

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЖИРОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ЛЮДЕЙ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**методические рекомендации**

УДК 616-039  
ББК 53

**Хорошина Л.П., Турьева Л.В.**

**Особенности стеатоза печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца //**

Методические рекомендации.- СПб.: Абсолют Н, 2012.- 44 с.

**ISBN 978-5944-35478-5**

Рецензенты:

профессор кафедры пропедевтики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Е.Б. Авалуева

профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н. С.Я. Батагов

В методических рекомендациях представлен современный подход к диагностике, тактике ведения и принципам лечения пожилых и старых больных с ИБС и жировой дегенерацией печени.

Методические рекомендации предназначены для гериатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, семейных врачей, могут быть использованы как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

© Хорошина Л.П. и Турьева Л.В., 2012 г.



**ISBN 978-5944-35478-5**

УДК 616-039  
ББК 53

## КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ – ПЕТЕРБУРГА

«СОГЛАСОВАНО»

Главный специалист по геронтологии и гериатрии комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга профессор

  
В.Х. Хавинсон  
« 21 » 105 2012 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель председателя комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

  
В.Е. Жолобов  
« 23 » 105 2012 г.



### Некоторые особенности жировой дегенерации печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца

#### методические рекомендации

В методических рекомендациях представлен современный подход к диагностике, тактике ведения и принципам лечения пожилых и старых больных с ИБС и жировой дегенерацией печени.

Методические рекомендации предназначены для гериатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, семейных врачей, могут быть использованы как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

Методические рекомендации составлены: д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Хорошина Л.П. и врач-терапевт СЗГМУ им. И.И. Мечникова Турьева Л.В.

Санкт – Петербург

2012 г.

## Содержание

Понятие о жировой дегенерации печени.....	5
Клиника неалкогольной жировой болезни печени.....	8
Морфологическое исследование печени как «золотой стандарт» в диагностике жировой дегенерации печени.....	10
Ультразвуковое исследование печени.....	20
Принципы лечения, динамическое наблюдение за пожилыми и старыми больными с ИБС и жировой дегенерацией печени.....	27
Тестовые вопросы.....	31
Правильные ответы.....	36
Список рекомендуемой литературы.....	37

## Понятие о жировой дегенерации печени.

В настоящее время изменилось представление врачей о стеатозе печени как о благоприятно протекающем состоянии. Проведенные современные научные исследования свидетельствуют о том, что жировое перерождение печени любой этиологии увеличивает риск развития сердечнососудистых заболеваний и способствует прогрессированию ишемической болезни сердца [Аль Нахари М.А., 2007; Matteoni C.A. et al., 1999; Zandbergen, F., Plutzky, J., 2007; Fracanzani A. L., Burdick L., 2008; Targher G., 2008].

Впервые жировой гепатоз был описан в 1968 году [Хазанов А. И., 1968], в 1980 году J. Ludwig и соавторы предложили термин неалкогольный стеатогепатит, который используется в научной терминологии по настоящее время, однако, в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют лишь:

- алкогольную жировую дистрофию печени (жирная печень) (K70.0)
- жировую дегенерацию печени, не классифицированную в других рубриках (K76.0).

В МКБ 10-го пересмотра не существует таких заболеваний как неалкогольная жировая болезнь печени, жировое перерождение печени, жировая дистрофия печени. Тем не менее, большинство морфологов и клиницистов использует термин неалкогольная жировая болезнь печени, который был рекомендован американской ассоциацией гастроэнтерологов, клиническим комитетом практики и американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [Sanyal A. J., American Gastroenterological Association, 2002].

Длительное время неалкогольная жировая болезнь печени расценивалась специалистами как клиническое состояние, возникающее почти исключительно у тучных женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом, и воспринималась как состояние с благоприятным прогнозом для жизни пациента [Dam-Larsen S. et al, 2004; Bedogni G. et al, 2007]. В настоящее время эта точка зрения пересмотрена. В современной гепатологии неалкогольная жировая болезнь печени как клиничко - патологическое состояние, которое возникает вследствие жировой инфильтрации гепатоцитов (преимущественно триглицеридами) у людей, не злоупотреблявших алкоголем, и характеризуется развитием стеатоза, неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза печени [Буеверов А. О., 2002; Подымова С. Д., 2005; Радченко В. Г. и др., 2005; Лазебник Л. Б., Фирсова Л. Д., 2009; Мехтиев С. Н. и др., 2010; Angulo P., 2002]. С клиничко-морфологических позиций другие авторы выделяют два вида жирового поражения печени: стеатоз и стеатогепатит [Фадеев Г. Д., 2003].

В настоящее время известны ряд причин, способствующих развитию жировой дегенерации печени, к ним относят: употребление алкоголя; избыточное употребление продуктов питания, приводящее к ожирению; длительно существующее голодание с резким снижением массы тела; нарушение процессов пищеварения

и всасывания в тонком кишечнике; парентеральное питание; илеоэностомия; метаболические расстройства и эндокринные заболевания (сахарный диабет, подагра, дислипидемии, акромегалия, синдром Кушинга, микседема); длительное использование лекарственных препаратов (статины, глюкокортикоиды, амиодарон, амитриптилин, гидразин, меркаптопурин, метотрексат, напроксен, нифедипин, фенилбутазон, пробенецид, рифампицин, соматостатин, тамоксифен и др.); воздействие фито- и микотоксинов (афлотоксины, аманитины, гиромитрин); воздействие химических веществ (мышьяк, хлоронафтаген, тетрахлорид углерода, хлороформ, хром, ДДТ, диоксины, гексахлороциклогексан, свинец, пентахлороэтан, фосфор, тетрахлорэтан); инфекции (хронический остеомиелит, гепатиты В, С, и Д, туберкулез, ВИЧ-инфекция); язвенный колит; болезнь Крона; оперативные вмешательства на печени (резекция первичная дисфункция трансплантата); дефицит кислорода, возникающий в организме при анемиях; декомпенсация при заболеваниях сердечнососудистой и дыхательной систем; аутоиммунные заболевания.

Внимание современных исследователей по-прежнему привлекает проблема жировой дегенерации печени различного генеза [Machado M. et al., 2006; Targher G. et al., 2007], в том числе и алкогольная болезнь печени. Алкогольная болезнь печени представляет собой значимое, широко распространенное социальное заболевание, приводящее к формированию цирроза и рака печени. Известно, что при злоупотреблении алкоголем жировая инфильтрация печени развивается вследствие окисления чрезмерного количества этанола и ацетальдегида как энергетических субстратов: их избыток приводит к истощению энергетического ресурса гепатоцитов и торможению  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях. Злоупотребление алкоголем является пусковым моментом в формировании жировой болезни печени, поскольку в цитозоле гепатоцита накапливаются жирные кислоты, триглицериды, холестерин и липопротеиды. Это накопление обусловлено нарушениями в трансмембранном транспорте веществ, которые развиваются вследствие прямого повреждения клеточных мембран гепатоцита избыточным количеством алкоголя, ацетальдегида и продуктов, индуцированного ими перекисного окисления липидов. Противостоять этим процессам, гепатоцит обедняется по глутатиону и ферментам, осуществляющим детоксикацию перекисей, таких как супероксиддисмутаза ( $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ ), каталаза ( $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ) и глутатион пероксидаза ( $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$ ). При хроническом злоупотреблении алкоголем истощение детоксицирующих механизмов вторично форсирует перекисное окисление липидов и приводит ко второй волне повреждения фосфолипидов клеточных мембран, к торможению метаболической активности гепатоцитов и запуску процессов воспаления. В свою очередь, на фоне алкогольной жировой инфильтрации, имеющегося воспаления и фиброза печени потенцируют гипоксию гепатоцитов.

При неалкогольной жировой болезни печени в ткани органа развиваются воспалительные и воспалительно-некротические изменения, аналогичные пораже-

нию печеночных клеток при алкогольном воздействии на орган. В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени участвуют такие факторы как:

- *перекисное окисление липидов*: в результате нарушения целостности липидного слоя мембран митохондрий, также как и при алкогольной болезни печени, развивается перекисное окисление липидов с окислительным стрессом гепатоцитов, активно вырабатываются продукты перекисного окисления липидов, потенцируется механизм апоптоза;
- *активация звездчатых клеток Ито*: происходит активация звездчатых клеток Ито, играющих главную роль в фиброгенезе, следовательно, и формировании фиброза и цирроза;
- *инсулинрезистентность, оксидативный стресс и воспалительный процесс* по-прежнему считаются ключевыми патогенетическими механизмами неалкогольной жировой болезни печени.

