

Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии

М.А. Ливзан, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

О.В. Гаус✉, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

И.Н. Екимов, <https://orcid.org/0000-0001-6233-3482>, ekimov_ilia@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частым вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата. Хотя точная этиология псориаза не установлена, было выявлено несколько факторов риска, включая семейный анамнез, курение и ожирение. Высокая распространенность у пациентов с псориазом ожирения, различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения позволяет рассматривать его в качестве индикатора имеющихся у пациента метаболических расстройств. В структуре коморбидности больных с псориазом особое внимание привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени среди взрослого населения во многих странах мира, в том числе в России. Появившиеся в последние годы сведения демонстрируют, что у пациентов с псориазом чаще диагностируется НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска, при этом наличие НАЖБП ассоциировано с более тяжелым течением и худшими исходами псориаза. С другой стороны, отмечено негативное влияние псориаза на течение патологии печени. В этой связи особо актуальным представляется изучение этиологических факторов и патогенетических звеньев, лежащих в основе данной коморбидности, как потенциальных мишеней для таргетной терапии, позволяющей повысить эффективность лечения данной когорты больных. Целью настоящей обзорной публикации является обобщение и систематизация имеющихся данных о распространенности в популяции коморбидности псориаза и НАЖБП, механизмах ее формирования и подходах к ведению пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, псориаз, коморбидность, провоспалительные цитокины, адипокины, повышенная кишечная проницаемость, эссенциальные фосфолипиды, глицеризиновая кислота

Для цитирования: Ливзан МА, Гаус ОВ, Екимов ИН. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(2):113–120. <https://doi.org/10.21518/ms2024-045>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy

Maria A. Livzan, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Olga V. Gaus✉, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

Ilya N. Ekimov, <https://orcid.org/0000-0001-6233-3482>, ekimov_ilia@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease of a multifactorial nature, characterized by accelerated proliferation of keratinocytes and impaired differentiation, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, with frequent involvement of the musculoskeletal system in the pathological process. The etiology of psoriasis is unknown, but several risk factors have been identified, including family history, smoking and obesity. The high prevalence of obesity, diseases of the cardiovascular system and digestive organs in patients with psoriasis allows us to consider it as an indicator of the patient's metabolic disorders. In the structure of comorbidity of patients with psoriasis, special attention is drawn to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which occupies a leading position in the structure of the incidence of chronic diffuse liver diseases among the adult population in many countries of the world, including Russia. Patients with psoriasis are more often diagnosed with NAFLD, regardless of the presence of metabolic syndrome and other traditional risk factors. The presence of NAFLD is associated with more severe psoriasis and worse outcomes. On the other hand, a negative effect of psoriasis on the course of liver pathology has been noted. In this regard, it seems particularly relevant to study the etiological factors and pathogenetic links underlying this comorbidity, as potential targets for targeted therapy, which can improve the effectiveness of treatment for this cohort of patients. The purpose of this review publication is to summarize and systematize the available data on the prevalence of comorbidity of psoriasis and NAFLD in the population, the mechanisms of its formation and approaches to patient management.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, psoriasis, comorbidity, proinflammatory cytokines, adipokines, increased intestinal permeability, essential phospholipids, glycyrrhizic acid

For citation: Livzan MA, Gaus OV, Ekimov IN. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-045>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное генетически детерминированное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частым вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата. Патоморфологически псориаз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, развитием иммунных реакций, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. Распространенность псориаза в мире, по различным оценкам, составляет 2–4% взрослого населения [1]. При этом отмечается значительная вариабельность в зависимости от географического положения и этнической принадлежности, что, скорее всего, объясняется воздействием различных генетических и средовых факторов. В некоторых африканских и азиатских сообществах псориаз встречается реже, тогда как в скандинавских популяциях его распространенность может достигать 11% [2]. Псориаз редко диагностируется у японцев [3] и почти не встречается среди австралийских аборигенов [4]. Хотя точная этиология псориаза не установлена, было выявлено несколько факторов риска, включая семейный анамнез, курение и ожирение [5].

