

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.4.012>
УДК 616.517



Таганов А.В.¹ ✉, Заславский Д.В.², Бондарь О.И.³, Козлова Д.В.², Рождественская О.А.⁴

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Кожно-венерологический диспансер № 10, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Псориаз и ожирение. Как отдельные нозологии сформировали общую патологическую концепцию и новую проблему в построении терапевтического алгоритма?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и анализ данных литературы, формирование концепции исследования – Таганов А.В., Заславский Д.В., Козлова Д.В. Анализ данных отечественных и зарубежных литературных источников и написание рукописи – Бондарь О.И., Козлова Д.В. Написание и редактирование рукописи – Таганов А.В., Заславский Д.В., Бондарь О.И.

Подана: 26.10.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: matis87177@yandex.ru

Резюме

На сегодняшний день в мире отмечается пропорциональный рост числа людей, страдающих ожирением и псориазом. Оба заболевания признаны ассоциированными патологиями, причем сопровождающимися двунаправленным отрицательным влиянием, которое проявляется в виде взаимного усугубления и увеличивает вероятность манифестации других коморбидных состояний. Генетический базис двух нозологий различен, при этом определено четкое представление о генетической структуре псориаза, в то время как у пациентов с ожирением генетическая основа и ее влияние на формирование фенотипа изучены не в полной мере. Иммунологические и эндокринологические патогенетические аспекты псориаза и ожирения имеют связующее звено в виде перманентного воспалительного фона, повышенной продукции TNF- α , IL-1, -12, -17, -23, лептина. Высокий уровень лептина отмечается у пациентов с ожирением, у пациентов с тяжелым течением псориаза и с нормальной массой тела, а также у пациентов с наличием двух заболеваний при различной степени тяжести псориаза. Лептин – важное связующее звено между эндокринологическими и иммунологическими процессами при псориазе и ожирении: белок вырабатывается адипоцитами, регулирует эндокринологические процессы и запускает системную вялотекущую воспалительную реакцию в организме. Так, пациенты с псориазом и ожирением формируют отдельный класс пациентов, которые нуждаются в особом мультидисциплинарном подходе. На сегодняшний день нет документов, официально регулирующих терапевтический алгоритм для данной категории пациентов. Врачи могут опираться на опыт коллег и данные, полученные из литературы, потому

для практикующих специалистов доступность систематизированных данных очень важна. Классические методы борьбы с псориазом – топическая терапия и базовая системная терапия – имеют ряд ограничений. Даже самые современные генно-инженерные биологические препараты бывают недостаточно эффективными у пациентов данной категории, поэтому нормализация веса и снижение жировой массы – чрезвычайно важная цель в рамках курации пациентов с псориазом и ожирением.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, лептин, междисциплинарный подход, снижение веса

Alexey V. Taganov¹ ✉, Denis V. Zaslavsky², Ostap I. Bondar³, Darya V. Kozlova², Olga A. Rozhdestvenskaya⁴

¹ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Dispenser of Skin and Venereal Diseases № 10, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Psoriasis and Obesity. How Did Separate Nosologies Formed Common Pathological Concept and the New Problem in Creating of Therapeutic Algorhythm?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and analysis of literature data, formation of the research concept – Taganov A., Zaslavsky D., Kozlova D. Analysis of data from domestic and foreign literary sources and writing the manuscript – Bondar O., Kozlova D. Writing and editing of the manuscript – Taganov A., Zaslavsky D., Bondar O.

Submitted: 26.10.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: matis87177@yandex.ru

Abstract

Today, there is a proportional increase in the number of people suffering from obesity and psoriasis in the world. Both diseases are recognized as associated pathologies, accompanied by a bidirectional negative effect, which manifests in the form of mutual aggravation and increases the possibility of other comorbid conditions manifestation. The genetic basis of nosologies is different. The genetic structure of psoriasis is clearly understood, while in patients with obesity, the genetic basis and its influence on the phenotype formation is unclear. Immunological and endocrinological pathogenetic aspects of psoriasis and obesity linked through the permanent inflammatory background, increased production of TNF- α , IL-1, -12, -17, -23, leptin. High levels of leptin are observed in patients with obesity, in patients with severe non-obese psoriasis, as well as in patients with the presence of two diseases with varying degrees of psoriasis severity. Leptin is an important link between endocrinological and immunological processes in psoriasis and obesity: the protein is produced by adipocytes, regulates endocrinological processes and triggers a systemic sluggish inflammatory response in the body. Thus, people with psoriasis and obesity form a special class of patients who need a multidisciplinary approach.

