,001$) и $I^2 = 87,96%$. Была выявлена значимая связь между псориазом и НАЖБП, причем у пациентов с псориазом вероятность развития НАЖБП выше, чем у контрольной группы.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ НАЖБП И ПСОРИАЗА

В первую очередь, рассматривая взаимосвязи НАЖБП и псориаза, указываются общие факторы риска: МС, инсулинорезистентность и СД, ожирение, дислипидемия, ССЗ [22].

В качестве вероятной биологической связи НАЖБП и псориаза рассматривается системное воспаление низкой (слабой) степени (низкосортное, низкоуровневое системное воспаление) [23], которое может привести к порочному кругу прогрессирующего повреждения печени при НАЖБП, а также к ухудшению течения псориаза. Псориаз и НАЖБП имеют общий цитокин-опосредованный воспалительный фон, который включает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [24].

Исследователи из Германии, США и Италии выделяют основное значение ФНО- α , IL-6 и IL-17 в цитокин-опосредованном воспалении при псориазе и НАЖБП [25]. В американско-итальянском обзоре, наряду с повышенным уровнем адипокинов (ФНО- α и IL-6), отмечается значение повышения гепатокинов и снижение адипонектина [25], что может способствовать развитию инсулинорезистентности и дальнейшему прогрессированию НАЖБП. Эти же адипокины, в дополнение к печеночным гепатокинам, могут действовать на кожу, влияя на тяжесть заболевания псориазом.

Междисциплинарная группа испанских ученых [26] указывает, что IL-17 является эффекторным цитокином, который играет ключевую роль в патогенезе как псориаза, так НАЖБП, состояния, которое более распространено и тяжело протекает у пациентов с псориазом. При воспалении печени IL-17 в основном продуцируется CD4+ T (Th17) и CD8+ T-клетками (Tc17), хотя многочисленные другие клетки (макрофаги, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы и гамма-дельта T-клетки) также способствуют выработке IL-17. В гепатоцитах IL-17 опосредует системное воспаление и привлечение воспалительных клеток в печень, а также участвует в развитии фиброза и инсулинорезистентности. Уровни IL-17 коррелируют с прогрессированием НАЖБП в стеатогепатит, цирроз и даже гепатоцеллюлярную карциному [26]. Основными источниками IL-17 у пациентов с псориазом являются тучные клетки, гамма-дельта T-клетки, альфа-бета T-клетки и врожденные лимфоидные клетки в пораженной коже и синовиальной жидкости [27]. В коже и суставах IL-17 действует на клеточные мишени, включая кератиноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты и остеобласты, стимулируя выработку различных антимикробных пептидов, хемокинов, провоспалительных и пролиферативных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют воспалению тканей и ремоделированию костей [27].

Безусловно представляет интерес изучение связи НАЖБП и псориаза на генетическом уровне, однако мы не нашли подобных исследований.

ЛЕЧЕНИЕ

Вопросы современной терапии псориаза освещены в Федеральных клинических рекомендациях [4] и международных рекомендациях [28]. В системной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза ис-

пользуются метотрексат, ретиноиды, циклоспорин, генно-инженерные биологические препараты. Однако ряд препаратов обладают потенциальной гепатотоксичностью, что необходимо учитывать, особенно при сочетании псориаза с НАЖБП, и вести мониторинг возможных побочных эффектов [29].

Метаболическая терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, и гепатопротективная терапия при псориазе, в том числе наличия коморбидной НАЖБП, к сожалению, не рассматривается в современных рекомендациях по лечению. Вместе с тем, необходимость целостного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с псориазом с учетом коморбидной патологии (МС, НАЖБП и др.) отмечена в целом ряде обзоров последних лет [30, 31].

Для лечения НАЖБП применяются препараты с гепатотропным эффектом [1, 2, 32]: эссенциальные фосфолипиды (ЭФ), адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Наиболее перспективным препаратом у пациентов с НАЖБП и псориазом нам представляется УДХК.

Первым аргументом в пользу УДХК является ее многокомпонентный механизм действия. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает гепатопротективный, антифибротический, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антихолестатический, литолитический, цитопротективный, антиоксидантный, апоптозномализующий и антиканцерогенный эффекты [33]. Многогранность эффектов УДХК обуславливает ее эффективность не только при НАЖБП, но и при коморбидных состояниях: МС, инсулинорезистентности, СД, дислипидемии, ССЗ [34]. В Федеральных клинических рекомендациях по НАЖБП у взрослых отмечено, что УДХК рекомендована к назначению при всех формах НАЖБП, особенно пациентам с признаками холестаза и больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией; УДХК следует применять длительно в течение не менее 1 года [1, 2].

