

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ДЕРМАТОЛОГИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)

**Л.С. Круглова^{1*}, А.Н. Львов², Е.Р. Аравийская³, А.Л. Бакулев¹, М.М. Кохан⁴, С.С. Кравченя⁵,
Л.Б. Лазебник⁶, Н.Н. Мурашкин⁷, И.Г. Никитин⁸, О.Ю. Олисова⁹, А.В. Самцов¹⁰, Е.В. Соколовский¹¹**

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

³ Институт красоты «ГАЛАКТИКА», Санкт-Петербург

⁴ ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва

⁷ ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва

⁹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

¹⁰ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

¹¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

HEPATOPROTECTORS IN DERMATOLOGY (RESOLUTION OF THE EXPERT BOARD)

**L.S. Kruglova^{1*}, A.N. Lvov², E.R. Araviiskaia³, A.L. Bakulev¹, M.M. Kokhan⁴, S.S. Kravchenya⁵,
L.B. Lazebnik⁶, N.N. Murashkin⁷, I.G. Nikitin⁸, O.Yu. Olisova⁹, A.V. Samtsov¹⁰, E.V. Sokolovskiy¹¹**

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Institute of Beauty "GALAKTIKA", St. Petersburg, Russia

⁴ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

⁵ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

⁶ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁷ Scientific Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁸ Pirogov Russian National Research, Moscow, Russia

⁹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁰ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

¹¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia

*E-mail: kruglovals@mail.ru

Аннотация

В 2023 г. прошел совет экспертов по гепатокоморбидности и гепатотоксичности препаратов в дерматологии, в котором приняли участие ведущие специалисты по дерматовенерологии и гастроэнтерологии. Эксперты рассмотрели вопросы связи дерматозов и заболеваний гепатобилиарной системы, была представлена структура коморбидных псориазу состояний, особое внимание уделено заболеваниям гепатобилиарной системы или гепатокоморбидности, играющей важную роль в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. Описаны потенциально гепатотоксичные препараты, применяемые в дерматологии, перечислены основные показания для назначения гепатопротекторов. Представлена резолюция совета экспертов о месте гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи на примере часто используемого в России современного гепатопротективного препарата Фосфоглив®. Фосфоглив® содержит фосфолипиды и глицирризиновую кислоту, имеет широкие перспективы для применения у пациентов с гепатокоморбидностью (например, при псориазе) или получающих потенциально гепатотоксические препараты. Препарат оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Также Фосфоглив® потенцирует действие эндогенных глюкокортикостероидов, благодаря чему оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при неинфекционных поражениях печени. Оценивая Фосфоглив®, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности его применения в дерматологии.

Ключевые слова: дерматозы, псориаз, гепатопротекторы, гепатокоморбидность, Фосфоглив®.

Abstract

In 2023, a council of experts on hepatocomorbidity and hepatotoxicity of preparations used in dermatology was held. It was attended by leading specialists in dermatovenereology and gastroenterology. The experts discussed the relationship between dermatoses and diseases of the hepatobiliary system. They also presented the structure of conditions comorbid to psoriasis. A special attention was paid to diseases of the hepatobiliary system or hepatocomorbidity which play an important role in dermatosis recurrence, and they also discussed the choice of systemic therapy. Potentially hepatotoxic drugs used in dermatology are described, main indications for hepatoprotector prescription are listed. The Resolution of the Expert Board on the place of hepatoprotectors in the complex therapy of chronic skin diseases was presented where modern hepatoprotective preparation Phosphogliv®, which is often used in Russia, was taken as an example. Phosphogliv® includes phospholipids and glycyrrhizic acid and has a broad range of applications in patients with hepatocomorbidity (e.g., psoriasis) or in patients who take potentially hepatotoxic preparations. The discussed drug has a hepatoprotective effect due to its antioxidant and membrane-stabilizing activity. Besides, by potentiating the effect of endogenous glucocorticosteroids, it has an anti-inflammatory and anti-allergic action in non-infectious liver lesions. The experts have underlined Phosphogliv® scientific background, its high effectiveness and safety for application in dermatology.