Для описания патогенеза неалкогольной жировой болезни печени в 1998 году O. James, C. Day выдвинули теорию «двух ударов» или «множественных ударов» (multi-hit): первый удар – это развитие стеатоза печени, второй - развитие стеатогепатита. Патогенетический механизм этой теории представляется таким образом, что утрата чувствительности к инсулину гормонозависимых тканей приводит к дисбалансу липидного обмена, при этом активируются ферменты, расщепляющие триглицериды в жировой ткани, высвобождающиеся жирные кислоты накапливаются в печени, в гепатоцитах блокируется бета-окисление жирных кислот, поэтому ферментная система печени не в состоянии метаболизировать их избыток. Как следствие всех этих процессов формируются липидные вакуоли, т.е. развивается стеатоз печени - это есть «первый удар». На фоне имеющегося стеатоза, образования активных форм кислорода, сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами формируется второй этап - «множественного второго удара», когда происходит трансформация стеатоза печени в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени. В этом процессе не менее важным считается наличие полиморфизма генов, регулирующих иммунные процессы [Bugianesi E. et al., 2005; Драпкина О.М. и соавт., 2010]. В настоящее время авторы пересматривают свои взгляды на созданную ими теорию «двух ударов». Клиническая практика свидетельствует о том, что у большинства пациентов стеатоз печени длительно протекает без развития выраженного воспаления, однако, при развитии стеатогепатита, стеатоз и воспаление прогрессируют одновременно, поэтому концепцию «двух ударов» в ближайшее время, возможно, сменит концепция «одного удара» [Буверов А. О., 2011].

Жировая дегенерация печени является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти людей. Исследованиями З. А. Бондарь (1961), А. Б. Шахназарова (1974) доказано, что умеренные поражения печени при атеросклерозе приводят к нарушению ее функции, повышению в крови уровня холестерина, общих липидов

и глобулинов, а также к частому атеросклеротическому поражению артерий. По результатам различных исследований, частота неалкогольной жировой болезни печени у пожилых и старых людей существенно варьирует. Нами [Турьева Л.В., 2011] было проведено обследование 219 пожилых и старых больных с ишемической болезнью сердца атеросклеротического генеза. Критериями исключения из группы наблюдения было наличие сердечной недостаточности более II функционального класса по NYHA (1964), наличие сахарного диабета, повреждение печени токсической, лекарственной, вирусной, алиментарной, наследственной природы, употребление гепатотоксичных препаратов, употребление алкоголя в дозе более 21-40 г/день на протяжении 3-5 лет до исследования, концентрация железа сыворотки крови, отличающаяся от интервала значений 10,7-30,4 мкмоль/л и 2-4 г/л, онко- и гематологическая патология, резкое снижение массы тела за последние 3 года, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, влияющих на состояние печени. При статистической обработке был использован критерий достоверности Стьюдента (t), метод статистических пар с определением процента ошибки и достоверности отличий относительных величин (T) [Вишняков Н. И. и соавт., 2000]. Проведенные нами УЗИ печени по С.С. Бацкову (1998) показали, что у больных старших возрастных групп с ИБС жировая дегенерация печени 1-4 степени наблюдалась в подавляющем большинстве случаев и составляла 86,3 ± 0,2%. Полученные данные согласуются с данными других научных публикаций, свидетельствующих о статистически достоверном учащении частоты жирового перерождения печени у больных с ИБС [Browning J. D., 2006; Fraser A. et al., 2007; Loria P. et al., 2008]. В нашем исследовании у мужчин было выявлено достоверно (T=2,09) частое развитие жировой дегенерации печени 1-4 степени, чем у женщин (93,5±2,5 % против 79,5±4,3 % соответственно). Не было выявлено статистически значимых отличий (T<2) частоты жировой дегенерации печени у людей до 75 и старше 75 лет, что может быть следствием имеющегося у старых людей прогрессирования фиброзных изменений в ткани печени, которые уменьшают количество жировых отложений, замещая их соединительной тканью с последующей постепенной трансформацией жирового перерождения печени в фиброз и цирроз [Буеверов А. О., 2002; Подымова С. Д., 2005; Радченко В. Г. и др., 2005; Лазебник Л. Б., Фирсова Л. Д., 2009; Мехтиев С. Н. и др., 2010; Angulo P., 2002].

### **Клинические проявления жировой дегенерации печени.**

Известно, что для неалкогольной жировой болезни печени характерно отсутствие в течение длительного времени клинической симптоматики, но наличие гепатомегалии. При этом заболевании пациент может жаловаться на периодически возникающий дискомфорт в правом подреберье и общую слабость [Федоров И. Г. и др., 2004].

Наличие кожного зуда, диспепсического синдрома, развитие желтухи и портальной гипертензии, свидетельствует о далеко зашедшей стадии неалкогольной жировой болезни печени [Мехтиев С. Н. и др., 2008]. При объективном обследовании больных с неалкогольной жировой болезнью печени может выявляться центральный или абдоминальный тип ожирения и дорсоцервикальная липогипертрофия, так называемый «горб буйвола», что характерно для распределения жира у пациентов с выраженной жировой дегенерацией печени [Ткач С. М., 2009]. У больных с неалкогольной жировой болезнью печени возможно повышение активности в сыворотке крови показателей холестаза (щелочная фосфатаза, g-глутамилтранспептидаза), повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и билирубина [Федоров И. Г. и др., 2004; Мехтиев С. Н. и др., 2010], снижение уровня альбуминов, уменьшение количества тромбоцитов. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и печеночной недостаточностью отмечается уменьшение протромбинового времени [Богомолов О. П., Буеверов А. О., 2006; Мехтиев С. Н. и др., 2010].

У больных с неалкогольной жировой болезнью печени может отмечаться синдром цитолиза: повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз не более чем в 4-5 раз выше нормальных значений, при этом чаще бывает повышенной активностью АЛТ. Индекс Гиттиса или отношение АСТ/АЛТ составляет не более 2,0, что свидетельствует о воспалительном процессе в ткани печени. В настоящее время установлено, что повышенная активность ферментов печени в сыворотке крови является косвенным маркером некро-воспаления в ткани печени, способствующим прогрессированию атеросклероза [Wannamethee G., 1995; Ruttman E. et al, 2005; Schindhelm R. K. et al 2007; Lee D. S. et al, 2007]. Известна закономерная связь между развитием дистрофических, воспалительно-некротических и фибротических изменений в печени с нарушением процессов перекисного окисления липидов и жировым повреждением гепатоцитов [Сас Е. И., 2007]. У пожилых и старых людей с жировой дегенерацией печени и ИБС следует осторожно относиться к повышению активности аминотрансфераз. Доказано [Турьева Л.В., 2011], что активность аминотрансфераз для гериатрических пациентов, не являются абсолютным критерием воспаления в печени, так, в подгруппе как пожилых, так и старых пациентов с жировой дегенерацией печени и ИБС была установлена средней силы обратная корреляционная связь ( $r > - 0,48$ ) между возрастом пациентов и уровнем активности АЛТ, АСТ в сыворотке крови. Подобные корреляции не отмечались в группе пациентов с ИБС, но без жировой дегенерации печени. Полученные Л.В. Турьевой (2011) данные согласуются с результатами других исследователей, доказавших большее повышение активности биохимических показателей воспалительного процесса в ткани печени у пациентов с жировой дегенерацией печени в возрастной группе 40-59 лет, чем в аналогичной группе больных в 60-77 лет [Щербина Т. В., 2005; Петухов В. А., 2003; Щербина Т. В., 2005]. В отличие от пациентов среднего возраста, у пожилых больных с жировой дегенерацией печени было выявляется возрастное

снижение функциональной активности этого органа [Котельников Г. П., Яковлев О. Г., 1997; Yudkin G., 1972].

Проведенное нами исследование у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, но без жировой дегенерации печени [Хорошинина Л.П. и соавт., 2010; Турьева Л.В., 2011] позволило выявить средней силы прямую корреляционную связь ( $r = 0,44$ ) между уровнем АСТ и уровнем липопротеидов высокой плотности, в отличие от подгруппы пожилых и старых больных с ИБС и наличием жировой дегенерации печени. Данные взаимосвязи, возможно, обусловлены незначительным цитолизом гепатоцитов (подобном тому, что наблюдался в подгруппе обследуемых нами пациентов), который активирует процессы перекисного окисления липидов [Брага П. К., 2009], в результате чего рефлекторно повышаются липопротеиды высокой плотности, являющиеся антиоксидантами [Твердохлеб В. П. и др., 1988; Климов А. Н. и др., 1992; Белова Л. А. и др., 2000; Курашвили Л. В., Васильков В. Г., 2003].

### Морфологическое исследование печени как «золотой стандарт» в диагностике жировой дегенерации печени.

В настоящее время показано, что степень тяжести клинических проявлений неалкогольной жировой болезни печени не всегда определяется выраженностью гистологических изменений в печени [Васон В. R. et al., 1994], однако, пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата до настоящего времени является «золотым стандартом» в диагностике жировой дегенерации печени [Аль-Нахари М. А., 2007; Brunt E. M., 2001; Yanjun N. et al., 2001; Clark J. M. et al., 2002; Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H., 2003; Kanemasa K., Sumida Y., 2006]. Основным показанием для проведения биопсии печени является определение стадии жировой дегенерации печени, которое необходимо для оценки воспалительных и фибротических изменений в органе, т.к. на разных стадиях жировой дегенерации печени прогноз и тактика ведения больных принципиально отличаются [Guha I. N. et al., 2006]. Биопсия печени позволяет [Логинов А. С., Аруин Л. И., 1985; Марченко Н. В. и др., 2002; Мехтиев С. Н., и др., 2010]:

- оценить стадию фиброза (цирроза),
- прогнозировать дальнейшее течение заболевания,
- исключить другие причины поражения печени (болезнь Гоше, гемохроматоз, саркоидоз, амилоидоз, аутоиммунный гепатит, туберкулез и т. д.)

