

# Вопросы применения гепатопротекторов при псориазе: показания и эффективность

А. С. Круглова, Н. С. Руднева, Г. Г. Егоян

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

<sup>3</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

## РЕЗЮМЕ

Патология гепатобилиарной системы при псориазе может быть следствием приема гепатотоксических препаратов, результатом системного воспалительного процесса. В связи с этим необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза. Под наблюдением находилось 69 пациентов, которые, в зависимости от степени тяжести и назначенного лечения, были разделены на четыре группы. В подгруппе 1А снижение PASI на 75% наблюдалось у всех пациентов, при этом PASI 100 достигли 87,5% пациентов. В подгруппе 1В снижение PASI на 75% наблюдалось у 87,5% пациентов, при этом PASI 100 достигли 68,7% пациентов. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 1А на 72,9%, в подгруппе 1В – у 66,3%. У всех пациентов группы 1 диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени. После терапии у пациентов подгруппы 1А (терапия включала курс Фосфоглива / Фосфоглива Форте) достоверно значимо снизилось количество трансаминаз, в подгруппе 1В динамика отсутствовала. В подгруппе 2А снижение PASI на 75% наблюдалось у 90% пациентов, при этом PASI 100 достигли 60,0% пациентов. В подгруппе 2В снижение PASI на 75% наблюдалось у 70,6% пациентов, при этом PASI 100 достигли 47,1% пациентов. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 2А на 77,0%, в подгруппе 2В – на 60,2%. Включение в терапевтический комплекс Фосфоглива / Фосфоглива Форте позволяет повысить эффективность проводимого лечения и снизить риски развития лекарственного повреждения печени на фоне применения потенциально гепатотоксических препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** псориаз, коморбидность, гепатокморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственное повреждение печени, глицирризиновая кислота, фосфолипиды, фосфоглив.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Issues of use of hepatoprotectors in psoriasis: Indications and effectiveness

L. S. Kruglova, N. S. Rudneva, G. G. Egoyan

<sup>1</sup>Central State Medical Academy, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

<sup>3</sup>Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

## SUMMARY

The pathology of the hepatobiliary system in psoriasis may be the result of taking hepatotoxic drugs, the result of a systemic inflammatory process. In this connection, it is necessary to consider the issue of including hepatoprotective drugs in psoriasis treatment regimens. There were 69 patients under observation, which, depending on the severity and prescribed treatment, were divided into 4 groups. In the 1A subgroup, a 75% reduction in PASI was observed in all patients, with PASI100 reaching 87.5% of patients. In subgroup 1B, a 75% decrease in PASI was observed in 87.5% of patients, while PASI100 reached 68.7% of patients. The DIQI index reduced in the 1A subgroup by 72.9%, in the 1B subgroup – by 66.3%. All patients of group 1 were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. After therapy, in patients of subgroup 1A (therapy included a course of phosphogliv), the number of transaminases significantly decreased, in subgroup 1B there was no dynamics. In subgroup 2A, a 75% decrease in PASI was observed in 90% of patients, while PASI100 reached 60.0% of patients. In subgroup 2B, a 75% decrease in PASI was observed in 70.6% of patients, while PASI100 reached 47.1% of patients. The DIQI index reduced in the 2A subgroup by 77.0%, in the 2B subgroup – by 60.2%. The inclusion of phosphogliv in the therapeutic complex can increase the effectiveness of the treatment and reduce the risk of developing drug-induced liver damage against the background of the use of potentially hepatotoxic drugs.

**KEY WORDS:** psoriasis, comorbidity, hepatocomorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, glycyrrhizic acid, phospholipids, phosphogliv.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Актуальность исследования

Псориаз – распространенное хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциаци-

ей с коморбидной патологией [1]. В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 год подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии [2]. При этом на современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается с позиции системности воспалительного процесса и пересечения с коморбидной патологией [3].

Таблица 1  
**Коморбидная патология при псориазе (данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований)**

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
Заболевания гепатобилиарной системы [8]	1	17,7	13,4–27,1
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

Примечание: U. Mrowietz et al. Стендовый доклад на 68-м Ежегодном собрании Американской академии дерматологии, 2010, P3300. ДИ – доверительный интервал.

