



Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии
имени Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

Фосфолипидные препараты при стеатозе печени

В настоящее время в гепатологии существуют разные подходы к выбору препаратов, обладающих активностью в отношении ткани печени, что вызывает трудности при назначении этих лекарственных средств. В связи с этим возникла необходимость провести поиск в медицинских базах статей, посвященных доказательной базе использования некоторых гепатопротекторов. Эссенциальные фосфолипиды — группа гепатопротекторных препаратов, действие которых имеет обширную доказательную базу. Результаты клинических исследований и систематических обзоров использования эссенциальных фосфолипидов позволяют рекомендовать их не только в качестве гепатопротективного средства, но и в качестве цитопротектора при наличии коморбидной патологии.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, повреждение клеточных мембран, апоптоз, некроз, стеатоз печени, коморбидность.

В настоящее время лекарственные средства, обладающие цитопротекторной активностью, требуют взвешенного подхода к их использованию. Это связано как с увеличением количества пациентов с коморбидной патологией, так и с требованиями доказательной медицины.

Имеющиеся в литературе данные относительно свойств и активности фосфолипидов, которые входят в состав многих лекарственных средств, свидетельствуют об их гепатопротективном действии. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов лежит повреждение мембранных структур, что является обоснованием для применения средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и тормозящих деструкцию клеток. Такой направленностью действия обладают фосфолипидные препараты. Основным компонентом для реализации позитивных свойств является фосфатидилхолин, концентрация которого в лекарственном препарате должна составлять как минимум 72 %.

Роль апоптоза и некроза в изменении текучести клеточных мембран

Большинство биологических реакций протекают на поверхности и с участием клеточных

мембран. Любое повреждение, независимо от этиологического фактора, индуцирует апоптоз и/или некроз. В последние годы показана возможность комбинированной клеточной смерти (так называемый апоптозо-некротический континуум, определяемый перекрестными взаимодействиями между реакциями гибели клетки и сохранения гомеостаза) [8].

Воздействие любого этиологического фактора, в частности при заболеваниях печени, сопровождается повреждением мембран клеток и органелл гепатоцитов, что в свою очередь сопряжено со сниженным содержанием фосфолипидов, изменением состава фосфолипидов в мембранах и/или уменьшением текучести мембран, развитием процессов, которые могут приводить к гибели клетки.

Апоптоз и некроз представляют собой две формы клеточной гибели, отличающиеся по клинико-морфологическим и биохимическим особенностям [7]. С учетом полученных в последние годы данных представления о роли мембранных нарушений при действии на клетку повреждающих факторов значительно трансформировались. Если для апоптоза характерно изменение функций мембран на заключительных этапах гибели клетки, то для некроза это изменение представляет собой одно из ключевых событий, определяющих обратимость развивающихся повреждений.

Конечным этапом апоптоза является фрагментация клеток и поглощение фрагментов соседними клетками или макрофагами. Основные процессы апоптоза протекают в плазматической мембране и ассоциированы с перераспределением фосфолипидов [8]. В случае некроза патологические реакции имеют потенциально обратимый характер [16]. В случае обратимых изменений относительно мягкие устойчивые повреждение мембран, проявляющиеся в небольшом изменении состава липидов и микровязкости фосфолипидного бислоя, приводят не к гибели клетки, а к развитию метаболических нарушений. Так, возрастание доли холестерина в мембранах при нарушениях липидтранспортной системы может быть связано с атеросклерозом и/или старением и частично компенсироваться процессами перекисного окисления липидов при сахарном диабете [10]. Заболевания, характеризующиеся подобными нарушениями, могут протекать длительное время, вызывая хроническое накопление дефектов многих клеточных функций. В то же время считается, что вследствие прекращения действия повреждающих факторов (ишемии, радиации, токсического воздействия и др.) ограниченное (локальное) повреждение мембраны может быть ликвидировано.

К основным факторам, которые могут приводить к развитию необратимого повреждения клетки, относят митохондриальную дисфункцию клетки с резким дефицитом АТФ и развитие выраженных повреждений функций мембран [11].