Показания к проведению пункционной биопсии печени приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Показания к проведению пункционной биопсии печени

Синдромы и нозологические формы	Цель исследования
Гепатомегалия	Дифференциальный диагноз между диффузным поражением печени, гематологическими заболеваниями, поражением печени при различных видах нарушений обмена веществ, специфическим поражением печени
Желтуха неясного генеза	Дифференциальный диагноз между паренхиматозной и гемолитической желтухами
Хронические заболевания печени	Дифференциальный диагноз: стеатоз печени, хронический гепатит различной этиологии (вирусный, алкогольный, лекарственный, аутоиммунный), цирроз печени различной этиологии (в т.ч. кардиальный)
Гликогенозы, липидозы, ксантоматоз, недостаточность ( $\alpha$ 1-антитрипсина, порфирии, амилоидоз, гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия и др.	Уточнение степени и характера поражений печени при различных видах нарушений обмена
Туберкулез, бруцеллез, паразитарные заболевания, лимфопролиферативные заболевания, васкулиты, саркоидоз и др.	Уточнение характера поражения печени при специфических и паразитарных заболеваниях
Первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит	Изучение характера поражения билиарного дерева при диффузных заболеваниях печени
Аденомы, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, метастатическое поражение печени и др.	Очаговое поражение печени (для прицельной биопсии под контролем УЗИ). Диагностика диффузного поражения, дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных образований в печени
Противовирусная терапия	Определение показаний к началу терапии, контроль эффективности лечения
Определение прогноза заболевания	Динамическое наблюдение за течением заболевания, исключение реакции отторжения трансплантата, исключение реинфекции или ишемии органа после трансплантации органа

Известно, что биопсия печени является финансово затратным и инвазивным методом, требующим условий операционного блока, малой операционной или чистой перевязочной [Ткачев В.Д. и соавт., 1988; McGill D. et al., 1990; Hederstorm E. et al., 1989; Шерлок Ш. И соавт. 1999 и др.]. При проведении биопсии печени отмечается «переменное» качество получаемых биоптатов, особенно в случае неоднородности поражения печеночной ткани [Abdi W. et al., 1979; Younossi Z. M. et al., 1998; Kleiner D. E. et al., 2005]. Широкое использование метода чрезкожной биопсии печени ограничивают такие факторы как:

- обработка полученных данных, которая предполагает участие квалифицированных специалистов;
- получение образца ткани, не отражающего реального процесса или стадии развития процесса в печени, что редко встречается при гепатитах и других диффузных поражениях печени, но вполне возможно при развитии цирроза или объемного образования;
- невозможность дифференцировать гепатиты разной этиологии, например, отличить вирусный гепатит от гепатита лекарственного происхождения;
- диагностические ошибки, которые возможны в случаях возникновения холестатического синдрома.

**Относительные противопоказания для проведения пункционной биопсии печени:**

- выраженное абдоминальное ожирение;
- метеоризм;
- асцит;
- заболевания желчевыводящих путей, в том числе механическая желтуха, септический холангит;
- онкологические заболевания;
- склонность к кровотечениям или нарушение свертывания крови: протромбиновое время больше чем на 3 сек превышает нормальные значения, несмотря на назначение витамина К; время кровотечения - больше 10 мин;
- тромбоцитопения (<80 000);
- тяжелая степень выраженности анемии;
- перитонит;
- инфицирование или выпот в поддиафрагмальном пространстве или правой плевральной полости;

- сердечная недостаточность (НК II-III);
- гипертоническая болезнь II-III ст., повышенное на момент манипуляции АД (> 140-150 и 80-90 мм рт. ст.);
- воспалительные заболевания внепеченочной локализации в фазе обострения, такие как ОРВИ, бронхит, пневмония, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь в стадии обострения, цистит, пиелонефрит и т.д.
- При наличии относительных противопоказаний биопсию печени проводят после специальной подготовки больного и проведения медикаментозной коррекции.

**Абсолютные противопоказания для проведения пункционной биопсии печени:**

- геморрагический диатез, склонность к кровотечениям: снижение протромбинового времени менее 60%, МНО > 1,2, АЧТВ более 35 сек, время кровотечения больше 7 минут, тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее 50000;
- гнойные процессы в печени, брюшной и плевральной полостях;
- инфицированные поражения кожи в месте пункции (пиодермия, фурункулез);
- билиарная гипертензия, в том числе холангит с признаками билиарной гипертензии;
- признаки выраженной портальной гипертензии;
- напряженный асцит;
- коматозное состояние;
- психическое заболевание пациента;
- наличие очаговых образований печени (гемангиомы, опухоли, кисты и т.д.) является абсолютным противопоказанием для проведения чрезкожной слепой пункционной биопсии печени (в этом случае проводится прицельная биопсия под контролем УЗИ);
- подозрение на эхинококкоз;

**Осложнения, возникающие при проведении чрезкожной биопсии печени**

1. внутрибрюшное кровотечение
2. внутрипеченочная гематома
3. пневмоторакс

4. повреждение сосудов, плевры, легких и других соседних органов
5. повреждение желчных протоков с развитием желчного перитонита
6. летальный исход
7. местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей
8. аллергические реакции на анестетик.

Чрескожная биопсия печени имеет ограничения по возрастному признаку, в частности, не назначается пожилым и, особенно, старым людям [Северов М. и др., 2002], что связано с наличием у таких пациентов множественной возрастзависимой патологии. В настоящее время нет регламентированных положений, которые могли бы четко определить: когда и кому необходимо проводить биопсию печени [Duvnjak M. et al., 2007]. На мультитематической конференции Европейской Ассоциации, которая проводилась в Болони (сентябрь 2009 года) несколько докладов было посвящено проблеме показаний и противопоказаний к проведению чрескожной биопсии печени. По мнению экспертов, данный инвазивный метод можно применять у пациентов при наличии у них:

- мотивации;
- сахарного диабета 2 типа;
- андроидного ожирения;
- тромбоцитопении 140 тыс и более;
- инсулинорезистентности (НОМА >2);
- любых косвенных признаков цирроза.

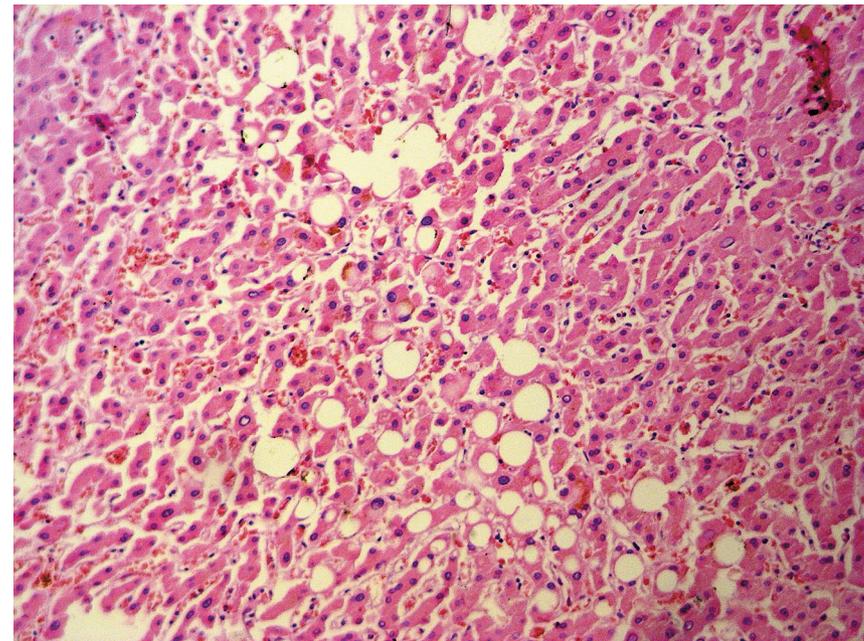
В настоящее время существует мнение как отечественных, так и зарубежных авторов, что для верификации диагноза неалкогольной жировой болезни печени в типичных случаях проведения биопсии и не требуется, поскольку диагноз выставляется клинически с учетом изменения печеночных проб, наличия факторов риска, абдоминального ожирения, сахарного диабета второго типа, дислипидемии и ультразвукового выявления жировой дегенерации печени [Ткач С. М., 2009; Guha I. N. et al., 2006].

