

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-55-60>



Коморбидность: неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз

Немчанинова О. Б., Склянова Е. Ю., Лыкова С. Г., Махновец Е. Н., Позднякова О. Н., Решетникова Т. Б., Хрянин А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия

Для цитирования: Немчанинова О. Б., Склянова Е. Ю., Лыкова С. Г., Махновец Е. Н., Позднякова О. Н., Решетникова Т. Б., Хрянин А. А. Коморбидность: неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 55–60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-55-60

Немчанинова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Склянова Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Лыкова Софья Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Махновец Евгений Николаевич, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Позднякова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Решетникова Татьяна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Хрянин Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

✉ Для переписки:

Махновец

Евгений Николаевич

sadv.nsk@mail.ru

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), являясь маркером значимых изменений гепатобилиарной системы на фоне метаболического синдрома и других эндокринных патологий, оказывает значительное влияние на течение псориазической болезни. Наличие общих механизмов в патогенезе этих заболеваний позволяет предполагать очень тесную взаимосвязь между ними. Это требует мультидисциплинарного подхода к изучению механизмов патогенеза псориаза и НЖБП, что позволит усовершенствовать методы диагностики и лечения обоих заболеваний

Ключевые слова: патогенез, неалкогольная жировая болезнь печени, псориаз, гепатобилиарная система, цитокины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-55-60>

Comorbidity: non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis

O. B. Nemchaninova, E. Yu. Sklyanova, S. G. Lykova, E. N. Makhnovets, O. N. Pozdnyakova, T. B. Reshetnikova, A. A. Khryanin
Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

For citation: Nemchaninova O. B., Sklyanova E. Yu., Lykova S. G., Makhnovets E. N., Pozdnyakova O. N., Reshetnikova T. B., Khryanin A. A. Comorbidity: non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 55–60. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-55-60

✉ *Corresponding author:*

Evgeny N. Makhnovets
sadv.nsk@mail.ru

Olga B. Nemchaninova, doctor of medical sciences, professor, Head of the department of a dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0002-5961-6980

Elena Yu. Sklyanova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0002-6028-8585

Sof'ya G. Lykova, doctor of medical sciences, professor of department of dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0003-2563-7609

Evgeny N. Makhnovets, candidate of medical sciences, associate professor of the department of dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0002-1324-0113

Olga N. Pozdnyakova, doctor of medical sciences, professor of department of dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0003-1389-1001

Tatiana B. Reshetnikova, doctor of medical sciences, professor of the department of a dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0002-6156-0875

Aleksey A. Khryanin, doctor of medical sciences, professor of the department of a dermatovenereology and cosmetology; ORCID: 0000-0001-9248-8303

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), being a marker of significant changes in the hepatobiliary system against the background of metabolic syndrome and other endocrine pathologies, has a significant impact on the course of psoriatic disease. The presence of common mechanisms in the pathogenesis of these diseases suggests a very close relationship between them. This requires a multidisciplinary approach to studying the mechanisms of the pathogenesis of psoriasis and NAFLD, which will improve the methods of diagnosis and treatment of both diseases.

Keywords: pathogenesis, non-alcoholic fatty liver disease, psoriasis, hepatobiliary system, cytokines

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), занимает одну из лидирующих позиций среди патологий гепатобилиарной системы. Частота регистрации НЖБП в мире среди взрослого населения, по данным различных авторов, колеблется от 10% до 40%, а в Российской Федерации составляет 37% [1, 2, 3]. Это состояние объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. НЖБП у большинства пациентов сочетается с проявлениями метаболического синдрома (МС), который, согласно Рекомендациям Минздрава России по ведению больных с метаболическим синдромом (2013 г.), диагностируется при наличии абдоминального ожирения, избыточной массы тела, симптомов нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии, но может возникнуть и при отсутствии этих клинических признаков. При первичной (метаболической) форме НЖБП

наблюдается тесная связь патологии с метаболическими изменениями, тогда как алиментарные нарушения (переедание, голодание, парентеральное питание), лекарственные воздействия, которые реализуются на уровне печеночного метаболизма, интеркуррентные заболевания печени, например, генетически детерминированные, провоцируют развитие вторичной НЖБП. Патогенез заболевания неразрывно связан с инсулинорезистентностью. При гибели адипоцитов висцеральной жировой ткани нарушается синтез адипонектина, обеспечивающего инсулиночувствительность клеток, и повышается синтез гормонов и пептидов, нарушающих функцию инсулиновых рецепторов. Этот процесс приводит к активизации липолиза и освобождающиеся свободные жирные кислоты избыточно поступают в печень. При их метаболизме образуются липотоксичные соединения, вызывающие окислительный стресс, дисфункцию митохондрий и синтез провоспалительных цитокинов [4, 5].

