



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

# Гепатопротекция в структуре коррекции пищеварительных нарушений и нутриционной поддержки с использованием Фосфонциале®

Л.Н. Костюченко, О.А. Смирнова, Д.В. Подкопаев

Адрес для переписки: Людмила Николаевна Костюченко, aprilbird2@yandex.ru

*Гепатопротекция в структуре коррекции пищеварительных нарушений и нутриционной поддержки с использованием Фосфонциале® позволяет достичь существенного положительного эффекта. Показания к применению препарата не ограничиваются гепатологическими заболеваниями. Фосфонциале® рекомендован к использованию, в частности, при терминальной анорексии и неотложных хирургических операциях на органах брюшной полости.*

**Ключевые слова:** гепатопротекция, холестаза, нутриционная поддержка, фосфолипиды, Фосфонциале

Особой тяжестью нарушений нутриционного статуса отличаются болезни печени, осложненные внутрпеченочным холестазом (цирроз, первичный билиарный цирроз, перекрест аутоиммунного гепатита с первичным билиарным циррозом, алкогольная болезнь, неалкогольная жировая болезнь, вирусные заболевания, лекарственные поражения, гестозы, осложненная холестазом желчнокаменная болезнь, иные экзотоксикозы и эндотоксикозы, в том

числе вызывающие тяжелую гепаторенальную дисфункцию в неотложной хирургии, и т.д.). Печеночная недостаточность может также сопутствовать анорексии в конечной (кахектической) стадии. Единство генеза желчнокаменной болезни и атеросклероза, показанное рядом авторов [1, 2], свидетельствует о том, что атеросклероз – это также болезнь гепатоцита, связанная, в частности, с обменом желчных кислот. В связи с изменениями метаболизма вследствие заболеваний

гепатобилиарной зоны, отражающихся на нутриционном статусе, нельзя не упомянуть и о цитопатиях (генетические дефекты митохондрий, реакции на лекарства, синдромы Рейе, Алажиля и др.). Среди болезней и синдромов билиарной системы, оказывающих дополнительную нагрузку на детоксикационную функцию печени, можно выделить нозологии, требующие специализированной коррекции. Это заболевания с различной степенью холестаза (от практически не проявляющегося до выраженно-го): хронический калькулезный холецистит, холестероз и полипы желчного пузыря, хронический бескаменный холецистит, болезни билиарной системы – острый холецистит, паразитарные – описторхоз, эхинококкоз, аскаридоз, лямблиоз – и травматические повреждения желчных протоков, рак желчного пузыря и синдромы повреждения желчных протоков (интраоперационные, протоковые стриктуры), синдромы болевой механической желтухи (при холедохолитиазе, стенозе большого сосочка две-



наддвенадцатиперстной кишки, кистах желчного пузыря, болезни Кароли, первичном склерозирующем холангите, атрезии желчных протоков, гемобилии, паразитарной инвазии, осложнениях, сопутствующих механической желтухе, в виде гнойного холангита, холангиогенных абсцессов печени, билиарном панкреатите) и безболевого механической желтухи (при опухолях Клацкина, периапулярной зоны, большого сосочка двенадцатиперстной кишки) и т.д. Все они требуют серьезной гепатопротекторной и метаболической коррекции.

Механизмы возникновения печеночной дисфункции при заболеваниях гепатобилиарной системы весьма разнообразны – от первичной несостоятельности печеночной клетки до вторичных расстройств, связанных с холестазами при поражениях наружных желчных путей. Влияние на функциональное состояние печени, а в дальнейшем и на пищеварительные процессы, синтез белка, дезинтоксикационный каскад выливается в снижение нутриционного статуса с последовательным развитием синдромов мальабсорбции, нарушения пищеварения (мальдигестии), недостаточного питания (малынутриции). Удельный вес нарушений полостного пищеварения за счет гепатогенной недостаточности, обусловленной дефицитом желчных кислот, достаточно высок.

