

На правах рукописи

Гмыза Оксана Александровна

**СОСТОЯНИЕ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кривошеев Александр Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Волошина Наталья Борисовна.

(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней)

доктор медицинских наук

Солдатова Галина Сергеевна

(Новосибирский государственный университет, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» Сибирского отделения РАМН

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2013 г. в ____ час ____ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091; г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « ____ » ноября 2013 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) уделяют большое внимание многие клиницисты, что обусловлено все большей распространенностью и диагностикой данной патологии среди населения. Это подтверждается официальными статистическими данными органов здравоохранения и эпидемиологическими исследованиями (Цуканов В. В. и соавт., 2010; Marcello R. P. et al., 2013). Важную роль в развитии НАЖБП играют нарушения обмена углеводов, липидов и железа. Одним из неизученных обменных процессов при НАЖБП является порфириновый обмен. Имеющиеся в литературе сведения о состоянии порфиринового обмена при заболеваниях печени носят немногочисленный и разноплановый характер и регистрируются преимущественно на стадии цирроза печени (Кривошеев А. Б. и соавт., 2013; Kauppinen K., 2005). В научной литературе публикации о нарушении порфиринового обмена при НАЖБП не встречаются. Не изучены механизмы нарушения порфиринового обмена и этапы их развития у больных НАЖБП. Выше изложенное свидетельствует об актуальности и практической важности дальнейшего изучения состояния порфиринового обмена у больных с НАЖБ, что позволит расширить возможности диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Цель исследования. Оценить состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи исследования:

1. Изучить основные показатели порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени.
2. Выявить взаимосвязь нарушений метаболизма порфиринов с расстройствами обмена углеводов, липидов и железа при неалкогольной жировой болезни печени.
3. Сравнить состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени и вирусных поражениях печени.
4. Оценить клинико-биохимические и дифференциально-диагностические значения нарушений порфиринового обмена у больных неалкогольной жировой

болезнью печени.

Научная новизна. Впервые в результате проведённой комплексной оценки состояния порфиринового обмена у больных НАЖБП выявлены 5 вариантов нарушений метаболизма порфиринов. Каждый вариант характеризовался качественными и количественными изменениями показателей порфиринового обмена, а именно:

- 1) повышением экскреции с мочой предшественников порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота и порфобилиноген);
- 2) повышением предшественников порфиринов с изменением соотношения фракций уропорфирина и копропорфирина;
- 3) симптоматическим повышением порфиринов в кале при нормальной общей экскреции порфиринов в моче;
- 4) вторичной копропорфиринурией, с доминирующей фракцией копропорфирина при нормальном содержании фекальных порфиринов;
- 5) хронической латентной печёночной порфирией, характеризующейся патологическим повышением всех фракций порфиринов.

В результате проведённого исследования выявлено отсутствие нарушений порфиринового обмена у пациентов с хроническими HBC и HCV-инфекциями на стадии гепатита.

Установлена корреляционная ассоциация показателей порфиринового обмена с показателями обмена углеводов, липидов и железа. Доказано существование достоверно сильной корреляционной связи между предшественниками порфиринов и индексом НОМА-IR. Впервые выявлено наличие взаимосвязи инсулинорезистентности и нарушений порфиринового обмена у пациентов с НАЖБП.

Практическая значимость. В результате проведенного исследования выявлена высокая частота нарушений порфиринового обмена при НАЖБП. Выделены варианты и диагностические критерии расстройств порфиринового обмена. Исследование у пациентов с НАЖБП порфиринового обмена в комплексе с показателями обмена углеводов, липидов и железа позволяет оценить степень выраженности обменных нарушений. В оценке состояния

порфиринового обмена наиболее информативным является определение его экскреторного профиля. Часто регистрируемые расстройства углеводного обмена у пациентов с НАЖБП с нарушенным метаболизмом порфиринов позволяет отнести данную категорию больных к группе лиц повышенного риска по сахарному диабету. Представленные результаты необходимо принимать во внимание при курации больных с НАЖБП, при выборе тактики ведения, при выборе диагностики и лечения, что позволит прогнозировать течение данного заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Расстройства в обмене порфиринов при неалкогольной жировой болезни печени проявляются 5 биохимическими вариантами: повышением экскреции предшественников порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота и порфобилиноген), повышением уровня предшественников с изменением соотношения экскреции фракций уропорфирина и копропорфирина, повышением содержания порфиринов в кале, вторичной копропорфиринурией и хронической латентной печёночной порфирией.
2. Изменения порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени имеют характерные качественные и количественные критерии и определяются специальными биохимическими исследованиями.
3. Нарушения порфиринового обмена сочетаются с расстройствами обмена углеводов, липидов и железа.

