

Л. В. Журавлева, О. В. Лахно, О. И. Цивенко

*Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
61022 Харьков*

ПЕЧЕНЬ И ВОЗРАСТ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Представлены современные взгляды на состояние печени у людей пожилого возраста. С точки зрения клинициста обсуждаются процессы формирования патологических изменений в печени у пожилых людей, патогенетически обосновываются принципы корригирующей терапии.

Ключевые слова: печень, свободно-радикальное окисление, старение, жировая дистрофия, фиброз.

В настоящее время в связи с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста перед врачами всех специальностей встают дополнительные задачи. В значительной части случаев врачи испытывают трудности с диагностикой именно гастроэнтерологических заболеваний, которые у лиц старше 60 лет находятся на третьем месте по частоте встречаемости. Симптомы серьезных гастроэнтерологических заболеваний как самому больному, так и ухаживающим за ним лицам часто представляются проявлениями старения организма, не требующими обследования и лечения.

Большинство клинико-эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что в пожилом и старческом возрасте для многих болезней характерны малая выраженность и необычность клинических проявлений, множественность патологии. Происходит "накопление болезней": после 60 лет почти у каждого человека наблюдается 4–6 заболеваний, а с каждым последующим десятилетием число их увеличивается [3, 7]. Снижение резервных и адаптационных возможностей организма пожилого человека объясняется постепенно нарастающими сдвигами в структуре тканей и функциях органов [12]. По сравнению с опорно-двигательным аппаратом и сердечно-сосудистой системой в

пищеварительной системе дегенеративные процессы выражены весьма умеренно [13]. Однако наряду с болезнями органов сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, эндокринной систем патология пищеварительного тракта весьма существенно влияет на для организм пожилого человека.

Хронические диффузные заболевания печени в гериатрической практике часто протекают бессимптомно. Выделить у больного пожилого возраста специфичные жалобы, характерные для поражения печени, сложно по двум причинам. Во-первых, печень относится к органам, которые "очень скромны", и почти никогда не "предъявляет жалоб", указывающих непосредственно на их поражение [17]. На печень "жалуются соседи". Во-вторых, у пожилых больных, как правило, имеется несколько заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни и обуславливающих полиморбидность симптоматики [24].

Самой частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, обнаруживаемых при ультразвуковом обследовании, является жировая инфильтрация [14]. Способствуют формированию стеатоза печени дегенеративные болезни или болезни пожилого возраста, сопряженные с интенсификацией свободно-радикального окисления, а также сахарный диабет, ожирение, дисахаридная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, поджелудочной железы [8, 9, 15]. Молекулярным субстратом неалкогольного стеатогепатоза является отложение липидов (преимущественно триглицеридов) в гепатоците. При этом масса жира превышает 5 % массы гепатоцита [13]. Избыточное отложение липидов в клетках печени является следствием избыточного синтеза свободных жирных кислот, снижения скорости их β -окисления в митохондриях, торможения образования липопротеинов очень низкой плотности из триглицеридов. Нарушения белкового обмена, связанные с возрастным уменьшением синтеза белка и замедлением его метаболизма [3, 17, 19], усугубляют нарушения липидного обмена. При этом снижается скорость выведения из гепатоцитов триглицеридов [5]. Роль триггерного фактора в формировании неалкогольного стеатогепатита могут играть лекарственные препараты — амиодарон, глюкокортикоидные гормоны, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин, дилтиазем, цитостатики [10, 16]. В пожилом возрасте, как правило, применяются несколько лекарственных препаратов в связи с сочетанной полиорганной патологией [4].

При ингибировании β -окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса уменьшается образование восстановленных форм НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид), последующее окисление которых ведет к переносу электронов по митохондриальной дыхательной цепи [9]. В физиологических условиях окисление восстановленных форм этих коферментов способствует синтезу макроэргов в процессе митохондриального фосфорилирования [11, 23]. Интоксикация веществами с прооксидантной активностью и реализация их токсичности вследствие неполноценного функционирова-

