

Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза

Цель исследования. Оценить состояние гепатобилиарной системы при псориазе и псориатическом артрите с целью установления причинно-следственной взаимосвязи и выявления клинико-функциональных предикторов прогрессирования псориатической болезни. **Методы.** В исследование включены больные распространенным вульгарным псориазом (n=175) в возрасте от 18 до 66 лет и практически здоровые доноры крови (n=30), сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа — больные псориазом (ПС, n=77), 2-я группа — больные псориатическим артритом (ПсА, n=98), 3-я группа — контроль. Оценку функционального состояния гепатобилиарной системы проводили с помощью анализа клинико-anamnestических данных и лабораторно-инструментальных методов обследования. **Результаты.** Выявлены предикторы псориаза: наличие триггеров (стресс и алиментарный фактор); эозинофилия; повышение уровней общего билирубина, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы; лямблиоз; носительство вируса гепатита С; протоковые изменения и очаговые образования в печени; утолщение стенок желчного пузыря по данным ультразвукового исследования. Предикторы псориатического артрита: возраст старше 50 лет; диспепсические жалобы; наличие сопутствующих заболеваний гепатобилиарной системы; положительный синдром правого подреберья; клинические признаки хронического холецистита; избыточная масса тела; высокий уровень общего билирубина, холестерина и липопротеидов низкой плотности; гепатомегалия; неалкогольная жировая болезнь печени. **Заключение.** Высокая активность цитолиза гепатоцитов, холестаза, воспалительного процесса, наличие метаболических нарушений позволяют рассматривать псориатический артрит как тяжелую клиническую стадию псориатической болезни, где гепатобилиарная система, в свою очередь, является одним из центральных органов-мишеней в системном псориатическом процессе. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический холецистит являются предикторами прогрессирования псориатической болезни.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, псориатическая болезнь, гепатобилиарная система, неалкогольная жировая болезнь печени.

(Для цитирования: Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза. Вестник РАМН. 2016;71(2):102–108. doi: 10.15690/vramn636)

Обоснование

Псориаз (ПС) — хроническое системное рецидивирующее заболевание, проявляющееся гиперпролиферацией кератиноцитов и характеризующееся поражением различных органов и систем с преимущественным вовлечением в патологический процесс кожи [1–4]. Актуальность изучения ПС обусловлена высокой распространенностью

заболевания, формированием тяжелых и резистентных к проводимой терапии форм, повышением смертности больных, недостаточной эффективностью существующих методов патогенетического и симптоматического лечения [5]. Одной из наиболее тяжелых клинических форм прогрессирования ПС с формированием необратимых инвалидирующих костно-деструктивных повреждений является псориатический артрит (ПсА) [6, 7].

S.V. Smirnova, A.A. Barilo, M.V. Smolnikova

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Hepatobiliary System Diseases as the Predictors of Psoriasis Progression

Purpose of the study. To assess the state of the hepatobiliary system in psoriasis and psoriatic arthritis in order to establish a causal relationship and to identify clinical and functional predictors of psoriatic disease progression. **Methods.** The study included patients with extensive psoriasis vulgaris (n=175) aged 18 to 66 years old and healthy donors (n = 30), matched by sex and age: Group 1 — patients with psoriasis (PS, n = 77), group 2 — patients with psoriatic arthritis (PsA, n = 98), group 3 — control. The evaluation of functional state of the hepatobiliary system was performed by the analysis of the clinical and anamnestic data and by the laboratory-instrumental methods. **Results.** We identified predictors of psoriasis: triggers (stress and nutritional factor), increased total bilirubin, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, eosinophilia, giardiasis, carriers of hepatitis C virus, ductal changes and focal lesions in the liver, thickening of the walls of the gallbladder detected by ultrasound. Predictors of psoriatic arthritis: age over 50 years, dyspeptic complaints, the presence of hepatobiliary system diseases, the positive right hypochondrium syndrome, the clinical symptoms of chronic cholecystitis, excess body weight, high levels of bilirubin, cholesterol and low density lipoprotein, hepatomegaly, non-alcoholic fatty liver disease. **Conclusion.** High activity of hepatocytes cytolysis, cholestasis, inflammation, metabolic disorders let us consider psoriatic arthritis as a severe clinical stage psoriatic disease when the hepatobiliary system, in turn, is one of the main target organs in systemic psoriatic process. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic cholecystitis are predictors of psoriatic disease progression.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; psoriatic disease; hepatobiliary system; non-alcoholic fatty liver disease.