Апробация работы. Апробация диссертации состоялась 21 июня 2013 года на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 9). Основные положения диссертации доложены на 13-й Российской гастронеделе (Москва, 2007), на 13-й Всероссийской научно-практической конференции, «Гепатология сегодня» (Москва, 2008), на Междисциплинарном Российском конгрессе «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции (соматические и наркопсихиатрические проблемы)» (СПб, 2008), на 10-м Юбилейном Славяно-Балтийском научном форуме (СПб, 2008), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профессиональной

патологии и общей клиники» (Новосибирск, 2007), на 3-й научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2007), на Российской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения» (Новосибирск, 2008).

Внедрение результатов исследования в практику. Методы исследования показателей порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени внедрены в работу терапевтических отделений ГБУЗ НСО ГKB № 1 (г. Новосибирск), ГБУЗ НСО ГKB № 12 (г. Новосибирска), Госпиталя ветеранов войн № 3 (г. Новосибирска). Материалы диссертации используются в лекционном курсе и практических занятиях на кафедре факультетской терапии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации по теме. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, описания полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа содержит 10 таблиц и 14 рисунков. Указатель литературы включает 224 источника (82 отечественных и 142 зарубежных).

Личный вклад автора. Весь представленный материал собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета, протокол заседания № 42 от 15 марта 2012 г. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведено

одномоментное сравнительное исследование в параллельных группах. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Критерием включения больных основной группы в исследование являлся подтверждённый диагноз НАЖБП, согласно рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП (Калинин А. В. и соавт., 2011; Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. 2012; Aluviz N. M. W., Day C. P., 2008).

Критериями исключения из исследования являлись: вторичный и лекарственно-индуцированный стеатогепатит, наличие клинических и биохимических признаков хронического алкогольного поражения печени, гепатотропная вирусная инфекция, наличие наркотической зависимости, декомпенсированные заболевания внутренних органов, злокачественные

заболевания, заболевания крови, манифестные нарушения порфиринового обмена, интоксикация цветными металлами в анамнезе, прием порфириногенных и гепатотоксичных лекарственных препаратов, наследственный гематохроматоз, аутоиммунный гепатит.

В соответствии с целью и поставленными задачами сформирована основная группа из 121 больного с НАЖБП. Возраст больных от 23 до 67 лет (средний возраст $48,9 \pm 4,1$ лет), мужчин – 83 (68,6 %), средний возраст $47,3 \pm 1,3$ года, женщин – 38 (31,4 %), средний возраст $52,7 \pm 1,6$ лет. Длительность заболевания колебалась от 1 – 6 месяцев до 3 лет (средняя продолжительность заболевания составила $1,7 \pm 0,3$ года). Началом заболевания считали выявление данной патологии при контрольных медицинских обследованиях.

В контрольную группу вошли 40 практически здоровых людей: 22 мужчины, 18 женщин, в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст $42,3 \pm 2,8$ года). У всех лиц контрольной группы патологии печени не обнаружено, маркеры вирусных гепатитов В и С отсутствовали. В группу сравнения включено 29 больных (15 мужчины и 14 женщины) с подтвержденным вирусным гепатитом В и С. У всех обследованных контрольной группы и группы сравнения исключена эндокринная патология и болезни обмена веществ. Не было лиц, злоупотребляющих алкоголем, что подтверждалось при клиническом и биохимическом исследовании («Опросник CAGE», модифицированный тест «Сетка Lego» и анкета ПАС, углеводно-дефицитный трансферрин, ГГТП, соотношение АсАТ/АлАТ). При изучении профессионального анамнеза исключён контакт с рядом веществ, обладающих гепатотоксическим и порфириногенным действием. В контрольной группе и группе сравнения не было лиц с избыточной массой тела и ожирением (ОТ/ОБ у мужчин $< 0,9$, у женщин $< 0,85$, индекс массы тела менее 25 кг/м^2). Все пациенты обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и биохимическими методами исследования, которые позволили оценить обмен углеводов, липидов и железа. В соответствии с целью и задачами у всех пациентов основной группы, группы контроля и группы сравнения исследовали показатели порфиринового обмена по стандартным методикам:

общее количество порфиринов (ОП), предшественники порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) и фракции порфиринов: уропорфирин (УП), копропорфирин (КП), протопорфирин (ПП). По результатам обследования порфиринового обмена пациенты основной группы с НАЖБП разделены на 2 группы: с нормальным и нарушенным обменом порфиринов. Выделены варианты нарушений порфиринового обмена и проведен сравнительный анализ с контрольной группой и группой сравнения, корреляционный анализ с обменом углеводов, липидов и железа.

Результаты полученных исследований обрабатывали методом вариационной статистики при помощи компьютерной программы Microsoft Excel 2010 с расчётом средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки (m), t – критерия Стьюдента. За статистически значимые принимались различия по величине достоверности $p < 0,05$. Для определения тесноты связи между измеряемыми 2 переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Степень тесноты связи считали заметной при r_s от 0,51 до 0,70 и высокой от 0,71 до 1, 0. Для оценки корреляционных взаимоотношений между клиническими и биохимическими признаками использовали критерий χ^2 или коэффициент линейной корреляции Пирсона. При оценке достоверности различий пользовались таблицей χ^2 , считая результаты достоверными, если $p < 0,05$ при соответствующих степенях свободы (n^1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При дифференцированной оценке показателей порфиринового обмена у пациентов с НАЖБП ($n = 121$) только у 42 (34,7 %) содержание всех фракций порфиринов в моче, кале, их соотношение, уровень предшественников порфиринов соответствовали контрольным значениям. У 79 (65,3 %) пациентов с НАЖБП выявлены различные варианты нарушения порфиринового обмена. У 15 (12,4 %) пациентов при нормальном содержании всех фракций порфиринов в моче и кале зарегистрировано повышение уровня предшественников порфиринов (АЛК до 1670,9 нмоль/сут и ПБГ до 48,6 нмоль/сут), что достоверно ($p < 0,05$) превышало нормальные показатели. У 28 (23,1 %)

пациентов на фоне повышенной экскреции АЛК и ПБГ общая экскреция порфиринов с мочой и их общее содержание в кале не превышали контрольных значений, отмечалось заметное повышение экскреции УП (до 94,2 нмоль/сут), что приводило к изменению коэффициента соотношения КП/УП ($0,7 \pm 0,04$), при норме 1,6 – 5, 1 (табл. 1)

Таблица 1 – Содержание порфиринов в моче и кале при повышенном уровне предшественников порфиринов у пациентов с НАЖБП ($M \pm m$)

Показатели порфиринового обмена	Контрольная группа (n = 40)	Нормальный обмен порфиринов (n = 42)	Повышение предшественников порфиринов (n = 15)	Повышение предшественников порфиринов с изменением соотношения фракций (n = 28)
Предшественники порфиринов нмоль/сут				
δ-Аминолевулиновая кислота	221,3 ± 38,1	267,7 ± 66,2	638,5 ± 96,0*	544,3 ± 62,8*
Порфобилиноген	17,6 ± 4,4	15,7 ± 25,3	33,7 ± 3,1*	35,3 ± 2,6*
Экскреция порфиринов с мочой нмоль/сут				
Общее количество	67,9 ± 4,7	54,2 ± 5,4	66,2 ± 9,6	69,3 ± 5,8
Уропорфирин	13,8 ± 2,8	11,6 ± 2,1	13,1 ± 3,7	37,6 ± 3,5*
Копропорфирин	54,1 ± 5,1	42,8 ± 4,3	53,1 ± 8,2	31,6 ± 2,9*
Соотношение фракции КП/УП	3,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4	3,9 ± 0,9	0,7 ± 0,04*
Содержание порфиринов в кале нмоль/г сухой массы				
Общее количество	15,6 ± 0,8	19,6 ± 2,2	15,7 ± 1,7	19,9 ± 1,8*
Копропорфирин	4,5 ± 0,5	5,7 ± 0,6	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,4
Протопорфирин	11,1 ± 1,3	13,9 ± 1,7	11,5 ± 1,6	15,6 ± 1,5
Соотношение фракции ПП/КП	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,4 ± 0,7