Keywords: dermatoses, psoriasis, hepatoprotectors, hepatocomorbidity, Phosphogliv®.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Кравченко С.С., Лазебник Л.Б., Мурашкин Н.Н., Никитин И.Г., Олисова О.Ю., Самцов А.В., Соколовский Е.В. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии (резольция совета экспертов). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 6–14.

21 декабря 2023 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов на тему: «Гепатокоморбидность и гепатотоксичность препаратов в дерматологии: портреты пациентов, практические вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии».

Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области применения гепатопротекторов в алгоритмах ведения пациентов с дерматозами и гепатокоморбидностью. В рамках совета также обсуждалась целесообразность назначения гепатопротекторов пациентам, получающим потенциально гепатотоксические препараты. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма применения и место гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи.

Целью совета являлось обсуждение следующих вопросов:

1. Ассоциации заболеваний кожи и гастроэнтерологической патологии.
2. Вопросы этиопатогенеза гастроэнтерологической коморбидности в дерматологии.
3. Гепатокоморбидность при дерматозах и гепатотоксичность препаратов, применяемых в дерматологической практике.
4. Основные потенциальные показания для назначения гепатопротекторов в дерматологии.
5. Возможности и целесообразность применения гепатопротекторов у пациентов, получающих системную терапию препаратами «зоны риска» по гепатотоксичности.
6. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии согласно текущим рекомендациям.

В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, гастроэнтерологии. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы применения гепатопротекторных препаратов у различных групп пациентов, которые имеют гепатокоморбидность, а также место гепатопротекторов в составе комплексной терапии хронических заболеваний кожи; выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов в клинической практике. Были даны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей

о рациональности применения гепатопротекторов в дерматологической практике, о юридических (правовых) обоснованиях применения гепатопротекторов в комплексной терапии дерматозов.

Связь дерматозов и заболеваний гепатобилиарной системы

Ассоциация гепатобилиарной и дерматологической патологии – это сложная и многогранная тема, так как многие заболевания гепатобилиарной системы имеют кожные проявления, тем не менее показана связь такого дерматоза, как псориаз, и заболеваний печени. Актуальными вопросами являются лекарственные повреждения печени на фоне широко применяемых потенциально гепатотоксических препаратов в дерматологии. Для диагностики и лечения пациентов с ассоциированными гепатобилиарными и дерматологическими патологиями требуется мультидисциплинарный подход. Этиология и патогенез гепатокоморбидности в дерматологии изучены недостаточно, что обуславливает более углубленное изучение как причин возникновения, так и механизмов развития, в т.ч. в аспекте влияния на течение дерматозов и их лечение (табл. 1).

Псориаз и гепатокоморбидность

Псориаз – распространенное хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакторной 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 ассоциацией с коморбидной патологией. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 г. подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии. При этом на современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается с позиции системности воспалительного процесса и пересечения с коморбидной патологией.

Коморбидность (лат. со – вместе, morbus – болезнь) – наличие дополнительных хронических заболеваний (транс-

Влияние различных факторов и возможная связь дерматологической патологии и патологии гепатобилиарной системы

