



УДК 616.34-0002-036.2-053.2

DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112637

Дорофеев А.Э.¹, Руденко Н.Н.², Швец Н.И.¹, Дорофеева А.А.³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

³ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Место фосфатидилхолина в лечении воспалительного поражения кишечника

Резюме. В патогенезе большинства заболеваний кишечника важное, а зачастую решающее значение имеет воспаление. Широко и всесторонне его патогенетическая роль изучена при воспалительных заболеваниях кишечника. В последние годы начато исследование его вклада в повреждение кишечника при функциональной патологии — синдроме раздраженной кишки (СРК). Парадоксальным кажется участие воспаления в развитии эрозивно-язвенных поражений нижних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтероколиты). Хорошо известна роль фосфолипидов в построении клеточных мембран. Одним из основных мембранных фосфолипидов большинства живых организмов (за исключением микробов) является фосфатидилхолин (ФХ). В мембранах кишечного эпителия содержание ФХ увеличивается с 10 до 50 % по направлению от апикальной поверхности к базальной, причем максимальное количество ФХ располагается с наружной стороны клеточных мембран. Фосфатидилхолин показал свою высокую эффективность и безопасность в лечении такого воспалительного заболевания кишечника, как неспецифический язвенный колит. У людей, принимающих НПВП, доказана протективная роль ФХ в предупреждении повреждения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Учитывая общие патогенетические механизмы этих заболеваний и СРК, нам представляется перспективным использование ФХ у больных с СРК, особенно его постинфекционным вариантом.

Ключевые слова: заболевания кишечника; фосфатидилхолин

Среди патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительное место занимают заболевания кишечника. Их распространенность и клиническая значимость весьма сильно разнятся. Так, наибольшее негативное влияние на здоровье имеют воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). По данным ЕССО, в Европе в настоящее время насчитывается около 3,7 млн больных ВЗК (Burisch J., Munkholm P., 2015). В то же время по распространенности первое место принадлежит синдрому раздраженной кишки (СРК). Это функциональное заболевание встречается у 11 % жителей Земли. Следует отметить, что СРК, в отличие от ВЗК, продолжительность жизни не сокращает, однако значительно снижает ее качество (Lacy В.Е. et al., 2016). Точное число больных с НПВП-индуцированным поражением нижних отделов ЖКТ неизвестно. Тем не менее с учетом очень широкого использования в клинической

практике НПВП и «кардиологических» доз ацетилсалициловой кислоты количество таких пациентов может исчисляться десятками и сотнями миллионов (Lanas A., Soreña F., 2009).

В патогенезе большинства заболеваний кишечника важное, а зачастую решающее значение имеет воспаление. Широко и всесторонне его патогенетическая роль изучена при ВЗК. В последние годы начато исследование его вклада в повреждение кишечника при функциональной патологии — синдроме раздраженной кишки (Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., 2015а). Парадоксальным кажется участие воспаления в развитии эрозивно-язвенных поражений нижних отделов ЖКТ на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтероколиты) (Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., 2015б). В настоящее время пусковым звеном развития воспаления при всех этих заболеваниях считается изменение состава кишечной микрофлоры

© «Гастроэнтерология», 2017
© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Gastroenterology», 2017
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Дорофеев Андрей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

(Pickard J.M. et al., 2017). Однако изолированного нарушения микробиома кишечника недостаточно для формирования заболевания. Должны быть и какие-то дефекты барьера, препятствующие проникновению микроорганизмов через кишечную стенку. Известно, что барьерная функция кишечника определяется как состоянием плотных контактов эпителия, так и количеством и качеством муцина, защищающего этот эпителий (Farré R., Vicario M., 2017).

