

## РОЛЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Савохина М.В.<sup>1</sup>, Книженко И.Б.<sup>2</sup>, Хижняк В.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>КЗОЗ «Харьковская городская студенческая больница», г. Харьков, Украина

<sup>3</sup>КЗОЗ «Харьковская городская детская поликлиника №23», г. Харьков, Украина

Несмотря на разнообразие нозологических форм хронических поражений печени (вирусный гепатит, алкогольный, токсический, «жировая болезнь печени» и др.), структурные и функциональные нарушения в печени очень схожи при различной патологии, и их прогрессирование обычно заканчивается печеночной недостаточностью и циррозом печени, а у некоторых больных – даже гепатомой. Гепатиты представляют сложность не только в диагностическом плане, но и при лечении, что обусловлено ведущей ролью печени в метаболизме всего организма, и ее поражение негативно отражается на функции других органов и систем [4, 6].

Несмотря на различную этиологию, хронические гепатиты характеризуются схожими морфологическими изменениями в виде диффузного воспалительно-дистрофического поражения печени с гистиолимфоплазматической инфильтрацией портальных полей, гиперплазией купферовских клеток, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры. Гистологические изменения, как правило, зависят от тяжести поражения печени. Они также неспецифичны для различных этиологических факторов (алкогольного, вирусного, токсического и др.). Прогрессирование хронического гепатита ведет к усилению фиброза и перестройке архитектоники печени с развитием узлов. Это формирует цирроз печени с портальной гипертензией, нарастающей печеночной недостаточностью и другими нарушениями [7].

Одними из универсальных механизмов клеточного повреждения являются свободнорадикальные процессы. Под влиянием различных этиологических факторов, вызывающих хроническую патологию печени, происходит усиление процессов перекисного окисления липидов.

На практике, как показывают исследования, у молодых мужчин клинические симптомы хронических заболеваний печени в большинстве случаев немногочисленны, а у половины пациентов – отсутствуют. На наличие патологии печени часто указывают лишь повышенные показатели аланин-аминотрансферазы, но и нормальные показатели ее еще не гарантируют отсутствия изменений в печени.

Среди многочисленных причин и механизмов, ведущих к повреждению и заболеваниям печени, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия признаются наиболее частыми причинами развития, в частности, стеатоза и стеатогепатита и являются прогностическими факторами более выраженного гистологического поражения печени [9]. Но в то же время сопутствующие заболевания печени у таких пациентов имеют потенциально серьезное влияние на терапию ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии и артериальной ги-

пертензии. Наиболее частые причины неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита могут быть представлены в двух группах. 1. Метаболические факторы: ожирение (особенно висцерального типа); сахарный диабет 2-го типа; гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия); метаболический синдром. 2. Лекарственные препараты: метотрексат; амиодарон; тамоксифен; аналоги нуклеотидов и др.

Таким образом, печень при метаболическом синдроме выступает в роли органа-мишени с развитием неалкогольной жировой болезни печени и сама обуславливает высокий атерогенный потенциал метаболического синдрома, активно участвуя в патогенезе атерогенной дислипидемии. Тесная связь между гиперлипидемией и жировой инфильтрацией печени определяет возрастающее значение медикаментозного лечения дислипидемий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Если говорить в целом о патологии печени, необходимо понимать, что любое заболевание этого органа и ухудшение его функциональной эффективности неминуемо сказывается негативно на функциях других органов и систем. И наоборот, многие заболевания других органов и систем так или иначе отражаются на функциональном состоянии печени. В большой степени эти взаимосвязи с «двухсторонним движением» наблюдаются при заболеваниях кожи, особенно хронического характера. Ярким примером может служить обыкновенный псориаз, встречающийся в среднем по миру у 3–4% людей всех возрастов. Сегодня псориаз все чаще и чаще называют псориатической болезнью [2], подчеркивая этим частое и закономерное сочетание псориатических высыпаний на коже с заболеваниями других органов и систем (псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), которые принято называть коморбидностями при псориазе [11]. Согласно большим статистическим исследованиям больные псориазом умирают на 3–4 года раньше людей без псориаза. Пик смертности больных псориазом в Великобритании приходится на 77–78 лет, тогда как британцы без псориаза обыкновенно умирают на 81–82 году жизни [5]. И во всех случаях основной причиной смерти, как и ожидалось, являются сердечно-сосудистые заболевания.

По мнению ряда исследователей (Wenk и соавт., 2011) при псориазе имеется весьма высокий риск развития патологии печени. Известно, что у больных псориазом закономерно наблюдается высокий уровень ИЛ-1, что приводит к развитию инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, лежит в основе системного воспаления с активацией провоспалительных адипокинов и развитием признаков метаболического синдрома, компонентом которого становится неалкогольный жировой гепатоз.