Коморбидность (*лат. со* – вместе, *morbus* – болезнь) – наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транс-синдромальная коморбидность), патогенез которых связан между собой у пациента вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидные патологии осложняют течение основного заболевания, приводя к трудностям проводимой терапии, а также к изменению течения клинической картины, сложностям диагностического поиска.

Первое упоминание о коморбидности в научной литературе при псориазе было сделано еще в 1897 году, когда Strauss отметил связь между псориазом и сахарным диабетом [4]. В 1961 году Reed и соавт. описали высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарного тромбоза и инфаркта миокарда при патологоанатомическом исследовании пациентов с псориазом и псориатическим артритом [5]. В дальнейшем, в 1978 году, McDonald и соавт. отметили высокую распространенность венозных и артериальных сосудистых заболеваний у госпитализированных больных псориазом [6].

В настоящее время структура коморбидных псориазу состояний включает сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, онкологические заболевания, метаболический синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемию, психиатрическую коморбидность, нейроэндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы [7].

Наряду с хорошо изученными коморбидными состояниями при псориазе (*табл. 1*), все большее внимание уделяется заболеваниям гепатобилиарной системы (ГБС) или гепатокоморбидности, имеющей важное значение в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. В исследованиях было установлено, что в российской популяции пациентов частота случаев заболеваний

печени среди пациентов с псориазом достигает 17,7%, а повышения печеночных трансаминаз (без установленного диагноза) – 27,1–28,2% [8]. В структуре же установленных диагнозов заболеваний печени у пациентов с псориазом преобладают стеатоз и вирусные гепатиты В и С. Реже отмечаются случаи токсических поражений печени, гепатомегалии, лекарственного гепатита и цирроза печени [8].

К доказанным факторам риска развития гепатокоморбидных состояний относят дислипидемию, метаболический синдром, избыточную массу тела и ожирение, при этом установлена связь повышенного индекса массы тела с тяжестью поражения кожи [9, 10]. Кроме этого, развитию заболеваний печени у пациентов с псориазом, несомненно, могут способствовать злоупотребление алкоголем и применение гепатотоксических препаратов, в том числе широко применяемые в терапии псориаза метотрексат, ацитретин, циклоспорин и анти-ФНО- $\alpha$  [11, 12].

Важно отметить, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, минеральном и пигментном обменах, а также выполняет детоксикационную функцию. Предположительно, в патогенезе псориатической болезни ГБС инициирует и усугубляет выраженность эндогенной интоксикации, воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах.

К основным синдромам повреждения ГБС у больных псориазом и псориатическим артритом относятся следующие синдромы: цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности, иммунного воспаления [11, 12]. Цитолиз обусловлен изменением проницаемости мембран гепатоцитов и выделением внутриклеточного содержимого в межклеточный матрикс и кровотока. Цитолиз является одним из основных показателей активности патологического процесса в печени и характеризуется повышением активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы [АСТ] и аланинаминотрансферазы [АЛТ]), билирубина, витамина В<sub>12</sub> и железа. Холестаза обусловлен повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей и характеризуется гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией, повышением активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипидов и желчных кислот в сыворотке крови. Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в сыворотке крови. Иммуновоспалительный синдром характеризуется сенсibilизацией клеток иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, повышением уровня общего белка, глобулинов в крови, IgA, IgG, IgM, изменением иммунорегуляторного индекса, появлением антител к ДНК гепатоцитов. Вышеупомянутые факторы при псориазе могут способствовать формированию хронического гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12].

За последние два десятилетия проблема НАЖБП вышла за пределы патологии печени и приобрела мультидисциплинарный характер. Появляется все больше информации о том, что НАЖБП-заболевания тесно связаны с псориазом,

сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом II типа, хронической болезнью почек (ХБП), внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], остеопороз, гипотиреоз и перегрузка железом) [11, 12].

На сегодняшний день НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени среди больных псориазом – риск развития примерно в два раза выше, чем в общей популяции. При этом, предположительно, развитие НАЖБП у пациентов с псориазом происходит независимо от приема гепатотоксичных препаратов, используемых в терапии псориаза [12, 13]. Также существует корреляция тяжести псориаза с тяжестью НАЖБП [12, 13].

