

УДК 616.61-036.12.001.33

DOI: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185124

Головач И.Ю.<sup>1</sup> , Егудина Е.Д.<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Образовательный центр Клиники современной ревматологии, г. Киев, Украина

## Псориатическая нефропатия: сущность, спектр клинических проявлений и доказательства поражения почек при псориазе

For citation: *По́чки*. 2019;8(4):239-248. doi: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185124

**Резюме.** Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется высокой степенью коморбидности, прежде всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, обструктивной болезнью легких, артериальной гипертензией и артритом. Эта коморбидность наиболее ярко проявляется у молодых пациентов и при тяжелых формах заболевания. Недавние исследования указывают на существование связи псориаза с поражением почек. Эта ассоциация обусловлена тем, что аутоиммунные воспалительные процессы, составляющие основные патогенетические звенья развития псориаза, могут вызывать повреждение клубочков, приводя к субклинической гломерулярной дисфункции. Почка также является органом-мишенью для классических кардиоваскулярных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения псориаза, являются нефротоксичными. Псориатический артрит и употреблению нестероидных противовоспалительных препаратов могут увеличить риск поражения почек у пациентов с псориазом. Таким образом, выделяют три возможные ассоциации поражения почек с псориазом: иммуноопосредованное повреждение почек, хроническое повреждение почек, обусловленное ассоциированными коморбидными заболеваниями, и лекарственно-индуцированное поражение почек. В данном обзоре литературы мы хотели привлечь внимание читателей к этой недавно описанной сопутствующей патологии и подчеркнуть важность раннего выявления хронической болезни почек, так как данный процесс является необратимым. При ведении пациентов с псориазом, особенно в случаях проведения системной терапии, необходимо регулярно контролировать уровень скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи и степень альбуминурии. Следует проявлять особую осторожность при тяжелых формах псориаза и сопутствующем псориатическом артрите, поскольку в этих случаях риск развития псориаз-ассоциированной нефропатии значительно возрастает.

**Ключевые слова:** псориаз; псориатический артрит; почки; хроническая болезнь почек; псориатическая нефропатия; коморбидность

### Введение

Псориаз является хроническим и рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, распространенность которого среди населения в целом оценивается от 0,3 до 2,9 % [1]. Уровень варьирует между странами и этническими группами. Псориаз чаще встречается у белых людей и в странах, находящихся на большей ши-

роте, и не имеет полового диморфизма. Хотя псориаз может возникнуть в любом возрасте, он имеет два пика манифестаций: в 16–22 года и в 57–60 лет [2].

Псориаз является иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, часто рассматриваемым как патологическое состояние, характеризующееся исключительным поражением кожи. Однако на сего-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, МВА, заслуженный врач Украины, руководитель Центра ревматологии, клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

дняшний день не вызывает сомнений высокая степень коморбидности псориаза и ассоциация с другими заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и метаболическими, обусловленная системным воспалительным процессом. Это было подтверждено в крупных популяционных исследованиях, которые продемонстрировали повышенную смертность от всех причин у пациентов с псориазом, высокий риск сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром, болезнь Крона, рак, депрессия и заболевания почек [3].

В последние годы системные клинические проявления псориаза вызвали значительный интерес у клиницистов и исследователей с акцентом на их профилактику, раннюю диагностику и лечение, с учетом последствий этой коморбидности для менеджмента пациента с псориазической болезнью. Цель этого обзора — анализ современных данных, касающихся поражения почек у пациентов с псориазом.

## Поражение почек при псориазе

Поражение почек при псориазе не является редким явлением. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с псориазом колеблется в диапазоне 0,5–3 % [4]. Поражение почек чаще возникает у пациентов с распространенными и тяжелыми поражениями кожи. Тяжелый псориаз и псориазический артрит являются независимыми факторами риска развития ХБП, что было продемонстрировано в исследованиях с поправкой на использование нефротоксических препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и иммунодепрессанты, и другие классические факторы риска, включая возраст и пол [5, 6]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный P. Ungprasert и S. Raksasuk (2018) [7], включили четыре ретроспективных когортных исследования с участием 199 808 пациентов с псориазом. Риск развития ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) был значительно выше среди пациентов с псориазом с общим коэффициентом риска 1,34 (95% ДИ 1,14–1,57) и 1,29 (95% ДИ 1,05–1,60) соответственно.

J. Wan с соавт. (2013), сравнивая более 140 000 пациентов с псориазом, из которых 5 % имели тяжелое течение заболевания, а 95 % — легкое, с группой контроля, подтвердили тесную связь между риском развития ХБП и наличием псориаза. Этот риск был независимым от сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром. Относительный риск развития ХБП и ТПН в этом исследовании составил 1,28–1,9, а при наличии псориазического артрита (ПсА) — 2,97 по сравнению со здоровым населением в целом [8]. Одновременно корреляция между неуклонным прогрессированием ХБП вплоть до терминальной стадии, требующей почечно-заместительной терапии, отмечена

только для тяжелых форм псориаза, но не для легкой и средней тяжести течения [9].

Причины заболевания почек у больных псориазом многочисленны. Во-первых, аутоиммунные воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза псориаза, могут вызывать повреждение клубочков и субклиническую/клиническую гломерулярную дисфункцию [9]. Во-вторых, почка является органом-мишенью для классических кардиоваскулярных факторов риска, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом [10]. В-третьих, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения псориаза, обладают нефротоксическим эффектом. Таким образом, выделяют три возможные ассоциации поражения почек с псориазом: иммуноопосредованное повреждение почек, хроническое повреждение почек, обусловленное другими ассоциированными коморбидными заболеваниями, и лекарственно-индуцированное поражение почек.