Сегодня существуют убедительные доказательства того, что среди многочисленных коморбидностей псориаза метаболический синдром является ведущим как по частоте, так и по риску развития кардиоваскулярных последствий, вплоть до инфаркта миокарда [15]. В силу этого обстоятельства обследование больного псориазом, направленное на выявление метаболического синдрома, сегодня представляется задачей именно дерматолога как ведущего специалиста любого псориатического больного [8].

Помимо значимого риска развития повреждений и заболеваний печени по причине метаболического синдрома и других коморбидных состояний при псориазе, существует опасность гепатотоксичных воздействий в результате применения специфических дерматологических химиопрепаратов для лечения псориазического больного по показаниям и в соответствии с существующими официальными рекомендациями и стандартами [14].

Давно известный факт, что опасность развития медикаментозного повреждения печени представляют фотосенсибилизаторы, применяющиеся при ПУВА-терапии у больных псориазом, которая, кстати, считается одним из самых эффективных терапевтических мероприятий при тяжелых распространенных формах псориаза. В связи с этим риском сопутствующие острые и хронические заболевания печени у больных псориазом являются противопоказанием для проведения ПУВА-терапии. Как следствие, перед началом такого лечения необходимо, как минимум, провести биохимическое исследование крови (трансаминазы, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин) и при незначительных отклонениях в этих показателях фотохимиотерапию проводить можно, но с одновременным назначением максимально эффективного гепатопротектора.

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям первой линией системной терапии тяжелых форм псориаза, особенно в сочетании с псориазическим артритом, является метотрексат, обладающий, как известно, прогнозируемой гепатотоксичностью. Повреждающее действие метотрексата на ткань печени давно доказано, в том числе с помощью описанных гистологических изменений при его применении [13]. Эти морфологические изменения включают сужение просвета печеночных протоков, уменьшение количества и разрушение микровилл, разрушение билиарных эпителиальных митохондрий, наличие фокусов внутриклеточного отека, изменения аппарата Гольджи с клеточной атрофией, расслоение базальной мембраны и др. Весь этот набор патоморфологических изменений неминуемо сказывается на функциональном состоянии печени, что естественно требует назначения гепатопротекторов при проведении терапии метотрексатом у больных псориазом.

Вообще гепатотоксическим действием среди наиболее часто применяемых системных дерматологических препаратов при других дерматозах, кроме метотрексата и фотосенсибилизаторов, обладают азатиоприн, часто применяемый при пузырчатке и лимфомах; синтетические ретиноиды, назначаемые при тяжелых угрях, дискератозах, псориазе; гризеофульвин, по-прежнему незаменимый при трихомикозах; циклоспорин А, показанный при упорных формах псориаза и атопического дерматита. И этим списком не ограничивается круг системных дерматологических химиопрепаратов с гепатотоксическим эффектом, в том числе и при их комбинированном применении по механизму лекарственного взаимодействия, далеко не всегда достаточно хорошо известного.

Таким образом, как оказывается, едва ли не в большей части случаев назначения высокоэффективных на уровне доказательных исследований химиотерапевтических системных средств при тяжелых хронических, иногда жизнеугрожающих дерматозах, существует риск развития гепатотоксичности и повреждений печени, что является веским основанием для настоятельных рекомен-

даций одновременного применения препаратов с гепатопротективным эффектом.

Гепатопротекторы – это фармакологическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов [3].

К гепатопротекторным препаратам относят группу лекарственных средств с различными механизмами действия, направленными на нормализацию функциональной активности печени, потенцирование репаративно-регенеративных процессов, восстановление гомеостаза и повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов [1].

К таким лекарственным средствам относятся биофлавоноидные препараты природного происхождения. Более 200 лет с этой целью применяют различные препараты, изготовленные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*). В последние годы из нее выделено много компонентов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикрестин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью.

Особое внимание стоит обратить на оригинальный гепатопротектор Легалон®. Он содержит в своем составе наибольшее количество силибинина (77%), поэтому считается наиболее эффективным гепатопротектором, имеющим широкий спектр воздействия на большую часть патогенетических механизмов хронических заболеваний печени.

Многочисленные исследования доказали, что силибинин, содержащийся в препарате Легалон®, способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Противовоспалительный и иммунорегулирующий эффекты обуславливают антифиброзное действие силибинина. Легалон®, предотвращая действие фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) на клетки Купфера, замедляет активацию звездчатых клеток, снижает коллагенообразование. Имеются данные о замедлении темпов прогрессирования фиброза печени на фоне длительного приема силибинина.

