

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

• • ( ),  
, ,

С.А. АВЕЗОВ (Душанбе, зам. главного редактора) – доктор медицинских наук; С.М. АЗИМОВА (Душанбе, зам. главного редактора) – кандидат медицинских наук; С.М. АХМЕДОВ (Душанбе) - доктор медицинских наук, профессор; Т.Г. ГУЛЬМУРОДОВ (Душанбе) – член-корр. АН и АМН МЗ и СЗН РТ, доктор медицинских наук, профессор; А.Д. ДУСТОВ (Душанбе) - доктор медицинских наук; Д.М. КАДЫРОВ (Душанбе) - доктор медицинских наук; А.Х. КОДИРОВ (Душанбе) – доктор химических наук, профессор; Х.Х. КУРБОНОВ (Душанбе) - доктор медицинских наук; Р.И. ОДИНАЕВ (Душанбе, ответственный секретарь) - кандидат медицинских наук; Н.И. РАДЖАБОВА (Душанбе) - доктор медицинских наук.

АХМЕДОВ А.А. (Душанбе), ГУБЕРГРИЦ Н.Б. (Донецк), ДРАПКИНА О.М. (Москва), ЗЛАТКИНА А.Р. (Москва), ИВАШКИН В.Т. (Москва), КАЛИНИН А.В. (Москва), КИПШИДЗЕ Н.Н. (Тбилиси), КУРБОНОВ К.М. (Душанбе), КУРБОНОВ У.А. (Душанбе), ЛАЗЕБНИК Л.Б. (Москва), ЛОХ СИНГВА (Пекин), МАЕВ И.В. (Москва), МАЛИКЗОДА (Тегеран), НИКИТИН Е.Г. (Москва), ОВЕЗОВА Г.К. (Ашхабад), ПАЛЬЦЕВ А.П. (Новосибирск), ПОДЫМОВА С.Д. (Москва), САЛИМЗОДА Н. (Душанбе), TAYLOR-ROBINSON S. (London), ТКАЧЕНКО Е.И. (Санкт-Петербург), HUBERT E. BLUM (Freiburg, Germany), ИБОДОВ Х.И. (Душанбе), ХАТЬКОВ И.Е. (Москва), ШЕПТУЛИН А.А. (Москва).

Ответственный секретарь Р.И. ОДИНАЕВ

Статьи присылать по адресу:

Душанбе, ул. Маяковского 2, ГУ «Институт гастроэнтерологии»  
МЗ и СЗН Республики Таджикистан,  
Тел. (992 372) 236-11-35, 236-62-80  
[www.gastro.tj](http://www.gastro.tj)

ГУ «Институт гастроэнтерологии»

Компьютерная верстка ГУ «Институт гастроэнтерологии»  
МЗ и СЗН Республики Таджикистан

. . .

ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН МЗ и СЗН Республики Таджикистан



: питание, НАЖБП, жирные кислоты, углеводы, клетчатка.

В настоящее время ожирение принимает характер пандемии и основные заболевания связаны с ним – сахарный диабет второго типа, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) прогрессирующее в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, желчнокаменная болезнь, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца находятся в центре внимания ученых – эндокринологов, гастроэнтерологов и кардиологов. При ожирении происходит увеличение массы жировой ткани, которая откладывается преимущественно в жировой клетчатке передней брюшной стенки, печени и скелетной мускулатуре [1]. В результате увеличение количества жира в этих органах нарушается использование инсулина и в результате развивается инсулинорезистентность.

До недавнего времени липоциты рассматривались как хранилище жира. Однако исследование последних лет показали, что липоциты играют важную роль в развитии инсулинорезистентности в связи выделением адипокина с одной стороны и подключе-

нием хронического воспаления в результате синтеза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей  $\alpha$  и  $\beta$  (ФНО  $\alpha$  и  $\beta$ ), а также интерлейкина 6 (ИЛ-6) с другой [2, 3, 4]. В 90-е годы XX столетия несмотря на снижение доли жиров в общей калорийности рациона американцев, частота ожирения наоборот стала увеличиваться [5]. Несмотря на то, что потребление жиров сократилось на 11%, а их калорийность на 4%, частота избыточного веса наоборот повысилась более чем на 30% [6]. Возникает какой-то парадокс – низкоуглеводные диеты, богатые жирами способствуют снижению веса. Более того, появились сомнения относительно роли жиров в развитии инсулинорезистентности и хронического воспаления.

Вместе с тем, некоторые авторы [7, 8] убедительно доказали, что потребление большого количества жиров повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа и гиперинсулинемии натощак.