(For citation: Smirnova SV, Barilo AA, Smolnikova MV. Hepatobiliary System Diseases as the Predictors of Psoriasis Progression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):102–108. doi: 10.15690/vramn636)

Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других систем организма позволяют рассматривать ПС и ПсА с позиции системного заболевания — псориазической болезни [8]. Поскольку манифестация заболеваний печени и желчевыводящих путей может проявляться различными внеорганными признаками, в том числе кожными высыпаниями, важная роль в семиотике органопатий отводится функциональным изменениям гепатобилиарной системы (ГБС), распространенность которой при ПС и ПсА составляет от 42,0 до 71,0% случаев [9–12]. Заболевания ГБС негативно влияют на течение псориазической болезни, обуславливая частые рецидивы, утяжеление кожного процесса и резистентность к проводимой фармакотерапии [13, 14]. В связи с тем, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, водном, минеральном и пигментном обмене, а также выполняет детоксикационную функцию, можно предположить, что в патогенезе ПС и ПсА гепатобилиарная система инициирует и усугубляет выраженность эндотоксикоза, воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах [15, 16]. Кроме того, эндотоксинемия и длительная иммуносупрессивная терапия при ПС также приводят к повреждению печеночных клеток [14].

Несмотря на проявленный интерес к вопросу о взаимосвязи патологии ГБС и ПС, нет данных о клинико-функциональных предикторах прогрессирования псориазической болезни. Следствием этого является ограниченное количество данных в литературе о методах скрининга билиарной патологии у больных с различными клиническими формами и степенью тяжести ПС, а также при прогрессировании патологии.

Цель исследования: оценить состояние гепатобилиарной системы при псориазе и псориазическом артрите с целью установления причинно-следственной взаимосвязи и выявления клинико-функциональных предикторов прогрессирования псориазической болезни.

Методы

План (дизайн) исследования

Контролируемое нерандомизированное исследование.

В исследование включены больные распространенным вульгарным ПС (n=175) в возрасте от 18 до 66 лет.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: наличие клинически подтвержденного ПС либо ПсА, письменное информированное добровольное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих соматических хронических заболеваний в стадии декомпенсации, указание в анамнезе на проведенную ранее терапию системными глюкокортикостероидами либо цитостатиками, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний, беременность и лактация, алкоголизм и/или наркомания.

Условия проведения

Обследование больных и набор материала проводились на базе Краевого кожно-венерологического диспансера № 1 г. Красноярск в 2008/2009 и 2013/2014 гг. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе клиники и лаборатории молекулярно-кле-

точной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера.

Продолжительность исследования

Обследование больных и набор материала проводились в 2008/2009 и 2013/2014 гг.

Описание медицинского вмешательства

Больным проводились опрос и осмотр кожных покровов, антропометрия (с использованием ростомера и напольных весов), обследование состояния гепатобилиарной системы: пальпация живота, исследование симптомов Кера, Мюсси (синоним — френрикус-симптом), Ортнера–Грекова.

Пальпацию живота проводят в положении больного лежа на спине с опущенными вдоль туловища или сложенными на груди руками и выпрямленными ногами. Врач предварительно обрабатывает руки антисептиком и садится правым боком у постели больного, лицом к нему. Пальпацию проводят правой рукой на симметричных участках брюшной стенки. Пальпирующую ладонь с сомкнутыми и выпрямленными пальцами кладут на исследуемый участок. Последовательно ощупывают вначале парные области живота — подвздошные, боковые и подреберные, а затем непарные — эпигастральную, пупочную и надлобковую. Пальпацию желчного пузыря проводят в области нижнего края печени, кнаружи от латерального края правой прямой мышцы живота, приблизительно в области пересечения продолженной на брюшную стенку правой срединно-ключичной линии с горизонтальной линией, проведенной на уровне IX ребер. Симптом Кера определяют при проведении пальпации в правом подреберье на высоте вдоха, симптом Мюсси — при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы, симптом Ортнера–Грекова — при поколачивании ребром ладони по правой части реберной дуги.