НАЖБП объединяет широкий спектр заболеваний – от простого жирового гепатоза, который часто связан с благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности. В патогенезе НАЖБП ведущая роль может принадлежать инсулинорезистентности. Целевыми точками воздействия инсулина являются печень, жировая ткань и скелетные мышцы. В печени инсулин регулирует метаболизм глюкозы, в то время как в жировой ткани инсулин снижает чувствительную к гормонам липазную активность, что приводит к предотвращению выхода свободных жирных кислот из адипоцитов. В жировой ткани инсулин этерифицирует свободные жирные кислоты и способствует накоплению триглицеридов. При имеющейся инсулинорезистентности свободные жирные кислоты накапливаются на уровне гепатоцитов и их накопление приводит к липотоксичности [13].

Повышение инсулинорезистентности является обычным явлением среди пациентов с псориазом и доказывает, что инсулинорезистентность может способствовать возникновению НАЖБП через различные механизмы. Современные исследования показали, что ФНО- $\alpha$ , вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе [11].

Кроме того, пациенты с псориазом имеют низкий уровень ЛПВП и высокие уровни триглицеридов, холестерина, ЛПНП. Этот дислипидемический профиль может приводить к возникновению псориаза и риску ССЗ. В то же время у пациентов с псориазом и НАЖБП наблюдаются низкие уровни адипонектина по сравнению с пациентами без поражения печени. Этот аспект может быть связан с адипонектинопосредованным подавлением Т-хелперных цитокинов первого типа. Для НАЖБП характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, что медиаторы, высвобождаемые печенью при НАЖБП, оказывают негативное влияние на тяжесть псориаза, способствуя пролиферации кератиноцитов. Ассоциация псориаза и НАЖБП повышает риск обострения как кожного процесса, так и заболеваний печени, поэтому таким пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение для того, чтобы диагностировать НАЖБП на ранней стадии. Важно отметить, что для

пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза, цирроза печени или гепатокарциномы (гепатоцеллюлярного рака) в исходе НАЖБП [14, 15]. Однако до сих пор не вполне ясно, являются ли нарушения функций печени следствием системного псориазического процесса, результатом гепатотоксического воздействия препаратов в процессе терапии псориаза или же патология гепатобилиарной системы является своеобразным «триггерным» фактором развития заболевания.

Безусловно, системность воспалительного процесса при псориазе и наличие у пациентов коморбидных заболеваний вносит определенные коррективы и в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочного прогноза и подходов к лечению. Учитывая все вышеизложенные данные, клиницисту необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза.

Фосфоглив – современный гепатопротективный препарат, содержащий глицирризиновую кислоту и фосфолипиды. Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы и оказывает антиоксидантное действие, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), что обеспечивает противовоспалительное действие, а также угнетает продукцию коллагена звездчатыми клетками, способствуя формированию антифибротического эффекта [16, 17]. Фосфолипиды встраиваются в мембраны гепатоцитов, восстанавливают их структуру и активность, оказывая мембранопротективное действие. Данные фармакологические эффекты Фосфоглива обосновывают целесообразность его применения у пациентов с псориазом в различных клинических ситуациях (профилактика ЛПП, повышение эффективности терапевтических мероприятий, контроль над гепатокomorбидностью). Следует отметить, что в инструкции по применению препарата перечислено показание «псориаз» в составе комплексной терапии и препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что облегчает процедуру его назначения. Выпускается в двух лекарственных формах – для внутривенного и перорального введения и может назначаться в виде ступенчатой терапии.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 69 пациентов (41 мужчина и 28 женщин) с вульгарным псориазом в стадии обострения в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст  $46,1 \pm 7,9$  года). Длительность заболевания в среднем составила  $23,4 \pm 8,5$  года, количество обострений в год –  $2,7 \pm 0,6$ .

Критерии включения в группу 1: диагностированный псориаз, ограниченный процесс (PASI < 10 баллов), наличие неалкогольной жировой болезни печени, повышение уровня аминотрансфераз (активность сывороточных аминотрансфераз не превышает четырех норм), отсутствие алкогольного гепатита. Критерии включения в группу 2: диагностированный псориаз, распространенная форма (PASI > 10 баллов), прием метотрексата или циклоспорина.

В зависимости от степени тяжести пациенты были разделены на две группы: группа 1 – ограниченный псориаз (PASI < 10 баллов) с выделением подгрупп 1А и 1В, группа 2 – распространенный псориаз (PASI > 10 баллов).

