

ОБМЕН ПОРФИРИНОВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кондратова М.А., Тугулева Т.А.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091 Новосибирск

Обследовано 47 женщин с метаболическим синдромом (МС). У всех пациенток определяли порфирины по фракциям в моче (уропорфирин и копропорфирин) и кале (копропорфирин и протопорфирин), а также предшественники порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота, порфобилиноген). Расстройства порфиринового обмена зарегистрированы у 29 (61,7%) женщин. У всех больных зарегистрировано повышение предшественников порфиринов. Из них у 5 пациенток отмечены качественные изменения в виде нарушения соотношения фракций порфиринов (коэффициент копропорфирин/уропорфирин $< 1 - 0,8 \pm 0,1$, норма $3,6 \pm 0,4$). У 21 больной патологические отклонения в обмене порфиринов характеризовались количественными изменениями в виде многократного повышения уровня фракций порфиринов в моче и/или кале и формирование биохимических синдромов вторичной копропорфиринурии, симптоматического повышения порфиринов в кале и хронической латентной печеночной порфирии. Расстройства порфиринового обмена ассоциировались с инсулинорезистентностью. Констатируемые при МС изменения порфиринового обмена расширяют спектр возникающих при данном синдроме нарушений и позволяют рассматривать их в качестве дополнительных критериев.

Ключевые слова: метаболический синдром; нарушение порфиринового обмена; δ -аминолевулиновая кислота; порфобилиноген; уропорфирин; копропорфирин; протопорфирин; инсулинорезистентность; женщины.

Для цитирования: Клини. мед. 2014; 12: 49—54.

PORPHYRIN METABOLISM IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Kondratova M.A., Tuguleva T.A.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

A total of 47 women with metabolic syndrome (MS) were examined with the fractional determination of porphyrins in urine (uroporphyrin and coproporphyrin) and feces (coproporphyrin and protoporphyrin) as well as their precursors (δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen). Disorders of porphyrin metabolism were documented in 29 (61.7%) women. All patients had elevated levels of porphyrin precursors. Five women exhibited qualitative changes in the form of abnormal ratios of different porphyrin fractions (coproporphyrin/uroporphyrin $< 1 - 0.8 \pm 0.1$ vs normal ratio 3.6 ± 0.4). 21 patients suffered quantitative changes in porphyrin metabolism in the form of manifold increase of porphyrin levels in urine and/or feces and formation of biochemical syndromes of secondary coproporphyrinuria, symptomatic rise in porphyrin content in feces, and chronic latent hepatic porphyrin. Disorders of porphyrin metabolism were associated with insulin resistance. Changes of porphyrin metabolism in MS extend the spectrum of concomitant disturbances and can be regarded as an additional criterion.

Key words: metabolic syndrome; disordered porphyrin metabolism; δ -aminolevulinic acid; porphobilinogen; uroporphyrin; coproporphyrin; protoporphyrin; insulin resistance; women.

Citation: Klin. med. 2014; 12: 49—54. (In Russian)

Сведения о состоянии порфиринового обмена при метаболическом синдроме (МС) ограничиваются немногочисленными сообщениями. Имеются данные о том, что у мужчин с признаками МС нарушение обмена порфиринов регистрируется в 55,8% случаев [1], а при неалкогольном стеатогепатите — одном из вероятных проявлений МС — в 57,6% [2]. Сообщают об особенностях течения манифестной поздней кожной порфирии на фоне МС [3]. Дисметаболизм порфиринов у таких больных, как правило, ассоциируется с нарушением других видов обмена [4]. Высокая частота регистрации сочетания метаболических расстройств не исключает того, что дисметаболизм порфиринов относится к биохимическим маркерам, свидетельствующим о неблагоприятном влиянии МС на обменные процессы. Высокая доля нарушений обмена порфиринов на фоне МС, по-видимому, дает основание исключить случайность совпадений и высказать предположение о том, что биохимические показатели, отражающие динамику биосинтеза гема, а также порфиринов, можно отнести к дополнительным критериям МС [5—7].