Salmmeron и соавт., [9] обследовали более 80 тыс. женщин и не выявили связь между употреблением большого количества

жиров, индекса массы тела и развитием сахарного диабета 2-го типа.

Эти исследования наталкивают на мысль о том, что в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа важную роль играют конкретные жирные кислоты в составе употребляемого жира. Данному вопросу посвящены единичные исследования [1, 10]. Авторы показали, что насыщенные и изомеры ненасыщенных парных жирных кислот повышают содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые являются прогностическими факторами развития НАЖБП, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

При изучении влияния пальмитиновой, мистирининовой и стеариновой кислот на уровень ЛПНП установлено, что первые две кислоты значительно повышают содержание атрогенных липопротеидов, а что касается пальмитиновой кислоты, то она не оказывает особого влияния на развитие метаболических

нарушений [11]. Автор считает, что пальмитиновая кислота в организме может превращаться в олеиновую кислоту, которая обладает гипохолестеринемическим действием.

Некоторые авторы [12] показали, что прием пищи с большим содержанием жиров повышает уровень цитокинов, которые являются маркером воспаления [13].

Нами показано, что при ожирении резко повышается содержание ФНО-а ИЛ-6 и С-реактивного белка, которые вызывают развитие воспалительного процесса. Последний является важным фактором в развитии инсулинорезистентности.

Нами проводилась газожидкостное хроматографическое исследование содержания жирных кислот в сыворотке крови 22 практически здоровых лиц и больных ожирением с проявлением стеатоза печени у 63 больных и стеатогепатитом у 25 (табл. 1).

Таблица 1

		(n=22)		
			(n=63)	(n=25)
Пальмитиновая	C <sub>16:0</sub>	19,50±0,70	22,65±0,79	23,98±0,86
Стеариновая	C <sub>18:0</sub>	9,50±0,55	14,06±0,82	12,59±0,73
Олеиновая	C <sub>18:1</sub>	24,05±0,94	33,31±1,3	33,46±1,31
Линолевая	C <sub>18:2</sub>	22,80±0,31	10,07±0,13	6,99±0,09
Линоленовая	C <sub>18:3</sub>	6,62±0,09	5,97±0,08	7,96±0,11
Арахидоновая	C <sub>20:4</sub>	8,80±0,27	11,79±0,37	15,06±0,50
Сумма:				
Насыщенных		29±1,41	36,71±1,75	36,57±1,78
Мононенасыщенных		24,05±1,04	33,31±1,3	33,46±1,31
Полиненасыщенных		38,22±1,69	27,82±1,22	30,01±1,32

При стеатозе печени наблюдалось повышение содержания пальмитиновой кислоты, которая составило 22,6±0,78% от общего содержания жирных кислот против 19,5±0,7% у здоровых лиц. Значительно возрос уровень

стеариновой кислоты и составил 14±0,06% против 9,5±0,55% у здоровых людей. Незначительно увеличилось содержание олеиновой (33,3±1,3% против 24,05±0,94% в норме) и арахидоновой кислоты (11,78±0,37% против 8,80±0,27% в норме).

Одновременно с этим наблюдалось снижение уровня линолевой ( $10,07 \pm 0,13\%$  против  $22,8 \pm 0,31\%$  в норме) и линоленовой кислот ( $5,97 \pm 0,08\%$  против  $6,62 \pm 0,09\%$ ) в норме).

Аналогичная картина т.е. повышение уровня пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и арахидоновой с одновременным снижением содержания линолевой и линоленовой кислот наблюдалось при стеатогепатите.

Эти данные свидетельствуют о том, что насыщенные жирные кислоты играют важную роль в развитии ожирения и НАЖБП печени, а полиненасыщенные – наоборот предотвращают возможные их возникновение.

В связи с этим употребление жиров, которые содержат большое количество насыщенных жирных кислот не рекомендуется, так как они способствуют развитию метаболического синдрома. Диета богатой ненасыщенными жирами и омега – 3 жирными кислотами предотвращает возникновение ожирения и его последствия [14].

Не менее важным компонентом питания являются углеводы, которые являются источником энергии для мозга и мышц. Однако их значение в развитии ожирения все еще остается предметом дискуссии.

В США высокая частота ожирения связывают с повышенным потреблением углеводов. За последние 17 лет (с 1980-1997) уровень потребления углеводов вырос на 54%, частота ожирения на 80%, а заболеваемость сахарным диабетом 2 типа - на 47% [15]. По данным авторов рацион с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов может привести к развитию ожирения и метаболического синдрома.

Фруктоза, в отличие от глюкозы для своего усвоения не требует инсулина и не стимулирует его образование. В связи с этим во многих странах, особенно США начали

выпускать кукурузный сироп, который содержит в основном фруктозу. Этот напиток в огромных количествах начали потреблять как прохладительный напиток [16]. Однако в последние годы было показано, что фруктоза также приводит к увеличению веса и вызывает инсулинорезистентность. Некоторые авторы [16, 17] показали, что фруктоза усиливает липогенез и накопление триглицеридов в печени, снижает чувствительность к инсулину и нарушает толерантность к глюкозе. Кроме того фруктоза не вызывает чувство насыщения, что может привести к перееданию, ожирению и развитию метаболического синдрома.

В эксперименте на животных показано, что повышенное потребление фруктозы ведет к увеличению веса [18]. В последние годы начали широко использовать низкоуглеводные диеты для уменьшения веса и лечения метаболического синдрома. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что низкоуглеводные диеты (менее 20 гр углеводов в сутки) по сравнению с диетами с ограничением жиров в первые 6 месяцев быстрее снижает вес, а затем через год при обеих диетах происходило уменьшение веса одинаково [19]. Некоторые авторы [20] изучали влияние низкоуглеводных диет и диеты с ограничением жиров на степень ожирения у 132 человек с проявлением метаболического синдрома. Через год в обеих группах в одинаковой степени отмечалось снижение веса. Однако в группе получавших низкоуглеводную диету отмечалось достоверное снижение уровня триглицеридов и повышение содержания ЛПВП. Одновременно диета с ограничением углеводов повышала чувствительность к инсулину.

Aude и соавт. [21] проводили исследование диеты с ограниченным содержанием углеводов (10-33% общей калорийности) но богатой белками (28-33%) и жирами (30-

62%). В данной диете преобладали сложные углеводы и моно- и полиненасыщенные жиры. Через 3 месяца у лиц соблюдавших данную диету наблюдалось снижение веса на 6,2 кг. Одновременно происходило достоверное снижение уровня триглицеридов.

При включении углеводов в состав питания следует учитывать биохимическую их структуру. К простым углеводам относятся моносахариды (глюкоза и фруктоза) и дисахариды (сахароза и лактоза). Полисахариды (крахмал) и мука тонкого помола относятся к легкоусвояемым углеводам [22].

Сложные углеводы содержатся в цельнозерновых продуктах и бобовых. Многоцентровые рандомизированные исследования проводились среди 398 пациентов с избыточным весом и ожирением. В диетах содержание жиров были уменьшены на 10% и они различались по наличию различных углеводов. В одной диете преобладали простые, а в другой сложные углеводы. Через 6 месяцев у всех пациентов соблюдавших диеты со сложными углеводами по сравнению с лицами не соблюдавших диет происходило снижение веса на 2,6 кг, в группе получавшие простые углеводы на 1,7 кг [23, 24] показали, что диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием сложных углеводов наиболее значительно привело к снижению веса (4,3 кг). Наоборот, при включении в диету с низким содержанием жиров, высокое количество простых углеводов не только не произошло снижение веса, но и наблюдалось значительное повышение уровня триглицеридов [24]. Следовательно, сложные углеводы по сравнению с простыми снижают вес и устраняют риск развития метаболического синдрома.

Углеводы влияют на уровень веса и развитие метаболического синдрома по гликемическому индексу или углеводной на-

грузке. Гликемический индекс это относительная способность пищевых продуктов перерабатываться в глюкозу. Эталонами для сравнения могут служить глюкоза или белый хлеб. Углеводную нагрузку вычисляют путем умножения гликемического индекса на содержание углеводов в данном продукте [25]. Многочисленными исследованиями [25, 28] подтверждена связь между гликемическим индексом, углеводной нагрузкой и ожирением. Однако Millan-Price с соавт. (2006) показал, что диеты обладающие низким гликемическим индексом и углеводной нагрузкой, высоким содержанием полиненасыщенных жиров и белков достоверно уменьшают вес, повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень С-реактивного белка.

Для уменьшения веса, важное значение имеет калорийность диеты. Hong и соавт (2005) показал, что при использовании низкокалорийных питательных смесей (500-800 ккал/сутки) у больных с метаболическим синдромом через 3 месяца происходило снижение веса больных, уменьшение уровня холестерина и триглицеридов, а также нормализовалось артериальное давление (табл. 2).

Azobdarkht и соавт. [26] проводил сравнительное исследование обычного питания и низкокалорийной диеты для лечения артериальной гипертонии. В состав последней входили нежирные молочные продукты, овощи, фрукты, цельнозерновые продукты и бобовые. Калорийность при низкокалорийных диетах по сравнению со стандартной диетой уменьшен на 500 ккал/сут. При использовании низкокалорийной диеты наблюдалось достоверное снижение уровня ЛПВП, артериального давления и глюкозы натощак.

Таблица 2

( )

Нong с соавт.	Питательные смеси, 500-800 ккал/сут	304 взрослых, 40% с МС	12 нед	Снижение веса на 9%, статистически значимое снижение уровня триглицеридов и АД. Устранение МС у 39% участников; возникновение МС у 8%. Статистически значимое снижение уровня холестерина ЛПВП	
Худakis с соавт.	Питательные смеси, 600-800 ккал/сут	40 человек с МС	4-6 нед	Устранение всех компонентов МС за исключением снизившегося уровня холестерина ЛПВП. Уменьшение воспаления; повышение чувствительности к инсулину	
Azadbakht с соавт.	Низкокалорийная диета, стандартная низкокалорийная диета и обычное питание (контрольная группа)	116 человек	6 мес	Уменьшение веса, окружности талии и уровня триглицеридов в группе низкокалорийной диеты и стандартной низкокалорийной диеты. Статистически значимое снижение систолического и диастолического АД, повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровня глюкозы натощак в группе низкокалорийной диеты.	

В развитии ожирения важную роль играет тип питания. Millen и соавт., (2006) показали, что при снижении углеводов, клетчатки и микроэлементов, а также увеличение количества жиров в питании повышает риск развития ожирения в 2-3 раза. В настоящее время выделяют 5 типов питания: здоровое; лёгкое; умеренное с потреблением вина; жирное и насыщенное «пустыми калориями». В последнем типе питания преобладают жиры, сладкие напитки с наименьшим содержанием клетчатки и овощей. Лица придерживающиеся данный тип питания более часто подвергались ожирению. Esposito и соавт., (2004) сравнивали 2 группы людей в течение 2-х лет, получавшие разные диеты: 1 группа получала среднеземноморскую диеты, состоящую из цельного зерна, фруктов, овощей, орехов и оливкового масла, а вторая - рациональную диету с общим содержанием жиров менее 30%. Первая группа людей главным образом получали поли- и мононенасыщенные жиры, сложные углеводы, клетчатки по сравнению со второй. Через 2 года в первой группе ожирение наблюдалось у 40 (из 180 людей), а во второй – у 78, что указывает на важную роль характера питания в развитии метаболического синдрома.

Пищевая клетчатка является одним из важнейших компонентов пищи, которая играет роль в регуляции метаболических процессов организма. Прежде всего установлено, что клетчатка влияет на грелин и глюкагон-подобный пептид и вызывает чувство насыщения. Одновременно показано, что клетчатка замедляет процесс всасывания пищи, тем самым снижает уровень сахара после еды [27]. Некоторые авторы [7] установили обратную зависимость между потреблением клетчатки и развитием диабета II типа. Пища богатой растительной клетчаткой имеет низкий гликемический индекс.

Laaksonen и соавт., [28] показали, что пища содержащая большое количество растительной клетчатки более выражено стимулирует секрецию инсулина и тем самым снижает риск развития сахарного диабета. Существуют многочисленные исследования о важной роли пищевой клетчатки в снижении веса и уменьшении риска развития метаболического синдрома. Delzenne и соавт. считают, что злаки (овес, ячмень) по сравнению с фруктами более сильнее предотвращают развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета. Вопрос о воздействиях разных источников клетчатки на развитие ожирения и метаболического синдрома крайне важен и нуждается в дальнейших исследованиях.

Между питанием, ожирением и метаболическим синдромом существует неразрывная связь. Установлено, что жиры, углеводы и пищевая клетчатка играют огромную роль в развитии и предотвращении ожирения. Диета с низким содержанием жиров (менее 30% калорийности) особенно насыщенных, снижает вес и предотвращает развитие метаболического синдрома. Низкоуглеводные диеты улучшают чувствительность к инсулину. Диеты с высоким содержанием пищевой клетчатки обладают низким гликемическим индексом и углеводной нагрузкой, значительно снижают риск развития сахарного диабета.

Низкокалорийная диета достаточно эффективно снижает вес и уменьшает уровень ЛПНП и тем самым предотвращает развитие метаболического синдрома.

При метаболическом синдроме весьма перспективным являются использование диеты с богатым содержанием фруктов, овощей, пищевой клетчаткой и мононенасыщенных жирных кислот.



В связи с этим при метаболическом синдроме необходимо снизить вес на 5-10%, сократить потребление насыщенных жиров до уровня 7%, легкоусвояемых углеводов, а также увеличить потребление клетчатки.

Следует проводить дальнейшие исследования по проблеме влияния различных компонентов пищи на развитие ожирения и метаболического синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. // Circulation, 2004, 109, 551-556.
2. Fantuzzi G. – Adipose tissue, adipokines and inflammation // J. Allergy Clin. Immunol., 2005, 115, 911-919.
3. Caballero A.E. – Obes. Res., 2003, 11, 1278-1289.
4. Kahn B.B., Flier J.S. – J. Clin. Invest. 2000, 106, 473-481.
5. Stephen A.M., Wold N.J. // Amer. J. Clin. Nutr., 1990, 52, 457-469.
6. Heini A.F., Weinsier R.L. // Amer. J. med. 1997, 102, 259-264.
7. Mayer-Davis E.J., Manako J.H., Hoen H.M. // Amer. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 79-87.
8. Marshall J.A., Bessesen D.H., Hamman R.F. // Diabetologia. 1997, 40, 430-438.
9. Salmeren J., Hu F.B., Manson J.E. // Amer. J. Clin. Nutr., 2001, 73, 1019-1026.
10. Lichtenstein A.H., Appel L.J. // Circulation. 2006, 114, 82-96.
11. Warensio E., Riserus U. // Diabetologia. 2005, 48, 1999-2003.
12. Esposito K., Nappo F., Giugliano F. // Amer. J. Clin. Nutr., 2003, 78, 1135-1140.
13. Мироджов Г.К., Азимова С.М., Тухтаева Н.С. // Пробл. ГАЭЛ, 2013, №4. - С. 3-8.
14. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. // Arterioscler Thromb. Vasc Biol. 2003, 23, e20-e30.
15. Gross L.S., Li L., Ford E.S. // Amer. J. Clin. Nutr., 2004, 79, 774-779.
16. Basciano H., Federico J. // Nutr. Metab. 2005, 2-5.
17. Bray G.A., Niclesen S.J. // Amer. J. Clin. Nutr., 2004, 78, 1135-1140.
18. Schulze M.B., Mansen J.E. // SAMA. 2004, 292, 927-934.
19. Aude J.W., Agastan A.S. // Arch. Intern. Med. 2004, 164, 2141-2146.
20. Nordmann A.J., Nordmann A. // Arch. Intern. Med. 2006, 166, 285-293.
21. Stern L., Lgbal N., Seshadri P. // Ann. Intern. Med. 2004, 140, 778-785.
22. Howard B.V., Wylie-Rosett J. // Circulation. 2002, 106, 523-527.
23. Saris W.H., Astrong A., Prentice A.M. // Int. J. Obs. Relat. Metab. Disord. 2000, 24, 1310-1318.
24. Poppitt S.D., Koogh G.F., Prentice A.M. // Amer. J. Clin. Nutr. 2002, 75, 11-20.
25. Livesey G. // Proc. Nutr. Soc. 2005, 64, 105-113.
26. Azodbanth L., Micmiron P. // Diabetes Care. 2005, 28, 2823-2831.
27. Delzenne N.M., Cani P.D. // Curr. Opin Clin. Metab. Care. 2005, 8, 636-640.
28. Laaksonen D.E., Toppinen L.K., Juntunen K.S. // Amer. J. Clin. Nutr. 2005, 82, 1218-1227.

## DIETARY FACTORS AND OBESITY

**Mirojov G.K.**

**Key words:** food, non-alcoholic fatty liver disease, fatty acids, carbohydrates, fiber.

*The authors analyzed the literature on the role of nutrition in the development of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. It is shown that a diet low in fat, especially saturated, in carbohydrate and high in dietary fiber prevents the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes.*

ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН МЗ и СЗН Республики Таджикистан

: гепатоцеллюлярная карцинома, инструментальные методы исследования, альфа-фетопротеин.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей человека, занимая по частоте развития восьмое место в мире. Среди злокачественных новообразований печени на ее долю приходится 80–90% случаев. Географическая распространенность ГЦК значительно варьирует, достигая максимума в странах Западной Африки, где заболеваемость составляет до 100 случаев на 100 тыс. населения в год. В Европе этот показатель существенно ниже – 1–2 на 100 тыс. Однако наличие цирроза повышает риск развития опухоли в сотни раз: более чем в 80% случаев злокачественная трансформация наблюдается в цирротически измененной печени [1-5]. Наряду с печеночной недостаточностью, кровотечением и инфекцией ГЦК служит одной из основных причин смерти больных циррозом. Неудовлетворительные результаты всех известных на сегодняшний день методов оперативного и консервативного лечения, а также трудности ранней диагностики опухоли заставляют обратить пристальное внимание на методы профилактики, диапазон, которых достаточ-

но широк. Этиологические факторы ГЦК представлены на схеме. Естественно, наиболее эффективной является первичная профилактика, направленная на устранение самих канцерогенов, что далеко не всегда осуществимо. Однако даже на стадии цирроза возможно осуществление мер по снижению вероятности развития опухоли или, во всяком случае, по повышению эффективности ранней диагностики и лечения [4-6].

Несмотря на несомненную роль цирроза в качестве ведущего фактора риска развития ГЦК, частота развития опухоли варьирует в зависимости от его этиологии. Так, к группе низкого риска относятся больные с аутоиммунными заболеваниями печени и болезнью Коновалова–Вильсона. В то же время показатели, ассоциированные с высокой степенью вероятности злокачественной трансформации ткани печени при циррозе, хорошо изучены. К ним относятся:

- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- повышение билирубина;
- уменьшение протромбинового времени;
- значительное расширение варикозных вен пищевода;
- повышение альфа-фетопротеина
- дисплазия гепатоцитов.

Дустов А. – доктор медицинских наук.  
E-mail: dustovsamad@gmail.com.

Важное прогностическое значение придается последним двум факторам. В последние годы возросла настороженность в отношении альфа-фетопротеина: если раньше придавалось значение повышению этого показателя лишь в сотни и даже в тысячи раз, то в настоящее время любое (по мнению других авторов, по меньшей мере двукратное) увеличение его концентрации рассматривается как критерий повышенного риска развития ГЦК. Дисплазия гепатоцитов, наблюдающаяся приблизительно в 20% биоптатов печени больных циррозом, выявлена, по данным Okuda и соавт., в 65% случаев при наличии ГЦК и лишь в 20% при ее отсутствии. В то же время дисплазию нередко трудно отличить от регенераторных изменений ткани печени. Некоторые исследователи в качестве дополнительных факторов риска называют наличие HBs-Ag, антител к HCV, а также злоупотребление алкоголем и повышенный уровень АЛАТ [7].

. Наблюдение за пациентами с циррозом печени различной этиологии продемонстрировало значительную разницу в степени риска развития ГЦК. Вирусная инфекция HBV или HCV обладает высоким риском развития ГЦК, у пациентов с циррозом вследствие любой из этих инфекций примерный риск развития ГЦК составляет 3-5% в год [2, 7-8]. Некоторые исследователи показали, что у 12% пациентов с HBV инфекцией, имеет большую степень риска развития ГЦК. Существуют убедительные доказательства, что при циррозе HCV инфекции ГЦК развивается с высокой частотой у 30% пациентов подвергшихся пересадки печени по поводу HCV цирроза в удаленной печени выявлена ГЦК [9]. При циррозе не вирусной этиологии степень рис-

ка возникновения ГЦК также зависит от многих причин. Пациенты с циррозом в результате наследственного гемахроматоза имеют очень высокий риск развития ГЦК (7-9%) в год [10]. Риск развития ГЦК снижается при проведении кровопускание (1-3% в год), [4, 10]. В отличие от этого, пациенты с циррозом в результате аутоиммунного гепатита имеют очень низкий риск развития ГЦК. Ко-инфекции HCV при аутоиммунном гепатите рассматриваться к важный дополнительный фактор развития ГЦК [5, 11-12]. Алкогольный цирроз также является повышенным риском развития ГЦК. Степень этого риска трудно установить т.к. смертность от длительного приема алкоголя и развития сердечно-сосудистых заболеваний очень высока. Воздержания от алкоголя (после развития цирроза) не снижает риск возникновения ГЦК и развитие опухоли наблюдается у 1-4% мужчин с циррозом данной этиологии [4, 8]. Риск возникновения ГЦК у женщин с циррозом алкогольной этиологии трудней установить, но по некоторым данным он значительно ниже [8]. Первичный билиарный цирроз также является одним из факторов риска развития ГЦК, но исследования, посвященные этой проблеме крайне редки [4, 5, 13-14]. Болезнь Вильсона встречается редко, но не все пациенты доживают до стадии развития цирроза [4].

. ГЦК развивается вначале в виде мелки узлов. Этот период протекает бессимптомно, занимает несколько лет. Увеличение размеров опухоли в два раза варьирует от 1 до 19 месяцев и в среднем составляет 6 месяцев. Есть предположения, что опухоли определенной этиологии могут иметь более агрессивный характер и быстро увеличивается в размере. Ос-

новными факторами, влияющими на выживаемость больных ГЦК, являются тяжесть цирроза печени и размер опухоли в момент диагностики от 50% до 90%, больных циррозом печени степени «А» по Чайлду-Пью без лечения выживают в течение года, а при степени «С» аналогичная выживаемость наблюдается только у 20%. Маленькие опухолевые узлы имеют относительно меньшую скорость увеличения размеров в два раза выживаемость без лечения при опухолях менее 5 см в течение одного года составляет 81–100%, а в течение 3х лет 17–21% [9, 13, 15-16]. Этот факт свидетельствует, о том что ранняя диагностика ГЦК дает большие возможности для лечения.

-  
• Альфа-фетопроtein является нормальным белком сыворотки крови, синтезируемый эмбриональными клетками печени и клетками желтого мешка. Выявление альфа-фетопроteinа является одним из важных скрининговых тестов, используемых в качестве опухолевого маркера ГЦК. Нормальный уровень альфа-фетопроteinа составляет 10–20 нг/мл его повышения до 400 нг/мл обычно рассматривается как важный диагностический тест ГЦК. Однако при размерах меньше 4 см уровень альфа-фетопроteinа бывает ниже 200 нг/мл. при крупных размерах ГЦК до 20% альфа-фетопроteinа [6, 9, 14]. При некоторых вариантах ГЦК может происходить модификация альфа-фетопроteinа за счет карбогидратных соединений, что может быть выявлено по измененной структуре связей лектина. Эти изменения стали основания для разработки альтернативных диагностических тестов [7, 9]. Однако эти тесты еще не нашли широкого применения и не показали свои диагностические преимущества перед альфа-

фетопроteinа. Дезгамма-карбокситротромбин используется в качестве альтернативного опухолевого маркера ГЦК. У 67% пациентов с ГЦК наблюдается повышение его уровня, однако при маленьких опухолях (меньше 2см) его содержание увеличивается только в 8 % случаев [3]. В связи с этим данный тест не получил широкого распространения. Тест альфа-фетопроtein нередко даёт ложноположительные результаты, т.е. его уровень иногда повышается до 20–250 нг/мл, при циррозах печени вирусной этиологии [9]. Повышение уровня альфа-фетопроteinа в течение длительного периода времени считается важным диагностическим показателем, если даже его содержания не достигает 400 нг/мл. УЗИ при крупных ГЦК опухолевых узлах обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. При сочетании ультрасонографии и других диагностических тестов у 85-95% больных можно выявить очаги 3-5 см в диаметре и даже можно нередко чувствительности в выявлении опухолей менее 1 см 60-80% [7, 9, 13, 16]. Одновременное использование альфа-фетопроteinа и УЗИ значительно улучшает диагностику ГЦК. Существуют доказательства, что более частое (каждое 3 месяца) обследование больных может повысить чувствительность метода, УЗИ для диагностики ГЦК. [9, 13, 17]. Пациенты, у которых результаты УЗИ не дают основания установить ГЦК, диагностический уровень альфа-фетопроteinа не повышен высокого риска [17-19].

В настоящее время не существуют рандомизированные контролируемые исследования скрининга ГЦК при циррозе печени. Имеется несколько работ демонстрирующих возможности применения скрининга, либо только при применении альфа-

фетопротеина, или совместном применении альфа-фетопротеина и УЗИ. Наиболее крупное исследование было проведено среди населения Аляски, где наблюдается высокий уровень HBV. Скринингу подвергались все члены популяции с положительным тестом на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), вне зависимости от наличия репликации вируса. С 1982 по 1998 было проведено 18299 тестов на альфа-фетопротеин у 2230 пациентов с положительным HBsAg. У 20 больных установлен ГЦК, у пятерых из них опухоль была не операбельна, у 14 выполнена резекция печени, а у 6 произошел рецидив [7, 17]. В 14 случаях установлен рак. Среди 1069 пациентов с циррозом печени подвергавшихся скринингу, только у 6 из которых были выполнены радикальные хирургические вмешательства. При одновременном проведении УЗИ и альфа-фетопротеина у больных циррозом печени вирусной этиологии 64–87% удалось выявить одиночные опухоли в 43–75%, их размеры были менее 3 см в диаметре [4, 7].

• Когда у пациента при УЗИ выявляется образование в печени, а уровень альфа-фетопротеина либо нормальный, либо немного повышенный то возникает большие трудности в диагностике ГЦК. Если у пациента устанавливается цирроз печени и узлы больше 2 см в диаметре, и уровень альфа-фетопротеина высокий, то в 95% случаев эти образования является опухолевым [7].