Второй аргумент. УДХК является препаратом выбора при иммуноопосредованных заболеваниях с преимущественным поражением гепатобилиарной системы: первичным билиарным холангитом [35] и первичным склерозирующим холангитом [36]. Первичный билиарный холангит (ПБХ) и псориаз часто наблюдаются как сопутствующие в клинических условиях. Китайские ученые провели двухвыборочное менделевское рандомизированное исследование [37] для изучения причинно-следственной связи между ПБХ и псориазом с использованием четырех методов менделевской рандомизации (МР): обратно-дисперсионный взвешенный, регрессия МР-Эггера, взвешенная медиана и взвешенная мода. Была выявлена причинно-следственная связь между риском ПБХ и псориазом, что подтверждено анализом IVW (OR 1,081, 95% ДИ 1,028–1,137, $P < 0,05$). Другие три метода МР также дали схожие результаты.

Третий аргумент в пользу применения УДХК при коморбидности НАЖБП и псориаза отражен в недавно опубликованном обзоре американских дерматологов, где авторами рассмотрен потенциал желчных кислот как модулятора псориазического воспаления [38].

ЖК в кишечнике не только регулируют пищеварение и всасывание холестерина, триглицеридов и жирорастворимых витаминов, но и играют ключевую роль в качестве сигнальных молекул в модуляции пролиферации эпителиальных клеток, экспрессии генов и метаболизма липидов и глюкозы путем активации фарнезоидного X-рецептора (FXR) и сопряженного с G-белком рецептора желчных кислот-1 (GPBAR-1, также известного как TGR5) в печени, кишечнике, мышцах и бурой жировой ткани. Выявлены метаболические пути FXR и GPBAR-1, участвующие в биосинтезе и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также их функции в качестве сигнальных молекул на метаболизме липидов и глюкозы [39]. За последние два десятилетия желчные кислоты стали признанными важными сигнальными молекулами, которые обеспечивают тонко настроенную межтканевую коммуникацию от печени, места их производства, через кишечник, где они модифицируются кишечной микробиотой, практически до любого органа, где они оказывают свои плейотропные физиологические эффекты [40]. Желчные кислоты даже связаны с нейродегенеративными заболеваниями, влияют на старение, иммунную регуляцию и воспаление [41, 42]. На клеточном уровне желчные кислоты также связаны с изменениями пластичности тканей, включая регенерацию гепатоцитов, дифференцировку стромальных остеобластов и адипоцитов, а также пролиферацию эпителия [40].

Недавние новые достижения в понимании сигнализации желчных кислот, продемонстрировали связь желчных кислот с псориазом. Иммунная ось интерлейкин IL-17/IL-23 играет центральную роль в развитии хронического воспаления и патогенезе псориаза. В частности, первичный псориазический эффекторный цитокин, IL-17A, стимулирует пролиферацию эпидермальных кератиноцитов и вызванный хемокином CCL20 перенос провоспалительных клеток CCR6 + T-хелперов (Th)17 и гамма-дельта T-клеток в эпидермис [27]. Желчные кислоты влияют на эти процессы, с учетом их роли в гомеостазе T-лимфоцитов, включая выработку регуляторных T-клеток (Tregs) и подавление дифференциации Th17 [42]. Вторичные желчные кислоты, к которым относится УДХК, уменьшают псориазическое воспаление, блокируя продукцию IL-17A T-лимфоцитами [43].

Все больше данных свидетельствуют о том, что желчные кислоты могут уменьшать дифференцировку Th17 и продукцию цитокина IL-17A либо посредством подавления экспрессии гена Rorc либо посредством физического связывания и блокирования активности ROR γ t, фактора транскрипции, высоко экспрессируемого в клетках Th17 [43]. Кроме того,

вторичные желчные кислоты также ингибируют перемещение воспалительных лимфоцитов Th17 в кожу посредством подавления хемокина CCL20 в кератиноцитах [43]. В экспериментальной модели псориазоформного дерматита у мышей, получавших вторичные желчные кислоты, наблюдалось значительное уменьшение толщины кожи, эритемы и шелушения [43]. Отмеченное в клинике у пациентов с псориазом и НАЖБП улучшение псориазических поражений кожи после лечения УДХК [44] связано с ингибированием фосфолипазы A2 и последующим снижением продукции воспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены [44].

Позитивное влияние УДХК на клинические проявления псориаза отмечено японскими [44, 45] и российскими [46] учеными. В российском исследовании применение УДХК для лечения НАЖБП и патологии желчного пузыря у больных с прогрессирующим среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших терапию метотрексатом, способствовало нормализации индекса стеатоза печени, липидного состава, литогенного индекса, уменьшению билиарного сладжа, стабилизации фиброза печени. Улучшение функционального состояния печени и желчного пузыря способствовало достижению более полной ремиссии псориаза. Авторы отметили, что эффективность УДХК в терапии НАЖБП и патологии желчного пузыря у пациентов с прогрессирующим псориазом была выше, чем у ЭФ [46].