Цель исследования — изучение состояния порфиринового обмена у женщин на фоне МС. Эта проблема в научной литературе не анализировалась.

Материал и методы

В исследование включено 47 женщин в возрасте от 34 до 64 лет (средний возраст $53,7 \pm 1,4$ года). Все обследованные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 13 женщин в возрасте от 34 до 51 года с сохраненной менструальной функцией, во 2-ю — 34 женщины в возрасте от 50 до 64 лет, у которых зарегистрировано состояние физиологической менопаузы. Средний возраст женщин 1-й группы был достоверно ($p < 0,001$) меньше (табл. 1). Для верификации МС использованы диагностические критерии International Diabetes Federation, утвержденные в 2005 г. [8].

Состояние углеводного обмена оценивали с учетом рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по классификации сахарного диабета (СД) 1999 г. [9] и диагностическим критериям СД 2013 г. [10]. Определяли иммунореактивный инсулин с помощью тест-системы

Таблица 1. Физиологические параметры и заболевания внутренних органов у обследованных женщин

Показатель	1-я группа (n = 13)		2-я группа (n = 34)	
Физиологические параметры ($M \pm m$):				
возраст, годы	42,6±1,6*		57,6±1,5*	
ИМТ, кг/м ²	29,0±1,3*		33,6±1,3*	
окружность талии, см	99,7±5,7*		115,3±1,3*	
Сопутствующие заболевания	1-я группа (n = 13)		2-я группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
АГ	9	69,2	30	88,2
Ишемическая болезнь сердца	2	15,4	9	26,5
СД	2	15,4	18	52,9
нарушение толерантности к глюкозе	6	46,1	10	29,4
НАЖБП	13	100	32	94,1
Желчно-каменная болезнь	1	7,7	6	17,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	—	—	4	11,8
Эрозивный гастродуоденит	1	7,7	8	23,5
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1	7,7	10	29,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	—	—	7	20,6

Примечание. * — различия показателей в группах статистически достоверны ($p < 0,05—0,001$).

Immulate (США) и рассчитывали индекс инсулинорезистентности — Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR); наличие инсулинорезистентности констатировали при значении более 2,27 [11]. Определяли уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. Согласно Российским рекомендациям (V пересмотр) [12], уровень ТГ в норме не превышал 1,7 ммоль/л, ОХС — 5,2 ммоль/л.

Экскрецию уропорфирина и копропорфирина с мочой, а также предшественников порфиринов δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфобилиногена (ПБГ) определяли хроматографическим методом с помощью тест-набора Biosystems (Испания). Содержание копропорфирина и протопорфирина в кале определяли элюционным спектрофотометрическим методом [4]. Рассчитывали общее содержание порфиринов и коэффициент соотношения фракций порфиринов в моче и кале.

В исследование не включали больных с заболеваниями крови, вирусным, алкогольным и лекарственным поражением печени, а также с циррозом печени разной этиологии, хронической свинцовой интоксикацией, манифестными порфириями и другими состояниями, при которых может возникать нарушение порфиринового обмена.

Полученные данные оценивали дифференцированно и сравнивали с результатами обследования 18 практически здоровых женщин (контрольная группа). Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. Различия средних значений изучаемых биохимических показателей считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения тесноты связи между изучаемыми показателями использовали непара-