В соответствии с международными стандартами, во всем мире используется система оценки морфологических изменений печени по шкале METAVIR [Bedossa P, Poynard T., 1996], которая позволяет определить:

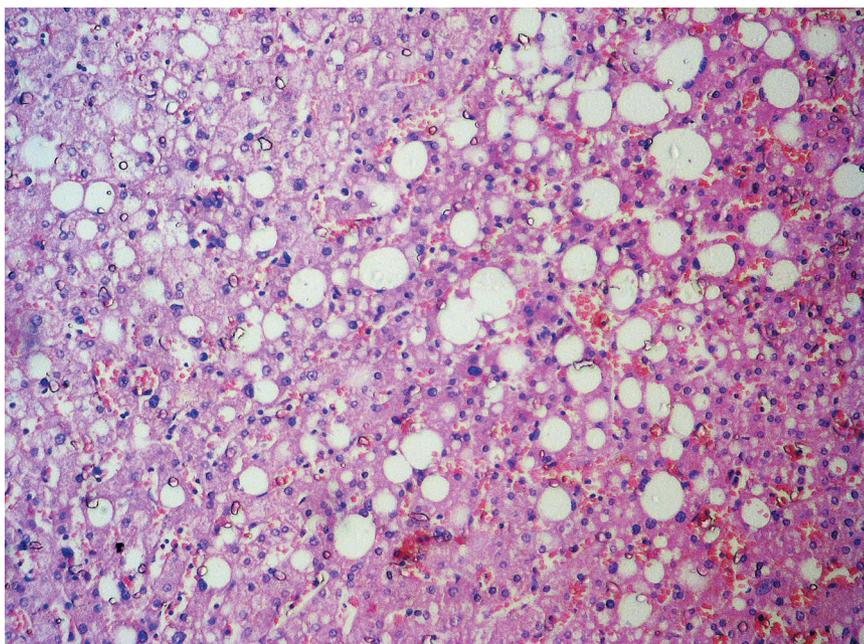
- стадии фиброза по шкале METAVIR:
  - F0 - отсутствие фиброза;
  - F1 - портальный фиброз без образования септ;
  - F2 - портальный фиброз с единичными септами;
  - F3 - множественные порто-центральные септы без цирроза;
  - F4 - цирроз.

- активность процесса по шкале METAVIR:
  - A0 - нет гистологической активности;
  - A1 - минимальная активность;
  - A2 - умеренная активность;
  - A3 - высокая активность.
- стадии стеатоза по шкале METAVIR:
  - S0 - нет стеатоза;
  - S1 - минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом;
  - S2 - умеренный стеатоз, 6%-32% гепатоцитов со стеатозом;
  - S3-S4 - выраженный стеатоз, 33%-100% гепатоцитов со стеатозом.

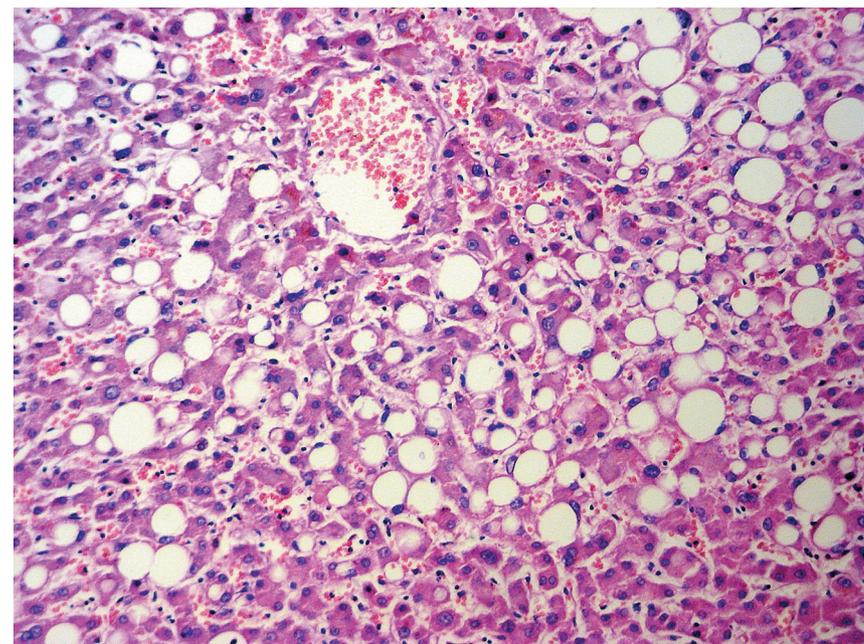
В качестве примера на рисунках 1-3 приводятся случаи мелко- и крупнокапельной жировой инфильтрации печени по шкале METAVIR.



**Рисунок 1.** Крупно- и мелкокапельная жировая дегенерация гепатоцитов (около 5%). S1 по шкале METAVIR. окраска гематоксилином и эозином, увеличение x250 (умерший больной К., 76 лет).



**Рисунок 2.** Крупно- и мелкокапельная (20%) жировая дегенерация гепатоцитов (стеатоз около 20% клеток). S2 по шкале METAVIR. окраска гематоксилином и эозином, увеличение x250 (умерший больной Ж., 95 лет).



**Рисунок 3.** Крупно- и мелкокапельная жировая дегенерация гепатоцитов (стеатоз около 50% клеток). S3 по шкале METAVIR. окраска гематоксилином и эозином, увеличение x250 (умершая больная А., 70 лет).

Многие специалисты отдают предпочтение полуколичественным методам оценки активности и стадии гепатита, которые были разработаны R. G. Knodell и соавт. в 1981 году (табл.2), когда используется стандартизированная балльная система оценки выраженности жировой дегенерации печени по Brunt E. M., и соавт. (1999). Эти методы получили признание у специалистов морфологов, несмотря на то, что описанные методы не дают полного описания процесса и не совсем точны в оценке гистологических характеристик биоптатов ткани печени [Day C. P., 2002].

**Таблица 2**

Диагностические критерии для оценки индекса гистологической активности (по R.G. Knodell)

Морфологические изменения в ткани печени	Баллы
<b>I. Перипортальные и мостовидные некрозы гепатоцитов</b>	
а) отсутствуют	0
б) слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
в) умеренные ступенчатые некрозы (до 50% портальных трактов)	3
г) выраженные ступенчатые некрозы (свыше 50% портальных трактов)	4
д) умеренные ступенчатые + мостовидные некрозы	5
е) выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы	6
<b>II. Внутривенная дегенерация и очаговые некрозы</b>	
а) отсутствуют	0
б) слабые (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация, фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 33% долек)	1
в) умеренные (вовлечены 33-66% долек)	3
г) выраженные (вовлечены более 66% долек)	4
<b>III. Портальное воспаление</b>	
а) отсутствует	0
б) слабое (клетки воспалительного инфильтрата присутствуют менее чем в 33% портальных трактов)	1
в) умеренное (воспалительная инфильтрация в 33-66% портальных трактов)	3
г) выраженное (обильная воспалительная инфильтрация в более чем 66% портальных трактов)	4
<b>IV. Фиброз</b>	
а) отсутствует	0
б) фиброз портальных трактов	1
в) мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	3
г) цирроз	4

При анализе данных, полученных при гистологическом исследовании биоптата печени, у больного с жировой дегенерацией печени выделяют мелкокапельную, среднекапельную и крупнокапельную жировую инфильтрацию печени. Эти морфологические особенности относят к стадиям единого процесса, поскольку со временем в гепатоците происходит укрупнение и слияние капель жира [Морозов И. А., 2005; Яковенко Э. П., 2005а; Яковенко Э. П. и др., 2005б; Подымова С. Д., 2006]. В большинстве случаев крупнокапельная жировая дегенерация печени возникает центрилобулярно и характеризуется наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра от центра клетки к ее периферии. При мелкокапельной жировой дегенерации печени в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, при этом ядро клетки располагается в центре. Жировая дегенерация печени смешанного типа классифицируется как мелкокапельная и прогностически менее благоприятная [Mendez-Sanchez N. et al., 2007].

При неалкогольной жировой болезни печени может отмечаться гликогенолиз ядер 1-й зоны, липогранулемы в дольках, ацидофильные тельца или ШИК-позитивные глобулы в клетках Купфера, жировые кисты, тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса [Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О., 2005; Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т., 2006; Мехтиев С. Н. и др., 2010], отложения железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид, мегамитохондрии в гепатоцитах [Мехтиев С. Н. и др., 2010].

Согласно стандартизации, осуществленной в Национальном институте здоровья США (1998), морфологическими критериями стеатогепатита признаны следующие признаки:

1. жировая инфильтрация печени более 2 - 5% с внутриклеточным включением жира со смещением ядра к периферии клетки и преимущественной локализацией в 3-й зоне ацинуса;
2. баллонная дистрофия гепатоцитов;
3. преобладание лобулярного воспаления над портальным с полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами, перисинусоидальный фиброз в 3й зоне ацинуса.

В случае появления жировой инфильтрации в печени в количестве более 2- 3%, жировые вакуоли, состоящие, в основном, из триглицеридов [Bedossa P., Roynard T., 1996; Шерлок Ш., 2002], начинают визуализироваться в виде крупных капель, локализованных внутриклеточно, т.е. в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита со смещением ядра к периферии клетки [Шульпекова Ю. О., 2007; Мехтиев С. Н. и др., 2010].