Псориаз представляет собой хроническое рецидивирующее иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим поражением кожи.

Распространенность псориаза в мире варьирует от 1% (США) до 8,5% (Норвегия), в среднем составляя 4,6% от общей численности популяции. В Российской Федерации псориаз регистрируют примерно у 3,5% населения. Согласно данным Росстата, в 2019 г. в Российской Федерации был зарегистрирован 362 881 случай псориаза, из которых 95 821 случай с впервые в жизни установленным диагнозом, а за период 2010–2019 гг. произошел рост распространенности заболевания на 14%, достигнув 247,2 случаев на 100 тысяч населения [6–10].

Наблюдения последних лет показывают, что «современный» псориаз нередко характеризуется торпидным течением, трудностями в достижении полной стойкой ремиссии и высоким уровнем клинических ассоциаций с другими патологиями [11–14]. В настоящее время заболевание рассматривают как системный патологический процесс, имеющий мультифакториальный тип наследования с неполной пенетрантностью генов. Стрессовые ситуации, метаболические и другие коморбидные изменения являются значимыми факторами риска в развитии псориазической болезни. В патогенезе имеет место значительное ускорение пролиферации эпидермоцитов и нарушение их дифференцировки, развитие иммунных реакций в собственной дерме и синовиальных оболочках, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, особую роль среди которых играют, в том числе, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин 6 (IL-6), что приводит к нарушению регуляции метаболических процессов и сочетанию с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и гипертензией [13, 15, 16].

Взаимосвязь НЖБП и псориаза сложна и в настоящее время активно изучается. В патогенезе заболеваний предполагают общность воспалительных механизмов, что может объяснять частое сочетание НЖБП и псориаза [12, 17, 18, 19]. Цитокины вырабатываются иммунной системой для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, обладают плеiotропизмом и, как следствие, воздействуют на различные типы клеток макроорганизма. Они обеспечивают реализацию не только местной воспалительной реакции, поскольку при повышении их уровня в крови формируется системный ответ всех органов и тканей организма [20, 21].

Основные клетки, продуцирующие ФНО- α , это активированные моноциты и макрофаги. Также ФНО- α может выделяться гранулоцитами периферической крови, естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а стимулировать его секрецию могут интерлейкины и интерфероны. Эффекты ФНО- α разнообразны, он способен активировать лейкоциты, влиять на функционирование эндотелия, на инсулинорезистентность и липидный метаболизм, изменяя процессы метаболизма углеводов и жиров. Кроме того, ФНО- α принимает ключевое участие в регуляции иммунного ответа,

активирует гепатоциты, усиливает продукцию острофазовых белков и стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов. Выраженность биологических эффектов ФНО- α зависит от его концентрации. Так, в низких концентрациях он действует преимущественно в месте выработки, опосредуя локальные иммунорегуляторные процессы. Однако в высоких концентрациях он может приводить к гиперактивации цитокинов и потере контроля организмом за воспалением и иммунными реакциями [4, 6, 12, 20, 21].

Важную роль играет ИЛ-6, который является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Он продуцируется в ответ на стимулирование антигеном, интерлейкином-1 и ФНО- α различными клеточными элементами: Т-лимфоцитами, фибробластами, хондроцитами, кератиноцитами, гладкомышечными клетками кровеносных сосудов, эндотелиальными и синовиальными клетками, вызывая, таким образом, воспалительный ответ в различных органах и тканях. Основным клеточным источником данного цитокина являются моноциты, макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки. Избыток ИЛ-6 приводит к развитию аутоиммунной реакции и повреждению тканей. ИЛ-6 влияет на созревание и дифференцировку Т- и В лимфоцитов, оказывает не только про-, но и противовоспалительный эффект, завершает острую фазу воспаления, активирует В-лимфоциты, регулирует пролиферацию клеток печени, желчных протоков, формирование фиброза [4, 6, 12, 17, 20, 21].