**Печень** – орган пищеварения, кровообращения и обмена веществ, выполняющий свыше 500 функций. Основные из них:

- образование и выделение желчи (участие в процессах пищеварения);
- дезинтоксикация (нейтрализация аллергенов, токсинов, микробов, вирусов);
- участие в обмене веществ:
- ✓ углеводном (синтез и распад гликогена);
- ✓ белковом (синтез белков плазмы – альбумина, протромбина, фибриногена);
- ✓ жировом (синтез и распад холестерина).

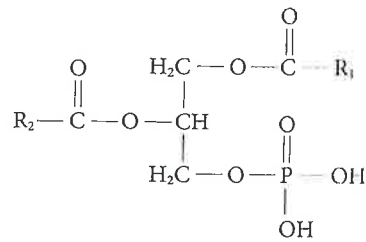
Печень – это метаболическая станция переработки с оригинальным устройством мембран [3]. Основные составляющие мембран – фосфолипиды.

Фосфолипиды – вещества природного происхождения, основные элементы в структуре оболочки и митохондрий. В клеточной мембране фосфолипиды образуют двойной слой, в котором гидрофобные цепи жирных кислот направлены внутрь мембраны, а гидрофильные полярные группы – кнаружи. Мембранные белки могут быть частично или полностью погружены в мембрану и включаться в состав липидного слоя (интегральные белки) или располагаться на ее поверхности (периферические белки). Периферические белки присоединены к мембране за счет полярных или ионных взаимодействий. Некоторые интегральные белки способны «прошивать» мембрану насквозь, выходя за ее пределы по обе стороны, например белок гликофорин, входящий в состав плазматической мембраны эритроцита. Двойной липидный слой мембраны имеет жидкокристаллическую структуру. Молекулы липидов упорядочены, но сохраняют способность к диффузии в пределах слоя параллельно поверхности мембраны (латеральная диффузия). Поперечная диффузия (обмен молекул между слоями) ограничена.

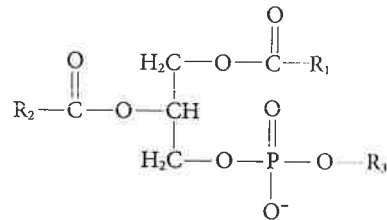
Еще одно свойство мембран – асимметрия. Мембранные структуры клетки в норме замкнуты. Каждая мембрана имеет внутреннюю и внешнюю поверхность с выраженной асимметрией в плане расположения различных фосфолипидов.

Фосфолипиды – сложные липиды, содержащие жирные кислоты, фосфорную кислоту и дополнительную группу атомов. Иными словами, фосфолипиды (фосфоглицериды) – это сложные липиды, производные фосфатидной кислоты. Основная часть липидов в мембранах представлена фосфолипидами, гликолипидами и холестерином (рис. 1).