Лабораторные обследования проводились согласно стандартам оказания медицинской помощи: развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, анализ на антиген вируса гепатита В (HbsAg); суммарные антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), антигенам гельминтов (*Opisthorchis felineus*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*, *Lambliа intestinalis*). Материалом для лабораторного исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в количестве 8–10 мл. Кровь забирали в специальные стерильные одноразовые вакутейнеры. Порядок проведения процедуры: данные пациента регистрируют в журнале, маркируют вакутейнеры и направления, пациента усаживают либо укладывают в удобное положение, чтобы был разогнут локтевой сустав. Под локоть подкладывают валик либо специальную подушку, резиновый жгут накладывается на среднюю часть плеча поверх тканевой салфетки, пациента просят несколько раз провести манипуляцию, сжав и разжав кулак, обрабатывают кожу ватным шариком, заранее смоченным спиртом, шарики выбрасывают и производят пункцию вены специальной иглой с переходником, к которому после попадания в вену присоединяется вакутейнер. После забора крови наполненный вакутейнер отсоединяется, извлекается игла после прижатия к месту прокола ватного шарика со спиртом. Пациента просят прижать ватный шарик и удерживать его на локтевом сгибе в течение 5 мин; промаркированные пробирки укладывают в специальный контейнер, чтобы осуществлять дальнейшую транспортировку в лабораторию, а

все используемые инструменты и расходные материалы дезинфицируются и утилизируются.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводится натощак в положении пациента лежа на спине. Перед процедурой на кожу пациента в области передней брюшной стенки наносится ультразвуковой гель. Датчик 3,5 МГц помещается центрально в верхней части живота под мечевидным отростком, затем врач просит пациента глубоко вдохнуть и задержать дыхание на вдохе. Затем пациент дышит спокойно, врач передвигает датчик по передней брюшной стенке. По завершении процедуры пациент салфеткой убирает остатки ультразвукового геля с поверхности кожи.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты развернутого анализа: общий уровень лейкоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы, СОЭ. В результате обработки крови получены результаты биохимических показателей: общий билирубин и его фракции, общий холестерин, липопротеиды, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Кроме того, в результате обработки крови получены результаты иммунологического исследования: качественное определение HbsAg, anti-HCV, суммарных антител к антигенам гельминтов (*O. felinus*, *T. canis*, *T. spiralis*, *E. granulosus*, *L. intestinalis*). В результате ультразвукового исследования получены данные о гепатомегалии, диффузных и протоковых изменениях печени, очаговых образованиях печени.

Дополнительных исходов исследования нет.

Осложнений для обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены больные распространенным вульгарным ПС ($n=175$) в возрасте от 18 до 66 лет и практически здоровые доноры крови ($n=30$), сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа — больные псориазом (ПС, $n=77$), 2-я группа — больные псориагическим артритом (ПсА, $n=98$), 3-я группа — контроль.

Методы регистрации исходов

Обследование больных ПС и ПсА проводилось по единому специально разработанному протоколу, который состоял из 15 пунктов с описанием данных опроса, анкетирования и объективного осмотра. Все разделы протокола внесены в базу данных в виде таблиц программы Microsoft Excel 2007. Все больные обследованы в прогрессирующую стадию кожного процесса до начала проведения симптоматической и патогенетической терапии. Степень тяжести ПС и распространенности кожного процесса оценивалась путем расчета индекса охвата и тяжести ПС (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) с учетом уровня выраженности основных клинических проявлений (эритемы, инфильтрации, десквамации) и площади патологического процесса [1].

Оценку функционального состояния ГПС проводили с помощью анализа клиничко-анамнестических данных и лабораторно-инструментальных методов обследования. Основные разделы протокола включали паспортную часть, антропометрические данные (индекс массы тела, ИМТ), жалобы со стороны пищеварительной системы (диспепсия, синдром правого подреберья), анамнестические данные о патологии органов пищеварения (наличие патологии желудочно-кишечного тракта и ГПС в анамнезе, связь обострений патологии ГПС с ПС), спектр и значение пуско-

вых факторов дебюта и обострений ПС и ПсА, описание кожного и суставного процесса, данные объективного исследования гепатобилиарной системы (пальпация живота, пальпация желчного пузыря, исследование симптомов Кера, Мюсси, или френкиус-симптом, Ортнера–Грекова).

Лабораторно-инструментальное обследование печени и билиарного тракта проводилось в городском гастроэнтерологическом центре на базе клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера. Всем больным проводился развернутый анализ крови. HbsAg, суммарные anti-HCV и к антигенам гельминтов определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. Ультразвуковое исследование печени и билиарного тракта проводилось на аппарате Medison SonoAce-X6 (Medison, Ю. Корея).

Этическая экспертиза № 12 от 10.12.2007 г.

Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента. Протокол обследования больных и здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критериев Шапиро–Уилка. Для получения коэффициента парной корреляции использовали метод Спирмена. Результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% перцентилей: Me (25%; 75%) либо $M \pm m$. Для всех видов статистического анализа различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В группе больных ПсА достоверно чаще встречались женщины (61,2%), а в группе больных ПС — мужчины (70,2%); $p_{1,2} = 0,00004$. Средний возраст больных ПС составил $31,0 \pm 1,41$ года, больных ПсА — $49,12 \pm 1,22$ года; $p_{1,2} = 0,04$.