Нарушения функции гепатобилиарной системы широко рассматриваются в современной литературе в качестве фактора, поддерживающего неблагоприятное течение псориаза, так как провоцирует и усугубляет выраженность эндотоксикоза, воспаления, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации. Кроме того, эндотоксинемия и длительная иммуносупрессивная антипсориазная терапия также приводят к повреждению печеночных клеток [22, 23, 24]. Важное место в структуре факторов, влияющих на течение псориаза, занимают хронические заболевания печени, при которых изменяется активность печеночных ферментных систем, что приводит к нарушению способности гепатоцита метаболизировать препараты за счет изменения процессов окисления. В доступной литературе приведены результаты гистологического исследования печени больных псориазом, свидетельствующие о ее жировом перерождении в 24% случаев, у 1,4% пациентов отмечено неспецифическое перипортальное воспаление и у 1% – портальный фиброз, что связывают как непосредственно с течением основного заболевания, так и с побочными эффектами применения цитостатиков в составе антипсориазной терапии [11, 25, 26].

В результате проведенных исследований рядом авторов выявлены клинко-функциональные факторы, влияющие на течение псориазической болезни. Показано, что заболевания гепатобилиарной системы предшествуют развитию кожного синдрома. Так, при псориазе отмечаются признаки цитолиза гепатоцитов, холестаза, хронического

холецистита. По мере прогрессирования псориазической болезни изменяются нозологическая структура и тяжесть заболеваний печени и желчевыводящих путей. Установлено, что при псориазическом артрите достоверно чаще, чем при других формах псориаза, регистрируются заболевания органов пищеварения, явления диспепсии, а также регистрируются анамнестические данные, указывающие на патологию гепатобилиарной системы и/или поджелудочной железы. У больных с суставным синдромом отмечена высокая частота встречаемости гепатомегалии, признаки активного цитолиза гепатоцитов и холестаза. Предполагают, что к формированию гепатомегалии приводит жировая дегенерация печени, развившаяся в результате нарушений липидного обмена, либо системный воспалительный процесс аутоиммунного характера в гепатоцитах. Кроме того, нарушение жирового обмена и функционального состояния гепатобилиарной системы на фоне псориазического артрита инициирует развитие метаболических изменений с наличием признаков местной и системной воспалительной реакции. Данные изменения отражают проявления НЖБП, которая является фактором риска развития псориазического артрита. Морфологически НЖБП характеризуется патологическим накоплением липидов в гепатоцитах (стеатоз), которое может сопровождаться развитием воспалительной реакции (неалкогольный стеатогепатит) и прогрессирующим фиброзом с последующей трансформацией в цирроз печени [22, 27, 28, 29].

Известно, что у больных псориазом статистически значимо чаще наблюдается НЖБП, чем у дерматологически здоровых лиц (46,2% против 33,3%, соответственно). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск развития НЖБП у больных псориазом примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции и составляет 48–59%. Кроме того, отмечено, что НЖБП усугубляет течение псориаза, провоцирует распространение кожного процесса

и снижает эффективность стандартных схем терапии [11, 30, 31, 32, 33].

Также обращает внимание тот факт, что при псориазе НЖБП сочетается с симптомами желчнокаменной болезни и бескаменного холецистита. У пациентов, страдающих псориазом и НЖБП, установлена прямая корреляционная взаимосвязь между величиной индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) и показателями концентрации общего билирубина и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также степенью выраженности холестаза и повышению литогенных свойств желчи [34]. Установлено, что при распространенном патологическом процессе достоверно чаще регистрируется не только стеатоз, стеатогепатит, но и признаки фиброза печени [6, 35, 36, 37]. Авторы указывают на тот факт, что НЖБП способствует высвобождению провоспалительных, прооксидантных, прокоагулянтных, и профиброгенных медиаторов, таких как С-реактивный белок, ИЛ-6, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена, которые могут негативно влиять на тяжесть течения псориаза за счет увеличения пролиферации кератиноцитов, усиления воспаления и активизации факторов сосудистой адгезии. При оценке частоты выявления НЖБП и корреляции тяжести течения псориаза было выявлено, что патология гепатобилиарной системы наблюдалась у 47% больных псориазом и коррелировала со степенью тяжести этого дерматоза, а индекс PASI у таких пациентов был выше, чем при псориазе без НЖБП. Исследования также показали, что у пациентов с сочетанием псориаза и НЖБП более высок риск развития псориагрического артрита, что объясняется эффектом провоспалительных цитокинов как при том, так и при другом заболевании [12, 38, 39, 40].

Таким образом, псориаз и неалкогольная жировая болезнь печени имеют общие патогенетические механизмы, а терапия подобных сочетанных состояний требует мультидисциплинарного подхода.