To date, there are no papers officially regulating the therapeutic algorithm for this category of patients. Physicians can base on the experience of colleagues and data obtained from the literature, therefore, for practitioners, the availability of systematic data is very important. Classical options for psoriasis treatment – topical therapy and basic systemic therapy – have limitations. Even the most modern genetically engineered biological preparations are not effective enough in this category of patients, so the normalization of weight and reduction of fat mass is an extremely important goal in the curation of patients with psoriasis and obesity.

Keywords: psoriasis, obesity, leptin, multidisciplinary approach, weight reduction

■ ВВЕДЕНИЕ

Общемировая распространенность псориаза на сегодняшний день составляет 2%. Самые низкие показатели заболеваемости отмечаются в Восточной Азии (до 0,4%), а самые высокие в Австралии (до 6,6%), Северной Америке (до 3,6%), Западной (до 3,46%) и Центральной Европе (до 5,32%) [1]. Ожирение имеет большую распространенность в мире, чем псориаз, и при этом отмечается прямо пропорциональное соотношение количества людей с ожирением и псориазом в разных странах. Так, во всем мире 13% людей имеют ожирение, причем в конкретных странах цифры сильно варьируют. В Соединенных Штатах до 35% населения имеют ожирение; в Европе – 25%, в странах Восточной Азии – до 3,4%, Центральной Азии – до 24,6%, в Восточной Европе ожирение распространено меньше (до 17%), чем в Западной (до 25,7%) [2].

В понимании большинства этиология ожирения многофакторна и генетический базис в ней имеет место. Влияние генетических факторов вносит большой вклад в развитие заболевания в ряде случаев, однако внешние факторы сказываются на появлении лишнего веса и ожирения в большей степени (чрезмерное питание, регулярный стресс, отсутствие физической активности). Ожирение всегда сопровождается развитием ассоциированных заболеваний: гипергликемии / сахарного диабета / инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гипертензии, метаболического синдрома и др. В последнее время внимание научного мирового сообщества было обращено на иммунологические, нейрогуморальные и эндокринные особенности пациентов с ожирением. Полученные данные помогли выявить связь между воспалительными заболеваниями и ожирением, а также объяснить более подробно механизмы развития уже известных ассоциированных состояний. Так, жировая ткань, в частности висцеральный жир, была признана не только накопительным резервуаром для липидов, но и интегративной системой эндокринных, метаболических и воспалительных сигналов для организма [3]. Адипоциты висцерального жира способны выделять адипокины (лептин, резистин и др.), а также провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-6), которые оказывают комплексное влияние на физиологические и патологические процессы в коже. Например, у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией повышается печеночная продукция инсулиноподобного фактора роста 1, который в свою очередь ускоряет пролиферацию кератиноцитов, что при псориазе опосредовано воздействием провоспалительных цитокинов.

За последние годы была установлена четкая взаимосвязь между псориазом и гипертензией, дислипидемией, диабетом 2-го типа, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последующем список ассоциированных состояний пополнило ожирение [4]. Эпидемиологические данные позволяют выявить очевидную взаимосвязь между численностью пациентов с псориазом и ожирением в различных регионах. За последние 30 лет количество людей с ожирением значительно увеличилось, что на фоне взаимосвязи с псориазом позволяет ожидать пропорциональный рост числа больных [5, 6]. Также была выявлена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и степенью тяжести псориаза (PASI) [7]. Однако механизм, связывающий псориаз и ожирение / лишний вес, остается не ясным. Также открытыми остаются вопросы, псориаз ли потенцирует развитие ожирения, ожирение облегчает манифестацию псориаза, или же оба заболевания существуют совместно за счет связи в виде воспалительного процесса [8–10].

Генетический профиль пациентов с ожирением

Существуют несиндромальные и синдромальные формы ожирения. Несиндромальные формы ожирения могут быть результатом мутаций генов, регулирующих работу лептин-меланокортинового пути и связанные с ним белки. Эти мутации могут быть доминантными (BDNF, NTRK2, SIM1, MC4R, SH2B1, MRAP2, LRP2) или рецессивными (LEP, LEPR, POMC, MCR4, PCSK1, TUB). Этиология ожирения построена на мультифакториальной модели, которая базируется на совокупности генетической предрасположенности и внешних (социальных, поведенческих, психических, культурологических, экологических, экономических, медицинских) факторов [11]. Изучение генетического базиса несиндромального ожирения потребовало проведения крупномасштабных популяционных исследований (GWAS), в рамках которых изучали корреляцию между величиной индекса массы тела (ИМТ) и изменениями в полногеномном профиле пациентов. В результате было выделено около 146 генетических вариантов, которые составляют сложный генетический фон заболевания. Моногенные несиндромальные и синдромальные формы ожирения отличаются клинически. Синдромальные формы сопровождаются задержкой умственного развития и вызваны генетически опосредованными эндокринологическими и системными заболеваниями [11, 12].