метрический коэффициент связи Спирмена (r_s) и коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Все женщины поступали в клинику для лечения и контрольного обследования. У большинства женщин наблюдался широкий спектр заболеваний внутренних органов. До верификации МС 8 женщин, преимущественно из 2-й группы (6 человек), от 2 до 10 лет (в среднем $4,6 \pm 0,8$ года) находились под наблюдением по поводу ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения, аритмический вариант, постинфарктный кардиосклероз; см. табл. 1). Еще у 3 больных 2-й группы была диагностирована впервые возникшая стенокардия. По поводу артериальной гипертонии (АГ) 39 женщин состояли на диспансерном учете у терапевта (см. табл. 1). У 9 больных 1-й группы регистрировалась АГ I-II стадии. Давность заболевания составляла от 2 до 8 лет (в среднем $4,8 \pm 0,6$ года), у 2 женщин АГ диагностирована впервые. У 15 женщин 2-й группы преимущественно регистрировалась АГ II стадии, у 7 — III стадии. У 14 женщин давность заболевания превышала 10 лет, а у 16 продолжительность АГ колебалась от 2 до 9 лет (в среднем $9,1 \pm 1,2$ года; $p < 0,02$ в сравнении с показателями в 1-й группе). По поводу СД 2-го типа 20 женщин наблюдались и лечились у эндокринолога от 1 года до 23 лет (в среднем $6,6 \pm 1,7$ года). Заболевание в 3 раза чаще наблюдалось у женщин 2-й группы, тогда как нарушение толерантности к глюкозе в 2 раза чаще диагностировалось у женщин 1-й группы (см. табл. 1). Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) диагностирована практически у всех обследованных (см. табл. 1). Желчно-каменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,

эрозивный гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких наблюдались преимущественно у женщин 2-й группы (см. табл. 1).

У всех обследованных окружность талии превышала целевое значение (80 см), составляла от 84 до 139 см (в среднем $109,8 \pm 4,4$ см). Абдоминальное ожирение оказалось более заметным ($p < 0,05$) у женщин 2-й группы (см. табл. 1). У всех обследованных также отмечалась увеличенная масса тела: индекс массы тела (ИМТ) в среднем составлял $31,2 \pm 0,9$ кг/м². Согласно критериям ВОЗ, у 22 (46,8%) женщин при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² диагностировали предожирение, у 14 (29,8%) при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² — ожирение I степени, у 8 (17%) при ИМТ от 35 до 39,9 кг/м² — ожирение II степени и у 3 (6,4%) при ИМТ 40 кг/м² и более — ожирение III степени. При этом ожирение II и III степени наблюдалось только у женщин 2-й группы; ИМТ в этой группе больных был существенно ($p < 0,02$) выше (см. табл. 1).

МС у всех женщин был диагностирован впервые, верифицирован при регистрации у всех пациенток абдоминального ожирения (главный критерий), а также при наличии двух и более основных критериев: нарушения толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, повышения артериального давления (АД), гипертриглицеридемии. У 27 женщин имелось три основных критерия: повышение АД, нарушение углеводного обмена, гипертриглицеридемия. У 20 женщин отмечено по 2 основным критериям, из них у 10 повышение АД и гипертриглицеридемия, у 7 нарушение углеводного обмена и ги-

пертриглицеридемия, у 3 повышение АД и нарушение углеводного обмена.

Дислипидемия обнаружена у большинства обследованных: у 35 (74,5%) отмечено повышение уровня ОХС от 5,6 до 12,5 ммоль/л (в среднем $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л при норме $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$) и у 44 (93,6%) гипертриглицеридемия от 1,9 до 8,4 ммоль/л (в среднем $4,1 \pm 0,6$ ммоль/л при норме $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$). Вместе с тем средний уровень ТГ у женщин 1-й и 2-й групп не имел принципиальных различий ($3,4 \pm 0,8$ и $3,0 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно; $p > 0,5$), тогда как средний уровень ОХ был заметно выше у женщин 2-й группы ($6,8 \pm 0,2$ и $6,0 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; $p < 0,02$).