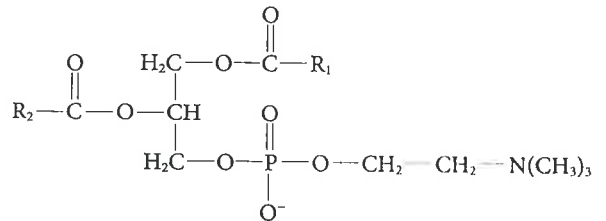
**Фосфатидная кислота**



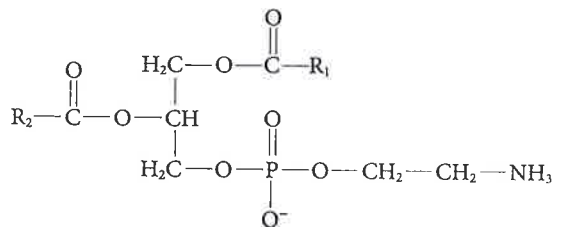
**Фосфоглицерид**



**Фосфатидилхолин (лецитин)**



**Фосфатидилэтаноламин**



**Кардиолипин**

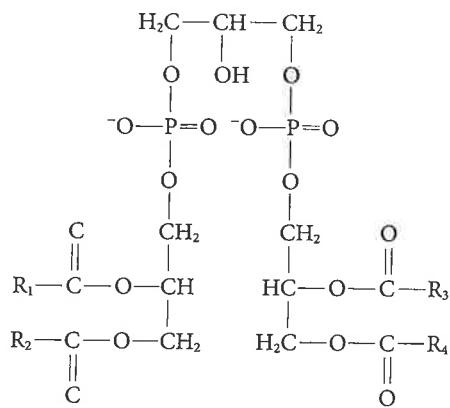


Рис. 1. Примеры фосфолипидов



Таблица 1. Состав фосфатидилхолиновых молекул в эссенциальных фосфолипидах

| Молекула                                   | Состав, % |
|--|-----------|
| Фосфатидилхолин (ФХ)                       | 94-96     |
| Дилинолеоил (18:2-18:2) ФХ (ДЛФХ)          | 40-52     |
| Пальмитоил-линолеоил (16:0-18:2) ФХ (ПЛФХ) | 23-24     |
| Олеоил-линолеоил (18:1-18:2) ФХ (ЛПФХ)     | 12-13     |
| Линолеоил (18:3-18:2) ФХ (ЛЛФХ)            | 6-7       |
| Пальмитол-олеоил (16:0-18:1) ФХ (ПОФХ)     | 3-4       |
| Стеароил-арахидоноил (18:0-20:4) ФХ (САФХ) | 1-2       |

Фосфолипиды выполняют следующие функции:

- способствуют восстановлению и сохранению структуры гепатоцитов;
- тормозят формирование соединительной ткани в печени;
- улучшают дезинтоксикационную функцию печени;
- регулируют липидный и углеводный обмен;
- нормализуют функциональное состояние печени.

Фосфолипиды подразделяются на классы в зависимости от полярности:

- нейтральные – имеют отрицательно заряженную фосфатную группу и положительно заряженную аминогруппу, что в сумме вызывает электрически нейтральное состояние. К ним относятся:
  - ✓ фосфатидилхолин (прежнее название лецитин), в молекуле которого соединены глицерин,

высшие жирные кислоты, фосфорная кислота и азотистое основание – холин;

- ✓ фосфатидилэтанолламин (кефалин) – отличается от лецитина тем, что имеет азотистое основание – этаноламин;
- отрицательно заряженные (анионные фосфолипиды) – имеют отрицательно заряженную фосфатную группу. Это:
  - ✓ фосфатидилсерин – в молекуле азотистым соединением служит остаток аминокислоты серина. Фосфатидилсерины распространены не так широко, как фосфатидилхолины и фосфатидилэтанолламины, их основное предназначение – участие в синтезе фосфатидилэтанолламинов;
  - ✓ фосфатидилинозитол – фосфолипид, не содержащий азот. Радикалом (R3) в этом подклассе фосфоглицеридов является шестиуглеродный циклический спирт – инозитол. Фосфатидилинозитолы широко распространены в природе. Обнаружены у животных (в мозге, печени, легких), растений и микроорганизмов;
  - ✓ фосфатидилглицерины;
  - ✓ полиглицеринфосфат – кардиолипин; остов молекулы кардиолипина включает остатки глицерина, соединенные фосфодиэфирными мостиками через положение 1 и 3, гидроксильные группы двух внешних остатков глицерина этерифицированы жирными

кислотами (R1, R2, R3, R4 – радикалы высших жирных кислот).

На долю фосфатидилхолина приходится не менее 50% общего объема фосфолипидов.

Фосфатидилхолин – фосфолипид – универсальный строительный блок для клеточных мембран.

Состав фосфатидилхолиновых молекул в эссенциальных фосфолипидах приведен в табл. 1 [4]. Основная роль принадлежит фосфатидилхолину.