Основными механизмами нарушения структуры и функции мембран клеток и их ферментных систем являются: перекисное окисление липидов, сопровождающееся окислительной модификацией мембранных белков и изменением сигнальных процессов в клетке; активация лизосомальных гидролаз и эндогенных фосфолипаз. Эти деструктивные процессы в клетке сопряжены с детергентными эффектами накапливающихся продуктов расщепления фосфолипидов (свободных жирных кислот, лизофосфолипидов); повреждением цитоскелета и «отсоединением» его от клеточной мембраны, что вызывает растяжение и разрыв мембраны. В той или иной степени каждый из указанных механизмов является универсальным и играет определенную роль не только в патогенезе гепатологических заболеваний, но и в формировании сердечно-сосудистой, эндокринной и неврологической патологии.

При изучении в эксперименте на животных моделей атеросклероза и ишемической болезни

сердца выявлены качественные и количественные изменения состава фосфолипидов не только в мембранах эритроцитов, но и в тканях аорты и сердца [3]. Существенные качественные изменения состава фосфолипидов мембран эритроцитов обнаружены и при сахарном диабете. У тучных больных с гиперинсулинемией без диабета содержание мембранного сфингомиелина прямо пропорционально коррелировало с уровнем инсулина в плазме, что сопровождалось изменением вязкости мембран [4].

Понимание важности процессов апоптоза и/или некроза, при которых возникает повреждение клеточных мембран вследствие действия разнообразных патологических факторов, обосновывает применение препаратов, влияющих на данные процессы.

Причины накопления липидов в печени

Повреждение клеточных мембран гепатоцитов, независимо от этиологического фактора, закономерно вызывает каскад последовательных морфологических изменений в печени: стеатоз — стеатогепатит — фиброз — цирроз печени — гепатоцеллюлярная карцинома.

Накопление жиров — наиболее распространенное изменение клеток печени в ответ на различные повреждения, поэтому жировая дистрофия печени, как правило, выступает не в качестве самостоятельного заболевания, а как составляющая различных патологических процессов. Причины развития «жировой болезни» печени разнообразны, часто имеет место их комбинированное воздействие. Наиболее распространены так называемые приобретенные факторы, в первую очередь повышенное питание и сопутствующее ему ожирение. Большое значение имеют также нарушения кишечного пищеварения и всасывания, дефицит нутриентов. Жировая дистрофия печени может развиваться на фоне целиакии. Формирование стеатоза печени при длительном парентеральном питании объясняется несбалансированным составом и скоростью поступления энергетических субстратов (глюкозы и липидных эмульсий) в кровоток, что приводит к избыточному накоплению и синтезу триглицеридов в гепатоцитах [5].

Эндокринные расстройства, сопровождающиеся снижением скорости метаболических процессов, и состояние гипоксии также способствуют патологическому накоплению липидов в печени.

Стеатоз печени, развивающийся на фоне неизменяемых предрасполагающих факторов врожденного характера, можно рассматривать

как болезнь накопления (тезаурисмоз). Развитие тезаурисмозов связано с метаболическими дефектами, как правило, приводящими к замедленному выделению липидов из клеток печени в системный кровоток. Воздействие некоторых лекарств и ядовитых веществ, особенно при длительном приеме, приводит к повреждению митохондрий, нарушению клеточного дыхания и процесса β -окисления жирных кислот. При этом реакция поврежденной печени принимает характер жировой дистрофии [5].

Одной из наиболее распространенных и клинически значимых причин развития жировой дистрофии печени и сопутствующего ее воспаления является хроническое злоупотребление алкоголем. Стеатоз печени — одна из форм алкогольной болезни печени. Непосредственной причиной развития стеатоза под воздействием этанола является угнетение функции митохондрий, нарушение их целостности, что приводит к снижению активности β -окисления жирных кислот. Кроме того, нарушаются выработка липопротеинов и выделение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) из гепатоцитов.

Отдельно выделенная нозологическая единица — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет две основные клинические формы — неалкогольный стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Развитие и прогрессирование НАЖБП ассоциировано с инсулинорезистентностью, дислипидемией и комплексом метаболических событий, каждый из которых определяет исход заболевания [9, 13].