Фактор	Возможная связь
Генетическая предрасположенность	Некоторые гастроэнтерологические и дерматологические заболевания имеют общие генетические маркеры, что указывает на возможную генетическую предрасположенность к коморбидности. Например, мутации в определенных генах могут увеличивать риск развития как воспалительных заболеваний кишечника, так и псориаза
Иммунные механизмы	Иммунные нарушения играют ключевую роль в развитии многих гастроэнтерологических и дерматологических заболеваний, могут вызывать воспаление как в кишечнике, так и в коже, приводя к таким заболеваниям, как болезнь Крона и псориаз
Метаболические нарушения	Метаболические нарушения, такие как гемохроматоз, могут проявляться как в изменениях функции печени, так и в кожных изменениях, включая гиперпигментацию. Метаболический синдром часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что имеет патогенетическую связь с псориазом
Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты лекарств	Некоторые лекарства, используемые для лечения гастроэнтерологических заболеваний, могут вызывать кожные побочные эффекты или усугублять существующие дерматологические проблемы. Например, препараты, применяемые при лечении гепатита С, могут вызывать сыпь и другие кожные реакции. В то же время препараты, назначаемые для терапии кожных заболеваний, могут обладать гепатотоксичностью
Эндокринные факторы	Стресс может вызывать высвобождение кортизола, который влияет на иммунную систему и может усугублять симптомы как гастроэнтерологических, так и дерматологических заболеваний
Питание и образ жизни	Диета и образ жизни могут играть роль в этиопатогенезе гепатокорбидности. Например, употребление в пищу повышенного количества животного жира приводит к нарушению липидного обмена и потенцирует течение акне, розацеа, себорейного дерматита и других дерматозов
Влияние микробиома	Микробиом кишечника оказывает значительное влияние на иммунную систему и может влиять на развитие дерматологических заболеваний. Дисбиоз кишечника может способствовать развитию воспалительных процессов в коже

нозологическая 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, сложности диагностического поиска.

Первое упоминание о коморбидности в научной литературе при псориазе было еще в 1897 г., когда Н. Strauss отметил связь между псориазом и сахарным диабетом. В 1961 г. W.B. Reed и соавт. описали высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. коронарный тромбоз и инфаркт миокарда, при патологоанатомическом исследовании пациентов с псориазом и псориагическим артритом. В дальнейшем, в 1978 г., C.J. McDonald и соавт. отметили высокую распространенность венозных и артериальных сосудистых заболеваний у госпитализированных больных псориазом.

Коморбидность при псориазе может быть трансназологической, то есть совпадающей по времени, но не связанной патогенетически (например, депрессия), или транссиндромальной, когда имеется патогенетическая взаимосвязь. Связующими звеньями могут быть как сигнальные пути воспаления, так и эндотелиальная дисфункция. Наиболее часто при псориазе диагностируются транссиндромальные коморбидности: метаболические нарушения; сердечно-сосудистые заболевания; воспалительные заболевания кишечника. Следует отметить, что бремя стигматизации соматических и психологических проблем, ассоциированных с псориазом, нарастает со временем. 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, нейро-эндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы (табл. 2).

Наряду с уже хорошо изученными коморбидными состояниями при псориазе (см. табл. 1), все большее внимание уделяется заболеваниям гепатобилиарной системы (ГБС) или гепатокорбидности, имеющей важное значение в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. 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%. 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.

К доказанным факторам риска развития гепатокорбидных состояний относят дислипидемию, метаболический синдром, избыточную массу тела и ожирение, при этом установлена связь повышенного индекса массы тела с тяжестью поражения кожи. Кроме этого, развитию заболеваний печени у пациентов с псориазом, несомненно, могут способствовать злоупотребление алкоголем и применение гепатотоксических препаратов, в т.ч. широко применяемые в терапии псориаза метотрексат, ацитретин, циклоспорин и препараты, подавляющие активность фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Важно отметить, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, минеральном и пигментном обменах, а также выполняет детоксикационную функцию. Предположительно, в патогенезе псориагической болезни ГБС инициирует и усугубляет выраженность эндогенной интоксикации,

Таблица 2

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. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; НЯК – неспецифический язвенный колит; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. Mrowietz U. и соавт. Стендовый доклад на 68-м ежегодном собрании Американской академии дерматологии (2010), P3300.

воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах.

К основным синдромам повреждения ГПС у больных псориазом и псориатическим артритом относятся следующие: цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности, иммунного воспаления. 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 В₁₂ и железа. Холестаз 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 сенсибилизацией 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).

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 второго типа, хронической болезнью почек, внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна, различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, остеопороз, гипотиреоз и перегрузка железом).