Основные результаты исследования

Возраст дебюта заболевания у обследованных больных варьировал от 5 до 60 лет, составив в среднем $25,0 \pm 0,9$ года. Длительность заболевания у обследованных больных составила от 2 мес до 47 лет (в среднем $7,0 \pm 1,2$ года при ПС и $18,0 \pm 1,4$ года при ПсА); $p_{1,2} = 0,000003$. Значения индекса PASI колебались от 2,8 до 41,7 и составили в среднем $14,3 \pm 0,9$ при ПС и $18,2 \pm 1,3$ при ПсА; $p_{1,2} = 0,03$.

В результате проведенного анализа данных анамнеза выделены основные провоцирующие (триггерные) факторы обострения ПС и ПсА. Так, установлена связь обострения кожного процесса при ПС и ПсА с психоэмоциональным стрессом: 75,5 и 75,0%, соответственно; $p_{1,2} = 0,9$. Алиментарные факторы (переедание, употребление жирной, острой, жареной пищи, алкоголя) были причиной обострения ПС в 67,3% случаев, ПсА — в 60,4%; $p_{1,2} = 0,6$.

Анализ анамнеза жизни больных показал, что ПсА сочетается с повышением частоты встречаемости заболеваний органов пищеварения. Так, при ПсА достоверно чаще определяются признаки желудочно-печеночной диспепсии (жалобы на изжогу, тошноту, метеоризм) в сравнении с группой больных ПС — 43,7 и 24,4%, соответственно; $p_{1,2}=0,04$. Заболевания органов пищеварения (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит) достоверно чаще отмечаются при ПсА в сравнении с ПС — 56,2 и 34,7%, соответственно; $p_{1,2}=0,03$.

Псориатический артрит в сравнении с псориазом характеризуется наличием поливалентных клинических признаков хронического холецистита (табл. 1).

Так, на основании анамнеза жизни установлено, что в группе больных ПсА в сравнении с группой больных ПС достоверно чаще отмечается синдром правого подреберья (жалобы на боли и тяжесть в области правого подреберья) и заболевания ГБС (хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря, жировая дегенерация печени). Вовлечение в патологический процесс ГБС подтверждается наличием болезненности при пальпации в области правого подреберья, которая чаще отмечена при ПсА в сравнении с ПС. Кроме того, при ПсА достоверно чаще определяются объективные признаки хронического холецистита в сравнении с ПС. У больных ПС преобладают моновалентные признаки заболеваний желчного пузыря (1 пу-

зырный симптом) — 75,0%, а у больных ПсА — поливалентные (2 и более пузырных симптомов), выявленные в 57,9% случаев; $p_{1,2}=0,003$. Так, в структуре признаков заболеваний желчного пузыря, по данным объективного осмотра, при ПсА преобладают симптомы Кера (39,6%) и Ортнера–Грекова (35,4%), реже выявлены симптомы Мерфи (16,6%) и Мюсси (10,4%).

При анализе ИМТ определено повышение данного показателя в группе ПсА в сравнении с группой больных ПС. Причем избыточная масса тела (ИМТ \geq 25) при ПсА отмечалась в 64,2% случаев, а при ПС — в 41,5%; $p_{1,2}=0,001$.

При изучении биохимических показателей крови больных псориатической болезнью выявлены признаки цитолиза гепатоцитов и холестаза (табл. 2).

Цитолиз обусловлен изменением проницаемости мембран гепатоцитов и выделением внутриклеточного содержимого в межклеточный матрикс и кровь. Цитолиз является одним из основных показателей активности патологического процесса в печени и характеризуется повышением активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), билирубина, витамина В₁₂ и железа [17]. Так, при ПС и ПсА выявлено статистически значимое повышение уровней общего билирубина и АСТ в сравнении с группой контроля. Уровень общего билирубина при ПсА достоверно выше в сравнении с ПС, что свидетельствует о высокой активности цитолиза гепатоцитов у больных

Таблица 1. Особенности клинико-anamнестических показателей при псориазе (ПС) и псориатическом артрите (ПсА)

| Клинический показатель | ПС (1) (n=77) | ПсА (2) (n=98) | $p_{1,2}$ |
|---|------------------|-------------------|-----------|
| Жалобы на боли и тяжесть в области правого подреберья, % | 14,3 | 35,4 | 0,016 |
| Заболевания гепатобилиарной системы в анамнезе, % | 4,0 | 22,0 | 0,016 |
| Болезненность в области правого подреберья при пальпации, % | 16,3 | 34,5 | 0,004 |
| Другие признаки заболеваний желчного пузыря по данным объективного осмотра (пузырные симптомы), % | 48,9 | 79,2 | 0,003 |
| Индекс массы тела, кг/см ² | 24,2 \pm 0,5 | 26,2 \pm 0,7 | 0,001 |

Примечание. Достоверность различий (p) — критерий Манна–Уитни.