При оценке инсулинорезистентности обнаружено, что уровень иммунореактивного инсулина у обследованных колебался от 5,2 до 18,2 мкЕд/мл (в среднем $11,4 \pm 2,0$ мкЕд/мл), однако только у 28 (59,6%) больных (19 женщин с СД 2-го типа и 9 с нарушением толерантности к глюкозе) была зарегистрирована инсулинорезистентность. Индекс НОМА-IR у них составлял от 2,30 до 6,15 (в среднем $3,28 \pm 0,76$), что превышало контрольные значения (норма до 2,27); этот показатель достоверно ($p < 0,05$) различался в группах обследованных. У женщин 1-й группы он был заметно ниже: $2,5 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,4$ соответственно. Инсулинорезистентность заметно чаще регистрировалась при СД 2-го типа — в 84,2% случаев (у 16 обследованных), а при нарушении толерантности к глюкозе обнаруживалась только в 66,7% случаев (у 6 обследованных).

У 18 (38,3%) обследованных содержание всех фракций порфиринов в моче и кале, их соотношение, а так-

Таблица 2. Экскреция предшественников порфиринов, содержание порфиринов в моче и кале при начальных нарушениях порфиринового обмена ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 18$)	Нормальный обмен порфиринов ($n = 18$)	Увеличение содержания предшественников порфиринов ($n = 3$)	Увеличение содержания предшественников порфиринов с изменением соотношения фракций ($n = 5$)
Предшественники порфиринов, нмоль/сут:				
АЛК	$221,3 \pm 38,1$	$282,5 \pm 34,8$	$816,4 \pm 55,5^*$	$444,5 \pm 47,2^*$
ПБГ	$17,6 \pm 4,4$	$20,7 \pm 3,6$	$33,2 \pm 6,1^*$	$34,8 \pm 5,5^*$
Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут:				
общее количество	$63,0 \pm 5,1$	$65,8 \pm 6,1$	$77,3 \pm 8,2$	$89,6 \pm 7,0^*$
уропорфирин	$14,0 \pm 2,7$	$12,0 \pm 2,4$	$23,3 \pm 4,6$	$50,8 \pm 6,3^*$
копропорфирин	$51,0 \pm 4,3$	$48,6 \pm 4,7$	$54,1 \pm 9,3$	$38,8 \pm 5,2$
соотношение копропорфирина и уропорфирина	$3,6 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,1^*$
Содержание порфиринов в кале, нмоль на 1 г сухой массы:				
общее количество	$16,2 \pm 1,1$	$19,9 \pm 3,0$	$15,5 \pm 1,7$	$19,9 \pm 1,8$
копропорфирин	$4,3 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,4$
протопорфирин	$11,9 \pm 1,4$	$14,4 \pm 2,2$	$11,4 \pm 1,6$	$15,6 \pm 1,5$
соотношение протопорфирина и копропорфирина	$2,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,7$

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — статистически достоверные ($p < 0,05$ — $0,001$) различия с показателями в контрольной группе.

же уровень АЛК и ПБГ соответствовали контрольным значениям (табл. 2). Нарушение обмена порфиринов обнаружено у 29 (61,7%) женщин. Указанные расстройства не были единообразными и складывались из различных биохимических признаков. У всех обследованных зарегистрировано увеличение содержания предшественников порфиринов — АЛК и ПБГ, однако только у 3 пациенток наблюдалось изолированное повышение уровня АЛК до 1663,4 нмоль/сут и ПБГ до 68,2 нмоль/сут. У 5 женщин на фоне высокой экскреции предшественников порфиринов обращало на себя внимание существенное ($p < 0,001$) повышение экскреции уропорфирина, что приводило к изменению нормального соотношения фракций порфиринов. В результате коэффициент соотношения копропорфирина и уропорфирина составлял менее 1. Содержание фекальных порфиринов в 1-й и 2-й группах оставалось нормальным, значимых отклонений от контрольных значений не отмечено (см. табл. 2). Указанные варианты нарушения порфиринового обмена мы рассматривали как начальные нарушения.