Примечание:* – различия статистически достоверны ($p < 0,05 - 0,001$) по сравнению с контрольной группой

Повышение экскреции предшественников порфиринов и изменение профиля соотношения фракций порфиринов рассматриваются как начальные варианты нарушений порфиринового обмена, которые предшествуют формированию специфичных для хронической печеночной порфирии нарушений. Такие нарушения выявлены у 36 больных и характеризовались

различными комбинациями биохимических синдромов, свойственных хронической печёночной порфирии (табл. 2)

Таблица 2 –Экскреция порфиринов с мочой и их содержание в кале у пациентов с НАЖБП с биохимическими синдромами ППК, ВКПУ, ХЛПП (М ± m)

Показатели порфиринового обмена	Контрольная группа (n = 40)	ППК (n = 12)	ВКПУ (n = 14)	ХЛПП (n = 10)
Предшественники порфиринов нмоль/сут.				
δ-Аминолевулиновая кислота	221,3 ± 38,1	500,8 ± 38,7*	439,2±60,9*	759,2 ± 83,7
Порфобилиноген	17,6 ± 4,4	32,2 ± 2,5*	29,3 ± 2,4*	46,1 ± 3,5*
Экскреция порфиринов с мочой нмоль/сут				
Общее количество	67,9 ± 4,7	62,9 ± 9,6	218,5 ± 34,4*	401,5 ± 77,4*
Уропорфирин	13,8 ± 2,8	14,9 ± 3,3	13,7 ± 4,5	222,7 ± 69,9*
Копропорфирин	54,1 ± 5,1	48,0 ± 9,4	204,8 ± 32,1*	178,8 ± 27,2*
Соотношение фракции КП/УП	3,9 ± 0,4	2,5 ± 0,3	11,7 ± 2,0*	1,4 ± 0,3*
Содержание порфиринов в кале нмоль/г сухой массы				
Общее количество	15,6 ± 0,8	71,9 ± 6,7*	14,4 ± 0,8	119,6 ± 21,5*
Копропорфирин	4,5 ± 0,5	13,9 ± 2,4*	3,4 ± 0,6	36,9 ± 8,3*
Протопорфирин	11,1 ± 1,3	58,0 ± 5,8*	12,3 ± 0,8	82,6 ± 19,4*
Соотношение фракции ПП/КП	2,5 ± 0,3	4,3 ± 0,4*	3,5 ± 0,4	2,8 ± 0,6

Примечание * – различия статистически достоверны (p < 0,05-0,001) по сравнению с контрольной группой

Биохимический синдром повышения порфиринов в кале (ППК) выявлен у 12 (10,0 %) пациентов, характеризовался нормальным общим содержанием порфиринов в моче и нормальными соотношениями КП/УП. В кале общее содержание порфиринов повышалось в 4 – 5 раз, доминирующей (до 80 %) является фракция ПП (до 112,1 нмоль/г сухой массы), что достоверно (p < 0,05 – 0,001) превышало нормальные показатели порфиринов.

Биохимический синдром вторичной копропорфирурии (ВКПУ) зарегистрирован у 14 (11,6 %) больных, характеризовался повышением экскреции порфиринов с мочой в 3 раза. Доминирующей фракцией (до 95 %)

являлось фракция КП (142,7 – 536 нмоль/сут) ($p < 0,001$), при этом регистрировались нормальные показатели фракций порфиринов в кале как по количественному содержанию, так и по качественным соотношениям.

Биохимический синдром хронической латентной печёночной порфирии (БСХЛПП) зарегистрирован у 10 (8,3 %) пациентов и характеризовался повышением до патологических значений уровня всех исследуемых фракций порфиринов: экскреция с мочой УП достигала 88 – 426,1 нмоль/сут и КП 129,3 – 421,0 нмоль/сут., содержание в кале КП и ПП повышалось до 16 – 84,8 нмоль/г сухой массы и 26,5 – 184,2 нмоль/г сухой массы соответственно, что статистически значительно ($p < 0,001$) превышало нормальные значения по всем показателям порфиринов в контрольной группе.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что наиболее информативным является определение экскреторного порфиринового профиля, позволяющего выявить отклонения в обмене порфиринов у пациентов с НАЖБП не только на уровне фракций порфиринов, но и их предшественников (рис. 2.)