Общим для всех воспалительных заболеваний кишечника является нарушение кишечной проницаемости. В настоящее время остается до конца не изученной взаимосвязь воспаления и нарушения проницаемости слизистой оболочки кишки. Согласно одним данным, развивающееся воспаление повреждает плотные межэпителиальные контакты, что приводит к повышению проницаемости (Kerckhoffs A.P. et al., 2010; Farré R., Vicario M., 2017). По мнению других исследователей, первичным звеном выступает именно увеличение кишечной проницаемости, а только потом присоединяется воспаление (Piche T., 2014). Тем не менее ясно, что любое воспаление в слизистой оболочке кишечника сопровождается ее повышенной проницаемостью. Показано, что при ВЗК, СРК, НПВП-энтероколонии повышена проницаемость кишечного барьера, причем степень ее зависит от выраженности воспаления (Lichtenberger L.M. et al., 2006; Piche T., 2014; Farré R., Vicario M., 2017; Chang J. et al., 2017).

Хорошо известна роль фосфолипидов в построении клеточных мембран. Одним из основных мембранных фосфолипидов большинства живых организмов (за исключением микробов) является фосфатидилхолин (ФХ). В мембранах кишечного эпителия содержание ФХ увеличивается с 10 до 50 % по направлению от апикальной поверхности к базальной, причем максимальное количество ФХ располагается с наружной стороны клеточных мембран (Ehehalt R. et al., 2010). Какую же функцию выполняет ФХ в мембранах? Установлено, что, встраиваясь в мембраны, он модифицирует процессы связывания и сигнализации, что важно при распознавании и передаче информации. Особое значение это имеет в модификации воспалительного ответа. Показано, что введение ФХ уменьшает выраженность воспаления, вызванного стимуляцией рецепторов TNF-альфа. При этом отмечается снижение синтеза таких провоспалительных веществ, как IL-8, IL-6; ICAM-1, IP-10, MCP-1, TNF- α и MMP-1 (Treede I. et al., 2009). Интересно отметить, что ФХ непосредственно не влияет на рецепторы TNF- α , а активирует клеточные PPAR α -рецепторы, что приводит к подавлению выработки TNF- α (Schneider H. et al., 2010). Также обнаружено ингибирующее влияние ФХ на NF- κ B-зависимый путь активации выработки провоспалительных цитокинов (Ehehalt R. et al., 2010).

Не менее важны фосфолипиды для создания плотных контактов эпителиоцитов, которые обеспечивают барьерную функцию кишечника (Hirase T. et al., 2001; Zhao S. et al., 2008). Показано, что применение НПВП изменяет состав фосфолипидов в энтеро- и колоноцитах, что приводит к увеличению кишечной проница-

емости (Lichtenberger L.M. et al., 2006). Ведущую роль в этом повреждении играет высокое химическое сродство НПВП к цвиттер-ионной структуре мембранных ФХ, с последующим развитием деструкции эпителия (Lichtenberger L.M. et al., 2012, 2013). Причем в присутствии желчных кислот отмечается потенцирование повреждения мембран энтероцитов НПВП (Zhou Y. et al., 2010). На основании этих исследований было предложено использовать соединения, содержащие НПВП и ФХ. Доказана большая безопасность индометацин-фосфатидилхолина для слизистой оболочки тонкого кишечника по сравнению с обычным индометацином (Lim Y.J. et al., 2012). В экспериментальных работах также показана роль ФХ в уменьшении проницаемости кишечного эпителия и степени его повреждения под действием токсина *Clostridium difficile* (Olson A. et al., 2014, 2015).

Не менее важна роль фосфолипидов, и в первую очередь ФХ, в формировании защитного слоя кишечного муцина. Отмечается, что ФХ обеспечивает гидрофобность слоя муцина, покрывающего кишечный эпителий. Благодаря этому микроорганизмы не могут зафиксироваться на его поверхности и механически удаляются с кишечной стенки (Atuma C. et al., 2001; Willumeit R. et al., 2009; Ehehalt R. et al., 2010). В настоящее время достаточно изучено нарушение синтеза муцина и истончение его слоя у больных НЯК (Dorofeyev A.E. et al., 2013; Johansson M.E., 2014). Показано, что в норме более 80 % фосфолипидов кишечного муцина представлены ФХ, в то же время у больных НЯК его содержание уменьшается на 70 %. У этих больных найдено снижение количества ФХ в кишечном муцине в дистальном направлении от слепой к прямой кишке (Braun A. et al., 2009). Такое распределение ФХ может объяснять более выраженное изъязвление дистального отдела слизистой толстой кишки у больных НЯК (Stremmel W. et al., 2012). В недавно опубликованном обзоре отмечается перспективность применения для лечения ВЗК препаратов, позитивно влияющих на муциновый барьер и кишечную проницаемость. С этой целью авторы предлагают использовать ФХ (Sun J. et al., 2016).