Повышение клеточной гибели, прямое повреждение мембран, активация пероксидации и свободнорадикального окисления, формирование избыточного количества диацилглицерола из лецитина с нарушенной структурой, с одной стороны, накапливающиеся в печени триглицериды, которые могут метаболизироваться до диацилглицерола, с другой — требуют дополнительного поступления извне производных эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) на основе лецитина, получаемого при разделении фосфатидов бобов сои.

Принципиальным отличием 1,2-диглицероилфосфатидилхолина — главного компонента ЭФЛ — от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть. Из этого следует, что препараты ЭФЛ являются мембранотропными, в механизме их действия важную роль играет заместительный эффект. За более чем 50 лет были изучены фармакологические свойства ЭФЛ и их

терапевтические эффекты в эксперименте, многочисленных клинических исследованиях и широкой медицинской практике. Наиболее известен гепатопротективный эффект фосфолипидных препаратов. Экзогенные фосфолипиды, поступающие в организм в составе лекарственного препарата, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени. При поражениях печени фосфолипиды ускоряют процесс регенерации гепатоцитов [3, 20]. Таким образом, предпосылками для использования фосфатидилхолина при жировой болезни печени являются их комплексное влияние на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и липидкорректирующее действие.

Благодаря своей структуре фосфолипиды способны встраиваться в мембраны клеток и клеточных органелл, а также в поверхностный слой липопротеинов. Положительный эффект, наблюдаемый при назначении ЭФЛ у больных с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями липидного обмена, во многом связан с их влиянием на функциональное состояние мембран клеток крови — тромбоцитов (снижение агрегационной способности) и эритроцитов (уменьшение вязкости), а также поверхностного слоя липопротеидных частиц, в частности липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (увеличение акцепторных свойств). Активный биосинтез фосфотидилхолина также необходим для нормальной секреции ЛПОНП [14].

Положительное влияние ЭФЛ на уровень липидов плазмы и течение атеросклероза показано в ряде экспериментов на животных [12]. Назначение ЭФЛ как с терапевтической, так и с профилактической целью способствовало уменьшению изменений параметров метаболизма липидов. Терапия ЭФЛ ингибировала повышение уровня общих липидов при гиперхолестеринемии, индуцированной питанием. В работе J. Wojcicki и соавт. индуцировали атеросклероз у самцов кроликов при кормлении пищей с высоким содержанием жира и изучали влияние ЭФЛ на образование бляшек и параметры метаболизма липидов. Когда животные дополнительно к диете получали ЭФЛ, у них отмечено значимое уменьшение площади атеросклеротического вовлечения в аорте [21].

Большое количество работ посвящено использованию фосфолипидных препаратов у па-

циентов с различными нарушениями липидного обмена и/или ишемической болезнью сердца. Установлено наличие у фосфолипидных препаратов разностороннего влияния на метаболизм разных классов липопротеинов, преимущественно ЛПВП. Так, Н. Pristautz при лечении пациентов с гиперлипопротеинемией препаратами фосфатидилхолина в течение месяца обнаружил значимое снижение триглицеридов сыворотки у лиц с гиперлипопротеинемией IV типа (гипертриглицеридермия) [17].

Влияние фосфолипидов на стеатоз печени изучали как в экспериментальных работах, так и в клинике. В частности, исследовано влияние пищевых фосфолипидов на стеатоз печени у животных с НАЖБП. Получены согласованные результаты, согласно которым кормление животных пищей с высоким содержанием фосфолипидов снижает уровень липидов в печени и крови, а также выраженность экспериментально индуцированного стеатоза печени. Для индуцирования стеатоза применяли разные способы (пища с высоким содержанием жира, добавление оротовой кислоты). В одной из работ объектом исследования были крысы с генетической предрасположенностью к ожирению и НАЖБП [19]. Пищевые фосфолипиды снижали уровень липидов в плазме или печени, при этом величина снижения содержания липидов в печени была значимой. Так, у кроликов с экспериментальной гиперлипопротеинемией полиэтилфосфатидилхолин пищи снижал уровень общего холестерина в печени на 42 %, а триглицеридов — на 28 % [15]. У крыс со стеатозом печени, индуцированным оротовой кислотой, добавление в пищу фосфолипидов снижало содержание триглицеридов в печени на 45 % [6]. Механизм этого влияния имеет сложный характер и до конца не изучен, однако предполагают, что он связан с подавлением абсорбции нейтральных стеролов и стимуляцией секреции желчных кислот, угнетением синтеза жирных кислот в печени и усилением их окисления, а также уменьшением реабсорбции липидов желчи.