Таблица 2  
Гепатокomorбидность у находившихся  
под наблюдением пациентов

Группа	Диагноз	Количество пациентов
Группа 1А (n = 16)	Неалкогольная жировая болезнь печени	16 (100%)
	Гепатит В	1 (6,3%)
	Гепатит С	– (0,0%)
Группа 1В (n = 16)	Неалкогольная жировая болезнь печени	16 (100%)
	Гепатит В	1 (6,3%)
	Гепатит С	– (0,0%)
Группа 2 (n = 37)	Неалкогольная жировая болезнь печени	8 (21,6%)
	Гепатит В	– (0%)
	Гепатит С	1 (2,7%)

Таблица 3  
Результаты терапии в подгруппах 1А и 1В

Параметр	До терапии	После терапии
PASI (баллы)	1А группа: 8,3 ± 0,9 1В группа: 8,6 ± 1,1	1А группа: 1,3 ± 0,5* 1В группа: 2,4 ± 0,4*
ДИКЖ (баллы)	1А группа: 9,6 ± 1,4 1В группа: 9,8 ± 1,7	1А группа: 2,6 ± 0,7* 1В группа: 3,3 ± 1,2*
АЛТ (Ед/л) Норма: 4–32	1А группа: 46,7 ± 9,2 1В группа: 51,3 ± 8,6	1А группа: 21,6 ± 7,9* 1В группа: 47,5 ± 5,8
АСТ (Ед/л) Норма: 4–31	1А группа: 39,1 ± 7,2 1В группа: 38,6 ± 8,1	1А группа: 22,4 ± 6,5* 1В группа: 35,8 ± 5,7
ЩФ (МЕ/л) Норма: 64–306	1А группа: 187,5 ± 49,3 1В группа: 136,2 ± 52,7	1А группа: 155,7 ± 54,9 1В группа: 142,8 ± 61,3
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма: 3,4–21,4	1А группа: 12,7 ± 3,5 1В группа: 13,6 ± 4,7	1А группа: 11,2 ± 2,8 1В группа: 12,9 ± 3,1
СОЭ (мм/ч) Норма: 2–15	1А группа: 6,8 ± 2,1 1В группа: 5,9 ± 2,4	1А группа: 6,3 ± 2,2 1В группа: 5,7 ± 2,3
СРБ (мг/л) Норма: менее 5	1А группа: 3,7 ± 0,8 1В группа: 3,9 ± 0,6	1А группа: 4,1 ± 0,5 1В группа: 3,7 ± 0,4

Примечание: \* – достоверное различие с показателем до терапии, при  $p < 0,01$ .

Пациенты подгруппы 1А ( $n = 16$ ) получали топическую терапию (фиксированная комбинация «кальципотриол + бетаметазон») и Фосфоглив, пациенты подгруппы 1В ( $n = 16$ ) получали только топическую терапию препаратом с фиксированной комбинацией. Фосфоглив назначали по следующей схеме: Фосфоглив, лиофилизат по 5 г в день внутривенно струйно – однократно в сутки – 10 дней, затем Фосфоглив Форте по одной капсуле (65 мг глицирризиновой кислоты + 300 мг фосфолипидов) три раза в день 2 месяца.

Пациенты группы 2 ( $n = 37$ ) были разделены на две подгруппы. Больные подгруппы 2А ( $n = 20$ ) получали системную терапию (метотрексат 15–25 мг в неделю 6 месяцев или ацитретин – 25–50 мг в сутки 2 месяца, затем 25 мг в сутки 4 месяца) и фосфоглив, в качестве топической терапии больные использовали увлажняющие средства с 10%-ной мочевиной два раза в день. Фосфоглив назначали по следующей схеме: Фосфоглив, лиофилизат по 5 г в день внутривенно струйно – однократно в сутки 10 дней, затем Фосфоглив Форте по одной капсуле три раза в день до 6 месяцев (на протяжении всего курса системной терапии метотрексатом или ацитретином). Больные подгруппы 2В ( $n = 17$ ) получали системную терапию метотрексатом 15–25 мг в неделю 6 месяцев или ацитретин 25–50 мг в сутки 2 месяца, затем 25 мг в сутки 4 месяца, в качестве

топической терапии больные использовали увлажняющие средства с 10%-ной мочевиной два раза в день.