Вышеуказанные свойства и функции фосфолипидов в организме обуславливают использование их экзогенных природных аналогов (например, фосфатидилхолинов, получаемых, как правило, из соевых бобов) для лечения некоторых заболеваний. Ряд авторов обращают внимание на всеобъемлющие основные механизмы действия фосфатидилхолиновых молекул. Так, Дж. Гундерман [5] описывает феномен снижения токсичности гидрофобных солей желчи, холелитолитическое, гепатопротекторное, иммуномодулирующее и холеретическое действие.

Противоапоптотный эффект эссенциальных фосфолипидов на основании определения толл-подобных рецепторов 4 и CD14, Вах-белка и усеченного белка Bid приводят R. Ikeda и соавт. [6]. Эти же авторы оценили антиоксидантный эффект в отношении цитохрома P450, ацетил-КоА-оксидазы. Известно также, что фосфатидилхолин нормализует работу митохондрий (оценка по цитохромоксидазе) [7].

Противовоспалительный эффект на основании исследования интерлейкинов 1 и 10, фактора некроза опухоли альфа, MMP-9 (матриксная металлопротеиназа) отмечен в работе из Новой Зеландии [8]. В экспериментах на крысах авторы показали также, что, аналогично глутатиону, фосфатидилхолин ингибирует окислительный стресс.

Любые изменения в молекулах фосфатидилхолина в структуре фосфолипидов способны приво-

Для полноценной работы фосфатидилхолина внутри организма необходимо, чтобы безукоризненно функционировали системы переноса через клеточные мембраны. Речь идет о мембранных транспортерах, участвующих в образовании желчи.



дуть к нарушению всех перечисленных функций внутри клетки. Для полноценной работы фосфатидилхолина внутри организма необходимо, чтобы безукоризненно функционировали системы переноса через клеточные мембраны. Речь идет о мембранных транспортерах, участвующих в образовании желчи. В настоящее время идентифицировано большинство транспортеров:

- экспортирующая помпа желчных кислот (BSEP, bile salt export pump) отвечает за секрецию желчных кислот в канальцы (при наследственном семейном внутрипеченочном холестазах (ВПХ) с низкой активностью гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП));
- насос экспорта фосфолипидов (MDR3) (при семейном ГГТП-вовлеченном ВПХ, холестазах у беременных);
- транспортер липофильных катионов (MDR1) отвечает за выведение экзо- и эндотоксинов;
- белки ABCG5 и ABCG8 обеспечивают насос стеролов;
- АТФ-зависимая кассета (ATP-binding cassette, ABC) обеспечивает активный транспорт других компонентов в желчь.

Регулирование работы транспортеров находится под контролем ядерных рецепторов, активизируемых лигандами, основные из которых желчные кислоты [9]. Изменение функций печеночной клетки вследствие нарушений работы перечисленных механизмов, как правило, проявляется в виде:

- холестаза;
  - нарушения синтетической функции печени;
  - эндотоксикоза, обусловленного нарушением механизмов печеночной детоксикации.
- Классификация ВПХ Е.В. Головановой (2011), предложенная и используемая в Центральном НИИ гастроэнтерологии, приведена в табл. 2.
- Для характеристики синтетической функции печени традиционно используются показатели альбумина, фибриногена плазмы, активность синтезируемых

Таблица 2. Классификация внутрипеченочного холестаза по степени тяжести

| Показатель (нормальные значения) | Степень тяжести ВПХ        |              |               |               |
|----------------------------------|----------------------------|--------------|---------------|---------------|
|                                  | 0-я (отсутствие холестаза) | 1-я (легкая) | 2-я (средняя) | 3-я (тяжелая) |
| ЩФ (30–120 ед/л)                 | N                          | 121–300      | 301–600       | > 600         |
| ГГТП (7–50 ед/л)                 | N                          | 51–300       | 301–600       | > 600         |
| ЛАП (0–30 ед/л)                  | N                          | 31–60        | 61–90         | > 90          |
| ЖК (0–10 мкМ/л)                  | N                          | 11–40        | 41–80         | > 80          |
| ХС (1,4–5,2 мм/л)                | N                          | 5,3–6        | 6,1–8,0       | > 8           |
| БР (3,4–21 мкМ/л)                | N                          | 22–80        | 81–150        | > 150         |

N – норма, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛАП – лейциламинопептидаза, ЖК – желчные кислоты, ХС – холестерин, БР – билирубин.