Накопленные к настоящему времени данные о широкой распространенности у пациентов с псориазом различных заболеваний органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы позволяют рассматривать его в качестве индикатора имеющихся у пациента метаболических расстройств. В структуре коморбидности больных с псориазом особое внимание привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая занимает одну из лидирующих позиций среди патологии гепатобилиарной системы. В Российской Федерации распространенность НАЖБП среди взрослого населения составляет 37% [6]. Появившиеся в последние годы сведения о том, что НАЖБП может негативно влиять на течение псориаза [7–10], подчеркивают актуальность изучения данной коморбидности, выявления общих этиологических и патогенетических факторов как потенциальных мишеней для таргетной терапии, позволяющей повысить эффективность лечения данной когорты больных.

Целью настоящей публикации является систематизация современных данных о коморбидности псориаза и НАЖБП, механизмах ее формирования и подходах к ведению пациентов.

КОМОРБИДНОСТЬ ПСОРИАЗА И НАЖБП: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

В 2001 г. A. Lonardo et al. первыми описали 3 случая диагностированного по результатам биопсии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов, страдающих вульгарным псориазом [11]. Аналогичным образом, T. Matsumoto et al. описали наблюдение молодого мужчины с ожирением, псориазом и НАСГ, состояние которого улучшилось после соблюдения гипокалорийной диеты [12].

После появления этих сообщений были проведены многочисленные наблюдательные исследования (перекрестные и типа случай-контроль) для оценки частоты распространенности коморбидного течения НАЖБП и псориаза.

В частности, в исследовании случай-контроль, включавшем 130 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (ни один из которых не лечился метотрексатом или другими потенциально гепатотоксичными препаратами) и 260 здоровых лиц контрольной группы [13], подтверждено, что распространенность НАЖБП среди пациентов с псориазом почти в 2 раза выше, чем среди лиц контрольной группы (47 против 28%, $p < 0,001$). При этом пациенты с псориазом и НАЖБП имели более высокие уровни циркулирующего С-реактивного белка, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и более низкие уровни адипонектина, чем пациенты с псориазом без НАЖБП. Кроме того, наличие НАЖБП было ассоциировано с выраженностью клинических проявлений псориаза по шкале индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), даже после поправки на многие кардиометаболические факторы риска.

В другом ретроспективном исследовании L. Miele et al. [14] сообщили о распространенности НАЖБП среди 142 взрослых с псориазом в 59,2%. Хотя в данном исследовании не было получено различий по индексу PASI между пациентами с псориазом с НАЖБП и без нее, у пациентов с коморбидным течением чаще наблюдался псориазический артрит и более тяжелое течение НАЖБП, что оценивалось по стадии фиброза печени с помощью неинвазивных методов.

В крупном популяционном когортном исследовании, объединившем данные 2292 человек 55 лет и старше, у 5,1% из которых был диагностирован псориаз, установлено, распространенность НАЖБП по характерным сонографическим признакам жировой дистрофии печени после исключения других вторичных причин хронического заболевания печени среди пациентов с псориазом составила 46,2% [15]. Примечательно, но вероятность выявления НАЖБП у пациентов с псориазом была на 70% выше,

чем у лиц контрольной группы без псориаза (отношение шансов (ОШ) 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,6, $p = 0,01$) независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска НАЖБП. При последующем наблюдении той же когорты авторы сообщили о более высокой распространенности среди лиц с псориазом прогрессирующего фиброза печени, выявленного с помощью транзитной эластографии, (8,1 против 3,6% в контрольной группе, $p < 0,05$), скорректированное ОШ составило 2,57, 95% ДИ 1,0–6,6 [16]. В упомянутом ранее исследовании типа случай-контроль P. Gisondi et al. наличие псориаза в анамнезе оказалось независимым предиктором прогрессирующего фиброза печени при НАЖБП независимо от сопутствующих признаков метаболического синдрома и других потенциальных факторов [13].

В перекрестном исследовании K. K. Roberts et al. с участием 103 взрослых пациентов с псориазом или псориатическим артритом из США, 52 из которых была проведена биопсия печени, распространенность НАЖБП составила 47%, НАСГ – 22% [17]. Более того, как и в предыдущих исследованиях, авторы обнаружили, что пациенты с псориазом и НАЖБП имеют значительно более высокие показатели индекса PASI, чем пациенты без патологии печени.