Легалон® целесообразно применять у больных с лекарственно-индуцированными заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности, профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов (например метотрексата, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных средств, антиаритмических средств, антидепрессантов, контрацептивов и т. д.), при вынужденной полипрагмазии (особая группа риска – женщины после 40 лет). Лекарственную терапию пациентам, с указанием в анамнезе на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью, следует также проводить под прикрытием препарата Легалон®.

Доказательство антифибротического эффекта силимарина было получено в результате специально проведенного клинического исследования, в которое было вовлечено 998 больных с хроническими заболеваниями печени (стеатоз печени, стеатогепатит и цирроз печени различной этиологии) [17]. На протяжении 12 недель больные получали силимарин по 140 мг 3 раза в день. В результате терапии у 96% больных были достигнуты клиническое улучшение или ремиссия заболевания, при этом нормализация показателей индикатора фиброза произошла у 47% больных стеатозом, у 41% –стеатогепатитом и у 26% – циррозом печени. У значительной части больных после терапии наблюдалась нормализация количества проколлагена как маркера фиброза.

Известно, что глутатион способствует выведению токсинов печени, является мощным естественным антиоксидантом и стимулирует обмен веществ. Как показано в исследованиях [10], силимарин связывает свободные радикалы, тормозит перекисное окисление липидов и стимулирует синтез глутатиона, что в целом лежит в основе антиоксидантного эффекта препарата Легалон®.

Кроме того, противовоспалительное действие силимарина продемонстрировано в работах [12], показывающих блокирующее влияние препарата на ферменты, продуцирующие медиаторы воспаления (лейкотриен В4 и простагландин Е2), а также путем взаимодействия с клетками Купфера, приводящего к подавлению воспалительного процесса.

Путем стимулирования синтеза рибосомальных РНК и синтеза белка силимарин приводит к восстановлению структурных единиц гепатоцитов, что составляет регенеративный эффект препарата, так необходимый при повреждениях печени различной природы [18].

Наконец, мембраностабилизирующий эффект силимарина осуществляется путем встраивания его в мембрану гепатоцита с последующим восстанавливающим биохимическим воздействием. Это находит подтверждение в клинических наблюдениях, демонстрирующих нормализацию уровней билирубина у 82% больных и АСТ у 60% после терапии силимарином [16].

Вот далеко неполный обзор доказательных исследований, убедительно демонстрирующих гепатопротективные достоинства препарата Легалон®, позволяющие с уверенностью отнести его к «идеальным» гепатопротекторам.

Таким образом, возвращаясь к тяжелым хроническим дерматозам, необходимо помнить, что при подозрении или доказанном повреждении печени медикаментозного происхождения и жировом гепатозе метаболического характера во время проведения системной терапии больного рекомендуется сопровождать основное лечение назначением препарата Легалон® в дозе 140 мг трижды в сутки в качестве лечебного воздействия с переходом на поддерживающую дозу в 70 мг трижды в сутки как профилактическую терапию на протяжении последующих 3–4 мес.

#### Литература

1. Журавлева Л. В., Кривоносова Е. М. // Сучасна гастроентерологія, 2013, 4 (72), 93–101.

2. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., Потекаев Н. Н., Билалова У. В. Псориаз: коморбидности и комедикации // *Врач*. 2009, № 5, с. 15–20.
3. Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буверова. М., 2009. 296 с.
4. Степанов Ю. М., Залевский В. И. // *Сучасна гастроентерологія*, 2007, 6 (38), 14–21.
5. Abuabara K. et al. // *BJD*, 2010, v. 163, p. 585–592.
6. Adams L. A., Lymp J. F., Sauver J. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study // *Gastroenterology*. 2005. № 129. P. 113–121.
7. Andersen T., Gluud C. Liver morphology in morbid obesity; a literature study // *Int. J. Obes*. 1984. Vol. 8. P. 107–115.
8. Boehnke W. H. EADV Congress, 2014, D2 T11. 1 C.
9. Braillon A., Capron J. P., Herve M. A. et al. Liver in obesity // *Gut*. 1985. Vol. 26. P. 133–139.
10. Campos et al. // *Planta Med*. 1989. 55, 417–419.
11. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // *Clin. Dermatol*. 2007; 25: 529–534.
12. Dehmlow et al. // *Life Sci*. 1996. 58, 749–754.
13. Farrell G. C. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994.
14. Farrell G. C. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins / Feldman M., Scharschmidt B. E., Sleisenger M. H. (eds). *Gastrointestinal disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002. P. 1403–1447.
15. Gisondi P., Tessari G., Conti A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis // *Br. J. Dermatol*, 2007, v. 157, p. 68–73.
16. Kiesewetter E. et al. // *Leber Magen Darm*. 1977. V. 7, p. 318–323.
17. Schuppan. Z. // *Allg. Med*. 1998. 74, 577–584.
18. Sonnenbichler and Zeti in: *Plant flavonoids in biology and medicine*. 1986, 319–331.