На основании этих данных были проведены клинические исследования ФХ в лечении больных НЯК. В нескольких ранних рандомизированных исследованиях использовался препарат соевого лецитина, содержащий не менее 30 % ФХ. Для обеспечения доставки к слизистой толстой кишки применялась кишечнорастворимая форма препарата. Суточная доза составляла от 1 до 6 г, продолжительность лечения — 3 месяца. Было показано, что при сравнении с группой больных, принимавших плацебо, достоверно увеличивалась частота достижения клинической, эндоскопической, гистологической ремиссии и повышения качества жизни пациентов. Применение ФХ оказалось также эффективным у пациентов с рефрактерностью к препаратам 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикоидам (Stremmel W. et al., 2005, 2007, 2010; Karner M. et al., 2014). В настоящее время используется стандартизированный препарат соевого лецитина, содержащий не менее 94 % ФХ. В первом европейском мультицентровом исследовании,

проводившемся в 24 центрах Германии, Румынии и Литвы, было пролечено 156 пациентов с рефрактерным к месалазину активным НЯК. Использование препарата в дозе 3,2 г в сутки позволило достоверно чаще добиться клинической (на 52 %), эндоскопической (на 46 %) и гистологической (вдвое) ремиссии, чем в группе плацебо. Отмечается высокая безопасность препарата. Частота побочных эффектов в группе ФХ оказалась сопоставимой с плацебо (Karner M. et al., 2014).

Таким образом, фосфатидилхолин показал свою высокую эффективность и безопасность в лечении такого воспалительного заболевания кишечника, как НЯК.

На сегодняшний день в Украине существует препарат эссенциальных фосфолипидов Энерлив® производства компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», представляющий собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие 300 мг обогатенных обезжиренных соевых фосфолипидов с максимально высокой степенью очистки и концентрацией фосфатидилхолина 76 %. Около 68 % остатков жирных кислот составляют линолевая и линоленовая ненасыщенные жирные кислоты. Суточная доза у данной категории пациентов составляет до 3600 мг; пациентам назначали по 2–4 капсулы 3 раза в день в течение трех месяцев. Фосфолипиды, содержащиеся в препарате, по своей химической структуре подобны эндогенным фосфолипидам, но намного превосходят их по содержанию полиненасыщенных жирных кислот. Эти высокоэнергетические соединения встраиваются преимущественно в структуры клеточных мембран и облегчают восстановление поврежденных тканей. Поскольку цис-двойные связи этих полиеновых кислот препятствуют параллельному расположению углеводородных цепей мембранных фосфолипидов, плотность расположения фосфолипидных структур уменьшается, в результате чего скорость поступления и вывода веществ растет. Связанные с мембраной ферменты образуют функциональные единицы, которые могут усиливать их активность и обеспечивать физиологическое течение основных метаболических процессов.

У людей, принимающих НПВП, доказана протективная роль ФХ в предупреждении повреждения верхних и нижних отделов ЖКТ. С учетом общих патогенетических механизмов этих заболеваний и СРК нам представляется перспективным использование ФХ у больных с СРК, особенно его постинфекционным вариантом.

Список литературы

1. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н. Неязвенные колиты. Современное состояние проблемы // *Сучасна гастроентерологія*. — 2015а. — № 6 (86). — С. 53-8.

2. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н. НПВП-энтерокопатии: механизмы поражения и пути предотвращения // *Новости медицины и фармации*. — 2015б. — 4 (533). — С. 6-8.

3. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2001 May. — 280 (5). — G. 922-9.

4. Braun A., Treede I., Gotthardt D. et al. Alterations of phospholipid concentration and species composition of the intestinal mucus

barrier in ulcerative colitis: a clue to pathogenesis // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009 Nov. — 15 (11). — 1705-20.

5. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2015 Aug. — 50 (8). — 942-51.

6. Chang J., Leong R.W., Wasinger V. et al. Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing // *Gastroenterology*. — 2017 Jun 7. [Epub ahead of print].

7. Dorofeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., Kondratiuk R.B. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2013. — 431-231.

8. Ehehalt R., Braun A., Karner M. et al. Phosphatidylcholine as a constituent in the colonic mucosal barrier — physiological and clinical relevance // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010 Sep. — 1801 (9). — 983-93.

9. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2017. — 239. — 193-217.

10. Hirase T., Kawashima S., Wong E.Y. et al. Regulation of tight junction permeability and occludin phosphorylation by RhoA-p160ROCK-dependent and -independent mechanisms // *J. Biol. Chem.* — 2001 Mar 30. — 276 (13). — 10423-31.

11. Johansson M.E. Mucus layers in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2014 Nov. — 20 (11). — 2124-31.

12. Karner M., Kocjan A., Stein J. et al. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine «LT-02» in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014 Jul. — 109 (7). — 1041-51.

13. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs // *Dig. Dis. Sci.* — 2010 Mar. — 55 (3). — 716-23.

14. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology*. — 2016 Feb. — 150. — 1393-1407.

15. Lanas A., Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2009 Jun. — 38 (2). — 333-52.

16. Lichtenberger L.M., Zhou Y., Dial E.J., Raphael R.M. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2006 Nov. — 58 (11). — 1421-8.

17. Lichtenberger L.M., Zhou Y., Jayaraman V. et al. Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012 Jul. — 1821 (7). — 994-1002.

18. Lim Y.J., Dial E.J., Lichtenberger L.M. Advent of novel phosphatidylcholine-associated nonsteroidal anti-inflammatory drugs with improved gastrointestinal safety // *Gut. Liver.* — 2013 Jan. — 7 (1). — 7-15.

19. Lim Y.J., Phan T.M., Dial E.J. et al. In vitro and in vivo protection against indomethacin-induced small intestinal injury by proton pump inhibitors, acid pump antagonists, or indomethacin-phosphatidylcholine // *Digestion*. — 2012. — 86 (2). — 171-7.

20. Olson A., Diebel L.N., Liberati D.M. Exogenous phosphatidylcholine supplementation improves intestinal barrier defense against *Clostridium difficile* toxin // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2014 Oct. — 77 (4). — 570-5.

21. Olson A., Diebel L.N., Liberati D.M. Phosphatidylcholine and the intestinal mucus layer: in vitro efficacy against *Clostridium*

difficile-associated polymorphonuclear neutrophil activation // Am. J. Surg. — 2015 Mar. — 209 (3). — 493-7.

22. Piche T. Tight junctions and IBS — the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2014 Mar. — 26 (3). — 296-302.

23. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease // *Immunol. Rev.* — 2017 Sep. — 279 (1). — 70-89.

24. Schneider H., Braun A., Füllekrug J. et al. Lipid based therapy for ulcerative colitis-modulation of intestinal mucus membrane phospholipids as a tool to influence inflammation // *Int. J. Mol. Sci.* — 2010 Oct 25. — 11 (10). — 4149-64.

25. Stremmel W., Braun A., Hanemann A. et al. Delayed release phosphatidylcholine in chronic-active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, dose finding study // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010 May-Jun. — 44 (5). — e101-7.

26. Stremmel W., Ehehalt R., Autschbach F., Karner M. Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2007 Nov 6. — 147 (9). — 603-10.

27. Stremmel W., Ehehalt R., Staffer S. et al. Mucosal protection by phosphatidylcholine // *Dig. Dis.* — 2012. — 30 Suppl 3. — 85-91.

28. Stremmel W., Merle U., Zahn A. et al. Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis // *Gut.* — 2005 Jul. — 54 (7). — 966-71.

29. Sun J., Shen X., Li Y. et al. Therapeutic Potential to Modify the Mucus Barrier in Inflammatory Bowel Disease // *Nutrients.* — 2016 Jan 14. — 8 (1). — pii: E44.