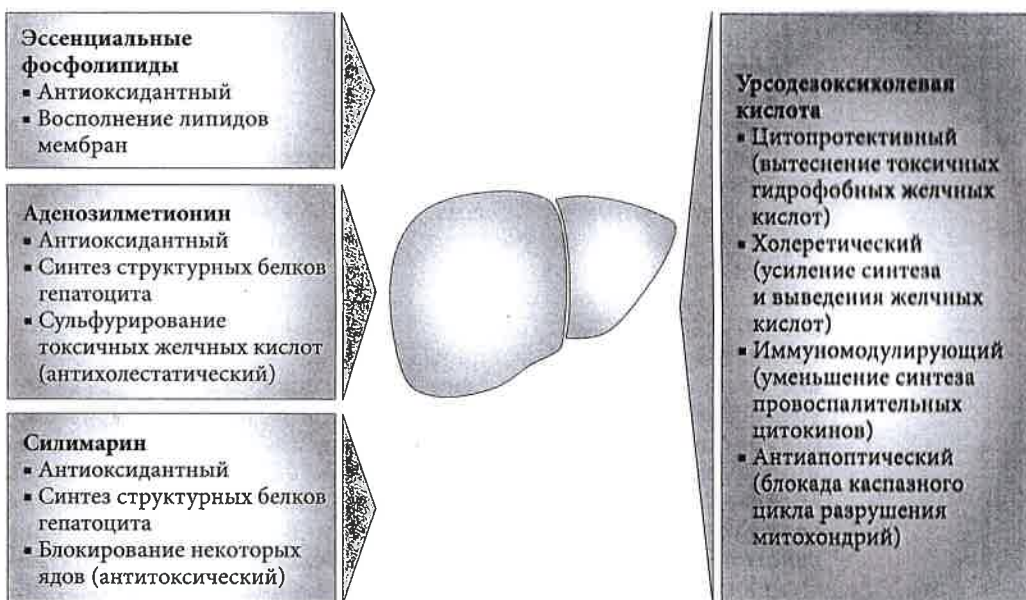


Рис. 2. Гепатопротекторы и наиболее известные механизмы их действия

печенью соответствующих задаче ферментов. Степень эндогенной интоксикации оценивают по известной классификации В.К. Гостищева (2002). В целях протекции мембран и поддержания биохимической регуляции процессов синтеза и дезинтоксикации в программу метаболической коррекции, нутриционного лечения вводятся соответствующие гепатопротекторы. Их достаточно много, они относятся к разным группам, имеют различные механизмы действия (рис. 2).

Гепатопротекторы классифицируются следующим образом:

- ✓ препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши;
- ✓ препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений;
- ✓ органопрепараты животного происхождения;
- ✓ препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- ✓ препараты разных групп (бемитил, адеметионин, липоевая и урсодезоксихолевая кисло-



Фосфонциале® целесообразно применять в структуре коррекции гепатодепрессивного синдрома при неотложных хирургических вмешательствах на органах брюшной полости, последствиях ряда операций в отдаленном периоде, терминальной анорексии и других состояниях, сопровождающихся угнетением функций печени.