## Иммуноопосредованное повреждение почек

Некоторые ученые, отмечая увеличение числа случаев нефропатии при псориазе, называют это состояние псориазической нефропатией, но прямая связь между этими двумя заболеваниями остается спорной. Следует отметить, что феномен псориаз-ассоциированной микроальбуминурии подтвержден рядом крупных рандомизированных исследований, а у пациентов с вульгарным псориазом это изменение в анализе мочи рассматривается в качестве субклинического маркера почечной недостаточности [2, 3, 7, 11]. Так, в исследовании E. Dervisoglu с соавт. (2012) частота альбуминурии была гораздо выше у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе, и параметры, определяющие степень тяжести псориаза, стойко коррелировали с уровнем 24-часовой альбуминурии [12].

Т-хелперы (Th)-1- и Th17-лимфоциты являются основными регуляторными клетками, участвующими в патогенезе псориаза [13]. Проведенные исследования установили, что Th17-лимфоциты также могут вызывать воспаление в почках, продуцируя медиаторы, поражающие эпителиальные тубулярные клетки, мезангиальные клетки и макрофаги [14, 15]. Кроме того, Th17-иммунный ответ, который преобладает при псориазическом поражении, также играет ведущую роль при поражении почек при волчаночном нефрите и анти-БМК гломерулонефрите [16]. Все больше данных свидетельствует о том, что рецептор хемокинов CCR6 рекрутирует Th17-клетки и участвует в патогенезе как псориаза, так и гломерулонефрита [17].

В научной литературе описано множество единичных клинических наблюдений, демонстрирующих ассоциацию между псориазом и различными типами гломерулонефрита, но лишь немногие авторы изучали эту взаимосвязь всесторонним образом. H.Y. Chiu с соавт. (2015) наблюдали более 4000 пациентов с псориазом в течение 5 лет. Сравнивая полученные результаты с группой контроля, они обнаружили более высокий риск развития гломерулонефрита и ХБП у пациентов

с псориазом, часто ассоциируемых с псориазическим артритом (ОР 1,50; 95% ДИ 1,24–1,81) [9]. Как в этом большом исследовании, так и в ряде клинических наблюдений наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом гломерулонефрита был мезангиальный пролиферативный нефрит с отложениями IgA, гематурией, протеинурией и в некоторых случаях со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9, 12, 18–21]. Еще в одном недавнем исследовании А. Khan с соавт. (2017) установили, что наиболее распространенными гистологическими картинами при биопсии почек в группе пациентов с псориазом и ПсА были мембранозный гломерулонефрит и очаговый сегментарный гломерулосклероз [22]. Мезангиальный пролиферативный нефрит с отложениями IgA также часто встречается при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, и, хотя патофизиологические механизмы мало изучены, повышенный синтез полимерно-иммуноглобулина, по-видимому, является основным патогенетическим фактором [23]. Другой, но менее распространенной псориаз-ассоциированной нефропатией является мембранозная нефропатия [24].

Хотя нет высокодоказательных данных, подтверждающих увеличение частоты мезангиального пролиферативного гломерулонефрита с отложениями IgA, имеются некоторые факты, поддерживающие эту гипотезу. R.P. Hall с соавт. (1983) в своих ранних исследованиях обнаружили повышенные концентрации сывороточного и секреторного IgA и циркулирующих IgA-иммунных комплексов у пациентов с псориазом по сравнению с группой контроля и предположили, что повышенная концентрация этого Ig не связана с его ролью в патогенезе поражений кожи [25]. Другой пример, свидетельствующий о нарушении функции IgA при псориазе, был описан N.A. Kolchak с соавт. (2018) [26]. Исследователи продемонстрировали повышенную распространенность целиакии и повышенную концентрацию IgA против глиадина (AGA) у пациентов с псориазом. Кроме того, были выявлены повышенная сывороточная концентрация IgA и снижение циркулирующего IgM. А. Paragrigoraki с соавт. (2017) показали наличие повышенного гликозилирования всех пептидов, включая IgA, в результате стимуляции иммунной системы окислительным стрессом при псориазе [27]. Следует отметить, что этот механизм может быть связующим звеном между псориазом и повышенной распространенностью атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других коморбидностей при данном заболевании [27, 28].

Кроме того, есть данные о высоком риске развития системного амилоидоза (AA) при псориазе и, в частности, амилоидоза почек — вторичного заболевания, вызванного хроническим воспалительным состоянием. Длительно повышенные уровни белков острой фазы, включая сывороточный амилоид А (SAA), способствуют накоплению в тканях амилоида [29].

Таким образом, появляются некоторые доказательства того, что иммунологические механизмы, такие как хроническая активация Т-клеток и повышенный

уровень иммунных комплексов и цитокинов, вызывают повреждение клубочков при псориазе [22]. Тем не менее другие исследования показали, что прямое повреждение канальцев в результате гиперурикемии у людей с псориазом может быть основным вероятным механизмом. Следует отметить, что, несмотря на высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с псориазом с сопутствующим поражением почек, ни у одного из них не был гистологически подтвержден некроз почечных канальцев [22].

### **Повреждение почек, обусловленное коморбидными заболеваниями, ассоциированными с псориазом**

Большинство доказательных данных, указывающих на связь псориаза с системными заболеваниями, получено из обсервационных эпидемиологических исследований. Но некоторые исследователи выразили скепсис относительно гипотезы о том, что псориаз является системным заболеванием, и поставили под сомнение существование общего механизма, связывающего псориаз с наблюдаемыми сопутствующими заболеваниями [30]. Тот факт, что некоторые заболевания ассоциированы между собой, не обязательно означает, что для них характерны общие патогенетические механизмы. При этом большинство исследователей отвели ведущую роль в развитии псориаз-ассоциированной нефропатии атеросклерозу [31–33].