По нашим данным [Турьева Л.В., 2011; Турьева и соавт. 2011] у 25,9 ± 7,3 % умерших больных с атеросклеротическим поражением аорты и коронарных артерий отмечалась жировая дегенерация печени, одинаково частая, как у

мужчин, так и у женщин, вне зависимости от возраста умерших больных. Возраст умерших женщин с атеросклеротическим поражением аорты, коронарных артерий, но без жировой дегенерации печени был достоверно ( $T = 3,4$ ) большим, чем возраст мужчин аналогичной группы ( $85,3 \pm 2,0$  лет и  $80,6 \pm 2,0$  лет соответственно), что совпадает с аналогичными данными, полученными другими исследователями [Прохоров Б. Б., 2006]. В нашем исследовании в подгруппе старых больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и аорты частота жировой дегенерации печени не зависела от пола и наличия сопутствующей патологии. В подгруппах больных с атеросклеротическим поражением аорты, коронарных артерий, как с жировой дегенерацией печени, так и без нее, преобладала минимальная выраженность воспалительного процесса в ткани печени у  $77,8 \pm 8,0$  % и  $60,7 \pm 6,1$  % больных соответственно. Вне зависимости от наличия жировой дегенерации печени или её выраженности, у пожилых и старых больных с атеросклерозом коронарных артерий, аорты чаще выявлялись портальный фиброз без септ (2 стадия) и фиброз с единичными септами (3 стадия), чем фиброз с множественными порто-центрными септами, выявленный у 2-х больных. Цирроз печени (4 стадия) выявлено не было ни в одном случае. Полученные нами данные могут быть следствием атеросклеротических изменений в интима артерий, которые часто наблюдаются у людей старших возрастных групп с возрастной патологией и с измененными метаболическими процессами, происходящими в печени. Эти процессы определяются структурными и функциональными перестройками в печени [Филиппов С. В. и др., 2003; Шабалин В. Н., 2005], так, по мере старения человека разрастается соединительная ткань внутри долей печени, утолщаются стенки артерий, вен, желчных протоков, снижается интенсивность обмена белков, липидов и углеводов, увеличивается количество свободного холестерина [Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., 2007; Комиссаров С. Н., 2008].

### Ультразвуковое исследование печени

Поскольку при диагностике жировой дегенерации печени у пожилых и старых больных с ИБС, пункционная биопсия печени не может быть использована во многих случаях из-за наличия сопутствующей патологии, нежелания пациента, наличия противопоказаний, то методом выбора может быть проведение УЗИ печени с использованием "степеней серости" по С. С. Бацкому (1998). Данный метод учитывает увеличение размеров печени, визуализацию печеночных вен, дистальное затухание звука, гиперэхогенность паренхимы, визуализацию диафрагмального контура, ангиоархитектонику печеночных вен (табл.3).

**Таблица 3**

Сонографические признаки, позволяющие оценить степень жировой дегенерации печени (по С.С. Бацкому, 1998).

Сонографический признак	Жировая дегенерация печени			
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Увеличение печени	нет	левая доля, иногда переднезадний размер правой доли	обе доли умеренно	обе доли значительно
Визуализация печеночных вен	не нарушена	незначительно ухудшена	ухудшена	резко ухудшена
Дистальное затухание звука	не выражено	не выражено	выражено	резко выражено
Гиперэхогенность паренхимы	умеренная	значительная	значительная, тотальное поражение	резко выраженная тотальная
Визуализация диафрагмального контура	не затруднена	не затруднена	затруднена, но просматривается на всем протяжении	затруднена, фрагментация контуров, иногда невозможность визуализации
Ангиоархитектоника печеночных вен	не нарушена	не нарушена	нарушена	нарушена

Примеры степени выраженности жировой дегенерации печени по С.С. Бацкому (1998) представлены на рисунках 1,2,3,4. Преимущества ультразвукового метода при оценке степени жировой дегенерации печени, заключаются в его неинвазивности, относительно низкой стоимости, безопасности [Merritt С. R., 1989], в отсутствии противопоказаний (кроме аллергической реакции у больного на используемый нагель), хорошей чувствительности метода (87–90%) и его специфичности (89 – 97%), что подтверждено гистологическими исследованиями многих авторов [Бацков С. С., 1998 и 2005; Илюшина Т. В., 2003; Аль-Нахари М. А., 2007; Алексанин С. С. и др., 2009; Debongnie J. С. et al., 1981; Meek D. R. et al., 1984; Saverymuttu S. H. et al., 1986; Joseph AEA et al., 1991; Karcaaltincaba M., Akhan O., 2007].



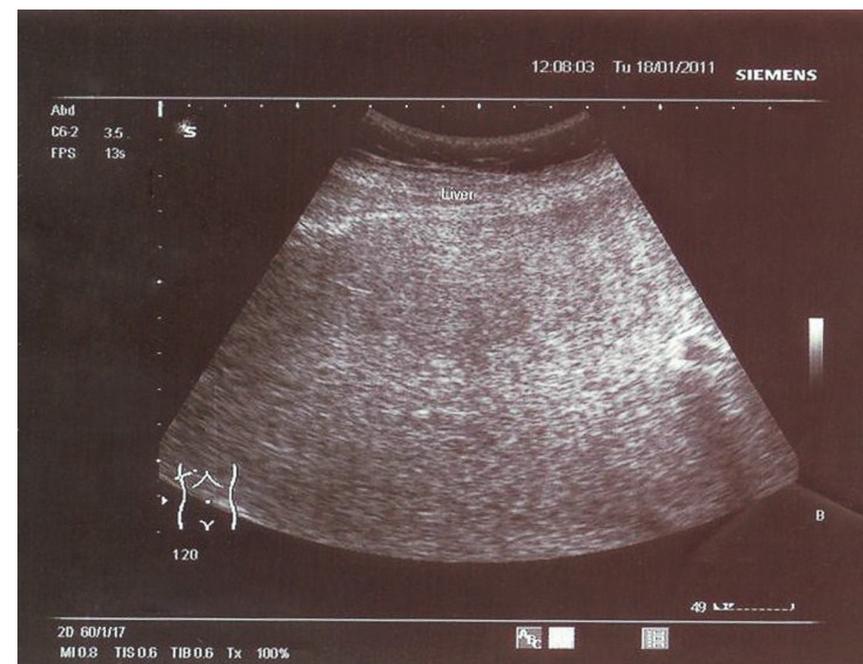
**Рисунок 4.** Жировая дегенерация печени 1 степени по С. С. Бацкову (1998).  
Больной В., 85 лет с ишемической болезнью сердца.



**Рисунок 5.** Жировая дегенерация печени 2 степени по С. С. Бацкову (1998).  
Больной А., 68 лет с ишемической болезнью сердца.



**Рисунок 6.** Жировая дегенерация печени 3 степени по С. С. Бацкову (1998).  
Больной С., 67 лет с ишемической болезнью сердца.



**Рисунок 7.** Жировая дегенерация печени 4 степени по С. С. Бацкову (1998).  
Больной Ф., 80 лет с ишемической болезнью сердца.

УЗИ исследование печени дает возможность осуществлять динамический контроль за темпами развития жировой дегенерации печени. Существуют исследования показывающие, что УЗИ печени позволяет еще на доклинической стадии обнаружить жировую болезнь печени, вовремя проводить необходимое лечение, своевременную профилактику фиброза и цирроза печени [Аль-Нахари М. А., 2007; Pinzani M., 1999]. В настоящее время известны показания и противопоказания к УЗ - исследованию печени.

#### **Показания к УЗ - исследованию печени:**

- заболевания пищеварительных органов, протекающие в острой или хронической форме;
- синдром холестаза, цитолиза неясной этиологии;
- боли в правом подреберье;
- болевые ощущения опоясывающего характера;
- подозрение на заболевания доброкачественного и злокачественного характера;
- травмы в области брюшной полости;
- подозрение на аномалии развития органов брюшной полости;
- контроль над эффективностью проводимого лечения и и т.д.

#### **Относительные противопоказания к УЗ - исследованию печени:**

- выраженное абдоминальное ожирение;
- метеоризм;
- асцит (резкое ухудшение визуализации).

*Абсолютным противопоказанием к УЗ - исследованию печени является аллергия на гель, который используется при исследовании.*

Таким образом, УЗ – исследование печени, как скрининговый метод обследования больных с жировой болезнью печени, может быть включен в стандарты обследования и лечения больных с ИБС, с целью выявления различной степени жировой инфильтрации печени, особенно у пациентов гериатрического возраста, т.к. наличие жировой дегенерации печени у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ухудшает качество жизни. На рисунках 4-7 приведены примеры жировой дегенерации печени различной степени выраженности, определяемой УЗИ методом с использованием «шкал серости» по С.С.Бацкому (1998)

До настоящего времени является общепризнанным утверждение о том, что около 80% пожилых больных с ИБС не имеют жировой дегенерации печени, если не страдают сахарным диабетом, ожирением, выраженной сердечной недоста-

точностью, не имеют вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний, онко - и гематологической патологии. Нами [Турьева Л.В., 2011] впервые обнаружено, что в большинстве случаев ( $86,3 \pm 2,5$  %) при проведении УЗИ печени по С.С. Бацкову (1998) у пожилых и старых больных с ИБС, но без вышеперечисленных заболеваний и состояний, выявляется жировая дегенерация печени. Кроме того, пациенты в возрасте 75 лет и старше с атеросклерозом коронарных артерий и жировой дегенерацией печени достоверно ( $T=2,20$ ) чаще умирали по причине сердечнососудистых заболеваний, чем в подгруппе аналогичных больных, но без жировой дегенерации печени ( $89,7 \pm 6,1$  % и  $71,3 \pm 5,7$  % соответственно), что может быть следствием неблагоприятного влияния жировой дегенерации печени на развитие и прогрессирование ИБС [Brea A. et al., 2005; Fracanzani A. L. et al., 2008; Targher G. et al., 2008; Tarquini R. et al., 2010]. По данным R. Tarquini и соавт. (2010), пациенты с жировой дегенерацией печени имели более высокий уровень смертности, чем население в целом и основными причинами смерти у таких больных являлись заболевания, связанные с состоянием печени, онкологическая и сердечно – сосудистая патология. В нашем исследовании в группе мужчин с жировой дегенерацией печени сердечнососудистые заболевания, как причина смерти, выявлялись достоверно чаще ( $T=2,05$ ), чем в подгруппе мужчин без жировой дегенерации печени ( $92,9 \pm 7,4$  % и  $71,9 \pm 7,0$  % соответственно). Среди женщин сердечнососудистые заболевания, как причина смерти, выявлялись одинаково часто как в подгруппе пациентов с жировой дегенерацией печени, так и в подгруппе больных без нее ( $90,9 \pm 6,6$  % и  $76,0 \pm 6,9$  % соответственно). Нами было выявлено осложненное течение атеросклероза коронарных артерий и аорты у всех людей с жировым перерождением печени.

Общеизвестно, что осложненный вариант атеросклеротического поражения и кальциноз артерий часто обнаруживаются у мужчин на третьем десятилетии их жизни, у женщин - на десятилетие позже. В последующие годы жизни частота осложненных форм атеросклероза нарастает, причем значительно чаще обнаруживаясь у мужчин в возрасте до 70 лет, чем у женщин. Выраженность и распространенность атеросклероза внутри каждой возрастной подгруппы имеют большие индивидуальные различия, но к 80 годам жизни человека эти различия существенно сглаживаются.

### **Принципы лечения, динамическое наблюдение за пожилыми и старыми больными с жировой дегенерацией печени.**

Диета и физические упражнения являются основным видом терапии у больных с жировой дегенерацией печени, однако нельзя допускать периодов полного или почти полного голодания пациентов, поскольку возникает компенсаторное

накопление гепатоцитами триглицеридов и прогрессирование жировой дегенерации печени. Лечение больных с жировой дегенерацией печени предусматривает исключение приема гепатотоксических препаратов и алкоголя, выполнение рекомендаций по коррекции массы тела пациента, модификации его образа жизни, компенсацию или субкомпенсацию имеющихся метаболических, сердечно-сосудистых, гематологических и онкологических заболеваний. Больным с жировой дегенерацией печени медикаментозные препараты должны быть назначены при отсутствии положительной динамики биохимических показателей и ультразвуковой картины печени от адекватно подобранного режима питания и регулярных физических нагрузок. Пациентам с высоким риском развития жировой дегенерации печени показано определение фиброза печени с использованием неинвазивных маркеров, а в особых случаях может быть проведена биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата печени.

В современном медицинском сообществе до настоящего времени остаются спорными ряд вопросов, обусловленные особенностями фармакотерапии пожилых и старых пациентов с жировой дегенерацией печени. Известно, например, что назначение статинов приводит к повреждению гепатоцитов, но с другой стороны — дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития жировой дегенерации печени. В настоящее время рекомендовано назначать статины больному любого возраста с дислипидемией в том случае, если уровень трансаминаз у пациента повышены до 2-3 норм. Эти рекомендации создают проблемы при лечении гериатрических пациентов с ИБС и жировой дегенерацией печени в силу ряда причин. Так, врачи, работающие в практическом здравоохранении, часто у пожилого или старого пациента ограничивают понятие «дислипидемия» только явлением гиперхолестеринемии. Врачи, работая в амбулаторных условиях, не всегда определяют иные параметры липидного спектра, кроме уровня общего холестерина; не диагностируют жировой дегенерации печени; не знают особенности дислипидемии у пожилых, особенно у старых людей; например, в 2010 году было доказано, что у мужчин старше 60 лет, перенесших ОИМ, повышенные уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов не ассоциируются с достоверным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В данной возрастной группе у больных с ИБС основными факторами, достоверно увеличивающими риск смерти от сердечно-сосудистых причин, были сниженные концентрации липопротеидов высокой плотности (менее 0,6 ммоль/л) (ОР 2,8;  $p < 0,05$ ), АПОА1 (менее 0,67 г/л) (ОР 1,8;  $p < 0,05$ ), отношение АПОВ/АПОА1 более 0,7 (ОР 1,7;  $p < 0,05$ ) [Танцырева И. В., 2010]. Кроме того, существующие в настоящее время показания для назначения липидснижающих гепатотоксических препаратов (например, статинов) включают повышение уровня аминотрансаминаз до 2-3 норм, однако нами было доказано [Турьева Л. В., 2011], что у людей пожилого и старческого возраста синдром цитолиза, не может быть использован в качестве показателя воспалительного процесса в ткани печени из-за постепенного снижения уровня АСТ и АЛТ с возрастом и несоответствия их значений состоянию гепатоцитов. Также общеизвестно, что недостаток

холестерина приводит к снижению иммунной защиты, нарушению пищеварения, возникновению и прогрессированию депрессии, энцефалопатии, болезни Альцгеймера, снижению выработки ряда гормонов.

Пожилым и старым больным с ИБС, из-за имеющейся у них полиморбидности, часто назначают значительное количество лекарственных препаратов, некоторые из используемых пациентами лекарственных препаратов, обладают гепатотоксичными свойствами. Часто используемые лекарственные препараты с гепатотоксичным действием (ацетаминофен, амиодарон, вальпроевая кислота, тамоксифен, ловастатин, симвастатин, флувастатин и др.) а также антиретровирусные препараты требуют осторожного назначения пациентам с жировой дегенерацией печени.

**Целями лекарственной терапии больных с жировой дегенерацией печени на любой стадии ее проявления является:**

- защита гепатоцитов от продуктов перекисного окисления липидов и предотвращение апоптоза,
- уменьшение выраженности фиброза,
- восстановление поврежденных мембран гепатоцитов,
- нормализация липидного обмена.

Известно, что к средствам патогенетической терапии, обозначаемым как гепатопротекторы», относятся различные группы лекарственных препаратов, которые повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливают их обезвреживающее действие и способствуют восстановлению функции печеночных клеток. Критический анализ [Ткач С.М., 2009], проведенный с точки зрения доказательной медицины, показал, что представления об относительной эффективности и безопасности некоторых известных гепатопротекторов устарели: экспериментальные данные многих гепатопротекторов, не подтвердили свою клиническую эффективность, кроме того идеального гепатопротектора до настоящего времени еще не создано. В отношении многих гепатопротекторов (силлимарин, препараты растительного происхождения и др.) проведены лишь единичные исследования, которыми показывается отсутствие или слабое влияние этих препаратов на гистологическую картину в ткани печени и выживаемость пациентов.

Доказанной эффективностью, но с различной степенью выраженности, обладают такие гепатопротекторы, как препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, препараты аминокислот (адеметионин, орнитин аспартат) Для терапии заболеваний печени из препаратов различных групп наибольшее значение имеет урсодезоксихолевая кислота — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты,

которая поступает в печень из тонкой кишки. Назначение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза, например, при неалкогольном стеатогепатите. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики у больных с неалкогольным стеатогепатитом требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза [Ткач С.М., 2009].