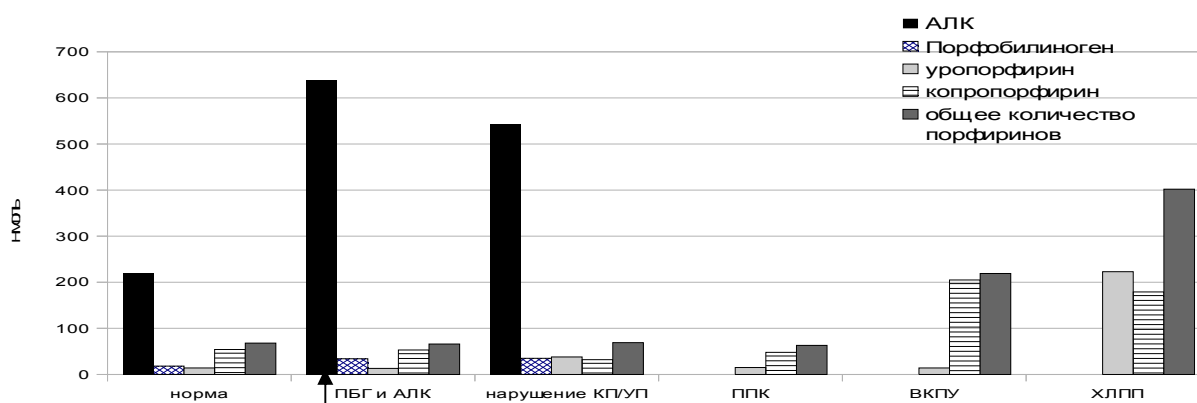


Рис. 2. Экскреция предшественников и фракций порфиринов при различных вариантах порфиринового дисметаболизма у пациентов с НАЖБП ($p < 0,05$)

В работе проведено сравнение состояния порфиринового обмена при НАЖБП и хронических вирусных гепатитах В и С. Нарушений метаболизма порфиринов у пациентов с хроническими НВС и HCV-инфекциями на стадии гепатита не зарегистрировано.

При исследовании биохимических показателей у пациентов с НАЖБП

выявлено, что активность аминотрансфераз и уровень гипербилирубинемии нарастал по мере прогрессирования нарушений порфиринового обмена. Наиболее высокие показатели аминотрансфераз и билирубина обнаружены при биохимических синдромах ВКПУ и ХЛПП.

Изучение у больных НАЖБП состояния других обменных процессов позволило выявить расстройства у большинства обследованных. Нарушения углеводного обмена обнаружены у 92 (76,0 %) больных. Регистрировались различные категории гипергликемий у пациентов как с нормальным, так и нарушенным обменом порфиринов. Прандиальная гипергликемия наблюдалась у 3 пациентов, из них у 2 пациентов с нормальными показателями порфиринового обмена и у 1 пациента с повышенной экскрецией предшественников порфиринов. Нарушение толерантности к глюкозе с одинаковой частотой обнаруживалась у пациентов с нормальным (14 человек) и с нарушенным обменом порфиринов (14 человек), в связи с чем достоверных различий не зарегистрировано ($p > 0,5$). Однако среди больных с расстройствами порфиринового обмена нарушение толерантности к глюкозе в 3,5 раза чаще наблюдалось у пациентов с биохимическими синдромами ППК, ВКПУ и ХЛПП, что оказалось достоверно ($p < 0,05$) значимым в сравнении с вариантом дисметаболизма порфиринов, обусловленного повышением предшественников порфиринов. СД 2 типа зарегистрирован у половины обследованных (61 пациент 50,4 %) и достоверно ($p < 0,001$) чаще зарегистрирован у пациентов с НАЖБП с нарушенным обменом порфиринов (46 человек, 75,4 %) и выявлен при всех наблюдаемых вариантах порфиринового дисметаболизма. У 14 пациентов СД был выявлен впервые, из них у 9 пациентов с нарушенным обменом порфиринов.