Ускоренный атеросклероз у пациентов с псориазом ассоциирован с повышенным риском развития ХБП и ТПН в соответствии с рядом эпидемиологических исследований [8, 9, 34, 35]. Этот факт был подтвержден в исследовании J.M. Gelfand с соавт. (2006): псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, инфаркта миокарда, особенно у молодых пациентов с тяжелым псориазом [36].

Как уже упоминалось, наблюдаемая связь между псориазом и другими заболеваниями обусловлена лежащим в основе воспалительным процессом, который играет фундаментальную роль в развитии коморбидности в данной ситуации. Псориаз клинически характеризуется развитием воспалительных бляшек на коже. В прошлом патогенез объяснялся простой гиперпролиферацией кератиноцитов, в настоящее время предполагается наличие нарушений в регуляции иммунной системы. Эта гипотеза подтверждается наличием повышенного числа клеток иммунной системы в псориазических очагах, в частности, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, а также хорошим терапевтическим ответом на лекарственные препараты, нацеленные на иммунную систему [30]. Триггерный механизм, такой как травма, инфекция, психофизический стресс, эндокринно-метаболические факторы или лекарственные средства, может инициировать активацию плазмоцитоидных дендритных клеток и других клеток врожденного иммунитета в коже. Эти клетки синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опу-

холи альфа (ФНО- $\alpha$ ), которые стимулируют активацию миелиоидных дендритных клеток в коже. Другими цитокинами являются интерлейкин (ИЛ)-23 и ИЛ-12 [37]. Они способствуют привлечению, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию кератиноцитов и выработку других провоспалительных цитокинов. Этот процесс порождает порочный круг, обуславливая провоспалительное состояние [37, 38]. Хроническое низкоуровневое воспаление приводит к хроническому повреждению эндотелиальных клеток медиаторами хронического воспаления и активными формами кислорода [39] (рис. 1).

Наличие системного воспалительного процесса, выходящего за рамки основного заболевания, способствует развитию других процессов, а именно атеросклероза и ожирения, в патогенетических построениях которых лежит системная воспалительная реакция. Воспаление провоцирует множественные изменения в метаболизме липидов и проатерогенных липопротеидов, повышая уровень триглицеридов и общего холестерина [40]. В многочисленных исследованиях сравнивались уровни липидов в сыворотке у пациентов с псориазом и в контрольной группе. Результаты значительно варьируют от исследования к исследованию из-за различий между исследуемыми группами в плане тяжести заболевания и наличия сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм липидов. Но общая тенденция заключается в повышении уровней триглицеридов в сыворотке крови и снижении уровней липопротеидов высокой плотности у пациентов с псориазом [39–41].

В развитии ожирения и метаболического синдрома ведущую роль играет возрастающая инсулинорезистентность, вызванная низкоуровневым воспалением и гиперцитокинемией при псориатической болезни. К примеру, повышенные уровни адипонектина у пациентов с псориазом коррелируют с диастолическим

артериальным давлением и липопротеидами низкой плотности [41].

Риск развития ХБП напрямую связан с коморбидными состояниями, широко распространенными у пациентов с псориазом: артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и метаболический синдром [43]. Таким образом, любая из этих патологий может развиваться и способствовать прогрессированию поражения почек. Риск развития ХБП существенно возрастает при сочетании нескольких заболеваний. Поэтому неудивительно, что у пациентов с псориазом, который характеризуется значительной коморбидностью, более вероятно поражение почек. Гипертония, как систолическая, так и диастолическая, является независимым предиктором заболевания почек [43]. Диабет также является важным фактором риска сосудистых заболеваний с поражением почек. Диабетическая нефропатия встречается у 25–40 % пациентов с длительной историей диабета 1-го или 2-го типа, а также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Ожирение и метаболический синдром являются хорошо документированными факторами риска нарушения почечной функции [44].

Еще одним сопутствующим состоянием, приводящим к поражению почек при псориазе, является гиперурикемия. Гиперурикемия чаще выявлялась у пациентов с псориазом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Гиперурикемия при псориазе, впервые описанная более 60 лет назад, обусловлена чрезмерной пролиферацией эпидермиса, быстрой дифференцировкой кератиноцитов, высоким клеточным обменом и инфильтрацией псориатических поражений воспалительными клетками [45]. Кроме того, высокая частота развития гиперурикемии может быть связана со сниженной способностью экскреции мочевой кислоты почками в результате развития псориаз-ассоции-