В 2007 г. японские ученые продемонстрировали потенциальную способность ЭФЛ предупреждать канцерогенез. В исследовании *in vitro*, выполненном на четырех культурах раковых клеток печени, Y. Sakakima и соавт. показали, что ЭФЛ индуцируют апоптоз этих клеток. В экспериментах по индукции канцерогенеза при помощи митогенов, проведенных на крысах, введение ЭФЛ уменьшало количество опухолевых узлов

в печени животных [18]. Доказана высокая эффективность включения ЭФЛ в комплексную терапию медикаментозного гепатита гепатоцеллюлярного типа у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза.

Влияние фосфолипидов на течение НАЖБП изучали и в клинике. Недавно опубликованы результаты масштабного Национального эпидемиологического исследования, проведенного в России, — REZALUT-01, целью которого было изучение эффективности применения препарата «Энерлив®»* у пациентов с различными заболеваниями печени, в том числе с НАЖБП и/или выявленной гиперхолестеринемией (ассоциированной с различными заболеваниями внутренних органов). Общее количество пациентов — 602 [1]. Все пациенты придерживались обычного образа жизни. В ходе исследования, помимо клинической оценки, проводили анализ динамики таких биохимических показателей, как активность печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и показатели липидного спектра (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП). Из общей группы были выделены подгруппы в зависимости от наблюдаемого патологического процесса, в частности с наличием гиперхолестеринемии (n = 191). Анализ результатов лечения у данной когорты больных продемонстрировал положительное влияние препарата «Энерлив®» на изменения липидного профиля, о чем свидетельствовало снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также повышение уровня ЛПВП. Подобную тенденцию наблюдали в подгруппе пациентов с НАЖБП (n = 129): на фоне терапии препаратом «Энерлив®» отмечено достоверное снижение уровня печеночных ферментов, что доказывает мембраностабилизирующие и цитопротекторные эффекты данного препарата. У подавляющего большинства пациентов после проведенной терапии полностью исчезли или стали слабо выраженными основные жалобы: чувство горечи во рту, дискомфорт (боли) в правом подреберье, слабость, утомляемость. При оценке переносимости терапии и профиля безопасности установлено, что более 95 % пациентов соблюдали режим дозирования препарата и сроки лечения. Улучшение состояния здоровья пациенты отметили в 84–100 % случаев.

Протекторное воздействие на мембраны клеток, защищающее от токсического влияния про-

* В России препарат зарегистрирован под торговым названием «Резалют®».

дуктов перекисного окислення, висока біодоступність при пероральному введенні, сродство к мембранним структурам гепатоцитів і ендотелію синусоїдів, здатність встраюватися в ліпідний біслой мембран, забезпечуючи їм властивість текучості і пластичності, дозволяють рекомендувати застосування препарату «Енер-

лів®» в якості базового засобу при широкому спектрі хронічних захворювань печінки.

В наші часи продовжується активне вивчення здатності препарату «Енерлів®» впливати не тільки на перебіг жирової хвороби печінки, але і на клінічні ситуації, асоційовані з коморбідною патологією.