ты, нестероидные анаболики (метилурацил)).  
 Есть препараты, объединяющие эффекты различных групп. Так, Фосфонциале® объединяет в себе механизмы действия фосфолипидов, полученных из бобовых, и флавоноидной составляющей расторопши пятнистой. Основным действующим веществом флавоноидов расторопши пятнистой является силимарин. Он представляет собой смесь трех основных изомерных соединений – силикристина, силидианина и силибинина. Последний обладает более высокой биологической активностью и преобладает количественно. Основные эффекты флавоноидов расторопши пятнистой:  
 1) мембранопротекторный. В поврежденных клетках печени силимарин стимулирует синтез белков и фосфолипидов. В результате происходит

стабилизация клеточных мембран, поддерживается восстановление гепатоцитов, ускоряется рост здоровых клеток печени;

- 2) антиоксидантный. Силимарин взаимодействует со свободными радикалами в печени и превращает их в менее токсичные соединения. Таким образом, прерывается процесс перекисного окисления липидов и не происходит дальнейшего разрушения клеточных структур. Именно антиоксидантным свойством флавоноидов расторопши объясняется противовоспалительная активность препарата;
- 3) желчегонный. Флавоноиды улучшают физико-химические свойства желчи, нормализуют сокращение желчного пузыря и стимулируют выделение желчи. Расторопша пятнистая ускоряет ее выведение, нормализуя процессы пищеварения и обмен веществ;
- 4) детоксикационный. Силимарин обладает способностью защищать печень от неблагоприятных воздействий токсических веществ (даже от яда бледной поганки).

Фосфонциале® эффективно восстанавливает и сохраняет клеточную структуру гепатоцитов при различных заболеваниях печени. В 1 капсуле Фосфонциале® содержатся активные вещества в следующих дозах: липоид С100–200 мг в пересчете на фосфатидилхолин – 188 мг, силимарин – 70 мг, в том числе силибин – 50 мг. Традиционным показанием к применению Фосфонциале® считается применение в составе

комплексной терапии гепатита (острый и хронический различного генеза), жировой дистрофии печени различного генеза (сахарный диабет, хронические инфекции), токсического и алкогольного гепатита, цирроза печени, первичного билиарного цирроза, печеночной комы, гестозов, лучевой болезни, псориаза (в качестве вспомогательной терапии), отравлений, лекарственной интоксикации, нарушения функций печени при других соматических заболеваниях. Схема приема: по 1–2 капсулы 3 раза в день во время еды. Курс от 30 дней до 12 месяцев в зависимости от заболевания.  
 В отличие от известных показаний к назначению Фосфонциале®, нами рассмотрено применение этого препарата в качестве фармаконутрицевтика при проведении нутриционной поддержки у больных с синдромом короткой кишки (с эндотоксикозом), постгастрорезекционными синдромами, циррозом печени, воспалительными заболеваниями кишечника, при анорексии в терминальной стадии, то есть при гепатодепрессии различного генеза. Фармаконутрицевтики – питательные вещества, обладающие специфическими фармакологическими свойствами. Они способствуют регенерации поврежденных клеток (энтероцитов, лимфоцитов, макрофагов), улучшают метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических состояниях и др. К ним относятся аминокислоты – глутамин, аргинин, нуклеотиды, омега-3 жирные кислоты, карнитин, токоферол и др. Наиболее изучены эффекты глутамина и омега-3 жирных кислот. Искусственное питание с использованием нутрицевтиков, или так называемое фармакологическое питание, назначается для повышения эффективности клинического питания при специфических состояниях и патологических процессах. Можно рассматривать в качестве нутрицевтиков и эссенциальные фосфолипиды. Они улучшают

Таблица 3. Достоверное снижение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы

| Показатели   | АСТ, МЕ/л     | АЛТ, МЕ/л     | ЩФ, МЕ/л       |
|--|---------------|---------------|----------------|
| До нутриционной поддержки с использованием Фосфонциале | 85,70 ± 08,08 | 79,90 ± 08,04 | 182,60 ± 40,39 |
| После лечения  | 67,50 ± 01,52 | 67,50 ± 01,52 | 166,60 ± 32,44 |
| Достоверность различий                                 | p < 0,05      | p < 0,005     | p < 0,02       |

АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.