Таблица 2. Особенности биохимических показателей крови при псориазе (ПС) и псориатическом артрите (ПсА), Ме [25%; 75%]

| Биохимический показатель крови | ПС (1) (n=77) | ПсА (2) (n=98) | Контроль (3) (n=30) | p |
|--|----------------------|-----------------------|------------------------|---|
| Общий билирубин, мкмоль/л | 14,5 [12,4; 17,0] | 16,3 [12,3; 18,7] | 12,3 [10,5; 13,6] | $p_{1,2}=0,05$ $p_{1,3}=0,000001$ $p_{2,3}=0,00001$ |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед/л | 27,3 [19,0; 43,7] | 26,0 [18,2; 45,4] | 15,7 [12,9; 20,9] | $p_{1,2}=0,6$ $p_{1,3}=0,000001$ $p_{2,3}=0,000006$ |
| Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л | 20,1 [14,1; 25,3] | 18,6 [13,9; 28,2] | 12,9 [11,5; 16,5] | $p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,00007$ $p_{2,3}=0,005$ |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 57,4 [52,4; 71,5] | 78,9 [61,9; 101,1] | 49,3 [37,5; 57,4] | $p_{1,2}=0,09$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,0001$ |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,2 [3,8; 5,6] | 5,0 [4,3; 6,1] | 4,26 [3,9; 5,0] | $p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,6$ $p_{2,3}=0,002$ |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л | 1,98 [1,55; 2,48] | 2,6 [2,3; 3,3] | 1,66 [1,48; 2,09] | $p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,4$ $p_{2,3}=0,001$ |

Примечание. Достоверность различий (p) — критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Особенности показателей развернутого анализа крови при псориазе (ПС) и псориатическом артрите (ПсА), Ме [25%; 75%]

| Показатель развернутого анализа крови | ПС (1) (n=77) | ПсА (2) (n=98) | Контроль (3) (n=30) | p |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|------------------------|--|
| Лейкоциты, 10 ⁹ клеток /л | 7,05 [5,8; 8,5] | 7,7 [5,9; 9,8] | 4,37 [3,5; 6,16] | $p_{1,2}=0,05$ $p_{1,3}=0,000001$ $p_{2,3}=0,000001$ |
| Эозинофилы, % | 3,0 [1,0; 5,0] | 3,0 [1,0; 5,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | $p_{1,2}=0,9$ $p_{1,3}=0,000001$ $p_{2,3}=0,000001$ |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 1,0 [1,0; 2,0] | 2,0 [1,0; 2,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | $p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,4$ $p_{2,3}=0,01$ |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 7,0 [3,0; 14,0] | 15,0 [7,0; 20,5] | 6,0 [1,5; 13,0] | $p_{1,2}=0,0005$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,0002$ |

Примечание. Достоверность различий (p) — критерий Манна–Уитни.

с наличием суставного синдрома. О повреждении гепатоцитов также свидетельствуют данные ультразвукового исследования, согласно которым в обеих группах больных ПС выявлены паренхиматозные изменения печени, проявляющиеся диффузным изменением структуры печени с повышением или понижением эхоплотности органа ($p_{1,3}=0,01$; $p_{2,3}=0,004$). Гепатомегалия достоверно чаще встречается при ПсА в сравнении с ПС и группой контроля (26,8; 12,2; 6,7%, соответственно; $p_{1,2}=0,07$, $p_{2,3}=0,02$, $p_{1,3}=0,7$) и может служить предиктором формирования суставного синдрома.

Холестаз обусловлен повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей и характеризуется гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией, повышением активности ЩФ, ГГТ, фосфолипидов и желчных кислот в крови [18]. При исследовании биохимических маркеров холестаза отмечено, что в обеих группах больных уровни общего билирубина, ЩФ, ГГТ достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Протоковые изменения печени ($p_{1,3}=0,00000001$; $p_{2,3}=0,000001$) и утолщение стенок желчного пузыря ($p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,004$), по данным ультразвукового исследования, являются признаками наличия холестаза, выявляемого при ПС и ПсА. Причем при ПС достоверно чаще встречаются протоковые изменения и очаговые образования в печени в сравнении с ПсА: 87,8 против 68,7% и 7,3 против 0%, соответственно; $p_{1,2}=0,02$; 0,02. Высокая активность холестаза при ПсА подтверждается наличием дислипидемии, которая характеризуется повышением общего холестерина и изменением соотношения липопротеидов в пользу преобладания холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также увеличением уровня общего билирубина [19].