Пациентам группы 1 проводили клинические методы исследования (индекс PASI, индекс ДИКЖ), клинический и биохимический анализы крови (СОЭ, СРБ, трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий билирубин) до терапии и через 2 месяца. Все пациенты группы 2 до и в контрольных точках 1, 2 и 6 месяцев проходили обследование: индекс PASI; индекс ДИКЖ; клинический и биохимический анализы крови (СОЭ, СРБ, трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий билирубин).

Базы данных пациентов формировались с помощью электронных таблиц Excel 2010. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.

### Результаты исследования

Эффективность лечения у пациентов с ограниченным псориазом оценивалась с учетом клинических индексов PASI и ДИКЖ. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 1А составило  $8,3 \pm 0,9$  балла, после лечения снижение PASI на 75% наблюдалось у всех пациентов, при этом PASI 100 достигли 87,5% пациентов. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 1В составило  $8,6 \pm 1,1$  балла, после лечения снижение PASI на 75% наблюдалось у 87,5% пациентов, при этом PASI 100 достигли 68,7% пациентов. Среднее снижение индекса PASI в подгруппе 1А было у 84,3%, в подгруппе 1В – у 72,1%. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 1А на 72,9%, в подгруппе 1В – на 66,3%. Таким образом, комплексное лечение показало более высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориаза и повышения качества жизни пациентов (табл. 3).

У всех пациентов группы 1 диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени. Основные симптомы включали неопределенное ощущение дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, не имеющее отчетливой связи с действием каких-либо провоцирующих факторов, повышение трансаминаз, гепатомегалия по данным УЗИ, большинство пациентов с НАЖБП имели и другие проявления метаболического синдрома (избыточная масса тела, симптомы нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии). После терапии у пациентов подгруппы 1А (терапия включала курс Фосфоглива / Фосфоглива Форте) достоверно значимо снизилось количество трансаминаз, в подгруппе 1В динамика отсутствовала (табл. 3).

До терапии значение индекса PASI в подгруппе 2А составило  $18,7 \pm 2,3$  балла, после курса лечения (6 месяцев) снижение PASI на 75% наблюдалось у 90,0% пациентов, при этом PASI 100 достигли 60,0% пациентов. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 2В составило  $17,9 \pm 2,1$  балла, после лечения снижение PASI на 75% наблюдалось у 70,6% пациентов, при этом PASI 100 достигли 47,1% пациентов. Среднее снижение индекса PASI в подгруппе 2А составило 82,9%, в подгруппе 2В – 61,6%. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 2А на 77,0%, в подгруппе 2В – на 60,2%. Таким образом, комплексное лечение показало более высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориаза и повышения качества жизни пациентов (табл. 4).

Таблица 4  
Результаты терапии в подгруппах 2А и 2В

Параметр	До терапии	2 месяца терапии	6 месяцев терапии
PASI (баллы)	2А группа: 18,7 ± 2,3 2В группа: 17,9 ± 2,1	2А группа: 9,2 ± 1,4* 2В группа: 11,1 ± 1,7*	2А группа: 4,2 ± 0,6* 2В группа: 6,9 ± 1,1*
ДИКЖ (баллы)	2А группа: 13,5 ± 2,6 2В группа: 12,8 ± 2,2	2А группа: 7,1 ± 0,9* 2В группа: 8,7 ± 1,0*	2А группа: 3,1 ± 1,7* 2В группа: 5,1 ± 1,4*
АЛТ (Ед/л) Норма: 4–32	2А группа: 26,5 ± 4,7 2В группа: 21,8 ± 6,2	2А группа: 24,8 ± 4,3 2В группа: 49,7 ± 5,1*	2А группа: 23,9 ± 4,6 2В группа: 50,3 ± 7,4*
АСТ (Ед/л) Норма: 4–31	2А группа: 19,1 ± 7,5 2В группа: 18,8 ± 6,6	2А группа: 22,9 ± 6,2 2В группа: 41,5 ± 5,4*	2А группа: 23,6 ± 5,7 2В группа: 42,1 ± 6,0*
ШФ (МЕ/л) Норма: 64–306	2А группа: 132,7 ± 59,2 2В группа: 119,6 ± 49,8	2А группа: 109,2 ± 64,7 2В группа: 112,7 ± 54,5	2А группа: 105,8 ± 44,9 2В группа: 102,5 ± 51,2
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма: 3,4–21,4	2А группа: 12,9 ± 4,3 2В группа: 13,1 ± 4,1	2А группа: 12,5 ± 3,8 2В группа: 18,4 ± 4,1	2А группа: 11,7 ± 2,1 2В группа: 19,5 ± 3,2
СОЭ (мм/час) Норма: 2–15	2А группа: 13,7 ± 2,1 2В группа: 14,3 ± 2,0	2А группа: 8,3 ± 1,5 2В группа: 9,7 ± 1,3	2А группа: 6,3 ± 1,2* 2В группа: 7,7 ± 2,3*
СРБ (мг/л) Норма: менее 5	2А группа: 6,7 ± 0,9 2В группа: 6,9 ± 0,5	2А группа: 4,2 ± 0,3* 2В группа: 3,9 ± 0,6*	2А группа: 3,1 ± 0,4* 2В группа: 3,7 ± 0,5*