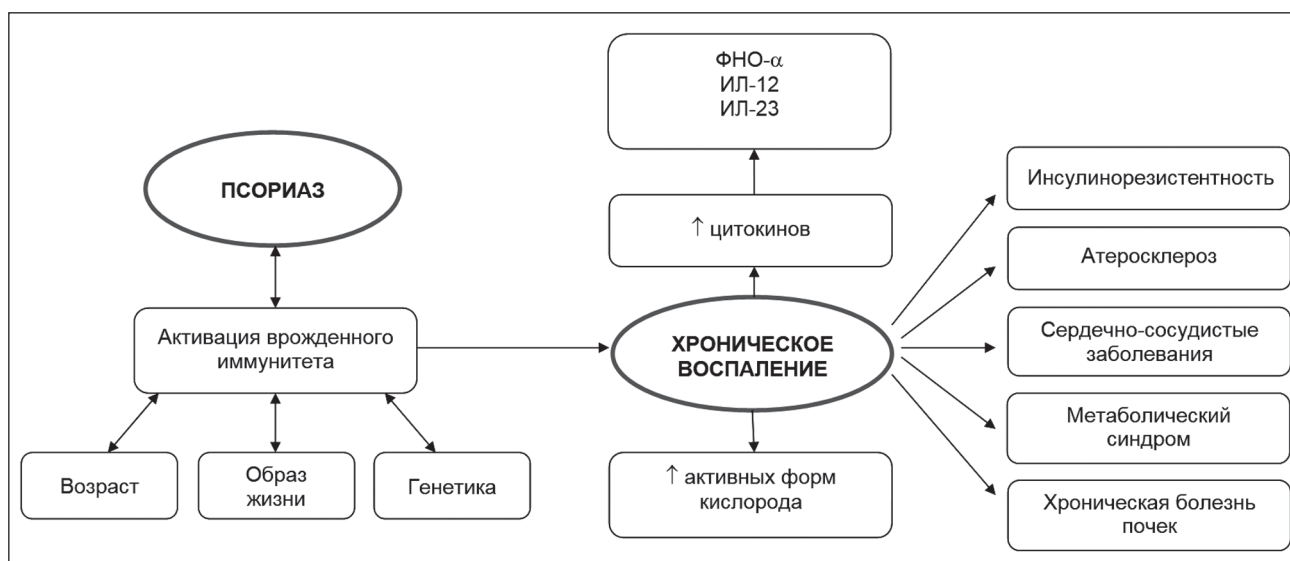


Рисунок 1. Патогенез коморбидных заболеваний при псориазе

Примечания: ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ — интерлейкин.



рованной нефропатии и более частым развитием коморбидных заболеваний, способствующих развитию гиперурикемии (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия) [46]. Согласно данным многих крупных проспективных исследований, гиперурикемия чаще выявляется у пациентов с псориазом, чем в популяции в целом, и составляет 20 % [45]. Согласно метаанализу, объединившему данные 14 исследований, в которых приняли участие около 29 416 пациентов с псориазом, распространенность гиперурикемии у них была в 2 раза выше, чем в группе контроля [47]. Кроме того, повышенные сывороточные уровни мочевой кислоты даже в пределах высокого нормального диапазона имели положительную корреляционную связь с более высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также с развитием метаболического синдрома и его компонентов у пациентов с псориазом [48].

Мочевая кислота, обладая высоким токсическим потенциалом, оказывает прямое повреждающее действие на канальцы с развитием уратной нефропатии, а кристаллизация мочевой кислоты способствует развитию уратного нефролитиаза. Пациенты с более обширным поражением кожи имеют тенденцию к более высокой частоте развития гиперурикемии. Особенно это касается эритродермического псориаза — редкого и тяжелого варианта псориаза с распространенностью псориазических высыпаний на более 75 % площади тела. Описаны единичные клинические наблюдения кристалл-индуцированной уратной нефропатии у пациента с эритродермическим псориазом [49]. Кроме того, гиперурикемия чаще встречается у пациентов с сопутствующим ПСА, с большей продолжительностью заболевания и сопутствующим ожирением.

### **Лекарственно-индуцированное поражение почек при псориазе**

В научной литературе представлено достаточно данных, свидетельствующих о роли лекарственных препаратов, используемых для лечения псориаза, в возникновении псориаз-ассоциированной нефропатии. Наиболее хорошо известна нефротоксичность циклоспорина А (ЦсА) и метотрексата (МТХ). Использование ЦсА ассоциировано с возникновением артериальной гипертензии, заболевания почек и лимфопролиферативных процессов [50]. Нефротоксичность ЦсА зависит от дозы и продолжительности лечения и может проявиться острым или хроническим процессом [51]. Острая нефротоксичность обусловлена гемодинамической дисфункцией и вызывает функциональные и обратимые изменения; обычно почечная функция восстанавливается в течение 5–7 дней после прекращения лечения [52]. Это связано с вазоконстрикцией афферентной артериолы, вызванной увеличением концентрации вазоконстрикторных факторов, включая эндотелин, тромбоксан и активацию ренин-ангиотензиновой системы, и снижением вазодилатирующих факторов, таких как простагландин и оксид азота [9]. Хроническая нефротоксичность при-

водит к необратимому повреждению почечной паренхимы. В ЦсА-индуцированный патологический процесс вовлекаются практически все структуры почки: сосуды — с формированием артериального гиалиноза, тубулярный интерстициальный компонент — с формированием канальцевой атрофии и интерстициального фиброза, клубочки — с формированием утолщения и фиброза капсулы Боумена и сегментарного или диффузного нефросклероза [51]. Кроме того, хроническая нефротоксичность при псориазе, так же как и острая, связана с хронической гипоперфузией почек из-за вазоконстрикции афферентных артериол. Это вызывает увеличение выработки свободных радикалов кислорода. Развитие хронической нефротоксичности зависит от различных факторов, включая способность ЦсА стимулировать апоптоз и воспалительное и фиброгенетическое действие альдостерона, вызванного активацией ренин-ангиотензиновой системы [53]. Важную роль также играет гиперпродукция трансформирующего фактора роста  $\beta$ , индуцированная ЦсА [54].

Длительность лечения ЦсА ограничена двумя годами из-за нефротоксичности и развития необратимых процессов в почках. Существуют доказательства, что риск нефротоксичности не снижается при интермиттирующем применении ЦсА, а исходы прерывистых режимов аналогичны исходам непрерывного лечения [54].