Для изучения удельного веса влияния генетических и средовых факторов на формирование ожирения были проведены экспериментальные исследования на монозиготных близнецах, масса, состав тела и энергетический баланс которых изменялись незначительно при перекармливании, на фоне регулярных физических упражнений [13]. Также были проведены исследования в семьях с усыновлением, по результатам которых ИМТ детей имел большее сходство с таковым у биологических родителей, чем у приемных, несмотря на введенные пищевые привычки [14].

Таким образом, можно сказать, что существуют различные по генетическому профилю виды ожирения. На сегодняшний день известно большое число генов, которые могут определять предрасположенность к повышенной массе тела и ожирению. Учитывая совокупность множественных генетических и средовых факторов, невозможно выделить конкретную комбинацию или преобладающие гены, приводящие к развитию заболевания.

Генетический профиль пациентов с псориазом

Псориаз – хроническое аутовоспалительное многофакторное заболевание, манифестация которого возможна при наличии генетической предрасположенности и воздействии внешних повреждающих факторов. Генетический базис заболевания составляют гены группы PSORS1-9, причем основная детерминанта заболевания приходится на ген PSORS1. Локус PSORS1 сопоставляется с главным комплексом гистосовместимости – MHC I класса, причем при изучении всех 9 генов было обнаружено, что три из них (HLA-C, CCHCR1 и CDSN) полиморфны: их различные варианты кодирования ассоциированы с псориазом. Ген HLA-C кодирует главный комплекс гистосовместимости 1-го класса, который отвечает за клеточные иммунные реакции, опосредованные CD8-лимфоцитами, роль CCHCR1 плохо изучена, CDSN кодирует белок корнеодесмозин, отвечающий за процесс кератинизации в эпидермисе. Данные мутации составляют основу псориаза, однако существует также множество мутаций, опосредующих заболевание и затрагивающих иммунологические механизмы (межклеточную и внутриклеточную сигнализацию, формирование аутоантигенов, секрецию цитокинов) [15].

Генетический профиль пациентов с ожирением и псориазом совершенно различен, но, несмотря на этот факт, почему же наблюдается стойкая связь между двумя нозологиями? На этот вопрос можно ответить, проанализировав патогенетические особенности заболеваний.

Иммунологические, эндокринологические особенности пациентов с ожирением и их связь

Понимание совокупности патологических процессов и их взаимодействия при ожирении и псориазе важно для правильной курации пациентов, особенно учитывая тенденцию к росту их числа.

Ожирение способствует манифестации и тяжелому течению псориаза благодаря постоянной системной поддержке вялотекущего воспалительного процесса [16, 17]. В формировании последнего важную роль играет несколько факторов: гипоксия в жировой ткани, которая формируется за счет большого количества и размеров адипоцитов и последующего нарушения васкуляризации; а также за счет большого количества триглицеридов, которые вне жировой ткани оказывают токсическое влияние на организм [6].

Также известно, что у людей с ожирением нарушено состояние кожного барьера, происходит постоянная травматизация кожи в местах трения и в интертригинозных областях, что можно считать триггерным фактором для манифестации псориаза, учитывая положительный феномен Кёбнера.

Висцеральный «белый» жир у пациентов с ожирением участвует в регуляции метаболических процессов, уровня глюкозы и инсулина, липидного обмена, ангиогенеза, кровяного давления путем секреции адипокинов. Дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов и инфильтрация жировой ткани гистиоцитами, секретирующими провоспалительные цитокины, приводят к формированию постоянного вялотекущего воспаления в организме [18]. При сочетании псориаза и ожирения воспалительный процесс, характерный для каждого из заболеваний, усиливается, что в совокупности делает более тяжелым течение обоих.