**Наряду с высоким профилем безопасности и эффективности в отношении лечения пожилых пациентов, важную роль играет стоимость лекарственного препарата используемого в терапии. Таким препаратом, по нашему мнению, является препарат Урсодез (производство компании ЗАО «Северная Звезда»). Он не только отвечает требованиям высокого уровня эффективности и безопасности, но и доступен по цене.**

В заключение авторы методических рекомендаций высказывают свое мнение о крайней необходимости проведения УЗИ печени по методу С.С. Бацкова (1998) всем пожилым и старым людям с ИБС, что позволяет выявить у этих пациентов признаки жировой дегенерации печени, определить рациональную тактику ведения, снизить риск развития осложнений сердечно - сосудистых заболеваний и прогрессирования патологии печени. В группу больных, подлежащих динамическому врачебному наблюдению, следовало бы включать мужчин старших возрастных групп с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, поскольку именно среди этих пациентов чаще возникает жировая дегенерация печени, увеличивающая риск смерти от сердечнососудистых причин. При проведении динамического наблюдения за пожилыми и старыми больными с ИБС и жировой дегенерацией печени необходимо каждые 6 месяцев контролировать индекс массы тела, окружность талии, оценивать не только уровень общего холестерина, но и такие показатели обмена веществ как уровень триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и гликированного гемоглобина; исследовать сывороточные печеночные тесты (аминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза и др.), учитывая при этом, что уровень аминотрансфераз у пожилых и старых больных с ИБС атеросклеротического генеза и жировой дегенерацией печени, следует оценивать с учетом установленного нами факта снижения аминотрансфераз по мере увеличения возраста гериатрических пациентов.

## Тестовые задания

### 1. Каковы причины развития жировой дегенерации печени?

- a. ожирение, сахарный диабет 2 типа, другие проявления метаболического синдрома
- b. алкоголь, лекарственные препараты
- c. выраженная сердечная недостаточность
- d. вирусные гепатиты
- e. все вышеперечисленное верно

### 2. В каком возрасте может выявляться жировая дегенерация печени?

- a. детский
- b. юношеский
- c. средний
- d. пожилой и старый
- e. все вышеперечисленное верно

### 3. Какая жировая дегенерация печени прогностически более благоприятна?

- a. мелкокапельная
- b. крупнокапельная
- c. смешанная
- d. прогноз всегда неблагоприятен вне зависимости от гистологии
- e. прогноз благоприятен вне зависимости от гистологии

### 4. Какой дополнительный параметр был включен в критерии метаболического синдрома в 2001 году экспертами Национального института Здоровья США?

- a. артериальная гипертензия
- b. ожирение

- c. повышение холестерина, снижение ЛПВП
- d. гипергликемия
- e. стеатоз печени

**5. Где чаще всего в печеночной ткани начинают появляться фиброзные изменения при стеатозе печени?**

- a. перипортально
- b. в 1й зоне ацинуса
- c. в 3й зоне ацинуса
- d. центрилобулярно
- e. все вышеперечисленное верно

**6. При стеатозе печени всегда имеется:**

- a. жировая инфильтрация гепатоцитов
- b. отложение железа в гепатоцитах
- c. баллонная дистрофия гепатоцитов
- d. тельца Маллори
- e. все вышеперечисленное верно

**7. При какой патологии чаще встречаются тельца Маллори?**

- a. неалкогольной жировой болезни печени
- b. алкогольная болезнь печени
- c. желчнокаменной болезни
- d. все вышеперечисленное верно
- e. при патологии печени и желчевыводящих путей не встречаются

**8. Гепатотоксичные дозы алкоголя:**

- a. 100 г этанола в сутки для мужчин и 50 г для женщин
- b. 40 г этанола в сутки для мужчин и 20 г для женщин
- c. 20 г этанола в сутки для мужчин и 10 г для женщин
- d. не установлено
- e. алкоголь для печени безвреден

**9. Повышение каких показателей наблюдается при неалкогольной болезни печени?**

- a. цитокины
- b. ФНО-а
- c. лептин
- d. адипонектин
- e. все вышеперечисленное верно

**10. При оценке степени жировой дистрофии печени по С. С. Бацкову, какие УЗ-критерии используются?**

- a. увеличение размеров печени и гиперэхогенность паренхимы
- b. визуализация печеночных вен
- c. дистальное затухание звука
- d. визуализация диафрагмального контура и ангиоархитектоника печеночных вен
- e. все вышеперечисленное верно

**11. Что может послужить «первым толчком» в развитии стеатоза печени?**

- a. избыточное накопление жира в печени и инсулинрезистентность
- b. увеличение поступления свободных жирных кислот
- c. чрезмерное накопление триглицеридов в составе ЛПОНП

- d. генетические факторы
- e. все вышеперечисленное верно

**12. Клинические проявления жировой болезни печени:**

- a. дискомфорт в правом подреберье
- b. общая слабость
- c. тошнота
- d. отсутствие яркой клинической симптоматики
- e. все вышеперечисленное верно

**13. Абсолютные противопоказания к биопсии печени:**

- a. пиодермия
- b. отказ пациента
- c. напряженный асцит
- d. коматозное состояние
- e. все вышеперечисленное верно

**14. Преимущества ультразвукового метода**

- a. доступность и безопасность
- b. неинвазивность и высокая чувствительность в оценке стеатоза
- c. высокая специфичность в оценке стеатоза
- d. оценка воспаления в ткани печени
- e. все вышеперечисленное верно

**15. Жировая дегенерация печени характеризуется:**

- a. всегда доброкачественностью
- b. возможностью обратного развития

- c. риском развития фиброза
- d. риском развития цирроза
- e. все вышеперечисленное верно

**16. Больному с жировой дистрофией печени:**

- a. обязательно рекомендуется здоровый образ жизни
- b. обязателен отказ от употребления алкоголя
- c. обязательно осторожное использование лекарственных препаратов, особенно с гепатотоксическим действием
- d. все вышеперечисленное верно
- e. такой больной не нуждается в медикаментозной коррекции

**17. Какие формы неалкогольного стеатоза печени морфологически не имеют сходства с алкогольной жировой болезнью печени?**

- a. все
- b. стеатогепатит
- c. только самые легкие формы
- d. фиброз печени
- e. цирроз печени

**18. Частота неалкогольной жировой болезни печени у пожилых и старых людей с ИБС**

- a. практически не встречается
- b. 2-15%
- c. до 20%
- d. 25- 80%
- e. неизвестна

**19. У людей старших возрастных групп жировая дегенерация печени чаще выявляется**

- a. у мужчин
- b. у женщин
- c. не зависит от пола
- d. у курящих людей вне зависимости от пола
- e. неизвестно

**20. Лечение больных с жировой дегенерацией печени предусматривает:**

- a. диетические рекомендации и физические нагрузки
- b. голодание
- c. исключение приема гепатотоксических препаратов и алкоголя
- d. коррекцию метаболических нарушений
- e. назначение гепатопротекторов, в том числе препаратов урсодеохисоловой кислоты

**Правильные ответы:**

1-e; 2-e; 3-b; 4-e; 5-c; 6-a; 7-b; 8-b; 9-e; 10-e; 11-e; 12-e; 13-e; 14-a,b,c; 15-b,c,d; 16-d; 17-c; 18-d; 19-a, 20- a, c,d,e.

**Список рекомендуемой литературы.**

1. Аль Нахари М. А. Клинико-морфологическая характеристика жировой болезни печени невирусной этиологии: Автореф. дис. . . канд. мед.- СПб., 2007. – 17 с.
2. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии: диагностические, дифференциально-диагностические возможности: 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: ВМА, 1998. -167 с.
3. Буеверов А.О. XXVI Интернет Сессия для врачей от 17 мая 2011 г. [http://www.internist.ru/sessions/video/26-session/26-session\\_561.html](http://www.internist.ru/sessions/video/26-session/26-session_561.html).
4. Долбикова Н. В. Особенности течения мультифокального атеросклероза у мужчин старших возрастных групп: Автореф. дис. . . канд. мед. наук - СПб.- 2003. - 19 с.
5. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему // Лечащий врач, 2010.-N 5.-С.57-60.
6. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 4.– С. 21–24.
7. Котельников Г. П., Яковлев О. Г. Практическая гериатрия (Руководство для практических врачей). - Самара.- 1997.- 612 с.
8. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) // Клиническая геронтология.- 2007.- №1.- С. 3-8.
9. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А, Бращенко А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. - 2008. - №2 . - С. 29-38.
10. Платонова О. Е. Риск развития атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при инсулинрезистентности: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – М.- 2009.- 18 с.
11. Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх. – 2006. – Т. 78, № 4. – С. 32–38.
12. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Диалект, 2005. – 862 с.
13. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром.- М.: МЕДпресс-информ, 2007.- 224 с.
14. Танцырева И. В. Вклад «традиционных» и «новых» факторов риска в прогнозирование выживаемости у мужчин с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. . . д-ра мед. наук.- Тюмень, 2010.- 40 с.
15. Ткач С. М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоровья Украины. – 2009. – № 1–2. – С. 63–65.
16. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровья Украины.- 2009.- №6/1.- С.7-10.
17. Ткачев В.Д., Логинов А. Г., Аруин Л.И. Современные представления о роли чрезкожной биопсии печени в клинической практике / Хронический гепатит: сб. науч. трудов. –М.- 1988.- С. 59-71.
18. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н., Петренко В. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2008.- №2.- С. 92-96.