Примечание: \* – достоверное различие с показателем до терапии, при  $p < 0,01$ .

В группе 2 все пациенты получали потенциально гепатотоксические препараты (метотрексат или ацитретин). Через 2 и 6 месяцев в подгруппе 2В отмечалось достоверно значимое, но не критичное повышение трансаминаз, в то время как в подгруппе 2А данные показатели не имели отрицательной динамики. Таким образом, включение в терапевтический комплекс Фосфоглива / Фосфоглива Форте позволяет снижать риски развития лекарственного повреждения печени (ЛПП) на фоне применения потенциально гепатотоксических препаратов.

### Обсуждение

Лекарственные поражения печени – это широкий спектр патологических состояний от клинически бессимптомного лабораторного изменения печеночных проб до фульминантной острой печеночной недостаточности в результате применения лекарственных средств, трав или пищевых добавок [18]. К потенциально гепатотоксическим препаратам, которые используются при псориазе, относятся метотрексат, циклоспорин, ацитретин, фотосенсибилизаторы для ПУВА-терапии [19]. К факторам риска развития ЛПП относятся женский пол, пожилой возраст, беременность, неполноценное питание, ожирение, сахарный диабет, заболевания печени и почек, курение, употребление алкоголя [20]. Собственный опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости назначения гепатопротективных препаратов пациентам, которые получают потенциально гепатотоксические препараты, особенно больные с рисками ЛПП. Фосфоглив / Фосфоглив Форте содержит глицирризиновую кислоту и фосфолипиды, данная комбинация способствует восстановлению клеток печени и кожи за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов, повышения выработки адипонектина и мембранопротективного действия [21, 22].

Помимо профилактики ЛПП, комбинация глицирризиновой кислоты и фосфолипидов обладает противовоспалительным эффектом, что вносит вклад в повышение эффективности лечения больных псориазом вне зависимости от степени тяжести. Так, в исследовании