Литература | References

- Peresada E.I., Vavilova T.V., Basharin V.A., Kutsenko V.P. Functional condition of liver is a factor of safety and efficiency of everolimus therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):53–60. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–53–60.
Пересада Е. И., Вавилова Т. В., Башарин В. А., Куценко В. П. Функциональное состояние печени как один из факторов обеспечения безопасности и эффективности терапии эверолимусом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019;(8): 53–60.
- Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiological peculiarities of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multi-center prospective survey DIREGL 01903). *Ros. Journ. gastroenterol., hepatol., coloproctol*. 2014; 24 (4): 32–8. (In Russ.)
Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 24 (4): 32–8.
- Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic Liver Fat Disease: Clinic, Diagnosis, Treatment. Recommendations for Physicians. *Therapy*. 2016;2 (6):6–18. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // Рекомендации для терапевтов. – Терапия. – 2016. – № 2 (6), том 2 – С. 6–18.
- Shipovskaya A.A., Dudanova O. P., Kurbatova I. V., Larina N. A. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8): 23–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–23–28.
Шиповская А. А., Дуданова О. П., Курбатова И. В., Ларина Н. А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология // 2019;168(8): С. 23–28.
- Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol*. 2017, Vol. 16, pp. 715–732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715.

6. Akhmedov V. A., Melikov T. I. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: random combination or regular relationship? *Medical alphabet*. 2019;4(38):5–8. (In Russ.). doi: 10.33667/2078–5631–2019–4–38(413) – 5–8.
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.
7. Federal State Statistics Service. Russian Federation Population Base by gender and age on 1 January 2010 (Statistical bulletin). Moscow, 2010. Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. (In Russ.)
Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2010 года (Статистический бюллетень). Москва, 2010 год. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>.
8. Russian Federation Population Base by gender and age on 1 January 2019 (Statistical bulletin). Moscow, 2019. Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. (In Russ.)
Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2019 года (Статистический бюллетень). Москва, 2019 год. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Federal State Statistics Service.
9. Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):07–18. (In Russ.) doi: 10.25208/vdv1171–2020–96–5–07–18.
Кубанов А. А., Богданова Е. В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020;96(5):07–18.
10. Masallar, D., Moemen, D., State, A. F. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2016;10:1337–1343. doi: 10.5897/AJMR2016.8046.
11. Denisova E., Dvyanyankova E., Denieva M., et al. Justification of the use of hepatoprotectors in psoriasis. *Doctor*. 2018; (9): 85–88. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305–2018–09–20.
Денисова Е., Дворянкова Е., Дениева М. и соавт. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе // Врач. – 2018; 29 (9): 85–88.
12. Korsakova Yu. L., Korotaeva T. V. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: a literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):429–435. (In Russ.) doi: 10.14412/1995–4484–2017–429–435.
Корсакова Ю. Л., Коротаева Т. В. Поражение печени при псориазе и псориатическом артрите: обзор литературы. // Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):429–435. doi: 10.14412/1995–4484–2017–429–435.
13. Hamaganova I. V., Almazova A. A., Lebedeva G. A., Ermachenko A. V. Problems of psoriasis epidemiology. *Clinical dermatology and venereology*. 2015, no. 1, pp. 12–16. (in Russ.)
Хамаганова И. В., Алмазова А. А., Лебедева Г. А., Ермаченко А. В. Проблемы эпидемиологии псориаза. // Клиническая дерматология и венерология, – 1, 2015, с. 12–16.
14. Parisi R., Symmons D. P. M., Griffiths C. E. M., Ashcroft D. M., The Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133:377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
15. Butov Y. S., Mordovtseva V. V., Vasenova V. Y., Shmakova A. S. Psoriasis. In.: *Dermatovenereology. National Manual. Short Edition*. Moscow. 2013. (in Russ.)
Бутов Ю. С., Мордовцева В. В., Васенова В. Ю., Шмакова А. С. Псориаз. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – Москва: М. 2013.
16. Enamandram M., Kimball A. B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2): 287–289. doi: 10.1038/jid.2012.434.
17. Onumah N., Kircik L. H. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012; (11):5–10. doi: 10.2147/CCID. S44843.
18. Farley E., Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *Ital. Dermatol. Venereol*. 2011;146:9–15.
19. Davidovici B. B., Sattar N., Prinz J. C., 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.
20. Yarilin A. A. Cytokine system and principles of its normal and pathological functioning. *Immunology*. 1997;(5):7–14. (In Russ.)
Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. – 1997 – № 5 – С. 7–14.
21. Ovsyannikov V. G. General pathology (pathological physiology). Part I (general pathophysiology), edition 4: Rostov-n.d. FGOB V RostGMU Ministry of Health Publ. 2017. pp. 224–248. (In Russ.)
Овсянников В. Г. Общая патология (патологическая физиология). Часть I (общая патофизиология), издание 4-е: Ростов-н.д.: ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, – 2017. С 224–248.
22. Rosumbaeva L. P., Kozlova I. V., Bykova A. P., et al. Pathology of the hepatobiliary system and psoriasis: interrelationships and interactions. *Contemporary problems of science and education*. 2014;(4): 21–27. (In Russ.)
Розумбаева Л. П., Козлова И. В., Быкова А. П. и соавт. Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния // Современные проблемы науки и образования. – 2014. № 4. С. 21–27.
23. Dashuk A. M., Chipizhenko V. A., Chernikova L. I., et al. Psoriasis and pathology of the hepatobiliary system. Topical issues of dermatology, venereology and HIV/AIDS infection: a collection of scientific works dedicated to the 90th anniversary of the birth of Professor B. A. Zadorovsky. 2013. pp. 98–103. (In Russ.)
Дащук А. М., Чипиженко В. А., Черникова Л. И. и соавт. Псориаз и патология гепатобилиарной системы. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции: сборник научных трудов, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Б. А. Задорожного. – 2013. С. 98–103.
24. Koppe S. W. Obesity and the liver: nonalcoholic fatty liver disease. *Per RES*. 2014;(164): 312–322. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.008.