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 развитие НАЖБП у пациентов с псориазом, предположительно, происходит независимо от приема гепатотоксичных препаратов, используемых в терапии псориаза. Также существует корреляция тяжести псориаза с тяжестью НАЖБП.

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.

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-α, вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе.

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

Потенциально гепатотоксические препараты, используемые в терапии пациентов с дерматозами

Препарат	Показания в дерматологии
Метотрексат	Псориаз, дискератозы, алопеция, атопический дерматит, лимфома, аутоиммунные заболевания
Ацитретин	Псориаз, дискератозы
Изотретиноин	Акне, розацеа
Циклоспорин	Атопический дерматит, псориаз, алопеция, аутоиммунные заболевания
Тетрациклины	Пиодермия, акне, розацеа
Антимикотики (флуконазол, итраконазол, тербинафин, гризеофульвин)	Микозы, онихомикозы, отрубевидный лишай, себорейный дерматит
Аммифурин	Псориаз, дискератозы, витилиго, очаговая склеродермия
Блокаторы ФНО-α	Псориаз, псориатический артрит, гнойный гидраденит

с адипонектин-опосредованным 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. Однако до сих пор не вполне ясно, являются ли нарушения функций печени следствием системного псориатического 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 в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочный прогноз и подходы к лечению. С учетом вышеизложенных данных клиницисту необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза.

Применение потенциально гепатотоксических препаратов в дерматологии

Потенциально гепатотоксические препараты в дерматологии – это лекарства, которые могут вызывать повреждение печени при их использовании.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – 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.

К потенциально гепатотоксическим препаратам, которые используются в дерматологии, относятся метотрексат, циклоспорин, ацитретин, изотретиноин, антимикотические препараты, антибиотики, фотосенсибилизаторы для ПУВА-терапии, блокаторы ФНО-α и многие другие (табл. 3).

К факторам риска развития ЛПП относятся: женский пол, пожилой возраст, беременность, неполноценное питание, ожирение, сахарный диабет, заболевания печени и почек, курение, употребление алкоголя. Собственный опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости назначения гепатопротективных препаратов пациентам, которые получают потенциально гепатотоксические препараты, особенно больным с рисками ЛПП.

Практическим врачам, чтобы заподозрить поражение печени, следует обращать внимание на такие симптомы, как:

- тяжесть, дискомфорт в области правого подреберья, снижение аппетита, тошнота, слабость, кожный зуд, желтуха;
- повышение активности АЛТ и/или АСТ;
- повышение уровня ЩФ, ГГТ, билирубина;
- умеренное увеличение размеров, диффузная гиперэхогенность и неоднородность эхоструктуры печени при ультразвуковом исследовании.

Критериями для отмены причинного лекарственного препарата являются: желтуха или повышение активности АЛТ > 8 выше границы нормы (ВГН), или повышение активности АЛТ > 5 ВГН более двух недель, или повышение уровня общего билирубина > 3 ВГН, или повышение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО) > 1.5 ВГН, или повышение активности АЛТ > 3 ВГН + повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН/ПВ и МНО > 1.5 ВГН (Kazuto T., Yukihiro S., 2008).

Тактика ведения пациентов в отношении гепатоккоморбидности подразумевает профилактику поражений печени при назначении системной терапии (гепатотоксичной) или ПУВА-терапии, диагностику заболеваний печени до начала терапии, а при их выявлении – совместное ведение с гастроэнтерологом. Также целесообразно рассмотреть возможность назначения гепатопротектора с дополнительным противовоспалительным эффектом на весь период лечения.

Наиболее изученной комбинацией такого двойного действия на рынке является Фосфоглив®. Он содержит глицирризиновую кислоту и фосфолипиды, благодаря активности которых препарат не только способствует восстановлению клеток печени и приведению к балансу внеклеточного матрикса, но также обеспечивает и восстановление клеток кожи, снижая число рецидивов, способствуя уменьшению высыпаний, шелушения и инфильтрации. Подобный эффект Фосфоглив® оказывает вследствие снижения синтеза провоспалительных цитокинов, повышения выработки адипонектина и мем-

бранопротективного действия. 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 Wen-Zhong Wu и соавт. изучали эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза (прием ацитретина), причем в группе комплексной терапии наблюдалось более значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-22, трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β)) по сравнению с монотерапией ацитретином, при этом и количество пациентов с отсутствием эффекта было в два раза меньше в группе комбинированной терапии.