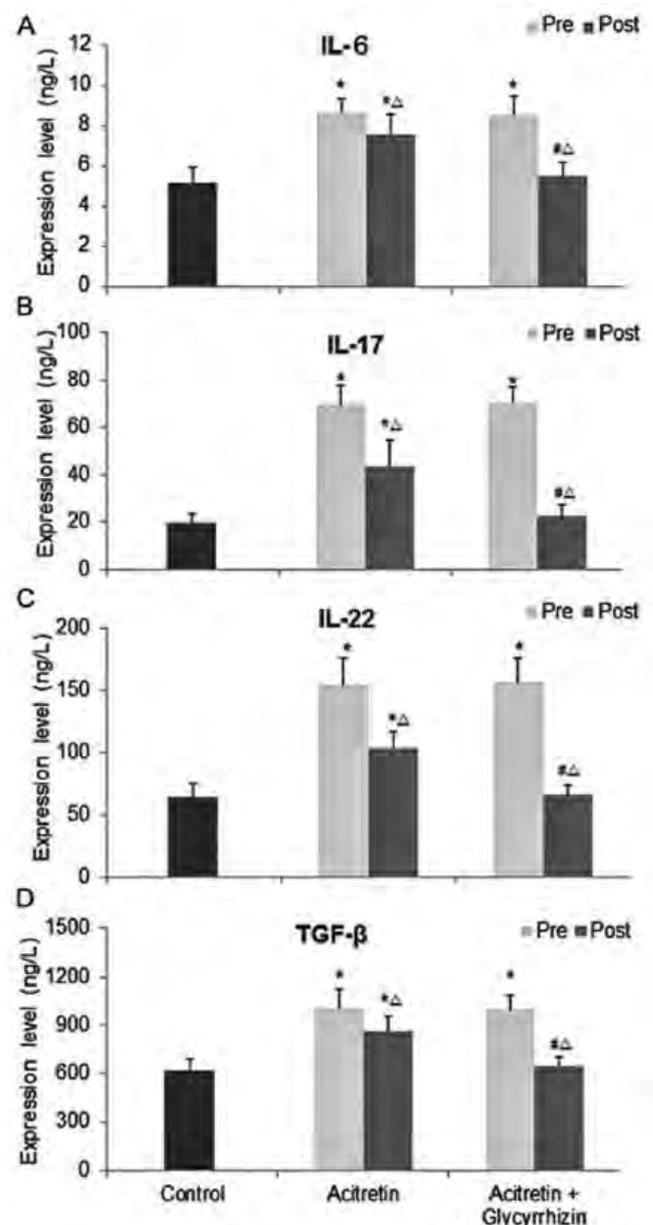


Рисунок. Эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза.

Wen-Zhong Wu и соавт. [23] изучалась эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза (прием ацитретина) и было показано, что в группе комплексной терапии наблюдалось более значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- $\beta$ ) по сравнению с монотерапией ацитретиним (см. рис.), при этом и количество пациентов с отсутствием эффекта было в два раза меньше в группе комбинированной терапии.

Полученные нами данные полностью соотносятся с результатами предшествующих исследований [24] и подтверждают эффективность Фосфоглива / Фосфоглива Форте в комплексном лечении больных псориазом.

## Выводы

1. Профилактика развития ЛПП включает соблюдение режима дозирования лекарственных препаратов, рекомендуется избегать полипрагмазии и учитывать межлекарственные взаимодействия. Необходимо осуществлять мониторинг биохимического анализа при назначении потенциально гепатотоксичного препарата и любого препарата пациенту с факторами риска ЛПП, а также оценивать функциональные печеночные тесты перед назначением гепатотоксичных лекарственных препаратов.
2. Фосфоглив / Фосфоглив Форте достоверно снижает активность печеночных аминотрансфераз, способствует повышению эффективности основной терапии псориаза, обладает благоприятным профилем безопасности и не вступает в межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения псориаза.
3. При назначении потенциально гепатотоксических препаратов на весь период их применения целесообразно назначение гепатопротектора, например Фосфоглива / Фосфоглива Форте, который показывает высокую эффективность в профилактике ЛПП.
4. При ограниченном процессе возможно назначение Фосфоглива / Фосфоглива Форте пациентам с отягощенным анамнезом по гепатокоморбидности, что способствует повышению эффективности терапии за счет вклада действия гепатопротектора в противовоспалительный эффект.

## Сведения об авторах

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе<sup>1</sup>. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Руднева Наталья Сергеевна**, к.м.н., гл. внештатный специалист – дерматовенеролог-косметолог Минздрава Тульской области, гл. врач<sup>2</sup>, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней курса дерматовенерологии<sup>3</sup>. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

**Егоян Грачик Гегамович**, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>. E-mail: gg.egoyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-5234-6703

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

<sup>3</sup>Медицинский институт ФБГУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

**Автор для переписки:** Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Руднева Н.С., Егоян Г.Г. Вопросы применения гепатопротекторов при псориазе: показания и эффективность. Медицинский алфавит. 2022; (8): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-61-66>