Обнаруженное у 21 женщины нарушение обмена порфиринов характеризовалось не только большим содержанием предшественников порфиринов, но и появлением дополнительных комбинаций биохимических показателей (табл. 3). Биохимический синдром увеличения содержания порфиринов в кале (ППК) выявлен у 6 больных и характеризовался нормальным общим содержанием порфиринов в моче и нормальными соотношениями копропорфирина и уропорфирина. В кале общее содержание порфиринов увеличивалось в 5 раз; при этом доминирующим (до 83%) являлся протопорфирин (51,3—112,1 нмоль на 1 г сухой массы).

Биохимический синдром вторичной копропорфирурии (ВКПУ) зарегистрирован у 10 больных и характеризовался нормальными показателями содержания порфиринов в кале как по количественному содержанию, так и по качественным соотношениям. Экскреция

порфиринов с мочой в 4 раза превышала нормальные показатели. Доминирующей фракцией (до 93%) являлся копропорфирин (174—572 нмоль/сут).

Биохимический синдром хронической латентной печеночной порфирии (ХЛПП) диагностирован у 5 больных и характеризовался повышением уровня всех исследуемых фракций порфиринов до патологических значений: экскреция с мочой уропорфирина и копропорфирина достигала 88—426,1 и 154—169 нмоль/сут соответственно, содержание указанных фракций в кале увеличивалось до 16,1—66,4 и 55,3—184,2 нмоль на 1 г сухой массы соответственно. Эти биохимические синдромы — ППК, ВКПУ и ХЛПП, по нашему мнению, характеризуют формирование хронической печеночной порфирии, но в отличие от ее манифестной формы (поздняя кожная порфирия) тенденция к преобладанию в моче уропорфирина, а в кале — копропорфирина прослеживалась не у всех обследованных, отсутствовали и характерные для манифестной поздней кожной порфирии симптомы фотосенсибилизации кожи.

Обнаруженные варианты нарушения порфиринового обмена регистрировались в обеих группах обследованных, но несколько чаще у женщин 2-й группы — в 64,7 и 53,8% случаев соответственно.

При проведении сравнительной оценки результатов, полученных в ходе обследования у женщин с МС, было установлено, что СД 2-го типа в 1,5 раза чаще регистрировался у больных 2-й группы при начальных вариантах дисметаболизма порфиринов, соответственно в 50 и 33,3% случаев. Методом корреляционного анализа обнаружены наиболее значимые и достоверные корреляционные связи ($p < 0,001$) между предшественниками порфиринов (АЛК и ПБГ) и расчетным показателем углеводного обмена, индексом НОМА-IR, который характеризует наличие и/или формирование инсулинорезистентности (r_s 0,767 и 0,622 соответственно). При дополнительной статистической оценке значимости полученных данных по критерию χ^2 Пирсона

Таблица 3. Экскреция порфиринов с мочой и их содержание в кале у женщин с биохимическими синдромами ППК, ВКПУ и ХЛПП ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 18$)	ППК ($n = 6$)	ВКПУ ($n = 10$)	ХЛПП ($n = 5$)
Предшественники порфиринов, нмоль/сут:				
АЛК	221,3 ± 38,1	500,8 ± 38,7*	328,3 ± 1,6,2*	1022,4 ± 76,5*
ПБГ	17,6 ± 4,4	32,2 ± 2,5*	29,3 ± 2,4*	52,8 ± 6,9*
Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут:				
общее количество	63,0 ± 5,1	64,8 ± 9,1	270,8 ± 46,6*	357,8 ± 32,6*
уропорфирин	14,0 ± 2,7	14,8 ± 4,8	17,6 ± 5,2	196,8 ± 16,1*
копропорфирин	51,0 ± 4,3	50,0 ± 4,8	253,1 ± 43,7*	160,9 ± 10,9*
соотношение копропорфирина и уропорфирина	3,9 ± 0,4	2,7 ± 0,8	9,2 ± 2,6*	1,5 ± 0,5*
Содержание порфиринов в кале, нмоль на 1 г сухой массы:				
общее количество	16,2 ± 1,1	86,8 ± 10,1*	23,2 ± 5,3	145,4 ± 9,6*
копропорфирин	4,3 ± 0,4	14,9 ± 4,8*	5,9 ± 1,8	39,5 ± 6,3*
протопорфирин	11,9 ± 1,4	71,9 ± 8,3*	17,2 ± 3,5	105,9 ± 12,4*
соотношение протопорфирина и копропорфирина	2,8 ± 0,3	7,6 ± 2,3*	4,0 ± 0,8	3,8 ± 1,2