Список литературы

1. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* — 2010. — № 8. — P. 72—76.
2. Балакина И.В. Изучение эффективности препарата Резалют® в лечении неалкогольного стеатогепатита, сопровождающегося дислипидемией // *Поликлиника.* — 2012. — № 1. — С. 118—119.
3. Гундерманн К.Й. Дилинолеилфосфатидилхолин — основной ингредиент Эссенциале? // *Consilium Medicum.* — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 3—7.
4. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // *Фарматека.* — 2007. — № 13. — С. 14—17.
5. Цирроз печени и его осложнения / Под ред. О.Я. Бабака, Е.В. Колесниковой. — К, 2011. — 576 с.
6. Buang Y., Wang Y.M., Cha J.Y. et al. Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid // *Nutrition.* — 2005. — Vol. 21. — P. 867—873.
7. Degterev A., Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 378—390.
8. Dufour J.-F., Clavien P.-A. Signaling pathways in liver diseases. — 2nd ed. — 2010. — Vol. VIII. — 578 p.
9. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 2263—2271.
10. Fuchs Y., Steller H. Programmed cell death in animal development and disease // *Cell.* — 2011. — Vol. 147 (4). — P. 742—758.
11. Indran I.R., Tufó G., Pervaiz S., Brenner C. Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1807 (6). — P. 735—745.
12. Leuschner F., Wagener H.H., Neumann B. The anti-hyperlipemic and anti-atherogenic effect of «essential» phospholipids: a pharmacologic trial // *Arzneimittelforschung.* — 1976. — Bd. 26. — S. 1743—1772.
13. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 560—578.
14. Ohbayashi H. et al. The therapeutic effect of polyene phosphatidylcholine (EFL) on NASH // *Liver, Bile and Pancreas.* — 2006. — Vol. 52. — P. 637—642.
15. Polichetti E., Janisson A., de la Porte P.L. et al. Dietary polyene phosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 67. — P. 2563—2576.
16. Pradelli L.A., Bénétiau M., Ricci J.E. Mitochondrial control of caspase-dependent and independent cell death // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67 (10). — P. 1589—1597.
17. Pristautz H. The therapeutic value of «Essential» phospholipids // *MMW Munch Med. — Wochenschr.* — 1975. — Vol. 117. — P. 583—586.
18. Sakakima Y., Hayakawa A. et al. Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4: in vitro and in vivo experiments // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47 (1). — P. 83—92.
19. Shirouchi B., Nagao K., Inoue N. et al. Effect of dietary omega 3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats // *J. Agric. Food. Chem.* — 2007. — N 55. — P. 7170—7176.
20. Son Y., Lee J.H., Kim N.-H. et al. Dilinoleoylphosphatidylcholine induces the expression of the anti-inflammatory heme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages // *Biofactors.* — 2010.
21. Wojcicki J., Dutkiewicz T., Gieldanowski J. et al. Essential phospholipids modify immunological functions and reduce experimental atherosclerosis in rabbits // *Atherosclerosis.* — 1992. — Vol. 93. — P. 7—16.

Г.Д. Фадєєнко, О.В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Фосфоліпідні препарати при стеатозі печінки

Нині у гепатології існують різні підходи до вибору препаратів, які мають активність щодо тканини печінки, що спричиняє труднощі у призначенні цих лікарських засобів. У зв'язку з цим виникла необхідність провести пошук у медичних базах статей, присвячених доказовій базі використання деяких гепатопротекторів. Есенціальні фосфоліпіди — група гепатопротекторних препаратів, дія яких має широку доказову базу. Результати клінічних досліджень і систематичних оглядів використання есенціальних фосфоліпідів дають підставу рекомендувати їх не лише як гепатопротекторний засіб, а і як цитопротектор за наявності коморбідної патології.

Ключові слова: есенціальні фосфоліпіди, пошкодження клітинних мембран, апоптоз, некроз, стеатоз печінки, коморбідність.

G. D. Fadeenko, O. V. Kolesnikova

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The use of phospholipid preparations in the treatment of liver steatosis

In modern hepatology the different approaches exists as regards the preparations, rendering effects on liver tissue, in particular, to essential phospholipids (EPL), and this create difficulties for physicians when prescribing these drugs. In this connection, it becomes necessary to perform thorough search in medical databases of papers devoted to the use of EPL. The presented results of clinical trials and systematic reviews of the EPL use make the ground to recommend them not only as hepatoprotectors, but also as cytoprotector in the case of comorbid disease.

Key words: essential phospholipids, damage to cell membranes, apoptosis, necrosis, hepatic steatosis, comorbidity.



Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а

Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 15 листопада 2013 р.