## Список литературы / References

1. Круглова Л.С., Львов А.Н. Ранняя диагностика псоритического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). Медицинский Алфавит. Дерматология. 2019. № 26 (401), Т2. С. 44–50.
2. Kruglova L.S., Lvov A.N. Early diagnosis of psoriatic arthritis and the possibility of disease control (literature review). Medical Alphabet. Dermatology. 2019. No. 26 (401), T2. Pp. 44–50.
3. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. («Болевые») точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 5. С. 42–51.
4. Sokolovsky E.V., Kruglova L.S., Ponic E.S. 'Painful' points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015. No. 5. Pp. 42–51.
5. Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псоритическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 495–502.
6. Kruglova L.S., Korotaeva T.V. A program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological agents in real clinical practice. Scientific and Practical Rheumatology. 2020; 58 (5): 495–502.
7. Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie. Dtsch Med Wochenschr. 1897; 20: 309–312.
8. Reed W.B., Becker S.W., Rohde R., et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study. Arch Dermatol. 1961; 83: 541–548.
9. McDonald C.J., Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. Br J Dermatol. 1978; 99 (5): 469–475.
10. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76 (3): 377–390.
11. Potekaev H.H., Kруглова Л.С. Псоритическая болезнь. Москва, МДВ. 2014. 264 с.
12. Potekaev H.H., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow, MDV. 2014. 264 p.
13. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. World J Hepatol. 2015 Mar 27; 7 (3): 315–26.
14. van der Voort E.A., Koehler E.M., Dowlatzhi E.A., Hofman A., Stricker B.H., Janssen H.L., Schouten J.N., Nijsten T. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar; 70 (3): 517–24.
15. Kalb R.E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M., Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. 2009 May; 60 (5): 824–37.
16. Heilmann J., Frings V.G., Geier A., Goebeler M., Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Apr; 19 (4): 517–528.
17. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D., Borzęcki A., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Polkowska-Pruszyńska B., Baranowska M., Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. Arch Dermatol Res. 2017 Nov; 309 (9): 679–693.
18. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. 2009. No. 51. Pp. 758–764.
19. Gisondi P., Del Giglio M., Cozzi A., Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr; 23 (2): 155–9.
20. Yoshida T., Abe K., Ikeda T., Matsushita T., Wake K., Sato T., Sato T., Inoue H. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury. Eur J Pharmacol. 2007 Dec 8; 576 (1–3): 136–42.
21. Jian-yuan Li, Hong-yan Cao, Ping Liu, Gen-hong Cheng. Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents in the Treatment of Human Diseases. Volume 2014. BioMed Research International. Article ID872139.
22. Ghabril M., Chalasani N., Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26 (3): 222–6.
23. Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии. Медицинский совет. 2013. № 10. С. 32–37.
24. Ilchenko L.Yu., Korovich T.I. Drug-induced disease of the liver. The role of hepatoprotectors in its therapy. Medical Advice. 2013. No. 10. P. 32–37.
25. Лиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкратические лекарственные поражения печени. Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2017. № 5. С. 100–107.
26. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury. Medical Advice. Gastroenterology. 2017. No. 5. P. 100–107.
27. Yu J.J., Zhang C.S., Coyle M.E. et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33 (2): 279–287.
28. Wen-Zhong Wu, Fu-Ren Zhang. Glycyrrhizin combined with acitretin improve clinical symptom of psoriasis via reducing Th17 cell differentiation and related serum cytokine concentrations. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (9): 16266–16272.
29. Орлов Е.В., Коннов П.Е., Котельникова Е.В. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом. Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2010. № 4. С. 8–12.
30. Orlov E.V., Konnov P.E., Kotelnikova E.V. Evaluation of the effectiveness of the drug Phosphogliv in the complex therapy of patients with psoriasis. Pharmacotherapy in dermatovenereology. 2010. No. 4. P. 8–12.

Статья поступила / Received 26.03.22

Получена после рецензирования / Revised 01.04.22

Принята в печать / Accepted 06.04.22

## About authors

**Kruglova Larisa S.**, DM Sci, professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for academic affairs<sup>1</sup>. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Rudneva Natalya S.**, PhD Med, chief freelance dermatovenereologist-cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region, chief physician<sup>2</sup>, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, course of dermatovenereology<sup>3</sup>. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

**Egoyan Grachik G.**, resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology<sup>1</sup>. E-mail: gg.egoyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-5234-6703

<sup>1</sup>Central State Medical Academy, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

<sup>3</sup>Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

**Corresponding author:** Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

**For citation:** Kruglova L.S., Rudneva N.S., Egoyan G.G. Issues of use of hepatoprotectors in psoriasis: Indications and effectiveness. Medical alphabet. 2022; (8): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-61-66>.