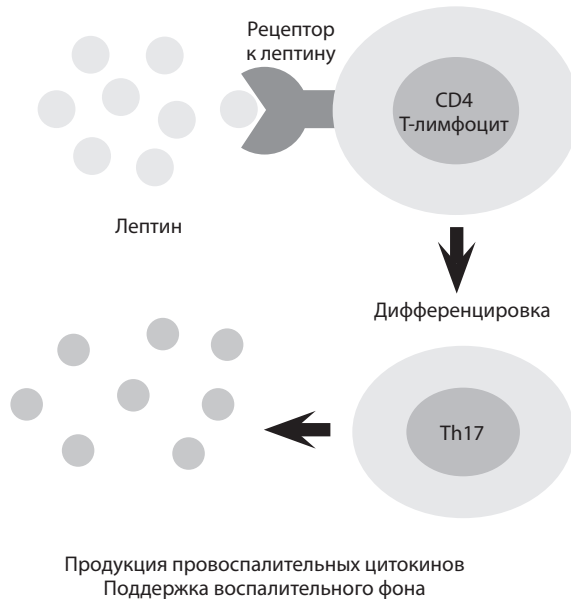
При ожирении отмечается повышенный уровень следующих провоспалительных цитокинов: лептина, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1, -6, -12, -17, -23, резистина, хемерина; в сочетании со сниженным уровнем противовоспалительного фактора адипонектина. Патогенетическую основу псориаза составляют TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-12, IL-23 и др. [5]. В настоящее время вопрос о механизме влияния лептина и других адипокинов на течение псориаза изучается [19, 20].

Лептин – это провоспалительный цитокин, секретируемый адипоцитами. Уровень лептина в крови прямо пропорционален жировой массе. Физиологическая роль белка заключается в регуляции энергетического баланса через гипоталамус: он подавляет аппетит, увеличивает расход энергии, регулирует массу тела. Также лептин регулирует продукцию провоспалительных цитокинов.

Лептин вырабатывается адипоцитами и воздействует на них аутокринно и паракринно, активируя сигнальный путь mTOR, индуцирующий продукцию цитокинов TNF- α и CCL-2, которые создают провоспалительную среду и привлекают моноциты в жировую ткань [21]. Данные иммунологические и метаболические процессы запускаются и поддерживаются за счет стресса эндоплазматического ретикулума и связанной с ним развернутой стрессовой белковой реакции в адипоцитах. Стресс ЭР имеет многофакторную основу, однако наиболее весомый вклад в его появление вносит пальмитиновая кислота, которая накапливается в клетках из-за высокого содержания жиров в пище или в результате процесса липолиза. Стрессовая белковая реакция клеток опосредована активацией стресс-сенсоров (белков-шаперонов) ЭР, которые передают сигнал на трансмембранные белки, активирующие метаболические пути развернутой стрессовой белковой реакции клетки для генерации сигналов выживания [22]. Данная система направлена на снижение продукции белка в клетке и уменьшение нагрузки на ЭР, однако она не полностью выполняет свою задачу, потому что продолжающиеся стрессовые сигналы запускают экспрессию проапоптотических белков и активацию систем клеточного выживания / гибели [23]. Этот круг замыкается продукцией лептина [21]. На сегодняшний день данные о прямом влиянии патологических процессов при псориазе на уровень лептина противоречивы, однако четкая взаимосвязь установлена у лиц с тяжелым течением заболевания [24]. У лиц с нормальным весом и легким/среднетяжелым течением псориаза не было установлено четкой корреляции с уровнем лептина [24, 25].

Лептин способен поддерживать псориазический патологический процесс несколькими способами: привлечение моноцитов и макрофагов, активация гранулоцитов и индукция выработки провоспалительных цитокинов, активация и повышение выживаемости дендритных клеток, привлечение и направление поляризации Th0 в Th1 и Th17, угнетение дифференцировки в Treg, усиление выработки TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17 [26] (см. рисунок).

Патологический процесс при псориазе основывается на миграции воспалительных клеток в очаги поражения, а также высокой скорости пролиферации кератиноцитов, которые проделывают путь от базального слоя до поверхности не за 28, а за 36 часов – 5 дней. Было доказано, что кератиноциты имеют на своей поверхности рецепторы к лептину. Высокий уровень IL-1 и TNF- α опосредует общий воспалительный фон у пациентов с псориазом, вероятно, по механизму обратной связи данные цитокины могут быть причиной повышенной выработки лептина у пациентов с псориазом с нормальным весом. Известно, что уровень лептина при псориазе



Механизм поддержания воспалительного фона в организме у пациентов с ожирением за счет повышенного уровня лептина

Примечание: наивные Т-клетки в норме встречаются с антигенпрезентирующими клетками и распознают эпитоп антигена на их поверхности. В последующем происходит обработка полученной информации и поляризация иммунного профиля в соответствии с видом антигена. У пациентов с ожирением лептин выступает в роли сильной сигнальной молекулы, которая обладает сильным сродством к соответствующим рецепторам на поверхности наивных Т-клеток. Присоединяясь к последним, лептин посылает сигнал, запускающий поляризацию иммунного ответа по 1-му, 17-му путям, что приводит к чрезмерной активации клеточного иммунитета, повышению числа специфических тканевых Т-хелперов и массивной продукции провоспалительных цитокинов.