Если уровень альфа-фетопротеина нормальный то дальнейшее обследование осуществляется с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или ангиографии [1, 4]. В некоторых числе случаев, когда возникает сомнение в диагно-

стике ГЦК то возникает необходимость проведения биопсии печени.

У пациентов без цирроза, когда обычно первичной находкой является образование в печени, начальным диагностическим тестом должен быть определение уровня альфа-фетопротеина. Его повышение, при отсутствии первичной опухоли яичек, подтверждает диагноз. Если опухоль потенциально операбельна, то может потребоваться биопсия печени вне опухоли для определения дальнейшей тактики. Если уровень AFP нормальный, то поиск других причин (внепеченочная первичная опухоль) и дальнейшее радиологическое обследование являются оправданными. Если результаты обследования указывают на возможное наличие ГЦК, то биопсия печени поможет для подтверждения этого диагноза. Радиологические исследования (УЗИ, КТ, МРТ) могут исключить доброкачественное поражение печени с большим уровнем чувствительности и специфичности. Появление контрастных препаратов особенно микропузырьки применяемых при УЗИ и улучшение технологии выполнения МРТ с применением гадолинита может улучшить диагностику патологических очагов в печени [9].

Таким образом, целенаправленное использование совместных инструментальных методов (УЗИ, КТ, МРТ) с одновременным определением альфа-фетопротеина позволяет значительно улучшить диагностику ГЦК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М. Гепатоцеллюлярная карцинома (анализ современного состояния вопроса) // Пробл. ГАЭЛ, 2007, №1 (31). - С. 3-8.
2. Мироджов Г.К., Дустов А. Современные возможности ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы // Проблемы ГАЭЛ, 2012, №3-4. - С. 26-28.

3. Ariff B., Lloyd C.R., Khan S., Shariff M., Thillainayagam A.V., Bansi D.S., Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Lim A.K. Imaging of liver cancer. // World J Gastroenterol. 2009 Mar 21;15(11):1289-300.
4. Blum H.E. Hepatocellular carcinoma: HCC. Hepat Mon. 2011 Feb;11(2):69-70. No abstract available.
5. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, et al. Increase in primary liver cell cancer in the UK, 1979–1994. Lancet 1997;350:1142–3.
6. Villa E., Moles A., Ferretti I., et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. Hepatology 2000;32:233–8.
7. Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol. 2008 Jul 21;14(27):4300-8. Review.
8. Lee H.S. Management of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis. Dig Dis. 2011;29(3):333-8. doi: 10.1159/000327572. Epub 2011 Aug 9. Review.
9. Patel M., Shariff M.I., Ladep N.G., Thillainayagam A.V., Thomas H.C., Khan S.A., Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: diagnostics and screening. J Eval Clin Pract. 2012 Apr;18(2):335-42.
10. Goh J., Callagy G., McEntee G., et al. Hepatocellular carcinoma arising in the absence of cirrhosis in genetic haemochromatosis: three case reports and review of literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:915–19.
11. Riestra S., Rodriguez M., Delgado M., et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 1998;26:200–3.
12. Sato Y., Roman M., Tighe H., Lee D., Corr M., Nguyen M.D., Silverman G.J., Lotz M., Carson D.A., Raz E. Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. Science 1996;273:352–4.
13. Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997;26:877–83.
14. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet 2000;356:802–7.
15. Ishii H., Okada S., Okusaka T. et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. Cancer 1998;82:1638–42.
16. Llovet J.M., Real M.I. Montana X., et al. Aterialembolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734–9.
17. Okuda K. Where we go with hepatocellular carcinoma: past, present, and future perspectives. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9(6):683-5. Review.
18. Kuo Y.H., Lu S.N., Chen C.L., Cheng Y.F., Lin C.Y., Hung C.H., Chen C.H., Changchien C.S., Hsu H.C., Hu T.H., Lee C.M., Wang J.H. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):744-51. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.018. Epub 2010 Jan 8.
19. Liu C.L., Fan S.T., et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 2000;95:218–22.

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA (EARLY-DIAGNOSIS)

**Dustov A., Jamilov M.A.**

**Key words:** hepatocellular carcinoma, instrumental methods of research, alpha-fetoprotein.

*Based on the literature review, the authors noted that the intentional use of joint instrumental methods with simultaneous determination of alpha-fetoprotein can significantly improve the diagnosis of hepatocellular carcinoma.*