функцию печени, оказывают детоксицирующий эффект. Фосфатидилхолин, как известно, восстанавливает в определенной степени поврежденные мембраны. Цитотоксичность подавляется благодаря внедрению печеночного паренхиматозного фактора в слой липидов клеточной мембраны, что снижает жировую инфильтрацию печени и предохраняет ее от аутоиммунной агрессии.

Наряду с положительным влиянием на нутриционный статус, который оценивался по известным параметрам алиментационно-волеического диагноза [10, 11, 12], под действием фосфатидилолина доказано достоверное

снижение в крови уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также гамма-глутамилтранспептидазы (табл. 3).

Отмечены купирование клинических проявлений эндотоксикоза (утренней тошноты, тяжести/боли в правом подреберье, астеновегетативного синдрома), нормализация лабораторных показателей липидного обмена и улучшение качества жизни, стабилизация данных функционального резерва печени. Эссенциальный фосфолипид эффективен в комплексной терапии гепаторенального синдрома при неотложных абдоминальных хирургических заболеваниях.

Таким образом, гепатопротекция в структуре коррекции пищеварительных нарушений и нутриционной поддержки с использованием Фосфонциале® дает ощутимый положительный эффект. Показания к применению данного препарата не должны ограничиваться сугубо заболеваниями печени. Его целесообразно применять и в структуре коррекции гепатодепрессивного синдрома при неотложных хирургических вмешательствах на органах брюшной полости, последствиях ряда операций в отдаленном периоде, терминальной анорексии и других состояниях, сопровождающихся угнетением функций печени.

### Литература

1. Брискин Б.С., Костюченко Л.Н., Пузин С.Н. Хирургические болезни в гериатрии. М., 2006. 318 с.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 177 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
4. Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // Gastroenterology. 1994. Vol. 106. № 1. P. 152–159.
5. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63. № 3. P. 643–659.
6. Ikeda R., Ishii K., Hoshikawa Y. et al. Reactive oxygen species and NADPH oxidase 4 induced by transforming growth factor  $\beta$ 1 are the therapeutic targets of polyenylphosphatidylcholine in the suppression of human hepatic stellate cell activation // Inflamm. Res. 2011. Vol. 60. № 6. P. 597–604.
7. Navder K.P., Lieber C.S. Dilinoleoylphosphatidylcholine is responsible for the beneficial effects of polyenylphosphatidylcholine on ethanol-induced mitochondrial injury in rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Vol. 291. № 4. P. 1109–1112.
8. Singh A.K., Jiang Y., Benlhabib E. et al. Herbal mixtures consisting of puerarin and either polyenylphosphatidylcholine or curcumin provide comprehensive protection against alcohol-related disorders in P rats receiving free choice water and 15% ethanol in pure water // J. Med. Food. 2007. Vol. 10. № 3. P. 526–542.
9. Meier Y., Pauli-Magnus C., Zanger U.M. et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver // Hepatology. 2006. Vol. 44. № 1. P. 62–74.
10. Ермолов А.С., Абакумов М.М. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии. М., 2004. 326 с.
11. Костюченко Л.Н., Брискин Б.С., Владимирова Е.С. Тактика инфузионно-алиментационной коррекции при травме печени с массивной кровопотерей // Врач. 1998. № 4. С. 18–19.
12. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. М., 2012. 496 с.

### Hepatoprotector Phosphonciale® for the correction of digestive disorders and nutritional support

L.N. Kostyuchenko, O.A. Smirnova, D.V. Podkopayev

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Lyudmila Nikolayevna Kostyuchenko, aprilbird2@yandex.ru

*Hepatoprotector Phosphonciale® is an effective agent for the correction of digestive disorders and nutritional support. It is indicated in patients with hepatic diseases and beyond. Specifically, Phosphonciale® is recommended for the treatment of terminal anorexia and in patients with emergency abdominal surgery.*

**Key words:** hepatoprotection, cholestasis, nutritional support, phospholipids, Phosphonciale