The mechanism of maintaining the inflammatory background in obese patients due to increased levels of leptin

Note: naive T cells normally encounter antigen-presenting cells and recognize an antigen epitope on their surface. Subsequently, the received information is processed and this is followed with the polarization of immune profile in accordance with the type of antigen. In obese patients, leptin acts as a strong signaling molecule that has high affinity for receptors on the naive T cells surface. Leptin sends a signal that triggers the polarization of the immune response along 1st, 17th pathways. This leads to excessive activation of cellular immunity, an increase of the specific tissue T helpers number, and massive production of pro-inflammatory cytokines.

положительно коррелирует с индексом PASI. Так формируется целый порочный круг: лептин – провоспалительные цитокины – пролиферация кератиноцитов [27].

Помимо лептина другие адипокины могут участвовать в регуляции иммунных процессов – адипонектин и резистин. Адипонектин – противовоспалительный цитокин, снижающий продукцию TNF- α , IL-6, INF- γ , угнетающий активность моноцитов (выработку молекул адгезии и их фагоцитоз – процесс превращения в пенистые клетки), препятствующий инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Несмотря на то, что адипонектин синтезируется адипоцитами, его уровень у пациентов с ожирением снижен из-за угнетающего действия большого количества TNF- α

и IL-6. На сегодняшний день нет консенсусных данных о взаимосвязи адипонектина с течением псориаза. Некоторые исследования представляют данные о сниженном уровне адипонектина у пациентов с псориазом [28, 29], но в то же время существуют данные об отсутствии корреляции или о нормальном уровне адипонектина у пациентов с псориазом [30, 31]. В исследованиях, изучающих пациентов с совместным течением псориаза и ожирения, результаты указывали на отрицательную корреляцию уровня адипонектина и течения заболеваний. Полученные данные позволяют предположить, что уровень адипонектина зависит как от количества жировой массы, так и от воспалительного процесса. Резистин вырабатывается тканевыми макрофагами и их предшественниками, периферическими моноцитами. В названии белка отражается его функция – формирование инсулинорезистентности. Было установлено, что уровень резистина в большей степени зависит не от жировой массы, а от количества моноцитов, а при псориазе – коррелирует со степенью тяжести заболевания [32].

Клинические и психологические особенности пациентов с псориазом и ожирением

Установлено, что треть пациентов с псориазом имеют ИМТ >30. Ожирение является фактором риска развития и усугубления течения псориаза, в то время как тяжелое течение псориаза также предрасполагает к ожирению [33]. Тяжелое течение псориаза характеризуется PASI >20, при этом у пациентов с ожирением зачастую в патологический процесс вовлечены интертригинозные области, что вызывает больший дискомфорт и снижение качества жизни [34]. Часто высыпания характеризуются большей степенью инфильтрированности, а курс течения болезни может быть непрерывным или с непродолжительными периодами ремиссии. При тяжелом течении псориаза, наличии поражения ногтей, лица, волосистой части головы пациенты испытывают чрезмерное психологическое давление. При этом женщины более уязвимы и имеют сравнительно частые и глубокие депрессивные расстройства, низкую самооценку, а также проблемы с установками, с образом тела и мышления, самовосприятием. Среди «психосоциальных симптомов» пациенты с псориазом часто выделяют непреодолимое чувство вины и стыда, ощущение беспомощности, приводящие к социальной изоляции, а десятая часть пациентов отмечает суицидальные мысли. Все перечисленные симптомы также встречаются у людей с ожирением. Помимо эндогенных негативных установок, они также регулярно сталкиваются с внешними барьерами – общественным мнением и негативным отношением, что усугубляет их дезадаптацию [35].