При сравнении биохимических показателей крови больных ПС и группы контроля достоверных изменений содержания прямого билирубина, АЛТ, холестерина ЛПВП не выявлено.

В результате проведенных исследований установлены статистически значимые различия показателей развернутого анализа крови при сравнении больных псориазом и псориатическим артритом (табл. 3).

В сравнении с группой контроля при ПС и ПсА выявлены изменения показателей периферической крови, связанные с воспалительным процессом, которые характеризуются повышением уровня лейкоцитов в периферической крови. Уровень лейкоцитов в периферической крови выше при ПсА в сравнении с ПС, причем отмечена

тенденция к сдвигу лейкоцитарной формулы влево с преобладанием палочкоядерных нейтрофилов. Кроме того, уровень СОЭ при ПсА достоверно выше, чем при ПС.

В обеих группах больных ПС в сравнении с группой контроля отмечено статистически значимое повышение содержания уровня эозинофилов в периферической крови, которое может быть признаком паразитарной инвазии как этиологического фактора заболеваний ГБС. Так, лямблиоз чаще выявлялся при ПсА и ПС в сравнении с группой контроля — 24,0; 17,8; 0%, соответственно. При анализе частоты встречаемости суммарных антител к антигенам *O. felinus*, *T. canis*, *T. spiralis*, *E. granulosus* не выявлено статистически значимых различий между группами больных и группой контроля. При ПС и ПсА достоверно чаще отмечалось носительство вируса гепатита С в сравнении с группой контроля — 25,0; 5,5; 0%, соответственно. При анализе частоты встречаемости HbsAg не выявлено статистически значимых различий между группами больных псориатической болезнью и группой контроля.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Функциональные изменения гепатобилиарной системы подтверждают полисистемность псориатической болезни и коррелируют с тяжестью клинического течения псориаза [13, 20].

Обсуждение основного результата исследования

Изучение причинно-следственной связи поражения гепатобилиарной системы с псориазом — актуальная задача, поскольку печень является одним из основных органов-мишеней, вовлекаемых в системный псориатический процесс [8, 21]. Вовлечение в патологический процесс гепатобилиарной системы негативно влияет на течение псориаза и коррелирует с тяжестью клинического течения заболевания [14, 21]. Для псориаза и псориатического артрита, согласно данным анамнеза, доказана значимая триггерная роль алиментарного и психоэмоционального фактора [22]. В обеих группах больных псориазом выявлено наличие цитолиза гепатоцитов, холестаза и изменений периферической крови, связанных с воспалительным процессом. Эозинофилия, выявленная у отдельных больных псориатической болезнью, вероятно,

является отражением паразитарной инвазии, влияющей на биохимическую структуру и литогенные свойства желчи с формированием хронического холецистита [23]. Выявленное носительство вируса гепатита С у больных ПС подтверждает установленные ранее факты тесной причинно-следственной взаимосвязи кожного синдрома и паренхиматозной патологии печени [12].

В результате проведенных нами исследований выявлены клинико-функциональные предикторы прогрессирования псориазического артрита. Установлено, что псориазический артрит в сравнении с псориазом характеризуется высокой частотой встречаемости признаков заболевания органов пищеварения, желудочно-печеночной диспепсии, а также анамнестических данных о заболевании желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы. У больных с суставным синдромом отмечена высокая активность цитолиза гепатоцитов, холестаза, что позволяет рассматривать псориазический артрит как тяжелую клиническую стадию псориаза, где гепатобилиарная система, в свою очередь, является одним из центральных органов-мишеней в системном псориазическом процессе [8, 15]. Гепатомегалия при псориазическом артрите может являться следствием жировой дегенерации печени в результате нарушения липидного обмена либо отражать системность аутоиммунного воспалительного процесса в гепатоцитах [13]. Кроме того, псориазический артрит характеризуется преобладанием метаболических изменений, связанных с нарушением жирового обмена и изменениями функционального состояния ГБС, наличием признаков местной и системной воспалительной реакции [21]. Данные изменения отражают проявления неалкогольной жировой болезни печени, которая формируется в результате жировой инфильтрации и очагового воспаления гепатоцитов при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя. Следовательно, неалкогольная жировая болезнь печени является фактором риска развития псориазического артрита у больных псориазом [24, 25]. Таким образом, причинно-следственная взаимосвязь заболеваний гепатобилиарной системы с клиническим течением псориаза и псориазического артрита подтверждается наличием изменений основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей и характеризуется разнообразными проявлениями, включая дисфункциональные расстройства, симптомы некалькулезного хронического холецистита,