19. Турьева Л.В. Клинико-морфологические особенности жирового перерождения печени у больных старших возрастных групп с атеросклеротическим поражением аорты, коронарных артерий: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. - СПб., 2011. 28с.
20. Турьева Л.В., Хорошинина Л.П., Радченко В.Г., Рыбакова М.Г. и соавт. Особенности жирового перерождения печени у пожилых и старых людей с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, аорты / Сб.научн. работ «Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста (Вып.VII).-СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2011.- С. 326-343.
21. Филиппов С.В., Ряднова И.Ю., Кветной И.М. Возрастная патология печени //Медицинский академический журнал.- 2003.- Т.3, №3.- С. 12-21.
22. Хорошинина Л. П., Турьева Л. В., Радченко В. Г., Готов О. С. и соавт. Атеросклеротическое поражение сосудов и стеатоз печени в структуре метаболического синдрома у гериатрических пациентов // Профилактическая и клиническая медицина.- 2010.- Т. 36-37.- № 3-4.- С.46-51.
23. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В., Радченко В.Г. Частота стеатоза печени у пациентов с ишемической болезнью сердца // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2010.- № 2-3.- С. М92.
24. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003.- № 3.- С. 32-38.
25. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.- 859 с.
26. Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека, - 2007. - №6. – С. 48-53.
27. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease// N Engl J Med.- 2002.- 346:1221. P.31.
28. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia.- 2005.- № 48.-P 634–642.
29. Fallo F., Pozza D. A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension // Nutr Metab Cardiovasc Dis .-2009.-V.19, N.9.- P. 646–53.
30. Hederstorm E., Forsberg L., Floren C.H. et al. Liver biopsy complications monitored by ultrasound // Hepatol.- 1989.- Vol. 8.- P. 94.
31. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // Gastroenterology - 1999.- №.- 116. – P. 1413-9.
32. McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R. et al. A 21-year experience with major hemorrhage after liver biopsy // Gastroenterology. - 1990. - Vol. 99.- P. 1396.
33. McQueen M. J., Hawken S, Wang X, Ounpuu S. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study // Lancet. -2008.- № 372.- P. 224-33.
34. Merritt C. R. Ultrasound safety: what are the issues? // Radiology.- 1989. - №173 (2).- P 304–306.
35. Poonawala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study // Hepatology. - 2000. - Vol. 32. - P. 689-692.
36. Takamatsu S., Noguchi N. et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology. - 2008. — Vol. 55(82-83).-P. 609-14.
37. Zandbergen, F., Plutzky, J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation // Biochim Biophys Acta.- 2007.- Vol. 1771(8).- P 972-82.

## РЕЦЕНЗИЯ

на методические рекомендации для врачей  
«Некоторые особенности жировой дегенерации печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца»

Методические рекомендации составлены д.м.н., профессором кафедры геронтологии и гериатрии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Л.П. Хорошиной и врачом терапевтом СЗГМУ им. И.И. Мечникова Л.В. Турьевой.

Методические рекомендации содержат современные сведения по классификации, диагностике и лечению жировой дегенерации печени. Описывая принципы лечения, авторы приводят как общеизвестные рекомендации, так и аргументировано рассматривают спорные вопросы лечения пожилых и старых больных со стеатозом печени и ишемической болезнью сердца. Методические рекомендации соответствуют достижениям науки и клинической практики, в них используется современные классификации и номенклатура болезней. Приводимые авторами сведения точны и достоверны. В методических рекомендациях приведены проверочные тесты и список рекомендуемой литературы.

Методические рекомендации написаны в академическом стиле, имеют рубрикацию, выделение ключевых позиций осуществляется с использованием различных шрифтов.

Материал изложен последовательно и системно, без излишних подробностей, с четкими определениями и однозначными терминами, доступными для понимания практических врачей.

**Заключение:** В данных методических рекомендациях отражены последние достижения диагностики и лечения жировой дегенерации печени у пожилых и старых пациентов с ишемической болезнью сердца. Авторы знакомят читателей с современной терминологией жировой дегенерации печени, описывают клинику неалкогольной жировой болезни печени, приводят морфологическое исследование печени как «золотой стандарт» в диагностике жировой болезни печени, однако, для пожилых и старых больных рекомендуют ультразвуковое исследование печени с использованием «шкал серости», как доступный, малоинвазивный, экономичный и информативный метод исследования, приводят принципы лечения, рекомендуют динамическое наблюдение за пожилыми и старыми больными с ИБС и жировой дегенерации печени.

Предложенное авторами включение УЗИ печени в алгоритмы обследования пожилых и старых больных с ИБС, может успешно и эффективно использоваться в практической деятельности врачей терапевтического профиля, как на амбулаторном этапе, так и при стационарном лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Рекомендации предназначены для гериатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, семейных врачей.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать данную работу к изданию.

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней  
Северо-Западного государственного  
медицинского университета им. И.И. Мечникова *Авалуева*  
Авалуева Е.Б.

15 апреля 2012 года



*А. Б. Авалуевой заверено*  
*17.05.12г.* *по копии* *Лаврова С.Ю.*  
*Рисов*

## РЕЦЕНЗИЯ

на Методические рекомендации для врачей  
Л.П.Хорошиной и Л.В.Турьевой  
«Некоторые особенности жировой дегенерации печени  
у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца»

Методические рекомендации составлены д.м.н., профессором кафедры геронтологии и гериатрии СЗ ГМУ им. И.И.Мечникова Л.П. Хорошиной и врачом терапевтом СЗ ГМУ им. И.И.Мечникова Л.В.Турьевой и предназначены для гериатров, терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), а также для кардиологов, гастроэнтерологов.

В Методических рекомендациях отражены современные достижения диагностики и лечения жировой дегенерации печени у пожилых и старых пациентов с ишемической болезнью сердца. Авторы знакомят врачей с современной терминологией жировой дегенерации печени, описывают клинику неалкогольной жировой болезни печени, приводят морфологическое исследование печени как «золотой стандарт» в диагностике жировой болезни печени. Однако, для пожилых и старых больных авторы настоятельно рекомендуют практическим врачам проводить ультразвуковое исследование печени с использованием «шкал серости», как доступный, малоинвазивный, экономичный и информативный метод исследования. Кроме того, его применение позволяет объективизировать эффективность лечения таких больных, улучшить качество лечения и не допустить перехода стеатоза печени в стеатогепатит.

Предложенное авторами включение УЗИ печени в алгоритмы обследования пожилых и старых больных с ИБС, может успешно и эффективно использоваться в практической деятельности врачей терапевтического профиля, как на амбулаторном этапе, так и при стационарном лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

В работе представлены принципы лечения больных гериатрического возраста со стеатозом печени и ишемической болезнью сердца, а также рекомендации по динамическому наблюдению за пожилыми и старыми больными с ИБС и жировой дегенерации печени.

Методические рекомендации написаны доступным для понимания языком, имеют рубрикацию, выделение ключевых позиций осуществляется с использованием различных шрифтов. Материал изложен последовательно и системно, без излишних подробностей, с четкими определениями и однозначными терминами, доступными для понимания практических врачей. Положительным следует считать наличие в Методических реко-

мендациях наглядных иллюстраций по результатам гистологического и ультразвукового исследования печени, которые облегчают восприятие основного текста.

С целью проверки усвоения изложенного материала авторами составлены тестовые задания. Для более углубленного изучения разбираемой проблемы приводится список рекомендуемой литературы.

**Заключение:** Учитывая актуальность, практическую значимость представленного в работе материала, Методические рекомендации для врачей Л.П.Хорошиной и Л.В.Турьевой «Некоторые особенности жировой дегенерации печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца» являются важными и необходимыми для практического здравоохранения и могут быть рекомендованы к печати.

Профессор кафедры госпитальной терапии,  
заведующий элективным циклом  
«Геронтология и гериатрия» ГБОУ ВПО  
«Санкт-Петербургский государственный  
Медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»  
Минздравсоцразвития РФ, доктор мед. наук

  
  
С.Я.Батагов

17 мая 2012г.

# УРСОДЕЗ®

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

## СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ!

### Показания к применению:

Первичный билиарный цирроз  
при отсутствии признаков  
декомпенсации

Билиарный рефлюкс-гастрит  
и рефлюкс-эзофагит

Растворение мелких  
и средних холестериновых  
камней при функционирующем  
желчном пузыре

Комбинированная терапия  
статинами и УДХК у пациентов  
с гиперхолестеринемией и  
хроническими заболеваниями  
печени в кардиологии

Входит в стандарты терапии  
заболеваний печени и ЖКТ

Урсодезоксихолевая кислота включена  
в перечень льготных лекарственных средств  
федеральной программы ОНЛС/ДЛО с 2004 года

- Компания работает с 1996 года.
- Производство расположено в пригороде Санкт-Петербурга.

• Производственные мощности  
1 млрд. таблеток и капсул в год.

• Используется импортное современное оборудование:

- KILIAN, Германия;
- CAM, Италия;
- SEJON G, Корея;
- SHIMADZU, Япония.

• Сертификат GMP (Good Manufacturing Practice) выдан Европейским агентством в 2007 г., подтвержден в 2009 г., в 2011 г.



Каждую секунду продается 1 упаковка лекарственных средств,  
выпущенных ЗАО «Северная звезда»