Вопросы лечения псориаза с коморбидным ожирением

Снижение массы тела и удержание веса является краеугольным камнем терапевтического подхода к пациентам с псориазом и ожирением, который позволит уменьшить тяжесть течения псориаза, достичь ремиссии благодаря улучшению работы препаратов, снизить вероятность развития нежелательных явлений, а также уменьшить сердечно-сосудистый риск и стоимость лечения в целом. В рамках коррекции образа жизни пациента с ожирением и псориазом важное значение имеет отказ от курения, затем изменение пищевых привычек и постепенное введение физических упражнений. Необходимо помнить, что несвоевременное и резкое повышение физических нагрузок может отрицательно сказаться на пациенте: спорт провоцирует

повышение аппетита, большой вес человека является причиной чрезмерной нагрузки на суставы, а в случае наличия псориатического артрита у пациента необходимо особенно тщательно выбирать род занятий [36]. Учитывая множественные ассоциированные патологии, сопровождающие как ожирение, так и псориаз, необходимо выяснить их наличие у конкретного пациента и интегрировать терапию по коморбидным заболеваниям с курсом лечения ожирения и псориаза. Особое внимание следует уделить исключению препаратов, способных отрицательно повлиять на течение псориаза (бета-блокаторы, фибраты). Также необходимо методично проводить динамическую оценку индексов степени тяжести псориаза и качества жизни пациента (BSA, PASI, DLQI). Безусловно, сочетание ожирения и псориаза требует мультидисциплинарного подхода и в большом количестве случаев психологической поддержки [37].

Первой линией терапии псориаза в мировых руководствах являются топические стероиды. При нерациональном применении гормональных средств у пациентов с коморбидным ожирением вероятно присоединение вторичной бактериальной инфекции или развитие кандидоза ввиду повышенного потоотделения, трения, мацерации, изменения pH и микробиома кожи. В случае применения топических аналогов витамина D₃ ограничением является площадь поражений: при BSA >30 использование данных средств не рекомендовано [38]. Ограниченные формы псориаза в данной ситуации следует лечить с применением топических средств. Однако для преобладающих тяжелых форм псориаза у пациентов, имеющих ожирение, изолированная топическая терапия не всегда является удачной тактикой и применяется лишь в качестве вспомогательного инструмента.

Фототерапию следует проводить с осторожностью, выбирая минимальную дозу согласно протоколу проведения процедур, но повышая дозы более плавно, потому как у пациентов с ожирением выше риск возникновения эритемы и ожогов. Перед началом курса фототерапии необходимо получить полный перечень лекарственных препаратов пациента, чтобы исключить возможность дополнительной системной фотосенсибилизации.

Применение классической системной терапии у пациента с коморбидным ожирением имеет ограничение в виде влияния на метаболические процессы [39]. Так, ацитретин может усугубить дислипидемию; метотрексат – привести к повышению печеночных трансаминаз, а учитывая сравнительно частое развитие жирового гепатоза у таких пациентов – ускорить повреждение печени; прием циклоспорина обычно сопровождается повышением давления, при ожирении может отрицательно повлиять на течение метаболического синдрома, дислипидемию. Также следует помнить о нефротоксичности препарата, риск возникновения которой у пациентов с ожирением более высок.

Биологическая терапия на сегодняшний день является высокоэффективным методом лечения псориаза. Доступность препаратов из группы ГИБП за последние годы возросла во многих странах и их регионах, и самыми используемыми препаратами сейчас являются блокаторы TNF-α, IL-12/23, IL-17. При внедрении лекарственных средств в практику рекомендуемые дозировки и режим введения были приведены под пациента со стандартными параметрами, и на сегодняшний день не существует документации, регламентирующей коррекцию доз и частоту введения у пациентов с коморбидными состояниями, в частности – с ожирением. Информация об

Псориаз и ожирение. Как отдельные нозологии сформировали общую патологическую концепцию и новую проблему в построении терапевтического алгоритма?

Особенности применения препаратов из группы ГИБП у пациентов с совместным течением псориаза и ожирения

Features of biologics usage in patients with psoriasis and obesity

Препарат	Влияние на организм пациента	Особенности влияния организма пациента на фармакокинетику	Примечания
Блокаторы TNF-α	Могут повышать массу тела, вызывая лептинемию. Этанерцепт и адалимумаб улучшают чувствительность к инсулину. Могут усугублять и провоцировать метаболический синдром. Сочетание инсулинотерапии с блокаторами TNF-α может сопровождаться развитием гипогликемии	Потеря веса улучшает восприимчивость к препарату и его эффективность в отношении псориаза и псориатического артрита	Инфликсимаб дозируется исходя из массы тела (5 мг/кг)
Блокаторы IL-12, -23	Не влияют на массу тела	Избыточный вес влияет на фармакокинетику препарата. У пациентов с ожирением уровень препарата в сыворотке ниже, чем у пациента стандартных параметров	Устекинумаб дозируется исходя из веса пациента (45 мг при весе <100 кг, 90 мг при весе >100 кг)
Блокаторы IL-17	Не влияют на массу тела [41]	Эффективность иксекизумаба не изменяется под влиянием массы тела. Снижает уровень резистина и химерина	У пациентов с ожирением высокий риск рецидива после прекращения терапии. При наборе веса во время терапии эффективность лечения может снизиться