Фосфоглив® – современный гепатопротектор

Фосфоглив® – современный гепатопротективный препарат, который часто используется в России и за рубежом для профилактики и лечения различных заболеваний печени, включая гепатотоксичность, вызванную лекарственными препаратами. Он содержит два активных компонента: фосфолипиды и глицирризиновую кислоту. Фосфолипиды являются основными компонентами клеточных мембран, и их использование в препарате Фосфоглив® направлено на восстановление поврежденных клеток печени и защиту их от дальнейшего повреждения. Глицирризиновая кислота, получаемая из корня солодки, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, что также способствует защите печени. Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы и оказывает антиоксидантное действие, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), что обеспечивает противовоспалительное действие, а также угнетает продукцию коллагена звездчатыми клетками, способствуя формированию антифибротического эффекта. Фосфолипиды встраиваются в мембраны гепатоцитов, восстанавливают их структуру и активность, оказывая мембранопротективное действие. Данные фармакологические эффекты препарата Фосфоглив® обосновывают целесообразность его применения у пациентов с псориазом в различных клинических ситуациях (профилактика ЛПП, повышение эффективности терапевтических мероприятий, контроль над гепатокоморбидностью). 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.

Фосфоглив® может быть рекомендован врачом как часть комплексной терапии для уменьшения риска гепатотоксических эффектов от лекарственных препаратов, особенно если есть предрасположенность к заболеваниям печени или уже имеются нарушения в гепатобилиарной системе. Кроме того, включение препарата Фосфоглив® в комплексную терапию псориаза является целесообразным, так как его применение продемонстрировало положительный эффект в отношении кожных проявлений заболевания (увеличение межрецидивного периода, интенсивный регресс высыпаний: уменьшение шелушения) при благоприятном профиле безопасности.

Обсуждение

В ходе обсуждения участники экспертного совета выявили накопившиеся проблемы в области организации медицинской помощи пациентам с гепатокоморбидностью, а также пациентам, получающим потенциально гепатотоксические лекарственные препараты:

- несмотря на распространенность данных заболеваний и длительную историю изучения, этот вопрос по-прежнему остается недостаточно исследован, следствием чего является отсутствие четких рекомендаций по целесообразности применения гепатопротекторов и длительности их курса, что также требует выработки единых подходов к тактике ведения таких пациентов;
- существует острая необходимость разработки рекомендаций по расширению показаний для назначения гепатопротекторов в дерматологической практике с определением профиля пациентов, нуждающихся в таком подходе;
- целесообразно создание алгоритма дифференцированного подхода к назначению гепатопротекторов у пациентов с гепатокоморбидностью с учетом критериев эффективности проводимой терапии;
- требуется разработка регламентирующих документов для определения гепатопротективных препаратов, профилактическое назначение которых будет основой формирования новой стратегии ведения дерматологических пациентов с коморбидной патологией.

В этом плане препарат Фосфоглив®, содержащий фосфолипиды и глицирризиновую кислоту, имеет широкие перспективы для применения у пациентов с гепатокоморбидностью или получающих потенциально гепатотоксические препараты. Фосфатидилхолин (действующее вещество фосфолипидов) является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран, способен восстанавливать их структуру и функции при повреждении, оказывая цитопротекторное действие. Нормализует белковый и липидный обмен, предотвращает потерю гепатоцитами ферментов и других активных веществ, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени. Глицират (глицирризиновая кислота и соли) обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вирусов в печени и других органах вследствие стимуляции продукции интерферонов, усиления фагоцитоза, увеличения активности естественных клеток-киллеров; оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Потенцирует действие эндогенных глюкокортикостероидов благодаря противовоспалительному и противоаллергическому действию при неинфекционных поражениях печени.