ния механизмов естественной детоксикации и антиоксидантной защиты приводит к указанным выше изменениям в метаболизме свободных жирных кислот. При этом соответственно локализации биохимических процессов максимум патологических изменений происходит в митохондриях гепатоцитов, которые становятся гигантскими [9, 26]. Альдегиды — конечные продукты перекисного окисления липидов — способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Фиброз печени (как и викарная эмфизема легких) является клиническим проявлением стимуляции фиброгенеза и избыточного отложения протеинов внеклеточного матрикса в пожилом возрасте. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом повышена экспрессия цитохрома *P*-450, который играет ключевую роль в биотрансформации ксенобиотиков. Индукция отдельных ферментов цитохрома *P*-450 приводит к генерации повышенного количества цитотоксичных вторичных радикалов из эндогенных веществ, экзогенно поступающих пищевых продуктов, лекарственных препаратов. Стимуляция выработки цитокинов (фактора некроза опухолей α — *TNF- α*), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), а также простагландинов клетками Купфера способствует прогрессированию поражения печени [11, 26]. Бесконтрольность и пролонгированность выработки цитокинов и простагландинов при неалкогольном стеатогепатите приводит к продолжительному острофазовому воспалительному ответу со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетению синтеза белка гепатоцитами, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза [24]. Поэтому на первый взгляд не причиняющая больному особых беспокойств жировая дистрофия печени является основой для формирования более тяжелой патологии. При наличииотягощающих факторов ("второго толчка" — употребления алкоголя, лекарственных препаратов, вирусных инфекций) возможен декомпенсированный цирроз печени [3, 9].

При неалкогольном стеатогепатите значительную роль играет оксидативное повреждение печени активными формами кислорода. Наиболее агрессивными из них являются супероксид анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород [11, 12, 28].

Тяжесть поражений печени у больных пожилого и старческого возраста усугубляется снижением активности ферментного звена антиоксидантной защиты и уменьшением содержания и взаимодействия эндогенных биоантиоксидантов [4]. Закономерно изменяется характер донорно-акцепторных взаимоотношений в цепях сопряженно работающих биоантиоксидантов и ферментных ансамблей [5]. Например, сниженное содержание водорастворимого антиоксиданта аскорбата обуславливает нарушение последовательного восстановления токоферола в митохондриальной цепи переноса электронов [21]. В физиологических условиях биоантиоксиданты проявляют при взаимодействии синергический эффект [14]. Синергистами выступают более слабые антиокси-

данты по сравнению с более сильными: например, мочева́я кислота по сравнению с аскорбиновой, цианокобаламин по сравнению с фолиевой кислотой, аскорбат по сравнению с токоферолом [4, 16]. Поэтому особенностью инволютивной возрастной гепатопатии и других заболеваний, при которых свободно-радикальному окислению липидов и биополимеров отводится значительная роль, является не только абсолютно уменьшенное содержание биоантиоксидантов, но и ослабление эффектов их взаимодействия — суммации или потенцирования.

Физиологическая антиоксидантная система включает в себя некоторые ферменты (глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмута́зу, каталазу, миелопероксидазу, церулоплазмин, ферритин), а также биоантиоксиданты прямого (токоферол, аскорбат, биофлавоноиды, ретинол, цистеин, эрготионеин) и непрямого (рибофлавин, никотиновая кислота, метионин, селен, медь, цинк, марганец) действия [3]. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β -каротин, полифенолы, убихинон, билирубин) локализованы преимущественно в липидных структурах — мембранах, т. е. непосредственно в месте образования свободных радикалов [4, 22]. Внутри клетки, в цитозоле, функционируют водорастворимые антиоксиданты, к которым относят аскорбиновую кислоту, глутатион, эрготионеин, антиперекисные и протеолитические ферменты, *SH*-группы белков [31]. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин), а также мочева́я и аскорбиновая кислоты [3, 16]. Таким образом, все клеточные структуры гепатоцита, а также внеклеточная среда находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы. Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион (эрготионеин-серосодержащий бетаин) — аскорбат — токоферол, транспортирующей электроны в составе атомов водорода от пиридиннуклеотидов (НАДН и НАДФН) к свободным радикалам [18].

Ослаблению антиоксидантной защиты способствуют стрессы различного происхождения, поступление в организм прооксидантов (например, некоторых лекарств — дигоксина, дигитоксина, витамина B_2 , дезоксикортикостерона и ретинола в больших дозах), избыточного количества жиров и углеводов [3, 18, 22]. Срыв защиты и избыточная липопероксидация может наступить при уменьшении поступления в организм и усвоения экзогенных антиоксидантов (токоферола, аскорбата, биофлавоноидов, полифенольных соединений) [5, 9, 14].

В пожилом возрасте оксидативному повреждению органов и тканей отводится особенно важная роль. В условиях гипоксии избыточно образующиеся активные формы кислорода воздействуют на аминокислоты, нарушая функции тех биологических образований, в структуру которых они входят [3, 18, 33]. Следствием является инактивация ферментов, денатурация белков и нарушение их синтеза, повреждение гликопротеидов, металлопротеинов. Повреждаются и молекулы ДНК, РНК, что ведет к хромосомным абберациям, повреждениям ядерного матрикса с появлением и накоплением мутаций [19]. При гипоксии

истощается пул адениннуклеотидов, нарушается четырехэлектронное восстановление кислорода и увеличивается накопление восстановленных коферментов, что, замыкая порочный круг, приводит к усилению продукции активных форм кислорода. Возникшие повреждения усугубляются нарушением трансмембранного ионного баланса. Гибель печеночных клеток в условиях гипоксии стимулирует образование коллагена и узлов патологической регенерации на месте некротизированных гепатоцитов [30, 38].

Нарушение пищеварения и, как следствие, усвоения экзогенно поступающих веществ у людей пожилого и старческого возраста может быть обусловлено как ишемией в бассейне мезентериальных сосудов [29], так и инволютивной мальдигестией [13, 20]. При этом часто отмечаются повышенное образование газов в кишечнике (вздутие и урчание в животе), эпигастральная боль после приема пищи, пониженный аппетит, быстрая насыщаемость, плохая переносимость молочных продуктов, тугоплавких жиров, некоторых сортов мяса и рыбы, запор [17]. Инволютивные изменения пищеварительных желез приводят к снижению объема пищеварительных секретов, снижается и скорость ферментативных процессов переваривания и всасывание компонентов пищи [14].

Особенностью эпидемиологии вирусной инфекции гепатита *B* у людей старше 65 лет является то, что встречается она относительно редко. Вероятно, это обусловлено отсутствием таких социально-медицинских проблем в старших возрастных группах, как наркомания (особенно с парентеральным введением веществ), гомосексуализм, проституция. В противоположность тому факту, что у людей среднего и молодого возраста хронизация этой инфекции имеет место в 5–10 % случаев [36], 60 % пожилых больных становятся хроническими носителями вируса [16], что, возможно, объясняется ослаблением с возрастом функционального резерва иммунной системы (а именно клеточного иммунитета), участвующей в уничтожении вируса. С одной стороны, это ведет к относительно легкому или клинически неманифестируемому острому вирусному гепатиту, а с другой стороны — к персистенции инфекции. У пациентов пожилого возраста, пораженных вирусом гепатита *B*, в сыворотке обнаруживаются *HBsAg* и анти-*HBc*-антитела, а маркеры репликации — *HBeAg* и ДНК *HBV* — обычно выявляются в низких титрах или отсутствуют [18]. Поэтому данная категория больных с инфекцией вируса гепатита *B* не является высококонтагиозной для окружающих [12].

У лиц пожилого и старческого возраста цирроз печени обнаруживается чаще, чем хронический гепатит (преимущественно у мужчин, приблизительно в 66 % случаев) [34]. Отсутствие анамнестических, клинических и часто лабораторных данных позволяет рассматривать его в пожилом возрасте как "немного" [35]. Диагностировать заболевание особенно сложно из-за сопутствующей полиорганной патологии. Наиболее яркой особенностью хронических дистрофических болезней печени в пожилом и старческом возрасте является энцефалопатия со слабостью,

бессонницей, периодами возбуждения и агрессии, сменяющимися апатией, вялостью. Гепатопортальная энцефалопатия у пожилых людей — это лишь составной компонент сложной неврологической симптоматики, обусловленной другой органической патологией: дисциркуляторной энцефалопатией, атеросклерозом мозговых сосудов, последствием острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензией. Трактовка этого осложнения заболевания печени затруднена, оно нередко оценивается врачами как проявление атрофического и атеросклеротического процесса в головном мозге. Согласно результатам исследования [11], распространенность цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С, среди людей моложе 30 лет составляет 3 %, 30–39 лет — 7 %, старше 60 — 43 %.

Опубликованы данные об увеличении частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленной персистенцией вируса гепатита В у больных 65 лет по сравнению с 30–39-летними, приблизительно в 4,7 раза. Очевидно, многолетняя персистенция вируса в организме способствует злокачественной трансформации гепатоцитов вследствие ослабления апоптотической гибели клеток, вызванной мутацией гена, кодирующего проапоптоген *p53*, и блокадой митотического размножения [8, 19]. С возрастом изменяется скорость накопления соматических мутаций в различных тканях, обусловленных индуцированием активными формами кислорода гуанин-специфических повреждений ДНК [5]. Скорость накопления хромосомных aberrаций в печени выше, чем в мозге. Снижается и скорость метаболических превращений, и физиологической регенерации большинства самообновляющихся тканей — в старости резко снижается обновление любых макромолекул, что создает возможность реализации канцерогенных эффектов при увеличенной продолжительности жизни биологических структур — субстратов онкогенеза [14, 25].

Пожилый возраст считается одним из факторов плохого ответа на терапию препаратами интерферонов [28]. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, длительная инфекция с уже сформировавшимся хроническим гепатитом (тем более циррозом) сопровождается резистентностью вируса к интерферонам [30]. Например, устойчивый ответ на эти препараты при хроническом гепатите С у 30-летних был достигнут в 44,2 % случаев, а у лиц старше 60 лет — в 13,9 % случаев [26]. Во-вторых, многолетняя циркуляция вируса в организме и наличие дополнительных факторов (стресс различного происхождения, употребление алкоголя, лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной систем и т. д.) определяет сочетанную печеночную патологию с ее достаточно быстрым прогрессированием. В-третьих, с возрастом увеличивается частота побочных эффектов интерферонотерапии: они встречаются у 13,6 % пациентов до 30 лет и у 32,2 % в группе старше 50–65 лет [38]. Безусловно, с целью предотвращения прогрессирования цирроза печени и трансформации его в гепатоцеллюлярную карциному больным пожилого возраста при активной репликации вируса следует назначать препараты интерферонов, но с большой осторожностью. Некоторые из их побочных эф-

фектов могут уменьшить продолжительность жизни пожилых пациентов. У пожилых людей более часты неврологические побочные эффекты интерферона: летаргия, спутанность сознания, депрессия, раздражительность [19] в связи с наличием морфологического субстрата (атеросклероз мозговых сосудов, последствия инсульта, болезнь Альцгеймера и др.). Кроме того, у больных пожилого возраста с вирусной инфекцией гепатита С отмечается относительно высокий титр сывороточной РНК вируса преимущественно типа 1b [8]. Вероятно, успех лечения хронических диффузных заболеваний печени у больных пожилого возраста возможен при использовании средств патогенетической терапии, в том числе антиоксидантов.

С возрастом уменьшаются размеры и масса печени за счет изменения паренхимы, снижается скорость и интенсивность внутрипеченочной гемодинамики, стимулируется викарный фиброгенез [13, 19]. Избыточному коллагенообразованию у больных пожилого возраста способствуют ишемия и/или гипоксия печени, уменьшенное содержание внутриклеточных биоантиоксидантов (витамин А, глутатион), иногда многолетнее употребление алкоголя, персистенция гепатотропных вирусов, лекарственные поражения печени [15, 29]. Одним из триггеров активации выработки печеночными звездчатыми клетками избыточного количества протеинов внеклеточного матрикса является оксидативный стресс. В связи с этим патогенетически обосновано использовать при оксидативных поражениях печени (неалкогольный стеатогепатит, фиброз) средства с антиоксидантной активностью — α -токоферол, силимарин, аскорбиновую кислоту, цинарин, эссенциальные фосфолипиды, мексидол, α -липоевую кислоту [11, 23, 24].

Различные инфекции и связанная с ними интоксикация, а также интоксикация неинфекционного происхождения в пожилом возрасте возникают чаще, протекают атипично и тяжелее, чем в молодом, из-за инволютивных изменений иммунитета и гомеостаза [20, 39]. Дезинтоксикационная терапия, традиционно основывающаяся на гемодилюции и форсировании диуреза, у пожилых ограничена реальной угрозой сердечной недостаточности вследствие гиперволемии и слабого ответа на мочегонные средства при возрастной недостаточности функции почек. Лечение интоксикаций (алиментарных, химических, медикаментозных) у этой категории больных затруднено из-за многочисленной патологии, поэтому, учитывая полиморбидность симптоматики, целесообразно применять препараты с многонаправленным действием на различные звенья патогенеза поражений печени. Эффективность адеметионина у лиц с внутрипеченочным холестазом, энцефалопатией сложного генеза и эндогенной интоксикацией объясняется многогранным воздействием препарата на различные стороны патогенеза таких нарушений, как трансамелирование, транссульфирование, аминопропилирование [25, 41]. При внутрипеченочном холестазе в сочетании с эндогенной интоксикацией успешно применяется хофитол, содержащий в своем составе комплекс активных ингредиентов (цинарин, биофлавоноиды, терпенлактоны, инулин, витамины, макро- и микроэлементы) и

обладающий гепато-протективным, антиоксидантным, антитоксическим, гипохолестеринемическим и гипазотемическим действием, а также способностью улучшать реологические свойства крови. При токсических поражениях печени, протекающих с явлениями общей интоксикации, особенно выражен анаболический и антикатаболический эффект хофитола. Хорошая переносимость и многогранное воздействие хофитола на организм позволяет избежать нежелательной (особенно для пожилых людей) полипрагмазии, что очень важно при сочетанной патологии (при нефрологических и кардиологических заболеваниях). Использование препаратов растительного происхождения (хофитола, эссенциале, галстены, гербамарина), обладающих способностью стабилизировать клеточные мембраны, улучшать состояние липидного, белкового и минерального обмена, стимулировать репаративные (регенераторные) процессы, повышать функциональную активность физиологической антиоксидантной системы, оказалось достаточно эффективным при гепатопатиях на фоне инволютивных изменений — при жировой инфильтрации, хроническом гепатите и циррозе печени [32, 40]. Выявленный гепатопротекторный эффект базировался на принципах доказательной медицины.

В ряде исследований установлено, что влияние лечения при хронических диффузных заболеваниях печени на уровень продуктов перекисного окисления липидов в крови весьма умеренное, и обусловлено это тем, что при ишемии и гипоксии гепатоцитов в ходе воспалительного процесса накапливаются различные восстановительные метаболиты (АМФ, лактат, НАДФН, НАДН, свободные жирные кислоты, металлы переменной валентности и т. д.), которые при стихании воспаления в печени и нормализации внутрипеченочной гемодинамики на фоне реоксигенации могут способствовать интенсификации свободно-радикального окисления [28].

Эффективность фармакологической коррекции оксидативных повреждений печени средствами с антиоксидантной активностью связана, вероятно, с нормализующим влиянием их на структуру и функцию клеточных и субклеточных мембран при возможности реагирования с цитотоксичными вторичными радикалами как в гидрофильной, так и в гидрофобной фазе [4, 22, 37]. В физиологических условиях влияние антиоксидантов на ферментное звено антиоксидантной системы имеет низкие потенциальные возможности, так как активность этих ферментов очень высока и специфична, поэтому фармакологическое "тушение" биоантиоксидантами лавинообразного свободно-радикального окисления малоэффективно в принципе [17]. Возможно, эффективность антиоксидантов (некоторые авторы допускают в качестве синонима термин "геропротектор") [23, 42] и гепатопротекторных средств, обладающих антиоксидантной активностью, может быть высокой именно при лечении больных пожилого и старческого возраста, у которых ослаблена активность ферментов антиоксидантной защиты.

Особенностью возрастной патологии являются сниженная функциональная активность отдельных ферментов микросомной моноокси-

геназной системы печени и уменьшенная скорость протекания биохимических реакций. Согласно данным литературы [9], снижена скорость реакций окисления, в то же время реакции ацетилирования имеют константы скоростей, сопоставимые с соответствующими показателями для лиц среднего возраста. Дегенеративные болезни (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и др.) [3, 18], неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени связаны в значительной степени с активацией свободно-радикального окисления различных биологических структур. По мнению авторов [1, 28, 44], избыточное перекисное окисление липидов инактивирует ферменты моноокси-геназной системы: окисление сульфгидрильных групп ферментов, модификацию гемовой группировки в составе активного центра цитохрома *P*-450, превращение гемопротейна в его неактивную форму — цитохром *P*-420 [27, 36]. Перекисное окисление липидов резко повышает доступность цитохрома *P*-450 для эндогенных протеаз. В физиологических условиях цитохром *P*-450 является высокогидрофобным образованием [16], трудно доступным для гидролитического воздействия. Чрезмерная и длительная активация перекисного окисления липидов на фоне сниженной активности ферментов антиоксидантной защиты может приводить к полной деградации мембран микротом и разрушению цитохрома *P*-450 [27]. Очевидно, в пожилом возрасте наибольшее значение имеет рассогласованность реакций ферментативной биотрансформации ксенобиотиков, обуславливающая метаболическую перегрузку организма.

В связи с полиморбидностью и частой в пожилом возрасте полипрагмазией особенно актуально дозирование лекарственных препаратов, накопление которых в организме при сниженной активности ферментативной биотрансформации может привести к их токсичности, а при возрастании активности — к снижению или отсутствию эффекта от применяемой дозы [6]. В целом, для заболеваний печени в пожилом возрасте характерно ослабление антиоксической (в частности, фармакометаболизирующей) функции органа [13, 27]. Индукторы моноокси-геназной системы (зиксорин, в меньшей степени — фенobarбитал и кордиамин) могут оказать позитивное действие на антиоксическую функцию печени, что было доказано нормализацией показателей антипиридинового теста у больных старше 60 лет [5]. Механизм их положительного действия включает в себя коррекцию метаболизма свободных жирных кислот [32], активацию клеточных и субклеточных репаративных процессов, повышение синтеза белка и глицерофосфатидов, формирование функционально полноценных редоксцепей мембран [2], повышение активности системы антиоксидантной защиты [24, 35].

Методы лечения, применяемые в гериатрической практике (даже самые активные), не приводят, как правило, к излечению, но влияют на качество жизни [14]. Проводимые при паллиативном лечении исследования качества жизни показывают, что его изменение — ухудшение или улучшение — обусловлено субъективной симптоматикой заболевания, т. е. изменением характера жалоб [33].

Список использованной литературы

1. *Бабак О. Я.* Заболевания печени и сахарный диабет. Что мы знаем сегодня и чем мы можем помочь пациентам // *Ліки України*. — 2009. — **132**, № 6. — С. 26–30.
2. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Кравченко Н. А.* Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 2. — С. 5–17.
3. *Глушенков Д. В., Павлов Ч. С., Маевская М. В., Ивашкин В. Т.* Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — **18**, № 1 (прилож. 31). — С. 9.
4. *Глушенков Д. В., Коновалова О. Н., Павлов Ч. С. и др.* Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2008. — **18**, № 5. — С. 32–38.
5. *Зуева Н. А.* Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // *Міжнар. ендокринол. журн.* — 2009. — **23**, № 5. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-10053/article-10071>.
6. *Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Браценкова А. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2008. — № 2. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117>.
7. *Павлов Ч. С.* Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // *Рос. мед. журн.* — 2007. — **9**, № 1. — С. 11–15.
8. *Павлов Ч. С.* Эластометрия или биопсия печени: Как сделать правильный выбор? // *Рос. мед. вести*. — 2008. — **12**, № 1. — С. 31–34.
9. *Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Золотаревский В. Б. и др.* Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.* — 2008. — **18**, № 1 (прилож. 31). — С. 65–68.
10. *Савич О. А.* Комплексна радіонуклідна діагностика функціонального стану печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2007. — 26 с.
11. *Сливочник Н. Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени // *Мед. новости*. — 2003. — № 7. — С. 49–54.
12. *Ткач С. М.* Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени // *Здоров'я України*. — 2008. — № 22. — С. 64–65.
13. *Хухліна О. С.* Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз // *Укр. мед. часопис*. — 2006. — **51**, № 1. — С. 89–95.
14. *Шульпекова Ю. О.* Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 2. — С. 101–107.
15. *Щекина М. И.* Заболевания гепатобилиарной системы. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium Medicum*. — 2009. — **11**, № 8. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/18459>.
16. *Adams L. A., Angulo P., Lindor K. D.* Nonalcoholic fatty liver disease // *Canad. Med. Ass. J.* — 2005. — **172**. — P. 899–905.
17. *Angulo P.* NAFLD, obesity, and bariatric surgery // *Gastroenterol.* — 2006. — **130**. — P. 1848–1852.

18. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — **346**. — P. 1221–1231.
19. *Angulo P., Hui J. M., Marchesini G.* et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *J. Hepatol.* — 2007. — **45**. — P. 846–854.
20. *Barreiro P., Martin-Carbonero L., Nunez M.* et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3 // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — **42**, № 7. — P. 1032–1039.
21. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L.* et al. The Fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterol.* — 2006. — **6**. — P. 33.
22. *Browning J.* Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study // *J. Hepatol.* — 2006. — **44**. — P. 466–471.
23. *Brunt E. M.* Pathology of fatty liver disease // *Mod. Pathol.* — 2007. — **20**, Suppl. 1. — P. S40–48.
24. *Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R.* et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — **100**. — P. 1082–1090.
25. *Bureau C., Bellentani S., Miglioli L.* et al. Prospective assessment of liver stiffness for the noninvasive prediction of portal hypertension (abstract) // *J. Hepatol.* — 2007. — **46**. — P. S34.
26. *Cales P., Laine F., Boursier J.* et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *J. Hepatol.* — 2007. — **50**. — P. 165–173.
27. *Castera L., Bernard P. H., Le Bail B.* et al. What is the best non-invasive method for early prediction of cirrhosis in chronic hepatitis C? Prospective comparison between Fibroscan and serum markers (Lok index, APRI, AST/ALT ratio, platelet count and Fibrotest) (abstract) // *J. Hepatol.* — 2007. — **46**. — P. 156A.
28. *Charlton M.* Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about a three-hit (at least) phenomenon // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — **102**, Issue 2. — P. 409–411.
29. *Cheung O., Sanyal A. J.* Recent advances in nonalcoholic fatty live disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — **26**. — P. 202–208.
30. *Day C. P.* Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // *Gastroenterol.* — 2005. — **129**. — P. 375–378.
31. *Day C. P., James O. F.* Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // *Gastroenterol.* — 1998. — **114**. — P. 842–845.
32. *De Alwis N. M. W.* Non-alcoholic fatty liver disease. The mist gradually clears // *J. Hepatol.* — 2008. — **48**. — P. S104–112.
33. *Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L.* et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *J. Hepatol.* — 2006. — **44**. — P. 865–873.
34. *Ferard G., Piton A., Messous D.* et al. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gammaglutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest scores // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — **44**. — P. 400–406.
35. *Grattagliano I.* Managing nonalcoholic fatty liver disease, recommendations for family physicians // *Can. Fam. Physician.* — 2007. — **53**. — P. 857–863.
36. *Halfon H., Munteanu M., Poynard T.* FibroTest — ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2008. — **32**. — P. 22–39.
37. *Ivashkin V., Drapkina O.* The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation // *Gut.* — 2009. — **58**. — P. 1207.

38. *Lazo M., Clark J. M.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // *Semin. Liver Dis.* — 2008. — **28**. — P. 339–350.
39. *Loria P., Adinolfi L. E., Bellentani S.* et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — **42**. — P. 272–282.
40. *Poynard J., Halfon P., Castera L.* et al. Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages // *Clin. Chemistry.* — 2007. — **53**. — P. 1615–1622.
41. *Poynard J., Munteanu M., Morra R.* et al. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers: a 2008 update // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2008. — **32**. — P. 8–21.
42. *Tolman K. G., Dalpiaz A. S.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk Management.* — 2007. — **3**. — P. 1153–1163.
43. *Vuppalanchi R., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // *J. Hepatol.* — 2009. — **49**. — P. 306–317.
44. *Yoneda M., Fujita K., Inamori M.* Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Gut.* — 2007. — **56**. — P. 1330–1331.

ПЕЧІНКА ТА ВІК: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛІКАРЯ-ТЕРАПЕВТА

Л. В. Журавльова, О. В. Лахно, О. І. Цівенко

Харківський національний медичний університет
МОЗ України, 61022 Харків

Представлено сучасний погляд на стан печінки у пацієнтів літнього віку. З точки зору клініциста обговорюються процеси формування патологічних змін у печінці осіб літнього віку, патогенетично обґрунтовуються принципи коригуючої терапії.

LIVER AND AGING: INSIGHT TO THE PROBLEM BY THERAPEUTIST

L. V. Zhuravleva, O. V. Lakhno, O. I. Tsivenko

Kharkov National Medical University Ministry of Health
Ukraine, 61022 Kharkov

Presented are the modern ideas about liver condition in the elderly patients. The processes of formation of pathological changes in the liver of elderly subjects are discussed from the viewpoint of clinician and principles of correcting therapy are substantiated pathogenetically.