25. Kalb R., Strober B., Weinstein G. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J. Am. Acad. dermatol.* 2009; 60 (5): 824–37. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.906.
26. Lindsay K., Fraser A., Layton A. et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (5): 569–72. doi: 10.1093/rheumatology/kep023
27. Smirnova S. V., Barilo A. A., Smolnikova M. V. Hepato-biliary System Diseases as the Predictors of Psoriasis Progression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):102–108. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn636.
Смирнова С. В., Барило А. А., Смольникова М. В. Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза. // Вестник РАМН. – 2016;71(2):102–108.
28. Bakulev A. L., Kravchenya S. S. Use of hepatoprotectors in psoriasis: Comparative clinical-laboratory and ultra-modern effectiveness evaluation. *Herald of dermatology and venereology*. 2010;(1): 112–117. (In Russ.) doi: 10.25208/vdv880.
Бакулев А. Л., Кравченя С. С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинко-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 112–117.
29. Voort E. A., Koehler E. M., Dowlatsahi E. A., 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(3):517–524. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044.
30. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevetz T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019;170(10): 57–65.
31. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D., et al. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch. Dermatol. Res*. 2017; 309 (9): 679–93. doi: 10.1007/s00403–017–1775–7.
32. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J. Hepatol.* 2015; (7): 315–326. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.315.
33. Van der Voort E. A., Koehler E. M., Dowlatsahi E. A., 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): 517–524. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044.
34. Iblyaminova A. A. Psoriasis and biliary pathology: features of current and therapy. Cand. diss. Med. Scien. Yekaterinburg. 2011, 22p. (In Russ.)
Иблямина А. А. Псориаз и билиарная патология: особенности течения и терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург. – 2011. 22 с.
35. Rosumbaeva L. P., Koslova I. V., Bykova A. P. Comorbidity of liver, biliary tract and psoriasis diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;2(14): 24–28. (In Russ.)
Розумбаева Л. П., Козлова И. В., Быкова А. П. Коморбидность заболеваний печени, билиарного тракта и псориаза. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;2(14): 24–28.
36. Korsunskaya I. M., Piruzyan A. L., Sakania L. R., et al. Effective pharmacotherapy. *Dermatovenereology and dermatocomestology*. 2016;(1–2): 2–7. (In Russ.)
Корсунская И. М., Пирузян А. Л., Сакания Л. Р. и соавт. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориазической болезни. Эффективная фармакотерапия. // Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2016. № 1–2, с. 2–7.
37. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Aprecursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2015;(47): 181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
38. 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. doi: 10.1111/jdv.13456.
39. 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.
40. Kulkarni N. M., Jaji M. S., Shetty P., et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm. Biol.* 2015; (53): 1110–1117. doi: 10.3109/13880209.2014.960944.