30. Treede I., Braun A., Jeliaskova P. et al. TNF-alpha-induced up-regulation of pro-inflammatory cytokines is reduced by phosphatidylcholine in intestinal epithelial cells // *BMC Gastroenterol.* — 2009 Jul 13. — 9. — 53.

31. Willumeit R., Schuster A., Iliev P. et al. Phospholipids as implant coatings // *J. Mater. Sci Mater. Med.* — 2007 Feb. — 18 (2). — 367-80.

32. Zhao S., Jia L., Gao P. et al. Study on the effect of eicosapentaenoic acid on phospholipids composition in membrane microdomains of tight junctions of epithelial cells by liquid chromatography/electrospray mass spectrometry // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2008 Jun 9. — 47 (2). — 343-50.

33. Zhou Y., Dial E.J., Doyen R., Lichtenberger L.M. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2010 May. — 298 (5). — G722-31.

Получено 20.06.2017 ■

Дорофеев А.Е.¹, Руденко М.М.², Швець Н.І.¹, Дорофеева А.А.³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Місце фосфатидилхоліну в лікуванні запального ураження кишечника

Резюме. У патогенезі більшості захворювань кишечника важливе, а часто вирішальне значення має запалення. Широко і всебічно його патогенетична роль вивчена при ЗЗК. В останні роки розпочато дослідження його вкладу в пошкодження кишечника при функціональній патології — синдромі подразненої кишки (СПК). Парадоксальною здається участь запалення в розвитку ерозивно-виразкових уражень нижніх відділів шлунково-кишкового тракту на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-ентеролопатії). Добре відома роль фосфоліпідів у побудові клітинних мембран. Одним з основних мембранних фосфоліпідів більшості живих організмів (за винятком бактерій) є фосфатидилхолін (ФХ). У мембранах кишкового епітелію вміст ФХ

збільшується з 10 до 50 % у напрямку від апікальної поверхні до базальної, причому максимальна кількість ФХ розташовується із зовнішнього боку клітинних мембран. Фосфатидилхолін показав свою високу ефективність і безпеку в лікуванні такого запального захворювання кишечника, як неспецифічний виразковий коліт. У людей, що приймають нестероїдні протизапальні засоби, доведена протективна роль ФХ у попередженні пошкодження верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту. З огляду на загальні патогенетичні механізми цих захворювань і СПК нам представляється перспективним використання ФХ у хворих із СПК, особливо його постінфекційним варіантом.

Ключові слова: захворювання кишечника; фосфатидилхолін

A.E. Dorofeev¹, N.N. Rudenko², N.I. Shvets¹, A.A. Dorofeeva³

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine

Place of phosphatidylcholine in the treatment of inflammatory bowel disease

Abstract. In the pathogenesis of most diseases of the intestine, inflammation is important, and, often, critical. Its pathogenetic role in the inflammatory bowel disease was studied broadly and comprehensively. In recent years, research has begun on its contribution to intestinal damage in functional pathology — irritable bowel syndrome. The participation of inflammation in the development of erosive and ulcerative lesions of the lower gastrointestinal tract on the background of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID-enterocolopathy) seems paradoxical. The role of phospholipids in the construction of cell membranes is well known. One of the main membrane phospholipids of most living organisms (with the exception of microbes) is phosphatidylcholine (PC).

In membranes of the intestinal epithelium, the content of PC increases from 10 to 50 % in the direction from the apical surface to the basal one, and the maximum amount of PC is located on the outside of the cell membranes. Phosphatidylcholine showed its high efficacy and safety in the treatment of inflammatory bowel diseases, such as non-specific ulcerative colitis. People taking NSAIDs have demonstrated the protective role of PC in preventing damage to the upper and lower gastrointestinal tract. Given the common pathogenetic mechanisms between these diseases and irritable bowel syndrome, the use of PC in patients with irritable bowel syndrome seems promising, especially in its post-infection variant.

Keywords: intestinal diseases; phosphatidylcholine