Нефротоксичность МТХ встречается у 2 % пациентов и характеризуется ухудшением почечной функции [55]. Механизм повреждения почек связан с преципитацией МТХ и его метаболитов в почечных канальцах в дополнение к прямому повреждению клеток канальцев [55]. Токсичность МТХ зависит от его концентрации в крови после приема. Сывороточные уровни препарата более 10 мкмоль/л через 24 часа или более 1 мкмоль/л через 48 часов связаны с высокой вероятностью нефротоксичности, особенно у пожилых пациентов [56]. Несколько факторов могут увеличить токсичность МТХ: существующая ХБП, нарушения дозового режима в сторону повышения, инфекции и сопутствующий прием других препаратов с возможным нефротоксическим действием. Следует отслеживать фармакокинетические взаимодействия МТХ с пенициллином, пробенацидом и фенилбутазоном, которые ингибируют канальцевую секрецию МТХ и усиливают дозозависимый токсический эффект [57, 58]. Кроме того, НПВП, сульфонамиды и салицилаты конкурируют с МТХ за связывание с плазменным альбумином, замещают его и увеличивают его концентрацию в периферической крови [57, 58]. Сульфаметоксазол/триметоприм, пириметамин, триамтерен являются ингибиторами дигидрофолатредуктазы и усиливают миелосупрессивный эффект МТХ [57]. У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 10–30 мл/мин целесообразно снизить дозу МТХ на 50 %, тогда как у пациентов с СКФ < 10 мл/мин препарат следует отменить [55]. Хотя дозы МТХ, используемые для лечения псориаза, достаточно низкие, дерматологам и ревматологам следует знать, что нефротоксические дозы могут быть достигнуты даже при достаточно низких назначаемых

дозах, поскольку порог сильно варьирует от пациента к пациенту.

Использование НПВП ассоциировано со значительным риском поражения почек у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом (относительный риск — 1,69) [9]. Во многих случаях НПВП используются в сочетании с МТХ — это довольно распространенная практика, которая может увеличить риск повреждения почек при ПсА.

В лечении псориаза тяжелой и средней степени тяжести успешно используются биологические агенты, прежде всего ингибиторы ФНО- $\alpha$ : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт [59]. Данные, касающиеся неблагоприятных почечных эффектов в ответ на биологическую терапию, включают единичные описанные клинические случаи аутоиммунного поражения почек у пациентов с различными заболеваниями, включая псориаз [60, 61]. Эти клинические случаи позволяют предположить возможную связь между применением ингибиторов ФНО- $\alpha$  и возникновением нефритического синдрома или гломерулонефрита. В большинстве этих случаев у пациентов был обнаружен мембранозный гломерулонефрит, но есть ряд наблюдений, демонстрирующих развитие гранулематозного нефрита [62]. Эти случаи можно условно разделить на следующие группы: гломерулонефрит, связанный с системным васкулитом, гломерулонефрит при волчаноподобных синдромах и изолированные аутоиммунные заболевания почек [62]. Большинство зарегистрированных случаев ассоциированы с применением ингибиторов ФНО- $\alpha$  [62].

S.S. Wei с соавт. (2013) сообщили об одном случае острой почечной недостаточности у пациента с псориазом при терапии адалимумабом через 18 месяцев терапии [60]. Сывороточные маркеры пациента были специфичны для системной красной волчанки, но классических признаков волчаночного нефрита не было. При биопсии почки установлена IgA-нефропатия. После прекращения терапии у пациента восстановилась функция почек, что свидетельствует о лекарственной причине нефропатии. На сегодня остается неясным, каким образом адалимумаб может вызывать повреждение почек, но было подтверждено, что длительная терапия анти-ФНО- $\alpha$ -препаратами индуцирует выработку аутоантител [63].

Волчаночный нефрит, подтвержденный почечной биопсией, наблюдался у пациентов с псориазом при лечении этанерцептом в исследовании, проведенном T.M. Yahta с соавт. (2013) [61]. После прекращения терапии наблюдалось полное разрешение нефрита. P. Menè с соавт. (2010) сообщили о клиническом случае развития микроскопической гематурии, протеинурии, прогрессирующей почечной недостаточности с анемией и артериальной гипертензией у молодого пациента с псориазом, получавшего лечение этанерцептом [64]. Биопсия почки у пациента показала экстракапиллярный гломерулонефрит. G. Chin с соавт. (2005) описали случай мембранозной нефропатии у женщины с псориазом на фоне лечения инфликсимабом. Времен-

ная корреляция между началом лечения и развитием мембранозной нефропатии позволила предположить возможную роль инфликсимаба в возникновении поражения почек [65]. Постепенное разрешение нефропатии было достигнуто после прекращения терапии. С другой стороны, авторы не исключают возможность спонтанного разрешения мембранозной нефропатии.

S.S. Melgaco с соавт. (2013) [66] провели ретроспективное исследование влияния лечения биологическими препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) на функцию почек у 15 пациентов с псориазом. Во время наблюдения клиренс креатинина или микроальбуминурия существенно не изменились. Лабораторные данные указали на значительное снижение уровня циркулирующего магния. Этот последний элемент предполагает возможную роль в канальцевой нефротоксичности, вызванной биологическими препаратами, в данном клиническом наблюдении [66].

Несмотря на эти результаты и отсутствие токсичности для жизненно важных органов, биологические агенты могут быть единственным терапевтическим решением у пациентов с ХБП и даже с терминальной стадией почечной недостаточности. Сообщалось о случаях успешного лечения псориаза биологическими препаратами у пациентов, находящихся на программном гемодиализе [67].

Терапия псориаза включает также использование сложных эфиров фумаровой кислоты, ассоциированных с двумя типами повреждения почек: 1) острое повреждение почек с существенным снижением СКФ, которое появляется через несколько недель после начала лечения [68]; 2) синдром Фанкони, развивающийся после многих месяцев или даже лет терапии [69]. Хотя повреждение почек обычно обратимо, синдром Фанкони может продолжаться и после прекращения лечения.

## Системные последствия заболевания почек у пациентов с псориазом

Псориаз — это воспалительное заболевание, которое часто оказывает системное воздействие и связано с несколькими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Важно осознавать связь между нарушением функции почек, началом сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. В клинической практике следует регулярно обследовать пациентов группы риска и проводить тестирования для исследований уровней протеинурии и микроальбуминурии. Мониторинг имеет важное значение в связи с высокой частотой заболеваний почек у пациентов с псориазом. В случае стойкого повышения уровня альбумина в моче (микро- или макроальбуминурия) сердечно-сосудистый риск значительно повышается даже при сохранении функции почек.