Наконец, недавний систематический обзор и метаанализ исследований типа случай-контроль, отобранных из 6 баз данных (Medline, CINAHL, Scopus, LILACS, Cochrane Library и EMBASE), подтвердили, что у пациентов с псориазом частота распространенности НАЖБП оказывается в среднем в 2 раза выше, чем у лиц из контрольной группы, не страдающих псориазом (6 исследований, $n = 267\,761$, ОШ 2,15, 95% ДИ 1,57–2,94) [18]. Кроме того, этот риск был существенно выше среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза (3 исследования, $n = 505$, ОШ = 2,25, 95% ДИ 1,37–3,71) или наличием псориатического артрита (2 исследования, $n = 51\,930$, ОШ = 2,07, 95% ДИ 1,59–2,71). Интересно, что связь между псориазом и НАЖБП оставалась значимой даже тогда, когда анализировались только исследования высокого и умеренного качества (3 исследования, $n = 3345$, ОШ = 2,07, 95% ДИ 1,62–2,64). Вместе с тем важно подчеркнуть, что перекрестный характер вышеупомянутых исследований не позволяет установить временную и причинно-следственную связь между НАЖБП и псориазом. Необходимы дальнейшие хорошо спланированные проспективные исследования для улучшения нашего понимания частоты и направленности этой взаимосвязи.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ПСОРИАЗА И НАЖБП

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе коморбидности НАЖБП и псориаза, сложны и до конца не изучены, при этом их идентификация имеет важное клиническое значение, поскольку может открыть перспективы для новых фармакологических подходов.

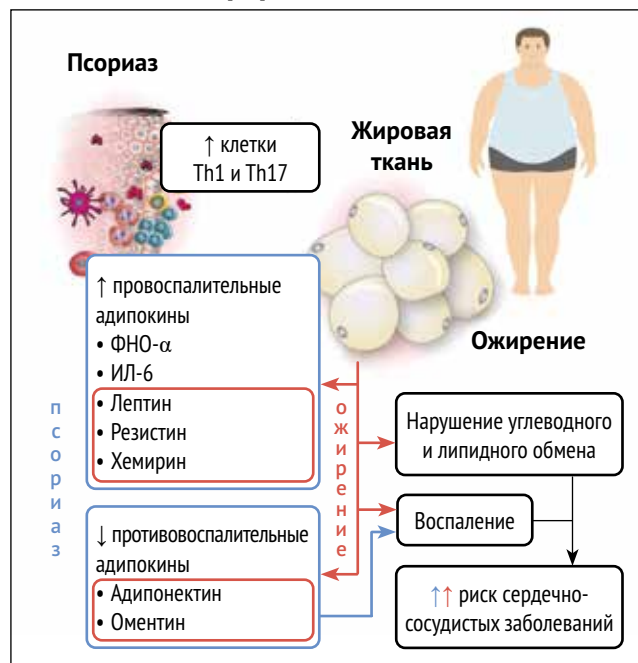
Парадоксально, что те же метаболические нарушения, которые могут способствовать жировой дистрофии печени, связаны с псориазом (рисунки). Более того, псориаз и НАЖБП имеют общие воспалительные и цитокин-опосредованные механизмы развития, в основе которых лежат схожие генетические и эпигенетические факторы [19, 20].

Установлено, что некоторые провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины-6, -17, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), избыточно продуцируемые Т-лимфоцитами хелперами (Th1, Th17) и кератиноцитами в дерме у пациентов с псориазом, могут способствовать развитию инсулинорезистентности, которая, как известно, лежит в основе формирования и прогрессирования НАЖБП [19, 20, 22, 23]. С другой стороны, для НАЖБП характерно высвобождение большого количества провоспалительных, прокоагулянтных, прооксидантных и профибриногенных медиаторов (в том числе С-реактивного белка, ИЛ-6, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.), которые негативно влияют на тяжесть псориаза за счет усиления персистирующего воспаления и увеличения пролиферации кератиноцитов [24, 25].