Оценивая гепатопротективный препарат Фосфоглив®, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности применения данного препарата в качестве профилактики гепатотоксичности при назначении потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, а также у пациентов с гепатокоморбидностью (например, при псориазе). Было отмечено, что имеющиеся исследования применения препарата Фосфоглив® у пациентов с псориазом проведены по высоким стандартам и подтверждают эффективность и безопасность препарата. В то же время необходимо продолжить клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Фос-

фоглив® у пациентов, получающих терапию потенциально гепатотоксическими средствами, что может открыть новые перспективы в повышении эффективности лечения и поддержании качества жизни пациентов.

Выводы

В ходе заседания экспертного совета были сделаны следующие выводы:

1. Профилактика развития ЛПП включает соблюдение режима дозирования лекарственных препаратов, рекомендуется избегать полипрагмазии и учитывать межлекарственные взаимодействия. Необходимо осуществлять мониторинг биохимического анализа сыворотки крови 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. При назначении потенциально гепатотоксических препаратов на весь период их применения целесообразно назначение гепатопротектора, например препарата Фосфоглив®, который показывает высокую эффективность в профилактике ЛПП.

3. Возможно назначение препарата Фосфоглив® пациентам с отягощенным анамнезом по гепатокоморбидности, что будет способствовать повышению безопасности проводимой терапии.

4. Препарат Фосфоглив® достоверно снижает активность печеночных аминотрансфераз, способствует повышению эффективности основной терапии псориаза и других дерматозов за счет вклада действия гепатопротектора в общий противовоспалительный эффект, обладает благоприятным профилем безопасности и не вступает в межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения псориаза.

Конфликт интересов

Материалы по продуктам были предоставлены компанией «ОТИСИФАРМ».

Все решения по финальному тексту принимали авторы резолюции совета экспертов.

Совет экспертов

Аравийская Е.Р., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель последипломного цикла обучения по косметологии для врачей, консультант Санкт-Петербургского института красоты «ГАЛАКТИКА», член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), член Европейских комитетов по лечению акне, розацеа и активной косметике, почетный член Общества Франции и Сербии, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688

Бакулев А.Л., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва; ORCID: 0000-0002-1450-4942; eLibrary SPIN: 6708-7386

Кохан М.М., д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург; ORCID: 0000-0001-6353-6644; eLibrary SPIN: 3470-9306

Кравченко С.С., к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, заведующий отделением клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратов-

ский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ORCID: 0000-0002-0400-7846, eLibrary SPIN: 3289-0591

Круглова Л.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва; ORCID: 0000-0002-5044-5265, eLibrary SPIN: 1107-4372

Лазебник Л.Б., д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины МГМСУ, президент Общероссийской общественной организации «Научное общество гастроэнтерологов России», член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского городского научного общества терапевтов, вице-президент Всероссийского научного общества геронтологов при РАН, член правления Российской ассоциации по остеопорозу, Российской ассоциации по менопаузе, член Общественного совета города Москвы, Американской гастроэнтерологической ассоциации и Всемирной гастроэнтерологической организации; ORCID: 0000-0001-8736-5851.

Львов А.Н., д.м.н., руководитель отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; главный научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ORCID: 0000-0002-3875-4030, eLibrary SPIN: 1053-3290

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей, руководитель НИИ детской дерматологии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва; ORCID: 0000-0003-2252-8570, eLibrary SPIN: 5906-9724

Никитин И.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова; ORCID: 0000-0003-1699-0881, eLibrary SPIN: 3595-1990

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, директор клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, Москва; ORCID: 0000-0003-2482-1754; eLibrary SPIN: 2500-7989

Самцов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062

Соколовский Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0001-7610-6061, eLibrary SPIN: 6807-7137

Литература

1. Денисова Е.В. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 21. – С. 18–22. [Denisova E.V. et al. Pathologies of the hepatobiliary system in patients with psoriasis // Effective