Исходя из этого, следует выделить следующие рекомендации:

1) у пациентов с умеренными и тяжелыми формами псориаза, а также у лиц с бляшечным псориазом, затрагивающим более 3 % поверхности тела, и с ПсА необ-

ходимо оценивать функцию почек и проводить общий анализ мочи не реже одного раза в год, что включает измерение микроальбуминурии, креатинина и СКФ;

2) наиболее тщательный мониторинг функции почек необходим, если пациент принимает потенциально нефротоксичные препараты;

3) нефротоксичные препараты противопоказаны пациентам с повреждением почек;

4) лечение такими препаратами, как ЦсА, не должно превышать 2 года; назначение препаратов, которые не являются нефротоксичными, может быть разумной альтернативой для снижения риска поражения почек;

5) при обнаружении снижения СКФ или повышения уровня микроальбуминурии по сравнению с предыдущими измерениями пациент должен быть тщательно обследован и проконсультирован нефрологом;

6) важно отслеживать классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом для предотвращения сердечно-сосудистых событий;

7) следует контролировать уровни сМК у пациентов с псориазом, особенно у тех, которые страдают ожирением, имеют дислипидемию, гипертриглицеридемию, более обширное поражение кожи, псориатический артрит и длительный анамнез заболевания;

8) необходимо помнить о высокой степени коморбидности, присущей псориазу и ПсА.

#### **Рекомендации по профилактике развития хронической болезни почек у пациентов с псориазом:**

— оцените функцию почек у пациентов, у которых поражено 3 % или более площади поверхности тела, и проводите ежегодный мониторинг у лиц с заболеваниями средней и тяжелой степени и с псориатическим артритом:

а) креатинин крови;

б) скорость клубочковой фильтрации;

в) уровень альбумина в моче;

— при назначении потенциально нефротоксических препаратов необходим более тщательный мониторинг функции почек;

— при снижении скорости клубочковой фильтрации или умеренном увеличении альбуминурии пациент должен быть направлен на консультацию к нефрологу;

— у пациентов с псориазом необходимо мониторить классические сердечно-сосудистые факторы риска: гипертонию, диабет, дислипидемию, ожирение;

— надлежащий контроль сыровоточной мочевой кислоты и наличия метаболического синдрома играет важную профилактическую роль в улучшении исходов псориаз-ассоциированной нефропатии.

#### **Выводы**

1. Псориаз является системным воспалительным заболеванием, сопровождающимся высоким риском развития коморбидных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и метаболических. У пациентов с псориазом, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах, а также при псориатическом артрите достоверно повышен риск поражения почек.

2. Повышенная распространенность поражения почек при псориазе может быть результатом сосудистого повреждения, вызванного системным воспалением, и влияния сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и метаболических (сахарный диабет, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, гиперурикемия). Спектр поражения почек при псориазе проявляется развитием мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, мембранозного гломерулонефрита и IgA-нефропатии.

3. При длительном применении некоторые из препаратов, используемые для лечения псориаза, могут оказывать нефротоксическое действие.

4. У пациентов с псориазом средней или тяжелой степени или псориатическим артритом необходимо регулярно контролировать функцию почек измерением скорости клубочковой фильтрации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

#### **References**

1. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Solé M, et al. Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2019 Jun;110(5):385-392. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.015.

2. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W; International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Dec;24(12):1371-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03656.x.

3. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, et al. Increased cause specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol.* 2015 Sep;95(7):809-15. doi: 10.2340/00015555-2095.

4. Chiu Hsien-Yi, Wang Ting-Shun, Chen Po-Hua, Hsu Shao-Hsuan, Tsai Ya-Chu, Tsai Tsen-Fang. Psoriasis in Taiwan: From epidemiology to new treatments. *Dermatologica Sinica.* 2018;36(3):115-123. doi: 10.1016/j.dsi.2018.06.001.

5. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci.* 2015 Jun;78(3):232-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.012.

6. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1037-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10494.x.

7. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018 Jul;50(7):1277-1283. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z.

8. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: Population based cohort study. *BMJ.* 2013 Oct 15;347:f5961. doi: 10.1136/bmj.f5961.



9. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2015 Jul;173(1):146-54. doi: 10.1111/bjd.13599.
10. John H, Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2012 Oct;23(7):575-9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.06.016.
11. Cassano N, Vestita M, Panaro M, Carbonara M, Vena GA. Renal function in psoriasis patients. *Eur J Dermatol.* 2011 Mar-Apr;21(2):264-5. doi: 10.1684/ejd.2011.1274.
12. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol.* 2012 Apr;44(2):509-14. doi: 10.1007/s11255-011-9966-1.
13. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018 Mar;45(3):264-272. doi: 10.1111/1346-8138.14139.
14. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int.* 2010 Jun;77(12):1070-5. doi: 10.1038/ki.2010.102.
15. Kitching AR, Holdsworth SR. The emergence of TH17 cells as effectors of renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Feb;22(2):235-8. doi: 10.1681/ASN.2010050536.
16. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):969-79. doi: 10.1681/ASN.2008050556.
17. Hedrick MN, Lonsdorf AS, Shirakawa AK, et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009 Aug;119(8):2317-29. doi: 10.1172/JCI37378.
18. Jiao Y, Xu H, Li H, Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: The morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c221-5. doi: 10.1159/000119716.
19. Singh NP, Prakash A, Kubba S, et al. Psoriatic nephropathy does an entity exist? *Ren Fail.* 2005;27(1):123-127.
20. Zadrzil J, Tichý T, Horák P, et al. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of 'psoriatic nephropathy'. *J Nephrol.* 2006 May-Jun;19(3):382-386.
21. Kluger N, Du-Thanh A, Bessis D, Servel MF, Mourad G. Psoriasis-associated IgA nephropathy under infliximab therapy. *Int J Dermatol.* 2015 Mar;54(3):e79-80. doi: 10.1111/ijd.12622.
22. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic Arthritis Is an Indicator of Significant Renal Damage in Patients with Psoriasis: An Observational and Epidemiological Study. *Int J Inflam.* 2017;2017:5217687. doi: 10.1155/2017/5217687.
23. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008 Jan;28(1):27-37. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.004.
24. Florit EA, Ubeda-Aranda I, Delgado-Conde P, et al. Membranous glomerulonephritis, psoriasis and etanercept. A chance or causal association? *Nefrologia.* 2012;32(2):228-32. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11112.
25. Hall RP, Peck GL, Lawley TJ. Circulating IgA immune complexes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1983 Jun;80(6):465-8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12534883.
26. Kolchak NA, Tetarnikova MK, Theodoropoulou MS, Michalopoulou AP, Theodoropoulos DS. Prevalence of anti-gliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J Multidiscip Healthc.* 2017 Dec 27;11:13-19. doi: 10.2147/JMDH.S122256.
27. Papagrigroraki A, Maurelli M, del Giglio M, Gisondi P, Girolomoni G. Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 20;18(11). pii: E2471. doi: 10.3390/ijms18112471.
28. Coppolino G, Bolignano D, Campo S, Loddo S, Tei D, Buemi M. Circulating progenitor cells after cold pressor test in hypertensive and uremic patients. *Hypertens Res.* 2008 Apr;31(4):717-24. doi: 10.1291/hypres.31.717.
29. Balzani A, Pagnotta A, Montesi G, Gravante G, Nicoli F, Cervelli V. A case of psoriasis with secondary amyloidosis, associated symbrachydactyly of the hand and a transverse deficiency of the foot. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Jul;16(7):983-5. doi: 10.1291/hypres.31.717.
30. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol.* 2009 Jul;129(7):1601-3. doi: 10.1038/jid.2009.55.
31. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011 Apr;20(4):303-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
32. Özyilmaz A, de Jong PE, Gansevoort RT. Screening for chronic kidney disease can be of help to prevent atherosclerotic end-organ damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Nov;27(11):4046-52. doi: 10.1093/ndt/gfs438.
33. Stern RS, Nijsten T. Going beyond associative studies of psoriasis and cardiovascular disease. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 1):499-501. doi: 10.1038/jid.2011.452.
34. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol.* 2015 Sep;135(9):2189-2197. doi: 10.1038/jid.2015.87.
35. Yu S, Tu HP, Yu CL, et al. Is psoriasis an independent risk factor of renal disease? A nationwide retrospective cohort study from 1996 to 2010. *Dermatol Sin.* 2017;35(2):78-84. doi: 10.1016/j.dsi.2017.02.004.
36. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006 Oct 11;296(14):1735-41. doi: 10.1001/jama.296.14.1735.
37. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMr0804595.
38. Paneni F, Osto E, Costantino S, et al. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction. *Circulation.* 2013 Mar 19;127(11):1229-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000826.
39. Shahwan KT, Kimball AB. Psoriasis and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2015 Nov;99(6):1227-42. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.001.
40. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004 Jul;45(7):1169-96. doi:10.1194/jlr.R300019-JLR200.



41. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunc Ata M, Akın F. Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016 Feb;28(1):74-9. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.74.
42. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):844-50. doi:10.1001/jama.291.7.844.
43. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
44. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):850-86. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
45. Gisoni P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *Drug Dev Res*. 2014;75(Suppl 1):S70-S72. doi: 10.1002/ddr.21201.
46. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010 Jul;130(7):1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103.
47. Li X, Miao X, Wang H, et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3676. doi: 10.1097/MD.0000000000003676.
48. Jin YL, Zhu T, Xu L, et al. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2238-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.214.
49. Ellis J, Lew J, Brahmabhatt S, Gordon S, Denunzio T. Erythrodermic Psoriasis Causing Uric Acid Crystal Nephropathy. *Case Rep Med*. 2019 Mar 28;2019:8165808. doi: 10.1155/2019/8165808.
50. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007893. doi: 10.1002/14651858.CD007893.pub2.
51. Shirolikar M, Pande S, Borkar M, Soni S. Managing a side effect: Cyclosporine-Induced nephrotoxicity. *Indian J Drugs Dermatol*. 2018;4(1):39-44. doi: 10.4103/ijdd.ijdd\_17\_18.
52. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: An international consensus statement. *Br J Dermatol*. 2004 May;150 Suppl 67:11-23. doi:10.1111/j.0366-077X.2004.05949.x.
53. Burdman EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003 Sep;23(5):465-76. doi: 10.1016/s0270-9295(03)00090-1.
54. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: A systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011 May;25 Suppl 2:19-27. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03992.x.
55. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006 Jun;11(6):694-703. doi:10.1634/theoncologist.11-6-694.
56. Maejima H, Watarai A, Nakano T, Katayama C, Nishiyama H, Katsuoka K. Adverse effects of methotrexate in three psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2014 Apr;34(4):571-4. doi: 10.1007/s00296-012-2649-0.
57. Al-Quteimat OM, Al-Badaine MA. Practical issues with high dose methotrexate therapy. *Saudi Pharm J*. 2014 Sep;22(4):385-7. doi: 10.1016/j.jsps.2014.03.002.
58. Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Aug;27(8):885-893. doi: 10.1002/pds.4555.
59. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019 Sep;30(6):540-544. doi: 10.1080/09546634.2018.1480746.
60. Wei SS, Sinniah R. Adalimumab (TNF  $\alpha$  Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient. *Case Rep Nephrol*. 2013;2013:812781. doi: 10.1155/2013/812781.
61. Yahya TM, Dhanyamraju S, Harrington TM, Prichard JW. Spontaneous resolution of lupus nephritis following withdrawal of etanercept. *Ann Clin Lab Sci*. 2013 Fall;43(4):447-9.
62. Piga M, Chessa E, Ibba V, et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):873-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.005.
63. Little MA, Bhargal G, Smyth CL, et al. Therapeutic effect of anti-TNF- $\alpha$  antibodies in an experimental model of antineutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;17(1):160-9. doi: 10.1681/ASN.2005060616.
64. Menè P, Franeta AJ, Conti G, et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):91-3.
65. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(12):2824-6. doi:10.1093/ndt/gfi180.
66. Melgaço SS, Silva GB Jr, Dantas AM, et al. Evaluation of renal function in patients with psoriasis using immunobiologics. *An Bras Dermatol*. 2013 Jul-Aug;88(4):667-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132035.
67. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol*. 2015 Jul;42(7):727-30. doi: 10.1111/1346-8138.12901.
68. Häring N, Mähr HS, Mündle M, Strohal R, Lhotka K. Early detection of renal damage caused by fumaric acid ester therapy by determination of urinary  $\beta$ 2-microglobulin. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):648-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10171.x.
69. Balak Deepak MW, Bavineck Jan NB, de Vries Aiko PJ, et al. Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: a case series. *Clin Kidney J*. 2016 Feb;9(1):82-9. doi: 10.1093/ckj/sfv114.