эффективности и ограничениях данной терапевтической программы для пациентов с псориазом и ожирением представлена в одно- и многоцентровых исследованиях, а также в обзорах, аккумулирующих предыдущие данные. Именно на опыт коллег опираются врачи, впервые столкнувшиеся с необходимостью взятия под контроль течение псориаза у пациента с сопутствующим ожирением и другими ассоциированными патологиями. Так, стало известно, что для данной категории пациентов препараты из группы ГИБП бывают менее эффективными, а также зачастую начинают работать сравнительно позже. Ожирение влияет на фармакокинетику препарата, увеличивая риск формирования раннего ускользания эффекта от проводимой терапии. Дополнительные данные по применению ГИБП представлены в таблице [40].

Малые молекулы, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, в частности апремиласт, могут способствовать небольшой потере веса. Препарат усиливает чувствительность к инсулину, а также действие метформина. Известно, что у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина отмечается более выраженная потеря веса. Рофлумиласт способен снижать уровень гликированного гемоглобина [42, 43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз и ожирение признаны ассоциированными заболеваниями, причем у пациентов данной группы отмечается двунаправленное отрицательное влияние на прогрессирование обеих патологий, а также развитие новых коморбидностей.

На сегодняшний день не доказана генетическая связь между нозологиями: генетический базис псориаза известен, в то время как у пациентов с ожирением изучен не в полной мере. Иммунологические и эндокринологические патогенетические аспекты псориаза и ожирения имеют много точек соприкосновения [44]. Перманентный воспалительный фон, повышенная продукция TNF- α , IL-1, -12, -17, -23, лептина отмечается у пациентов с ожирением, у пациентов с тяжелым течением псориаза и с нормальной массой тела, а также у пациентов с параллельным течением двух заболеваний при различной степени тяжести псориаза. Лептин является очень важным связующим звеном между эндокринологическими и иммунологическими патологическими реакциями как при ожирении, так и при псориазе. Терапия пациентов с двумя параллельно текущими заболеваниями должна быть основана на мультидисциплинарном подходе. Классические методы борьбы с псориазом имеют много ограничений для пациентов с ожирением. Даже самые современные препараты бывают недостаточно эффективными у пациентов данной категории, поэтому нормализация веса и снижение жировой массы – чрезвычайно важная цель в рамках курации пациентов с псориазом и ожирением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parisi R., Iskandar I.Y.K., Kontopantelis E. Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. George A. Bray. *Handbook of obesity. Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*. Volume 1, Third Edition (3d ed.). Louisiana: CRC Press.
3. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):567–70. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01738.x
4. Zaslavsky D., Sidikov A., Okhlopkov V., Nasyrov R. *Skin lesions in diseases of the internal organs*. Moscow: GEOTAR Media. 2020. P. 352. doi: 10.33029/9704-5379-7-PKO-2020-1-352 (in Russian)
5. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1876–1885. doi: 10.1111/jdv.13701
6. Barros G., Duran P., Vera I. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7499. doi: 10.3390/ijms23147499
7. Ko S.-H., Chi C.-C., Yeh M.-L. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;7:1–68. doi: 10.1002/14651858.CD011972.pub2
8. Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527–34. doi: 10.1001/archderm.141.12.1527
9. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61–7. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x
10. Mallbris L., Larsson P., Bergqvist S. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):499–504. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23611.x
11. Bray G., Bouchard C. (eds.) *Handbook of Obesity – Volume 2: Clinical Applications, Fourth Edition (4th ed.)*. 2014. Louisiana: CRC Press. Available at: <https://doi.org/10.1201/b16472>
12. Da Fonseca A.C.P., Mastroradi C., Johar A. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1549–1561. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026
13. Bouchard C., Tremblay A., Després J.-P., Thériault G. The response to exercise with constant energy intake in identical twins *Obes Res*. 1994;2:400–410. doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00087.x
14. Stunkard A.J., Sørensen T.J.A., Hanis C. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314:193–198. doi: 10.1056/NEJM198601233140401
15. Alshobaili H.A., Shahzad M., Al-Marshood A. Genetic background of psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010;4(1):23–9.
16. Sakai R., Matsui S., Fukushima M. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology*. 2005;211(2):103–6. doi: 10.1159/000086437
17. Naldi L., Addis A., Chimenti S. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology*. 2008;217(4):365–73. doi: 10.1159/000156599
18. Suganami T., Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010;88(1):33–9. doi: 10.1189/jlb.0210072
19. Kyriakou A., Patsatsi A., Sotiriadis D., Goulis D.G. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2017;233(5):378–389. doi: 10.1159/000481882
20. Bavoso N.C., Pinto J.M., Soares M.M.S., Diniz M.D.S., Teixeira Júnior A.L. Psoriasis in obesity: comparison of serum levels of leptin and adiponectin in obese subjects – cases and controls. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):192–197. doi: 10.1590/abd1806-4841.20197716
21. Maya-Monteiro C.M., Bozza P.T. Leptin and mTOR: Partners in metabolism and inflammation. *Cell Cycle*. 2008;7:1713–1717. doi: 10.4161/cc.7.12.6157