неалкогольной жировой болезни печени [21]. Установлена ассоциация тяжести псориазического процесса с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Заключение

В результате проведенного нами исследования установлена тесная причинно-следственная взаимосвязь псориазической болезни и заболеваний гепатобилиарной системы. Показано, что заболевания гепатобилиарной системы предшествуют развитию кожного синдрома при ПС и формированию системных проявлений при ПсА. Выявленные в ходе исследования признаки протоковых и паренхиматозных изменений ГБС у больных ПС и ПсА свидетельствуют в пользу выдвинутой нами гипотезы. Так, при псориазической болезни независимо от ее тяжести отмечаются признаки цитолиза гепатоцитов, холестаза, хронического холецистита. По мере прогрессирования псориазической болезни изменяются нозологическая структура и тяжесть заболеваний печени и желчевыводящих путей. Так, псориазический артрит сопровождается увеличением частоты встречаемости заболеваний гепатобилиарной системы, высоким уровнем цитолиза гепатоцитов и холестаза, наличием метаболических изменений, неалкогольной жировой болезни печени и поливалентных клинических признаков хронического холецистита. Таким образом, в качестве клинико-анамнестических предикторов прогрессирования псориазической болезни можно представить неалкогольную жировую болезнь печени и хронический холецистит.

107

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А. Дерматовенерология: клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 320 с. [Kubanova AA. *Dermatovenerologiya: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 320 p. (In Russ).]
2. Скрипкин Ю.К. Клиническая дерматовенерология. — М.: Триада-фарм; 2005. 687 с. [Scripkin YuK. *Klinicheskaya dermatovenerologiya*. Moscow: Triada-farm; 2005. 687 p. (In Russ).]
3. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*. 2010;34:314–321. doi:10.1016/j.jaut.2009.12.001.
4. Palijan TZ, Kovacević D, Koić E, et al. The impact of psoriasis on the quality of life and psychological characteristics of persons suffering from psoriasis. *Coll Antropol*. 2011;35(2):81–85.
5. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Клинико-анамнестические предикторы псориазического артрита / Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом». Новосибирск; 2015. С. 80–83. [Barilo AA, Smirnova SV, Smolnikova MV. Kliniko-anamnesticheskie prediktory psoriaticeskogo artrita / Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye problemy meditsiny v Rossii i za rubezhom». Novosibirsk; 2015. p. 80–83. (In Russ).]
6. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориазического артрита // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — №1–7. — С. 1443–1447. [Smolnikova MV, Smirnova SV, Barilo AA. Features of immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;1–7:1443–1447. (In Russ).]
7. Мельниченко А.Б., Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. Псориазический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2010. — №5. — С. 17–24. [Mel'nichenko AB, Kochergin NG, Belousova TA. Psoriatic arthritis: clinical features, diagnostics, and treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;5:17–24. (In Russ).]

8. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориатическая болезнь. — Саратов; 1992. 272 с. [Dovzhanskii SI, Utts SR. *Psoriasis ili psoriaticheskaya bolezn'*. Saratov; 1992. 272 p. (In Russ).]
9. Зеленцова С.Е. Комплексная фармакотерапия тяжелых форм псориаза с учетом биохимических и иммунологических показателей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2007. 24 с. [Zelentsova SE. *Kompleksnaya farmakoterapiya tyazhelykh form psoriaza s uchetom biokhimicheskikh i immunologicheskikh pokazatelei*. [dissertation] Moscow; 2007. 24 p. (In Russ).]
10. Матушевская Ю.И. Оценка эффективности терапии больных тяжелыми формами псориаза с применением генно-инженерного биологического препарата инфликсимаб на основании клинических и иммунологических показателей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2008. 21 с. [Matushevskaya YuI. *Otsenka effektivnosti terapii bol'nykh tyazhelymi formami psoriaza s primeneniem genno-inzhenernogo biologicheskogo preparata infliksimab na osnovanii klinicheskikh i immunologicheskikh pokazatelei*. [dissertation] Moscow; 2008. 21 p. (In Russ).]
11. Бурханова Н.Р. Оптимизация терапии больных псориазом на основании оценки клинических, биохимических и иммунологических показателей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Екатеринбург; 2014. 25 с. [Burkhanova NR. *Optimizatsiya terapii bol'nykh psoriazom na osnovanii otsenki klinicheskikh, biokhimicheskikh i immunologicheskikh pokazatelei*. [dissertation] Ekaterinburg; 2014. 25 p. (In Russ).]
12. Смирнова С.В. К механизму формирования внеорганных проявлений патологии печени // *Сибирский медицинский журнал*. — 2004. — №2. — С. 4–12. [Smirnova SV. About the mechanisms of the formation of extraorgan signs of liver pathology. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2004;2:4–12. (In Russ).]
13. Бакулев А.Л., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2008. — №1. — С. 13–19. [Bakulev AL, Shagova YuV, Kozlova IV. Psoriasis as system pathology. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2008;1:13–19. (In Russ).]
14. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка эффективности // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2010. — №1. — С. 112–117. [Bakulev AL, Kravchenya SS. Administering hepatoprotectors for psoriasis: a comparative clinical, laboratory and ultrasonic assessment of its efficacy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;1:112–117. (In Russ).]
15. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Исаков В.А. Клиническое использование эластографии печени для диагностики выраженности фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени // *Вестник Российского государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова*. — 2010. — Т.2. — С. 6–11. [Morozov SV, Trufanova YuM, Isakov VA. Transient elastography for the evaluation of liver fibrosis stage: clinical use in patients with chronic liver diseases. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni N.I. Pirogova*. 2010;2:6–11. (In Russ).]
16. Бокова Т.А., Урсова Н.И., Тишенина Р.С., Лебедева А.В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. Учебное пособие / Под общ. ред. Римарчук Г.В. — М.; 2011. 28 с. [Bokova TA, Ursova NI, Tishenina RS, Lebedeva AV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu patologii gepatobiliarnoi sistemy u bol'nykh s metabolicheskim sindromom*. *Uchebnoe posobie*. Ed by G.V. Rimarchuk. Moscow; 2011. 28 p. (In Russ).]
17. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. — 2013. — №1. — С. 42–48. [Vyalov SS. Sindrom tsiitoliza v gastroenterologii: taktika vedeniya patsientov v obshchei praktike. *Consilium Medicum*. Gastroenterologiya. 2013;1:42–48. (In Russ).]
18. Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. — 2012. — №6. — С. 10–15. [Vyalov SS. Sindrom kholestaza: taktika diagnostiki i vedeniya patsientov. *Effektivnaya farmakoterapiya v gastroenterologii*. 2012;6:10–15. (In Russ).]
19. Wu S, Li WQ, Han J, et al. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):304–310. doi:10.1002/art.38227.
20. Потеев Н.Н., Серов Д.Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2012. — №4. — С. 4–9. [Potekaev NN, Serov DN. Pathogenetic therapy for psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;4:4–9. (In Russ).]
21. Розумбаева Л.П., Козлова И.В., Быкова А.П., Сафонова М.В., Пахомова А.Л. Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния // *Современные проблемы науки и образования*. — 2014. — №4. — С. 1–7. [Rozumbaeva LP, Kozlova IV, Bykova AP, Safonova MV, Pakhomova AL. Psoriasis and pathology of the hepatobiliary system: the relationship and mutual influence. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;4:1–7. (In Russ).]
22. Топычканова Е.П., Филimonkova Н.Н., Бочкарев Ю.М., Киселева Н.В. Липидный спектр сыворотки крови у больных псориазом с избыточной массой тела // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2013. — №1. — С. 57–60. [Topychkanova EP, Filimonkova NN, Bochkarev YM, Kiseleva NV. Serum lipid spectrum in overweight patients with psoriasis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2013;1:57–60. (In Russ).]
23. Хардикова С.А., Куранова Н.Ю. Особенности течения псориаза при хроническом описторхозе // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2010. — №2. — С. 9–14. [Khardikova SA, Kuranova NYu. Psoriasis and biliary excretory system: clinical features in patients with chronic opisthorchosis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;2: 9–14. (In Russ).]
24. 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(3):190–197. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x.
25. 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(3):517–524. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.044.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Смирнова Светлана Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела клинической иммунологии и клеточных технологий Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, тел.: +7 (391) 228-06-81, +7 (391) 228-06-83, e-mail: svetvita@mail.ru

Барило Анна Александровна, аспирант Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Адрес: 660077, Красноярск, ул. Батурина, д. 34-26, тел.: +7 (391) 228-06-81, +7 (391) 228-06-83, e-mail: annntomsk@yandex.ru

Смольникова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, тел.: +7 (391) 228-06-81, +7 (391) 228-06-83, e-mail: smarinv@yandex.ru