Важное значение в условиях коморбидности псориаза и НАЖБП отводится увеличению объема висцеральной жировой ткани, продуцирующей физиологически активные белки, известные как адипокины (или адипоцитокينات) [19, 22]. Адипокины представляют собой функциональную категорию различных белков и пептидов, участвующих в передаче сигналов в клетках и регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [26]. В организме человека синтезируются адипокины с разнообразными биологическими характеристиками. Согласно наиболее распространенной классификации, выделяют

● **Рисунок.** Патогенетические механизмы коморбидности псориаза и НАЖБП [21]

● **Figure.** Pathogenetic mechanisms of comorbidity between psoriasis and NAFLD [21]



провоспалительные (лептин, резистин, хемирин) и противовоспалительные (адипонектин, оментин) адипокины. Увеличение соотношения в сторону адипокинов с провоспалительными свойствами способствует метаболической дисфункции, формированию и прогрессированию дислипидемии, инсулинорезистентности, НАЖБП, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [27, 28].

В последние годы активно изучается участие адипокинов в развитии кожных заболеваний, в том числе псориаза. В частности, уровни лептина и резистина были более значимо повышены у пациентов с ожирением и псориазом по сравнению с пациентами с ожирением, но без псориаза [29]. В своем докладе S. Gerdes et al., исследовав с помощью иммуногистохимии образцы биопсии кожи больных псориазом, обнаружили повышенную тканевую экспрессию лептина и его рецепторов при тяжелом течении заболевания. Более того, была продемонстрирована значительная связь длительности заболевания с уровнями лептина в сыворотке крови и непосредственно в коже, что позволило авторам сделать вывод о лептине как о потенциальном маркере для оценки тяжести и риска развития рецидивов псориаза [30]. Согласно другому исследованию, пациенты с псориазом, страдающие ожирением, имеют меньшее количество циркулирующего адипонектина, при этом наблюдалась сильная отрицательная связь между уровнем адипонектина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 [31]. В целом подавляющее большинство работ демонстрируют, что адипонектин и оментин могут оказывать противовоспалительное действие при псориазе, замедляя прогрессирование заболевания, тогда как лептин, резистин и хемирин, напротив, усиливать воспаление, усугубляя симптомы [21, 30, 32, 33].

При рассмотрении вопроса коморбидности псориаза и НАЖБП в последние десятилетия активно изучается роль повышенной проницаемости эпителиального кишечного барьера в качестве одного из перспективных патогенетических факторов для таргетной терапии больных. Нарушение целостности кишечного барьера способствует транслокации в подлежащие ткани, а затем в системный кровоток внутрипросветного содержимого просвета, включая пищевые антигены, токсины, бактериальные липополисахариды, которые являются мощными провоспалительными триггерами и приводят к местному и (или) системному иммунному ответу [34–36]. Данные свидетельствуют, что такое хроническое воспаление является отличительной чертой и псориаза, и связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, инсулинорезистентность, атеросклероз, НАЖБП [37, 38]. Вместе с тем, если функциональная ось «кишечник–печень» представляет собой довольно хорошо изученный механизм при НАЖБП, с точки зрения развития и прогрессирования как печеночных осложнений, так и сердечно-сосудистых рисков [39, 40], то взаимодействие по оси «кишечник–кожа» стало объектом пристального внимания исследователей относительно недавно. В нескольких исследованиях описано повышение кишечной проницаемости среди больных с псориазом, однако клиническое

значение этого явления остается по-прежнему не до конца понятным [41, 42]. В исследовании M. Sikora et al. с участием 114 пациентов с псориазом установлено, что пациенты с повышенной кишечной проницаемостью, оцениваемой по уровням клаудина-3 и маркера повреждения энтероцитов – белка, связывающего жирные кислоты кишечника, в сыворотке крови демонстрируют значительно более высокие баллы по шкале оценки выраженности гастроинтестинальных симптомов GSRS (3,20 против 1,46, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с псориазом и нарушением целостности кишечного барьера наблюдалась более высокая активность заболевания (индекс PASI 19,7 против 10,3, $p < 0,001$) и содержание маркера бактериальной транслокации триметиламин-N-оксида (ТМАО) в сыворотке крови ($375,7 \pm 51,9$ против $119,4 \pm 27,5$ нг/мл, $p < 0,05$) [43].

ТМАО относится к числу самых изучаемых в последние годы кишечных метаболитов [44]. Пищевые L-карнитин, холин и лецитин метаболизируются кишечным микробиомом до триметиламина (ТМА), который впоследствии всасывается и превращается в печени в ТМАО под действием флавиносодержащей монооксигеназы 3 [45]. Было продемонстрировано, что повышенная концентрация циркулирующего ТМАО активирует провоспалительные сигнальные пути и положительно коррелирует с сердечно-сосудистыми рисками у больных НАЖБП [46–48].