установлено, что СД достоверно чаще регистрировался при повышенной экскреции предшественников порфиринов ($\chi^2 = 9,53$ при $n = 3$, $p < 0,05$). Не обнаружено значимых различий нарушения липидного обмена у больных с разными вариантами дисметаболизма порфиринов и без таковых: уровень ОХС составлял $6,9 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,5$), ТГ — $3,6 \pm 0,6$ и $2,5 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,5$). Между показателями липидного и порфиринового обмена существенных зависимостей установить не удалось.

Результаты проведенных нами клинических исследований порфиринового обмена у женщин при МС дают основание выделить ряд закономерностей. Во-первых, расстройства порфиринового обмена констатируются у большинства больных — у 29 (61,7%), проявляются качественными (изменение соотношения фракций порфиринов) и количественными (увеличение содержания предшественников и фракций порфиринов) изменениями. Нарушение порфиринового обмена чаще регистрировалось у женщин на фоне физиологической менопаузы. Во-вторых, варианты дисметаболизма порфиринов, характеризующиеся изолированным увеличением содержания предшественников порфиринов или сочетающиеся с изменением соотношения уропорфирина и копропорфирина в моче мы склонны рассматривать как начальные нарушения в обмене порфиринов. В-третьих, количественные изменения метаболизма порфиринов, характеризующиеся многократным увеличением содержания фракций порфиринов в моче и/или кале (биохимические синдромы ППК, ВКПУ и ХЛПП) свидетельствуют о формировании хронической печеночной порфирии. В-четвертых, нарушение порфиринового обмена начинает формироваться на молекулярном уровне и тесно связано с другими видами обмена. Имеются сведения, которые позволяют предполагать наличие тесной взаимосвязи расстройств углеводного обмена с нарушениями порфиринового обмена [5, 6]. М. Писанец и П. Павлов [13] у больных СД 2-го типа выявили изменения биосинтеза порфиринов на начальных его стадиях (на этапе превращения АЛК в ПБГ) и считают, что дисметаболизм порфиринов при СД обусловлен изменением функции гепатоцитов, в митохондриальной системе которых осуществляется биосинтез порфиринов и гема. Полученные нами данные не противоречат результатам этого исследования. По мнению F. Sixel-Dietrich и соавт. [14], существенная роль в усилении синтетической активности предшественников порфиринов принадлежит гиперинсулинизму и формированию инсулинорезистентности, что

согласуется с результатами нашего исследования, а именно: при оценке корреляционных связей нарушения порфиринового и углеводного обмена выявлена прямая высокая взаимосвязь АЛК и ПБГ и индекса НОМА-IR ($r_s 0,767$ и $0,622$ соответственно), что свидетельствует о наличии или формировании инсулинорезистентности. Чем выше индекс НОМА-IR, тем меньше чувствительность к инсулину и выше инсулинорезистентность [11]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у женщин в состоянии физиологической менопаузы инсулинорезистентность заметно выше. Не случайно у этой категории больных чаще обнаруживали СД 2-го типа и нарушения порфиринового обмена. Наблюдаемый на фоне порфиринового дисметаболизма высокий удельный вес нарушения углеводного обмена дает основание считать сочетание этих обменных нарушений закономерным и взаимосвязанным, а также отнести больных с нарушенным обменом порфиринов к группе повышенного риска развития СД.