Нарушения липидного обмена зарегистрированы практически у всех больных. Гипертриглицеридемия была выявлена у 112 (92,6 %) пациентов, гиперхолестеринемия – у 109 (90,1 %) пациентов. Гипертриглицеридемия практически с одинаковой частотой регистрировалась на фоне нормального обмена порфиринов и различных вариантов порфиринового дисметаболизма. Однако у пациентов с биохимическими синдромами ППК, ВКПУ, ХЛПП

наблюдались более высокие показатели гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии в сравнении с нарушениями порфиринового обмена, обусловленных повышенной экскрецией предшественников порфиринов ($p < 0,05$). В группе больных НАЖБП с нарушенным обменом порфиринов выявлено нарушения липидного обмена у 72 человек (91,1 %).

Показатели обмена железа: железо сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки и расчётный показатель – коэффициент насыщения трансферрина железом были определены у 73 больных НАЖБП, у 35 (47,9 %) больных выявлено нарушение обмена железа, из них у 25 пациентов с нарушенным обменом порфиринов и преимущественно у пациентов с биохимическими синдромами ППК, ВКПУ и ХЛПП (у 20 пациентов, 64,5 %). У этих пациентов отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом в сравнении с нормальными показателями. Вместе с тем у 5 пациентов с повышенной экскрецией АЛК и ПБГ также зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня сывороточного железа и заметная ($p < 0,05$) тенденция к увеличению коэффициента насыщения трансферрина железом. Нарушение обмена порфиринов в сочетании с нарушением липидного обмена зарегистрировано в 91,1 % случаев, в сочетании с нарушением углеводного обмена – в 77,2 % случаев, нарушением обмена железа – в 71,4 % случаев.

При оценке результатов исследования методом корреляционного анализа (коэффициент Спирмана) обнаружена достоверно сильная корреляционная связь ($p < 0,001$) между предшественниками порфиринов (АЛК и ПБГ) и расчётным показателем углеводного обмена, индексом НОМА-IR, который характеризует наличие и/или формирование инсулинорезистентности ($r_s +0,767$ и $r_s +0,622$, соответственно). При дополнительной статистической оценке значимости полученных данных по χ^2 – критерию Пирсона было установлено, что сахарный диабет 2 типа достоверно чаще регистрировался при повышенной экскреции предшественников порфиринов ($\chi^2 = 9,53$, при $n^1 = 3$, $p < 0,05$). Умеренная корреляционная связь ($p > 0,5$) была обнаружена между показателями

обмена липидов и железа с уровнем АЛК и ПБГ – r_s от +0,380 до +0,495.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают необходимость исследования у пациентов с НАЖБП порфиринового обмена наряду с углеводным, липидным обменом и обменом железа.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения порфиринового обмена при НАЖБП выявлены в 65,3 % случаев, при этом в группе сравнения у больных хронической HBV и HCV-инфекцией на стадии гепатита таких нарушений не обнаружено.

2. Расстройства порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени характеризуются увеличением экскреции предшественников порфиринов (аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) и повышением содержания фракций порфиринов (уропорфирин, копропорфирин, протопорфирин) в моче и кале.

3. Дифференцированная оценка количественного содержания предшественников порфиринов, фракций порфиринов и соотношений между ними позволяет выделить 5 биохимических вариантов, которые имеют характерные диагностические критерии.

4. Расстройства порфиринового обмена при НАЖБП сочетаются с нарушением обмена углеводов у 77,2 %, липидов – у 91,1 % и железа – у 71,4 % больных.

5. Выявленная прямая сильная корреляционная связь между предшественниками порфиринов и индексом НОМА-IR (r_s +0,767 и +0,622) свидетельствует о наличии взаимосвязи инсулинорезистентности и нарушений порфиринового обмена у пациентов с НАЖБП.

6. Установлено, что сахарный диабет типа 2 достоверно чаще регистрировался при повышенной экскреции предшественников порфиринов ($\chi^2 = 9,53$, при $n^1 = 3$, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с неалкогольной жировой болезнью печени необходимо проводить комплексное исследование порфиринового обмена, с целью выявления ранних стадий формирования хронической печёночной порфирии.

2. Нарушения порфиринового обмена при НАЖБП не имеют специфической клиники и должны быть определены специальными биохимическими исследованиями.

3. Диагностика нарушений порфиринового обмена должна базироваться на количественном определении предшественников порфиринов, фракций порфиринов в моче и кале с последующей дифференциальной оценкой их содержания и соотношений между ними.

4. Наиболее информативным для определения нарушений порфиринового обмена является исследование экскреторного порфиринового профиля, который даёт возможность выявить расстройства на уровне предшественников порфиринов и их фракций.