В иранском рандомизированном клиническом исследовании было показано, что добавление УДХК в качестве дополнения к системным схемам лечения метотрексатом улучшает тяжесть поражения кожи при бляшечном псориазе [47]. Группа вмешательства получала 300 мг УДХК в день, тогда как группа сравнения получала плацебо в дополнение к своим схемам лечения метотрексатом в течение 24 недель лечения. Первичные конечные точки включали показатели индекса PASI и показатели дерматологического индекса качества жизни (DLQI). Среди пациентов, получавших вмешательство, с исходным показателем PASI 15,7 и DLQI 18,4 добавление УДХК к их режиму лечения метотрексатом улучшило показатели PASI до 3,24 и DLQI до 6,89 соответственно. Напротив, среди контрольной группы с исходным показателем PASI 16,35 и DLQI 17,15 применение только метотрексата привело к улучшению показателей PASI до 6,52 и DLQI до 8,6 [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах, свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом.

К механизмам взаимосвязи можно отнести схожие факторы риска, близкие патофизиологические

процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего, участие IL-17, IL-6, ФНО- α и Th17) и общие воспалительные пути.

При курации коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное

сотрудничество между гастроэнтерологом, гепатологом и дерматологом. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может рассматриваться в качестве компонента терапии у коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом, действующего на оба заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava RF. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni` pecheni. 2024. Russian (Клинические рекомендации Минздрава РФ. Неалкогольная жировая болезнь печени. 2024.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2
2. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 1(1): 4-52. Russian (Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1, № 1. С. 4-52.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
3. Lazebnik LB. Steatotic liver disease – an international interpretation of the concept an «umbrella» for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 6(8): 24-26. Russian (Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 8. С. 24-26.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26
4. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava RF. Psoriasis. 2023. Russian (Клинические рекомендации Минздрава РФ. Псориаз. 2023.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
6. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 43-47. doi: 10.3390/ijms20184347
7. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021; 48(6): 732-740. doi: 10.1111/1346-8138.15840
8. Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a Systemic Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2024; 121(14): 467-472. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0064
9. Trukhan DI. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; (3): 14-24. Russian (Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 3. С. 14-24.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
10. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 778-786. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
11. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*. 2016; 11(4): 263-269. doi: 10.5114/pg.2015.53376
12. 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. doi: 10.1111/ced.12672
13. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herraiz-Romero I, Marco F, Frances R, Ramos-Rincón J-M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8593. doi: 10.1038/s41598-021-88043-8
14. Ruan Z, Lu T, Chen Y, Yuan M, Yu H, Liu R, Xie X. Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Outpatient US Adults. *JAMA Dermatol*. 2022; 158(7): 745-753. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1609
15. Gau SY, Huang KH, Lee CH, Kuan YH, Tsai TH, Lee CY. Bidirectional Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Evidence From Two Longitudinal Cohort Studies. *Front Immunol*. 2022; 13: 840106. doi: 10.3389/fimmu.2022.840106
16. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci*. 2016; 17(2): 217. doi: 10.3390/ijms17020217
17. Livzan MA, Gaus OV, Ekimov IN. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18(2): 113-120. Russian (Ливзан М.А., Гаус О.В., Екимов И.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии //Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 2. С. 113-120.) doi: 10.21518/ms2024-045
18. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(4): 656-662. doi: 10.1111/jdv.12847

19. Oliveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis and fatty liver: a harmful synergy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111(4): 314-319. doi: 10.17235/reed.2019.6263/2019
20. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2022; 45(7): 1277-1288. doi: 10.1007/s40618-022-01755-0
21. Hu J, Shao Y, Gui C, Xiao Y, Li L, Li Z. Prevalence and risk of nonalcoholic fatty liver disease among adult psoriatic patients: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(18): e38007. doi: 10.1097/MD.00000000000038007
22. Agarwal K, Das S, Kumar R, De A. Psoriasis and its Association with Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2023; 68(3): 274-277. doi: 10.4103/ijid.ijd_418_23
23. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J Cardiol.* 2016; 8(2): 120-131. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.120
24. Perez-Carreras M, Casis-Herce B, Rivera R, Fernandez I, Martinez-Montiel P, Villena V. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with intestinal, pulmonary or skin diseases: Inflammatory cross-talk that needs a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(41): 7113-7124. doi: 10.3748/wjg.v27.i41.7113
25. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol.* 2018; 179(1): 16-29. doi: 10.1111/bjd.16239
26. Oliveira A, Augustin S, Benlloch S, Ampuero J, Suárez-Pérez JA, Armesto S, et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life (Basel).* 2023; 13(2): 419. doi: 10.3390/life13020419
27. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(3): 379-390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
28. Song WB, Soffer DE, Gelfand JM. Using Guidelines of Care to Lower Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2024; 42(3): 417-428. doi: 10.1016/j.det.2024.02.008
29. Torosian K, Lal E, Kavanaugh A, Loomba R, Ajmera V, Guma M. Psoriatic disease and non-alcoholic fatty liver disease shared pathogenesis review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023; 59: 152165. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152165
30. Mehta H, Narang T, Dogra S, Handa S, Hatwal J, Batta A. Cardiovascular Considerations and Implications for Treatment in Psoriasis: An Updated Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2024; 20: 215-229. doi: 10.2147/VHRM.S464471
31. Song WB, Soffer DE, Gelfand JM. Using Guidelines of Care to Lower Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2024; 42(3): 417-428. doi: 10.1016/j.det.2024.02.008
32. Trukhan DI. Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice. *Clinical review for general practice.* 2021; 4: 40-50. Russian (Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике //Клинический разбор в общей медицине. 2021. № 4. С. 40-50.) doi: 10.47407/kr2021.2.4.00059
33. Trukhan DI, Viktorova IA, Ivanova DS. Aktual`ny`e aspekty` kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevanij zhelchnogo puzy`rya i zhelchevy`vodyashhix putej. SPb: SpeczLit, 2023. 127 p. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб: СпецЛит., 2023. 127 с.) URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50390726>
34. Safaryan AS. Role of bile acids in atherogenesis: re view. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(10): 4126. Russian (Сафарян А.С. Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т. 23, № 10. С. 4126.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126
35. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, Younossi ZM. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118(2): 232-242. doi: 10.14309/ajg.0000000000002070
36. Trauner M, Halilbasic E, Tatscher E, Fickert P. Primary sclerosing cholangitis-Diagnosis and treatment 2024. *Inn Med (Heidelb).* 2024; 65(4): 347-356. doi: 10.1007/s00108-024-01697-0
37. Zhao D, Zhao Q, Xu F, Zhang F, Bai W. Primary biliary cirrhosis and psoriasis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024; 14: 1264554. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264554
38. Wei G, Shi Z, Wu X, Hwang ST. The Emerging Potential of Bile Acids as a Modulator of Psoriatic Inflammation. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2023; 8(3): 118-123. doi: 10.1177/24755303231177965
39. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ-H, Portincasa P. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017; 16(Suppl. 1: s3-105.): s4-s14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493
40. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev.* 2021; 101(2): 683-731. doi: 10.1152/physrev.00049.2019
41. Shulpekova Y, Shirokova E, Zharkova M, Tkachenko P, Tikhonov I, Stepanov A, et al. A Recent Ten-Year Perspective: Bile Acid Metabolism and Signaling. *Molecules.* 2022; 27(6): 1983. doi: 10.3390/molecules27061983
42. Campbell C, McKenney PT, Konstantinovskiy D, Isaeva OI, Schizas M, Verter J, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature.* 2020; 581(7809): 475-479. doi: 10.1038/s41586-020-2193-0
43. Shi Z, Wu X, Wu CY, Singh SP, Law T, Yamada D, et al. Bile Acids Improve Psoriasiform Dermatitis through Inhibition of IL-17A Expression and CCL20-CCR6-Mediated Trafficking of T Cells. *J Invest Dermatol.* 2022; 142(5): 1381-1390.e11. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.027

44. Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(4): 398-400. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02401.x
45. Itoh S, Kanazuka A, Akimoto T. Combined treatment with ursodeoxycholic acid and pioglitazone in a patient with NASH associated with type 2 diabetes and psoriasis. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(11): 2182-2186. doi: 10.1023/b:ddas.0000004523.51779.7c
46. Kozlova IV, Myalina YuN, Lipina LP, Bakulev AL. Optimization of therapy for hepatobiliary disorders in psoriatic patients. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(12): 204-210. Russian (Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Липина Л.П., Бакулев А.Л. Оптимизация терапии гепатобилиарных нарушений у пациентов с псориазом //Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 12. С. 204-210.) doi: 10.17116/terarkh20178912204-210
47. Lajevardi V, Kashiri A, Ghiasi M, Khosravi D, Fazlolahi S, Etesami I. Evaluating the efficacy of ursodeoxycholic acid plus methotrexate vs methotrexate alone in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13455. doi: 10.1111/dth.13455

Сведения об авторе:

ТРУХАН Дмитрий Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about author:

TRUKHAN Dmitry Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the chair of polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ТРУХАН Дмитрий Иванович, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (381) 295-72-77 E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru