

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ*В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В процессе жизни организм человека претерпевает ряд изменений, которые приводят к его старению. Физиологическое старение организма сопровождается необратимой функциональной и органической перестройкой всех систем и органов, включая печень. Наиболее частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, является стеатоз, в развитии которого важная роль отводится митохондриальной дисфункции. Для лечения и профилактики заболеваний печени, на фоне неизбежного ее старения, целесообразно применять препараты с многонаправленным действием на различные звенья патогенеза поражений печени. Систематическое выполнение мер профилактики позволит людям старшего возраста сохранить хорошее самочувствие и работоспособность на долгие годы.

Ключевые слова: старость, печень, стеатоз, митохондриальные дисфункции, НАЖБП, микробиота.

*Человек молод и стар
в зависимости от того,
каким он себя ощущает.
Томас Манн*

В процессе жизни организм каждого человека претерпевает целый ряд изменений, которые, так или иначе, приводят к его старению. Этот процесс называется «инволюцией» и начинается задолго до наступления периода биологической старости, а скорость его развития напрямую связана с образом жизни в молодом и среднем возрасте. Физиологическое старение организма сопровождается серьезной необратимой функциональной и органической перестройкой всех систем и органов, включая органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в возрасте 40-50 лет органы пищеварения начинают претерпевать функциональные изменения, которые в дальнейшем позволят им приспособиться к изменяющимся условиям жизнедеятельности организма. Как правило, изменения в работе органов пищеварения, у лиц пожилого и старческого возраста, развиваются медленно, в разные периоды жизни и со временем, функциональные изменения, приобретают необратимый органический характер. В отличие от патологической, преждевременной старости, которая является причиной различных хронических заболеваний, физиологическая старость не осложнена каким-либо патологическим процессом, это старость практически здоровых пожилых и старых людей.

Большая часть клинико-эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что

в пожилом и старческом возрасте для многих болезней характерной чертой является слабая выраженность и нечеткость клинических проявлений, а также наличие нескольких сопутствующих заболеваний. Снижение резервных и адаптационных возможностей организма пожилого человека объясняется постепенно нарастающими сдвигами в структуре тканей и функциях органов, и в первую очередь, за счет нарушения клеточного энергообмена. Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным заболеваниям. В первую очередь, страдают системы и органы, являющиеся наиболее энергозависимыми, среди которых: нервная система, мышечная система, эндокринная система, сердце, почки, печень и др.

Известно, что одним из важнейших механизмов, приводящих к нарушению энергообмена и старению организма, является нарастание митохондриальной дисфункции. Так, на международном симпозиуме по митохондриальной патологии, проходившем в 2001 году в Венеции, было заявлено об открытии специфических мутаций митохондриальной ДНК, появляющихся только при старении. Эти мутации не обнаруживаются у молодых лиц, а у пожилых определяются в различных клетках организма с частотой более 50%.

В организме человека, в отличие от других органов и систем, печень является относительно медленно стареющим органом, что обусловлено морфофункциональной полноценностью гепатоцитов и сохранностью иммунной системы, наблюдающихся в течение длительного времени. В зрелом возрасте печень претерпевает ряд

структурных изменений, часть которых носит компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивает удовлетворительное функционирование органа в процессе старения. Так, в возрасте от 45 до 50 лет отмечается уменьшение общего числа гепатоцитов, в среднем на 6 клеток в поле зрения, а также массы печени в среднем до 600 грамм, что коррелирует с соотношением массы печени и тела. После 70 лет орган уменьшается на 150-200 грамм, а число гепатоцитов сокращается на 3-4 клетки. К 80 годам отмечается атрофия печени, которая не достигает резкой степени выраженности, а у лиц старше 90 лет количество гепатоцитов сокращается на 5 клеток. Наряду с уменьшением количества гепатоцитов постепенно снижается интенсивность кровоснабжения печени и прогрессирует фиброз. Избыточному коллагенообразованию, у лиц пожилого возраста, способствуют ишемия и/или гипоксия печени, что приводит к угнетению активности звеньев ее функциональной деятельности.

Так, в старости, на 30% снижается скорость синтеза печенью белков, уменьшается ее участие в жировом, углеводном, пигментном, водно-электролитном обмене, угнетаются антитоксическая, витаминосинтетическая и другие функции. Ускорению процессов иволютивных изменений в печени способствуют неблагоприятные экологические факторы, нерациональное питание, количество употребляемых лекарственных препаратов для лечения сопутствующих возрастных заболеваний. Также, существенному ускорению процессов старения печени способствуют длительно протекающие вирусные и невирусные заболевания печени, хронические воспалительные заболевания желчного пузыря, кишечника, гинекологической сферы, органов дыхания, других органов и систем, патологические процессы, сопровождающиеся нарушением кровообращения, хронические инфекционные и паразитарные заболевания, лечение которых проводится не систематически и без заметного положительного эффекта.

Наиболее частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, является избыточная жировая инфильтрация, возникающая вследствие ультраструктурных нарушений митохондриального аппарата. Так, развивающаяся функциональная недостаточность митохондрий, являющихся главным регулятором жира в печени, способствует формированию стеатоза при НАЖБП, частота встречаемости которого к 60 годам достигает более 86%.

Согласно современным рекомендациям НАЖБП, определяется как хроническое заболевание, объединяющее целый спектр клиникo-морфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь.

Молекулярным субстратом НАЖБП является отложение липидов, преимущественно триглицеридов, в гепатоците. Так, НАЖБП диагностируется при накоплении липидов в виде триглицеридов в количестве более 5-10% от массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток содержащих в своем составе их депозиты. 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. Нарушение белкового обмена, связанные с возрастным уменьшением его синтеза и замедлением метаболизма, усугубляют нарушения липидного обмена, а также способствуют снижению скорости выведения триглицеридов из гепатоцитов. Этот процесс напрямую связан с развивающейся митохондриальной дисфункцией в печеночной клетке у пожилых людей. Признаками морфологических нарушений гепатоцитов при НАЖБП являются: увеличение размера митохондриального аппарата со значительным его набуханием, незначительное количество митохондрий в поле зрения, специфические паракристаллиновые включения в митохондриальном матриксе со сниженной плотностью, выявляемые при электронной микроскопии.

Другим фактором, способствующим формированию стеатоза, являются лекарственные препараты, потребность в употреблении которых, обусловлена необходимостью лечения сопутствующих заболеваний, среди которых: амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин, дилтиазем, цитостатики и др. Так, при ингибировании β -окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса уменьшается образование восстановленных форм НАД и ФАД, последующее окисление которых ведет к переносу электронов по митохондриальной дыхательной цепи. В физиологических условиях окисление восстановленных форм указанных ко-ферментов способствует синтезу макроэргов в процессе митохондриального фосфорилирования. Интоксикация веществами с прооксидантной активностью и реализация их токсичности

вследствие неполноценного функционирования механизмов естественной детоксикации и антиоксидантной защиты приводит к указанным выше изменениям в метаболизме свободных жирных кислот и развитию стеатоза. При этом, максимум патологических изменений происходит в митохондриях гепатоцитов, которые становятся гигантскими. Альдегиды, конечные продукты перекисного окисления липидов, способны активировать клетки ретикуло-эндотелиальной системы, в частности звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори, стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Фиброз печени является клиническим проявлением стимуляции фиброгенеза и избыточного отложения протеинов внеклеточного матрикса. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом повышена экспрессия цитохрома P-450 изофермента 2-E-1, 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, таких как: TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также простагландинов клетками Купфера способствует прогрессированию поражения печени. 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. При наличии отягощающих факторов, например, таких, как: прием лекарственных препаратов, вирусная инфекция, сопутствующие заболевания, употребление алкоголя, возможно дальнейшее прогрессирование процесса с формированием фиброза, цирроза и рака печени.

На сегодняшний день установлено, что НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более чем в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у больных НАЖБП может возникать задолго до развития метаболического синдрома (МС) и способствовать развитию возможных метаболических нарушений. У пациентов пожилого и старческого возраста НАЖБП следует рас-

сматривать как печеночное проявление МС. Так, у 90% пациентов с НАЖБП выявляется 1 и более компонентов МС, а у 30% – все его составляющие. С одной стороны, НАЖБП влияет на липидный обмен всего организма, поскольку печень играет главную роль в обмене холестерина, а также на развитие атеросклероза, что усугубляет течение ССЗ. С другой стороны, ССЗ, прогрессирующий атеросклероз и фиброз сосудов печени, приводят к ухудшению функции печени. Известно, что фиброз сосудов, увеличивается по мере старения человека, и более характерен для пожилых людей. Поскольку терапевтические подходы к лечению больных на этапе фиброза ограничены, то для своевременной профилактики прогрессирования заболевания и развития осложнений, необходима своевременная диагностика начальных клинических проявлений МС, еще на доклиническом этапе, когда состояние потенциально обратимо.

В пожилом и старческом возрасте хронические диффузные заболевания печени часто протекают бессимптомно или выражены нечетко, локализация и иррадиация болей чаще нетипичны, сравнительно невелика их интенсивность, а изменения крови могут не соответствовать тяжести осложнения. Выделить у пожилого пациента специфичные жалобы, характерные для поражения печени, достаточно сложно. Во-первых, печень относится к органам почти никогда не «предъявляющим жалобы», характерные для ее поражения. Во-вторых, у пожилых больных, как правило, имеется несколько заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни, что обусловлено коморбидностью симптоматики. Порой больные пожилого возраста не могут четко провести грань между здоровьем и болезнью, объясняя возникшее недомогание возрастными причинами. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста, НАЖБП может проявляться утомляемостью, тошнотой, рвотой, желтухой разной интенсивности, признаками энцефалопатии и нарушением функций почек. Однако подобные проявления могут быть связаны не только с поражением печени, поскольку триглицериды могут накапливаться в канальцах почек, миокарде, головном мозге и поджелудочной железе. Кроме того, сочетание у одного пожилого больного нескольких заболеваний, утяжеляющих его состояние, нередко делает невозможным проведение полноценного обследования. Эти особенности клинической картины затрудняют своевременную диагностику заболеваний и приводят к запоздалому началу лечения.

Снижение функции печени нарушает пищеварение и, как следствие, усвоение экзогенно поступающих веществ у людей пожилого и старческого возраста, что может быть обусловлено ишемией в бассейне мезентериальных сосудов, инволютивной мальдигестией. При этом часто отмечаются повышенное образование газов в кишечнике, боль в эпигастрии после приема пищи, пониженный аппетит, быстрая насыщаемость, плохая переносимость молочных продуктов, тугоплавких жиров, жирных сортов мяса и рыбы, а также нарушения стула. Инволютивные изменения пищеварительных желез, нарушение моторики кишечника приводят к снижению объема пищеварительных секретов, снижается и скорость ферментативных процессов переваривания и всасывания компонентов пищи.

Подобные изменения в стареющем организме, способствуют развитию кишечного дисбиоза. В пожилом возрасте последствия дисбиоза принимают иной характер: снижаются защитные функции микрофлоры; понижается способность кишечной микробиоты перерабатывать холестерин, при этом значительно увеличивается число штаммов, синтезирующих холестерин; ускоряются процессы старения организма вследствие дефицита витаминов, микроэлементов и нарушения аминокислотного обмена; нарастают бродильные и гнилостные процессы, нарушается гепатоэнтеральная циркуляция с образованием токсичных веществ и повышается интоксикация организма, что неизбежно ведет к сокращению периода активного долголетия и обострению или усугублению течения хронических заболеваний и в первую очередь заболеваний печени.

Снижение детоксикационной функции микрофлоры при возрастном дисбиозе, обусловленном различными патогенами, увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. При дисбалансе микрофлоры пищеварительного тракта увеличиваются пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий, что ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, воздействуют на мононуклеары синусоидов, гепатоциты, потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. До 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактери-

ями. Эндотоксины в избыточном количестве повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободно радикального окисления, инициируют апоптоз и др., что способствует формированию заболевания печени.

Дополнительные сложности в лечении пожилых пациентов создают особенности действия лекарственных препаратов. Во-первых, в связи с возрастными структурными изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может нарушаться всасывание лекарственных препаратов, что приводит к более позднему появлению лечебного действия и его меньшей выраженности. А также возрастное снижение обезвреживающей функции печени, на фоне развивающегося стеатоза, и снижение выделительных способностей почек приводит к тому, что лекарственные средства и продукты их метаболизма выводятся из организма медленнее, чем у пациентов молодого возраста, что способствует накоплению препарата и развитию побочных эффектов. Подобное возрастное снижение реактивности клеток может быть причиной того, что эффективность применения препаратов оказывается иногда существенно ниже ожидаемой или вообще отсутствует. А вероятность побочных проявлений лекарственной терапии у пожилых больных бывает значительно более высокой, чем у пациентов молодого возраста.

Известно, что при одновременном приеме пяти препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 препаратов – 10%, 10-16 – 28%, а 16-20 препаратов, до 60%. По данным американских ученых, побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли этиологического фактора развития желтухи у 2-5% госпитализированных больных, гепатитов – у 40% пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности.

Таким образом, в связи с наличием латентно протекающих хронических заболеваний печени (ХЗП), пациентам пожилого и старческого возраста целесообразно проводить комплексное обследование с целью ранней диагностики печеночной патологии, своевременного лечения и профилактики тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и адекватная оценка влияния сопутствующей патологии и ее лекарственной терапии на течение и прогноз заболеваний печени позволяют уменьшить частоту развития осложнений и летальность у больных старшей возрастной группы.

Для лечения и профилактики заболеваний печени, на фоне неизбежного ее старения, целесообразно применять препараты с многонаправленным действием на различные звенья патогенеза поражений печени. Так, предпочтительнее отдаются препаратам, обладающим способностью стабилизировать клеточные мембраны, устранять митохондриальную дисфункцию, улучшать состояние липидного, белкового и минерального обмена, стимулировать регенераторные процессы, повышать функциональную активность физиологической антиоксидантной системы и поддерживать кишечный микробиоценоз. Подобными эффектами в полной мере обладает Гепатард Актив, поскольку в его составе содержатся необходимые стареющему организму активные компоненты, такие как: эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин, витамин E (Евразийский патент №019268 от 28.02.2014 г). Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) встраиваясь в поврежденную мембрану гепатоцита, защищают клетки печени от воздействия свободных радикалов, улучшают состояние липидного, белкового и минерального обменов, стимулируют регенераторные процессы. L-карнитин - активизирует процесс утилизации жирных кислот, улучшает обменные процессы, устраняет митохондриальную дисфункцию и замедляет инволютивные процессы в печени. Витамин E - стабилизирует мембраны клеток печени, участвует в антиоксидантной защите, замедляет процессы старения организма и поддерживает гормональное равновесие. Благодаря такой уникальной комбинации действующих веществ достигаются следующие фармакологические эффекты: гепатопротективный, мембранопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, гипохолестеринемический, детоксицирующий и пребиотический (патент РФ №2571495 от 20.12.2015 г). Употребление с пищей Гепатард Актива в стандартной дозе, по 1 капсуле 3 раза в день, способствует снижению образования коллагена, восстановлению структуры и функции гепатоцитов, нормализации митохондриальной дисфункции, предотвращению развития фиброза печени, стабилизации физико-химических свойств желчи, усилению детоксицирующей и внешнесекреторной функции печени, оказывая спазмолитическое, противовоспалительное и пребиотическое действие.

Таким образом, методы лечения, применяемые в гериатрической практике, даже самые активные, конечно же, не приводят к полному излечению, но влияют на качество жизни паци-

ентов. Систематическое выполнение мер профилактики позволяет людям старшего возраста сохранить хорошее самочувствие и работоспособность на долгие годы жизни, а самое главное, предупредить возникновение рецидивов болезни. Поддержание здоровья внутренних органов на должном уровне, учитывая возрастные особенности организма, является важной задачей врачей любой специальности.

Литература

1. Барановский А.Ю. Болезни пожилых / А.Ю. Барановский – М.: ЗАО «Центрполиграф», 2002. – 633 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В. Т. – М.: М-Вести, 2002. - 416 с.
3. Валенкевич Л.Н. Гастроэнтерология в гериатрии / Л.Н. Валенкевич. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
4. Возрастные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов с дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени / В.Г. Радченко и др. // Профилактическая и клиническая медицина– 2010. - №2. - С. 112-11.
5. Возрастные изменения органов желудочно-кишечного тракта / В.Г. Радченко и др. // Ремедиум Приволжье– 2013. - №9. – С. 27-28.
6. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазами / Н.П. Гаврилова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология– 2014. – Вып.108, №8. – С. 34-40.
7. Поппер Г. Старение или деградация печени // Проблемы гастроэнтерологии. – 1987. – Вып. 7. – С. 176-184.
8. Лазебник Л.Б., Журавлева И.Г. Невирусные поражения печени у пожилых // Гепатология. – 2003. – №1. – С. 40-46.
9. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. – М: Анахарсис, 2003. – 206 с.
10. Микробиоценоз кишечника при хронических заболеваниях печени: диагностика и лечение / В.Г. Радченко и др. // Врач– 2011. – №7. – С. 18-21.
11. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2015. – Вып.119, №7. – С. 85-96.
12. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени // Российский журнал гастро-

энтерологии, гепатологии, колонопроктологии.
– 2014 – №4. – С. 39-44.

13. *Сухоруков В.С.* Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с.

14. Хронические заболевания печени в практике врача терапевта / Д.Б. Цурцумия и др. // Ремедиум Приволжье-2016. – №9. – С. 22-23.

15. *Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B.* A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // J. Clin. Invest. 1962. Vol. 41: 1776-1804.

16. *Martikainen M.H., Chinnery P.F.* Mitochondrial disease: mimics and chameleons // Pract. Neurol. 2015. Vol. 15 (6): 424-435.

17. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Nonalcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes Rev.* – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 430-445.

18. *Nass M.M., Nass S.* Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions // J. Cell. Biol. 1963. Vol. 19: 593-611.

19. *Nass S., Nass M.M.* Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments // J. Cell. Biol. 1963. Vol. 19: 613-629.

20. *Sarnat H.B., Menkes J.H.* Mitochondrial encephalomyopathies. Ch. 2. In: Child Neurology (Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L., eds). 7 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 143-161.

21. *Wynne H.A., Cope L.N., Mutch E. et al.* The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man // *Hepatology.* – 1989. – Vol. 9. – P. 297.

22. *Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A.* Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 193-199.

В.Г. Радченко

Тел. +7(812) 303-50-00

П.В. Селивёрстов

Тел. +7 (812) 303-50-00

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. Возрастные изменения печени // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 110-116.

AGE-RELATED CHANGES IN THE LIVER*V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov*North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

In the process of life the human body undergoes a number of changes which, in lead to its aging. Physiological aging is accompanied by irreversible functional and organic restructuring of all systems and organs, including the liver. The most common cause of diffuse changes of a parenchyma of the liver in elderly patients is steatosis, which is an important role of mitochondrial dysfunction. For the treatment and prevention of liver diseases, against skin aging is inevitable, it is expedient to apply preparations with a multidirectional effect on the various links in the pathogenesis of liver damage. Systematic implementation of preventive measures will allow older people to maintain good health and performance for years to come.

Key words: old age, liver, steatosis, mitochondrial dysfunction, NAFLD, microbiota.

Authors

V.G. Radchenko

Tel. +7 (812) 303-50-00

P.V. Seliverstov

Tel. +7 (812) 303-50-00

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov. Age-related changes in the liver // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 110-116.