Получено/Received 20.08.2019

Рецензировано/Revised 11.09.2019

Принято в печать/Accepted 23.09.2019 ■

**Information about authors**

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone +380506542188; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Освітній центр Клініки сучасної ревматології, м. Київ, Україна

**Псоріатична нефропатія: сутність, спектр клінічних проявів і докази ураження нирок при псоріазі**

**Резюме.** Псоріаз — це хронічне запальне захворювання, що характеризується високим ступенем коморбідності, насамперед із серцево-судинними захворюваннями, діабетом, обструктивними захворюваннями легень, артеріальною гіпертензією й артритом. Ця коморбідність найяскравіше проявляється у молодих пацієнтів і при тяжких формах захворювання. Нещодавні дослідження вказують на існування зв'язку псоріазу з ураженням нирок. Ця асоціація обумовлена тим, що аутоімунні запальні процеси, які становлять основні патогенетичні ланки розвитку псоріазу, можуть викликати пошкодження клубочків, що призводить до субклінічної гломерулярної дисфункції. Нирка також є органом-мішенню для класичних кардіоваскулярних факторів ризику і серцево-судинних захворювань, частота яких значно підвищена в пацієнтів із псоріазом. Крім того, деякі лікарські препарати, що використовуються для лікування псоріазу, є нефротоксичними. Псоріатичний артрит і вживання нестероїдних протизапальних препаратів можуть збільшити ризик ураження ни-

рок у хворих на псоріаз. Таким чином, виділяють три можливі асоціації ураження нирок при псоріазі: імуноопосередковане пошкодження нирок, хронічне пошкодження нирок, обумовлене асоційованими коморбідними захворюваннями, та медикаментозно-індуковане пошкодження нирок. У даному огляді літератури ми хотіли привернути увагу читачів до цієї недавно описаної супутньої патології та підкреслити важливість раннього виявлення хронічної хвороби нирок, тому що цей процес є необоротним. При веденні пацієнтів із псоріазом, особливо у випадках проведення системної терапії, необхідно регулярно контролювати рівень швидкості клубочкової фільтрації, загальний аналіз сечі і ступінь альбумінурії. Слід проявляти особливу настороженість при тяжких формах псоріазу та супутньому псоріатичному артриті, оскільки в цих випадках ризик розвитку псоріаз-асоційованої нефропатії значно зростає.

**Ключові слова:** псоріаз; псоріатичний артрит; нирки; хронічна хвороба нирок; псоріатична нефропатія; коморбідність

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye.D. Yehudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

**Psoriatic nephropathy: the nature, manifestation spectrum and evidence of kidney damage in psoriasis**

**Abstract.** Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by a high degree of comorbidity, foremost cardiovascular disease, diabetes mellitus, obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, and arthritis. This comorbidity is most expressed in young patients and in severe forms of the disease. Recent studies indicate a link between psoriasis and kidney damage. This association is caused by the autoimmune inflammatory processes being the main pathogenetic links in the development of psoriasis. It can cause glomerular damage, leading to subclinical glomerular dysfunction. The kidney is also a target organ for classical cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases, the incidence of which is significantly increased in patients with psoriasis. Besides, some medications used to treat psoriasis are nephrotoxic. Psoriatic arthritis and non-steroidal anti-inflammatory drug use may increase the risk of kidney damage in patients with psoriasis. Thus, three possible associations

of kidney damage with psoriasis are distinguished: immune-mediated kidney damage, chronic kidney damage associated with comorbidities and drug-induced kidney damage. In this literature review, we would like to draw readers' attention to this recently described concomitant pathology and emphasize the importance of early detection of chronic kidney disease in patient with psoriasis, since this process is irreversible. In the management of patients with psoriasis, especially in cases of systemic therapy, it is necessary to regularly monitor the glomerular filtration rate, common urine analysis and the degree of albuminuria. Particular caution should be marked in severe forms of psoriasis and concomitant psoriatic arthritis, since in these cases the risk of psoriasis-associated nephropathy development increases significantly.

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; kidneys; chronic kidney disease; psoriatic nephropathy, comorbidity