22. Hetz C. The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012;13:89–102. doi: 10.1038/nrm3270
23. Hetz C., Zhang K., Kaufman R.J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21:421–438. doi: 10.1038/s41580-020-0250-z
24. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):820–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08742.x
25. Wang Y., Chen J., Zhao Y. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1134–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08456.x
26. Hwang J., Yoo J.A., Yoon H. The Role of Leptin in the Association between Obesity and Psoriasis. *Biomol Ther (Seoul).* 2021;29(1):11–21. doi: 10.4062/biomolther.2020.054
27. Zahra H., Vahideh L., Robabeh A. Serum leptin levels in psoriatic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Iran J Dermatol.* 2016;19:125–130.
28. Nakajima H., Nakajima K., Tarutani M., Morishige R., Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(6):451–5. doi: 10.1007/s00403-011-1159-3
29. Kaur S., Zilmer K., Kairane C., Kals M., Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1364–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08759.x
30. Kaur S., Zilmer K., Leping V., Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(11):1328–33. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03982.x
31. Gerdes S., Osadtsch S., Rostami-Yazdi M., Buhles N., Weichenthal M., Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 - mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* 2012;21(1):43–7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01402.x
32. Takahashi H., Tsuji H., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(2):113–6. doi: 10.1007/s00403-012-1310-9
33. Taganov A., Tikhomirov A., Rozhdestvenskaya O., Zaslavsky D., Tamrazova O., Gureeva M. Obesity and its role in the pathogenesis of skin diseases. *Endokrinologiya: novosti, opinions, training.* 2021;10(4):52–61. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-4-52-61 (in Russian)
34. Kubanov A., Karamova A., Znamenskaya L. PASI index (Psoriasis Area Severity index). *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;4:33–38. (in Russian)
35. Pavlova N., Kioskli K., Smith C. Psychosocial aspects of obesity in adults with psoriasis: A systematic review. *Skin Health Dis.* 2021;1(2):e33. doi: 10.1002/ski2.33
36. Dedov I., Shestakova M., Melnichenko G. Multidisciplinary guidelines "Treatment of Obesity and comorbidities". *Ozhirenie i metabolism.* 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714 (in Russian)
37. Gisondi P., Galvan A., Idolazzi L., Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:1. doi: 10.3389/fmed.2015.00001
38. Kubanov A., Bakulev A., Karamova A. Clinical guidelines for psoriasis treatment. *Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov.* 2020. (in Russian)
39. Zaslavsky D., Chuprov I., Nasyrov R., Krasnogorskaya O., Bolshakova E., Manylova E., Mineeva O., Drozdova L., Shternliht K., Sidikov A., Kovalenko K., Brazhnikova A., Kozlova D. Is psoriasis therapy an art based on experience? *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):77–88. doi: 10.17816/PED12677-88
40. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1007–11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04065.x
41. Tiberio R., Graziola F., Miglino B. Secukinumab for Psoriasis in Obese Patients: Minireview and Clinical Experience. *Case Rep Dermatol.* 2019;11(Suppl 1):29–36. doi: 10.1159/000501990
42. Maria D., Evangelia P. Can we better strategize our choice of pharmacotherapy for patients with co-morbid psoriasis and obesity? *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019;20(11):1303–1308. doi: 10.1080/14656566.2019.1603294
43. Craig A., Craig L., Dawn M.R. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(4):1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058
44. Vasil'ev A., Zaslavskij D., Trashkov A., Kravcova A., Kazihanova S., Hajrutdinov V., Hvedelidze M. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;5:88–90.