- pharmacotherapy. – 2018. – No. 21. – P. 18–22. In Russian].
2. Ивашкин В.Т. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результат исследования DIREG 2 // РЖГГК. Гепатология. – 2015. – № 6. – P. 31–41. [Ivashkin V.T. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2015. – V. 5. – No 6. – P. 31–41. In Russian].
3. Ильченко Л.Ю. и др. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 32–37. [Ilchenko L.Yu. et al. Drug-induced liver disease. The role of hepatoprotectors in its therapy // Medical Council. – 2013. – No 10. – P. 32–37. In Russian].
4. Круглова Л.С. и др. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 5. – С. 495–502. [Kruglova L.S. et al. Program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological drugs in real clinical practice // Scientific and Practical Rheumatology. – 2020. – V. 58. – No 5. – P. 495–502. In Russian].
5. Круглова Л.С. и др. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Дерматология. – 2019. – № 26 (401). – Т. 2. – С. 44–50. [Kruglova L.S. et al. Early diagnosis of psoriatic arthritis and disease control options (literature review) // Medical Alphabet. Dermatology. – 2019. – No 26 (401). – V. 2. – P. 44–50. In Russian].
6. Орлов Е.В. и др. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив® в комплексной терапии больных псориазом // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2010. – № 4. – С. 8–12. [Orlov E.V. et al. 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. In Russian].
7. Пиманов С.И. и др. Идиосинкразические лекарственные поражения печени // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2017. – № 5. – С. 100–107. [Pimanov S.I. et al. Idiosyncratic drug-induced liver damage // Medical Council. Gastroenterology. – 2017. – No 5. – P. 100–107. In Russian].
8. Потекаев Н.Н. и др. Псориатическая болезнь. – Москва: МДВ, 2014. – 264 с. [Potekaev N.N. et al. Psoriatic disease. – Moscow: MDV, 2014. – 264 p. In Russian].
9. Соколовский Е.В. и др. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 5. – С. 42–51. [Sokolovsky E.V. et al. “Pain” points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2015. – No 5. – P. 42–51. In Russian].
10. Ganzetti G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near // World J. Hepatol. – 2015. – V. 7. – No 3. – P. 315–326.
11. Ghabril M. et al. Drug-induced liver injury: a clinical update // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – V. 26. – No 3. – P. 222–226.
12. Gisondi P. et al. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract // Dermatol. Ther. – 2010. – V. 23. – No 2. – P. 155–159.
13. Gisondi P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. – 2009. – No 51. – P. 758–764.
14. Heitmann J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2021. – V. 19. – No 4. – P. 517–528.
15. Jian-yuan Li. et al. Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents in the Treatment of Human Diseases // Biomed. Res. Int. – 2014. – P. 573452.
16. Kalb R.E. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – V. 60. – No 5. – P. 824–837.
17. Kazuto T. et al. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World J. Gastroenterol. – 2008. – V. 14. – P. 6774–6785.
18. McDonald C.J. et al. Psoriasis and occlusive vascular disease // Br. J. Dermatol. – 1978. – 99. – No 5. – P. 469–475.
19. Pietrzak D. et al. Digestive system in psoriasis: an update // Arch. Dermatol. Res. – 2017. – V. 309. – No 9. – P. 679–693.
20. Reed W.B. et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study // Arch. Dermatol. – 1961. – V. 83. – P. 541–548.
21. Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1897. – V. 20. – P. 309–312.
22. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology // J. Am. Acad. Dermatol. – 2017. – V. 76. – No 3. – P. 377–390.
23. Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis // J. Hepatol. – 2016. – V. 65. – No 3. – P. 589–600.
24. Van der Voort E.A. et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – V. 70. – No 3. – P. 517–524.
25. Wen-Zhong Wu. et al. 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. – V. 8. – No 9. – P. 16266–16272.
26. Yoshida T. et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – V. 576. – No 1–3. – P. 136–142.
27. Yu J.J. 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. – V. 33. – No 2. – P. 279–287.