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ПСОРИАЗА И НАЖБП: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Подробное обсуждение схем лечения псориаза и НАЖБП выходит за рамки данного обзора и представлено в соответствующих клинических рекомендациях. Вместе с тем хотелось бы подчеркнуть важность в курации пациентов как с псориазом, так и с НАЖБП комплексных мер по изменению образа жизни, включая диетотерапию с постепенным снижением массы тела, увеличение уровня физической нагрузки и отказ от курения. Кроме того, с клинической точки зрения, понимание того, есть ли у пациента с псориазом в анамнезе НАЖБП, необходимо для обеспечения безопасности лечения [49, 50]. Известно, что некоторые лекарственные препараты, применяемые в качестве системной терапии у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, особенно при распространенной форме заболевания или при резистентности к местной терапии, могут приводить к значительным изменениям функциональных тестов печени или негативно влиять на течение НАЖБП [51].

В частности, метотрексат следует назначать с осторожностью при наличии НАЖБП из-за повышенного риска лекарственно-индуцированного поражения печени [52, 53]. Показано, что пациенты с псориазом и сопутствующими метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) подвергаются более высокому риску развития фиброза печени на фоне лечения метотрексатом по сравнению с пациентами без метаболических нарушений в анамнезе [51]. Повреждение печени, вызванное метотрексатом, имеет схожую с НАЖБП

гистологическую картину. Таким образом, у пациентов со стеатозом печени, ранее получавших метотрексат, всегда следует учитывать лекарственное повреждение печени, даже при наличии традиционных факторов риска НАЖБП [52, 53]. Интересной с этой позиции представляется обновление номенклатуры жировой болезни печени (steatotic liver disease) с целью адаптации ее в клинической практике, где учитываются как особенности изолированного течения НАЖБП, так и стеатозной болезни печени другой этиологии, в том числе связанной с лекарственным повреждением [54].

Еще один препарат из группы цитостатиков циклоспорин может усугублять течение сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и предрасполагать к развитию атерогенной дислипидемии и гиперурикемии у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом [49, 55]. Более того, лекарственное взаимодействие циклоспорина и статинов, которые зачастую назначаются пациентам с НАЖБП для коррекции гиперлипидемий, также может увеличивать риск рабдомиолиза [56]. В некоторых случаях циклоспорин может вызывать повреждение печени в виде синдрома холестаза с повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы, реже – сывороточных аминотрансфераз [49, 55]. Ацитретин – производное витамина А, которое используется для лечения псориаза с начала 1980-х гг., однако в настоящее время его применение в клинической практике ограничено его потенциальными побочными эффектами, включая дислипидемию и гепатотоксичность. Эти эффекты можно уменьшить, используя более низкие дозы ацитретина или в сочетании с другими методами лечения [55, 57].

Биологические препараты представляют собой важное достижение в лечении псориаза [58]. В целом биологические агенты, по-видимому, не оказывают столь значимого негативного влияния на метаболические параметры и уровни ферментов печени в сыворотке крови в отличие от традиционных системных методов лечения. Клинически значимая дислипидемия регистрировалась у пациентов, получавших этанерцепт или другие антагонисты ФНО- α [59]. Значительная прибавка массы тела, главным образом за счет увеличения жировой массы, также документирована среди пациентов с псориазом, получающих антагонисты TNF- α [55, 57]. У некоторых пациентов, получающих антагонисты ФНО- α , прежде всего инфликсимаб, может наблюдаться легкое или умеренное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови [55, 57, 60].