5. Исследование порфиринового обмена необходимо проводить с одновременным определением показателей липидного, углеводного обменов и обмена железа, так как сочетание данных нарушений оказывает влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени.

6. При обнаружении нарушений порфиринового обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени необходимо исключать расстройства углеводного обмена.

7. Больных неалкогольной жировой болезнью печени с нарушенным обменом порфиринов следует относить к группе повышенного риска по сахарному диабету.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом / А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, И. А. Кривошеева, О. А. Гмыза // **Бюллетень СО РАМН.** – 2007. – № 6. – С.91 – 98.

2. Состояние порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите / А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, И. А. Кривошеева, Д. В. Морозов, О. А. Гмыза // **Терапевтический архив.** – 2008. – № 11. – С.64 – 68.

3. Кривошеев А. Б. Неалкогольная болезнь печени нарушения обмена порфиринов / А. Б. Кривошеев, О. А. Гмыза // **Бюллетень СО РАМН.** – 2009. – № 3. – С.48 – 55.

4. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / А. Б. Кривошеев, М. А. Кондратова, Д. Б. Даниленко, К. В. Попов, Т. А. Кривошеева, **О. А. Гмыза** // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2010. – № 4 (64). – С.31 – 35.

5. Кривошеев А. Б. Неалкогольный стеатогепатит и обмен порфиринов / А. Б.Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Сибирский вестник гепатологии, гастроэнтерологии. – 2007. – № 21. – С. 45 – 48.

6. Кривошеев А. Б. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит./ А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Медлайн. Экспресс.–2008.–№ 2 (196). – С.39-42.

7. Кривошеев А. Б. Показатели порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите./ А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Материалы 13-й Российской Гастроэнтер. недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. XVII, № 5. – Приложение №30. – (294). – С.80.

8. Кривошеев А. Б. Инсулинорезистентность и нарушение порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите / А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Материалы 13-й научно-практической конференции с международным участием // Сибирский консилиум. – 2007. – №7 – С.100 – 101.

9. Неалкогольный стеатогепатит и обмен порфиринов. /А.Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза**, И. А. Кривошеева, Д. В. Морозов, Л. Я. Куприянова // Гепатология сегодня : Материалы 13-й Российской конференции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, №1. – Приложение №31 (196). – С.55.

10. Кривошеев А. Б. Дифференциальная диагностика алкогольного и неалкогольного стеатогепатита / А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции: материалы: Материалы 2-го междисциплинарного Российского конгресса // Ученые записки.– Санкт-Петербург, 2008. – Приложение к Т. XV, № 1. – С.149-150.

11. Кривошеев А. Б. Обмен порфиринов при неалкогольном стеатогепатите. / А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Санкт-Петербург – Гастро-

2008 : Материалы 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 2-3(196). – С.57.

12. **Гмыза О. А.** Неалкогольный стеатогепатит – фон метаболических нарушений / **О. А. Гмыза**, Д. Б. Даниленко // Человек и лекарства : Сборник тезисов Российского национального конгресса. – М., 2009. – С.533.

13. Кривошеев А. Б. Метаболизм порфиринов при неалкогольном стеатогепатите./ А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза** // Актуальные вопросы профессиональной патологии и общей клиники : Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2007. – С.139 – 141.

14. **Гмыза О. А.** Влияние неалкогольного стеатогепатита на прогноз и течение сердечно-сосудистой патологии / **О. А. Гмыза** // Авиценна-2008 : Материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2008. – С.209 – 210.

15. Нарушения обмена порфиринов при хронических диффузных заболеваниях печени на стадии цирроза печени / **О. А. Гмыза**, М. А. Кривошеева, Д. Б. Даниленко, А. Б. Кривошеев // Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов : Сборник материалов III городской научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2009.–С.146 – 148.

16. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / А. Б. Кривошеев, **О. А. Гмыза**, М. А. Кривошеева, Д. Б. Даниленко // Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов: Сборник материалов 3 городской научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2009. – С.155 – 156.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛК	δ-аминолевулиновая кислота
ВКПУ	вторичная копропорфирурия
КП	копропорфирин
ПБГ	порфобилиноген
ПП	протопорфирин
ППК	повышение порфиринов в кале
УП	уропорфирин
ХЛПП	хроническая латентная печёночная порфирия