В этой связи особый интерес для практикующего врача представляет выбор для пациента с коморбидным течением псориаза и НАЖБП гепатопротектора в составе комплексной терапии, который, с одной стороны, мог бы снижать выраженность повреждения печени, в том числе ассоциированного с приемом лекарственных препаратов по поводу псориаза, с другой стороны, оказывать благоприятное воздействие на течение дерматоза. Одним из таких препаратов с мультитаргетным действием является фиксированная комбинация эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) и глицирризиновой кислоты (ГК), известная под торговым названием Фосфоглив®. Как известно,

ЭФ обладают способностью восстанавливать целостность поврежденных клеточных мембран, оказывают благоприятное влияние на течение стеатоза печени, снижают риск развития фиброза и цирроза печени. Кроме того, ЭФ способствуют повышению биодоступности входящей в состав препарата ГК за счет улучшения ее липофильных свойств [61, 62]. В свою очередь, ГК является мощным антиоксидантом с противовоспалительным и антифибротическим эффектом (снижение синтеза коллагена). ГК связывает свободные кислородные радикалы, способна ингибировать фосфолипазу A2, поэтому имеет близкую к стероидам биологическую активность, в результате чего напрямую связывается с липоксигеназой и блокирует образование воспалительных цитокинов [63–66]. Кроме того, ГК увеличивает синтез адипонектина. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании под руководством В.Т. Ивашкина отмечена тенденция к положительной динамике повышения адипонектина через 12 нед. терапии комбинированным препаратом в составе ЭФ и ГК по сравнению с плацебо, особенно в подгруппе пациентов с НАЖБП с выраженным цитолитическим синдромом (активность АлАТ ≥ 3 норм). Частота положительной динамики уровня адипонектина у пациентов, принимавших препарат ЭФ и ГК, составила 57,9%, в то время как в группе плацебо только 10,0% ($p = 0,019$) [67].

Таким образом, фиксированная комбинация ЭФ и ГК (Фосфоглив®) оказывает благоприятное влияние на ключевые патогенетические факторы, лежащие в основе формирования коморбидности НАЖБП и псориаза, прежде всего за счет уникальных противовоспалительных свойств ГК и может использоваться в схемах терапии данной когорты больных.

Препарат Фосфоглив® представлен в форме капсул (ЭФ 65 мг, ГК 35 мг) и лиофилизата для внутривенного введения (ЭФ 500 мг, ГК 200 мг). Режим дозирования зависит от формы выпуска препарата. Для капсул – по 2 шт. 3 раза в день, курс от 3 до 6 мес. Для лиофилизата – по 1–2 ампулы 1–2 раза в сут. в течение 10 дней. Возможна ступенчатая терапия и переход с инъекционного введения препарата на пероральный прием. Отдельно следует отметить хорошую переносимость препарата и низкий риск межлекарственных взаимодействий. Описанный ранее риск развития псевдоальдостеронизма (ПсА), вызванного ГК, имеет дозозависимую тенденцию, разрешается самостоятельно и не требует дополнительного лечения. К факторам, ассоциированным с появлением ПсА, помимо дозы относят длительное применение, запор, гипоальбуминемию, пожилой возраст, применение сопутствующих лекарственных препаратов [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость коморбидного течения псориаза и НАЖБП широко распространена в популяции и объясняется наличием общих факторов риска и схожих патогенетических механизмов. Основные патогенетические факторы, обуславливающие развитие коморбидности

псориаза и НАЖБП, включают системное воспаление, повышение метаболической активности жировой ткани и нарушение целостности эпителиального кишечного барьера. Пациенты с псориазом и НАЖБП нуждаются в коррекции схем терапии. Применение классических препаратов для лечения псориаза с доказанной гепатотоксичностью при наличии соответствующей патологии печени, в том числе НАЖБП, должно осуществляться под

динамическим контролем функциональных показателей печени. В качестве эффективного препарата с мультитаргетным воздействием в составе комплексной терапии пациентов с коморбидностью псориаза и НАЖБП может рассматриваться фиксированная комбинация ЭФ и ГК.



Поступила / Received 23.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2024

Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

1. Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Псориаз. Современные представления о дерматозе: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 260 с. <https://doi.org/10.33029/9704-6384-0-PSO-2021-1-260>.
2. Danielsen K, Olsen AO, Wilsaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303–1310 <https://doi.org/10.1111/bjd.12230>.
3. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006450>.
4. Green AC. Australian Aborigines and psoriasis. *Australas J Dermatol*. 1984;25(1):18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1984.tb00618.x>.
5. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559–1565. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1559>.
6. Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(4):32–38. Режим доступа: <https://old-gastro-j.ru/article/579-h2-epidemiologicheskie-osobennosti-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-v-rossii-br-h2-i-rezult/show/full/>.
7. Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Epidemiological peculiarities of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multi-center prospective survey DIREGL 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: <https://old-gastro-j.ru/article/579-h2-epidemiologicheskie-osobennosti-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni-v-rossii-br-h2-i-rezult/show/full/>.
8. Хамаганова ИВ, Алмазова АА, Лебедева ГА, Ермаченко АВ. Проблемы эпидемиологии псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(1):12–21. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015112-16>.
9. Khamaganova IV, Almazova AA, Lebedeva GA, Ermachenko AV. Psoriasis epidemiology issues. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(1):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2015112-16>.
10. Денисова Е, Дворянкова Е, Дениева М, Соболев В, Корсунская И. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе. *Врач*. 2018;29(9):85–88. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2018-09-20>.
11. Denisova E, Dvoryankova E, Denieva M, Sobolev V, Korsunskaya I. Rationale for the use of hepatoprotective agents in the treatment of psoriasis. *Vrach*. 2018;29(9):85–88. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2018-09-20>.
12. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Поражение печени при псориазе и псориазическом артрите: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):429–435. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>.
13. Korsakova YuL, Korotaeva TV. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: a literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):429–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-429-435>.
14. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol*. 2015;7(3):315–326. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.315>.
15. Leonardo A, Loria P, Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI.STE.N.A. study. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):86–87. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80144-4](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80144-4).
16. Matsumoto T, Suzuki N, Watanabe H, Irie M, Iwata K, Anan A et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with psoriasis vulgaris. *J Gastroenterol*. 2004;39(11):1102–1105. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1451-5>.
17. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758–764. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.020>.
18. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):778–786. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.008>.
19. van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL 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;70(3):517–524. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.044>.
20. van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HL et al. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):213–217. <https://doi.org/10.2340/00015555-2161>.
21. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):293–300. <https://doi.org/10.1111/apt.13042>.
22. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):656–662. <https://doi.org/10.1111/jdv.12847>.
23. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
24. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713–723. <https://doi.org/10.1002/hep.26672>.
25. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1876–1885. <https://doi.org/10.1111/jdv.13701>.
26. Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, Marra M, Bonfigli A, Testa R, Offidani A. Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol*. 2015;54(7):839–845. <https://doi.org/10.1111/ijd.12706>.
27. Гаус ОВ, Ахмедов ВА. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015;1(124):132–137. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23137068>.
28. Gaus OV, Akhmedov VA. Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis. *Ural Medical Journal*. 2015;1(124):132–137. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23137068>.
29. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):144–152. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.258>.
30. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
31. Kielbowski K, Bakinowska E, Ostrowski P, Pala B, Gromowska E, Gurazda K et al. The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6390. <https://doi.org/10.3390/ijms24076390>.
32. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafzadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020;25(21):5218. <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>.
33. Ливзан МА, Лаптева ИВ, Миллер ТС. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;108(8):27–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593043>.
34. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptinresistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;108(8):27–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593043>.
35. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Töröcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9048. <https://doi.org/10.3390/ijms21239048>.
36. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01210.x>.
37. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-

- weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1364–1367. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08759.x>.
32. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2017;233(5):378–389. <https://doi.org/10.1159/000481882>.
 33. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O'Shea D, Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*. 2017;56(11):1103–1118. <https://doi.org/10.1111/ijd.13699>.
 34. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>.
 35. Gómez-Hurtado I, Gallego-Durán R, Zapater P, Ampuero J, Aller R, Crespo J et al. Bacterial antigen translocation and age as BMI-independent contributing factors on systemic inflammation in NAFLD patients. *Liver Int*. 2020;40(9):2182–2193. <https://doi.org/10.1111/liv.14571>.
 36. Ахмедов ВА, Гаус ОВ. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000051>. Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):143–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000051>.
 37. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>.
 38. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018;179(1):16–29. <https://doi.org/10.1111/bjd.16239>.
 39. Екимов ИН, Правдина ОВ. Роль повреждения кишечного барьера в развитии псориаза. *Медицинский алфавит*. 2021;(35):34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>. Ekimov IN, Pravdina OV. Role of damage to intestinal barrier in development of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2021;(35):34–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>.
 40. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 41. Ricchetta AG, Grassi S, Moliterni E, Chello C, Calvieri C, Carnevale R et al. Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47(10):e366–e368. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15361>.
 42. Sikora M, Chrabaszcz M, Maciejewski C, Zaremba M, Waśkiel A, Olszewski M, Rudnicka L. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(12):1468–1470. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14647>.
 43. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Gieblutowicz J, Samborowska E, Jazwiec R et al. Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res*. 2021;14(2):237–243. <https://doi.org/10.2147/JIR.S292544>.
 44. Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition*. 2018;46(7):7–12. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.08.001>.
 45. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015;31(11–12):1317–1323. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.006>.
 46. Farhangi MA, Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2801–2823. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1770199>.
 47. Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(5):e12993. <https://doi.org/10.1111/obr.12993>.
 48. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Li XS, Shih DM, Hui ST, Ocampo-Medina E et al. Trimethylamine N-oxide levels are associated with NASH in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101183. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.010>.
 49. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–2294. <https://doi.org/10.1111/jdv.13354>.
 50. Ливзан МА, Гаус ОВ, Николаев НА, Кролевец ТС. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):57–65. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
 51. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne)*. 2015;(2):1. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00001>.
 52. Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, Canet MJ, Anumol T, Street SM et al. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci*. 2014;142(1):45–55. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu156>.
 53. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111–1118. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.01.024>.
 54. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
 55. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e30–e41. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04450.x>.
 56. Neuvonen PJ, Nieminen M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>.
 57. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):772–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720660/>.
 58. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Hader E, Liao W, Bhutani T, Koo J. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics*. 2021;15(3):39–51. <https://doi.org/10.2147/BTT.S252578>.
 59. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):916–920. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1548>.
 60. Tobon GJ, Cañas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):578–581. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0169-y>.
 61. Jingze Z, Wenyan G, Shufang B, Hong C, Qianqian Q, Zhen L. Glycyrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(8):1621–1630. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285759098_Glycyrhizic_Acid-Phospholipid_Complex_Preparation_Process_Optimization_and_Therapeutic_and_Pharmacokinetic_Evaluation_in_Rats.
 62. Воскресенская АА, Медведева НВ, Прозоровский ВН, Москалева НЕ, Ипатова ОМ. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата фосфоглив. *Биомедицинская химия*. 2012;58(5):564–572. <https://doi.org/10.18097/PBMC20125805564>. Voskresenskaya AA, Medvedeva NV, Prozorovskiy VN, Moskaleva NE, Ipatova OM. The absorption features of glycyrrhizic acid in composition of drug "phosphogliv". *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2012;58(5):564–572 (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20125805564>.
 63. Xiao-peng S, Ran-ran S, Xue-qiang Yu. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Med Pharm*. 2011;34(1). Available at: https://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTALKXJY201101015.htm.
 64. Crance JM, Lévêque F, Bizziagos E, van Cuyck-Gandrè H, Jouan A, Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res*. 1994;23(1):63–76. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0166-3542(94)90033-7).
 65. van Rossum TG, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT, Schalm SW. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):199–205. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00309.x>.
 66. Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Saitoh S, Akashi-Takamura S, Hayashi H et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J Leukoc Biol*. 2012;91(6):967–976. <https://doi.org/10.1189/jlb.0112038>.
 67. Ивашкин ВТ, Бакулин ИГ, Богомолов ПО, Мацневич МВ, Гейвандова НИ, Корой ПВ и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02–12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.

Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Geyvandova NI, Koroy PV et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*.

2017;27(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.

68. Mantani N, Oka H, Sahashi Y, Suzuki A, Ayabe M, Suzuki M et al. Relationship between incidence of pseudoaldosteronism and daily dose of Glycyrrhiza: review of the literature. *Kampo Med*. 2015;(66):197–202. <https://doi.org/10.3937/kampomed.66.197>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан

Написание текста – О.В. Гаус, И.Н. Екимов

Обзор литературы – О.В. Гаус, И.Н. Екимов

Перевод на английский язык – И.Н. Екимов

Редактирование – О.В. Гаус

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan

Text development – Olga V. Gaus, Ilya N. Ekimov

Literature review – Olga V. Gaus, Ilya N. Ekimov

Translation into English – Ilya N. Ekimov

Editing – Olga V. Gaus

Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru

Екимов Илья Николаевич, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ekimov_ilia@mail.ru

Information about the authors:

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; gaus_olga@bk.ru

Ilya N. Ekimov, Resident of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ekimov_ilia@mail.ru