В настоящее время диагностические рамки МС расширяются и, помимо упомянутых выше классических важнейших составляющих компонентов МС, рассматривают нарушение пуринового обмена, дисфункцию эндотелия, синдром ночного апноэ, поликистоз яичников [15, 16], а НАЖБП считают одним из последствий МС, особенно при ее сочетании с ожирением, СД 2-го типа и гипертриглицеридемией [17, 18]. Мы диагностировали НАЖБП у 95,7% женщин, а нарушение порфиринового обмена у больных с НАЖБП обнаруживают в 56,7% случаев [2]. В последние годы НАЖБП рассматривают как потенциальный риск развития цирроза печени [19, 20], при котором аналогичное нарушение порфиринового обмена регистрируется в 87,3% случаев и отражает прогрессирование печеночной недостаточности [21]. В связи с этим нельзя исключить, что возникновение и прогрессирование нарушения порфиринового обмена при НАЖБП могут отражать начальные этапы формирования цирроза печени.

Таким образом, изучение состояния порфиринового обмена позволяет расширить спектр возникающих клинических и метаболических изменений при МС. Констатируемая при МС высокая частота нарушения порфиринового обмена дает основание рассматривать формирующийся и прогрессирующий дисметаболизм порфиринов как дополнительный метаболический параметр, ассоциированный с другими обменными расстройствами при МС.

Сведения об авторах:

Новосибирский государственный медицинский университет

Кафедра факультетской терапии

Кривошеев Александр Борисович — д-р мед. наук, проф. кафедры; e-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Куимов Андрей Дмитриевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. кафедрой; e-mail: terapia@mail.ru

Кондратова Мария Александровна — клинический ординатор кафедры.

Тугулева Татьяна Александровна — клинический ординатор кафедры; e-mail: tk020187@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Песков С.А., Кривошеева И.А., Пауль Г.А. Обмен порфиринов при метаболическом синдроме у мужчин. *Клиническая медицина*. 2006; 84 (11): 57—60.
2. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Морозов Д.В., Кривошеева И.А., Гмыза О.А. Состояние порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите. *Терапевтический архив*. 2008; 80 (11): 64—8.
3. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Кондратова М.А. Метаболический синдром и поздняя кожная порфирия. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 5: 20—7.
4. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. Новосибирск: СО РАМН; 2005.
5. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. Сочетание нарушений углеводного и порфиринового обмена — случайность или закономерность? *Клиническая медицина*. 2006; 84 (8): 51—4.
6. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А., Гмыза О.А. Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Бюллетень СО РАМН*. 2007; 6: 91—8.
7. Кривошеев А.Б., Гмыза О.А. Неалкогольная болезнь печени и нарушения обмена порфиринов. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 3: 48—55.
8. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. *Consilium Medicum*. 2005; 7: 725—33.
9. Балаболкин М.И., Клебанов В.М., Креминская В.М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета. *Терапевтический архив*. 2000; 72 (10): 5—10.
10. Дедов И.И., Шестакова М.И., ред. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2013.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Научный совет по терапии РФ*. М.; 2012.
12. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации V пересмотр*. М.; 2012.
13. Писанец М., Павлов П. Сахарный диабет и биосинтез порфиринов. *Проблемы эндокринологии*. 1983; 29 (1): 11—5.
14. Sixel-Dietrich F., Verspohl F. Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria. *Hormone Metabol.* 1985; 17: 375—6.
15. Глухов Н.В., Чубриева С.Ю., Беляков Н.А. Заболевания, ассоциированные с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. *Эфферентная терапия*. 2007; 13 (1): 17—9.
16. Ройтберг Г.Е., ред. Метаболический синдром. М.: Медпресс-информ; 2007.
17. Кривошеев А.Б., Гмыза О.А. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Медлайн Экспресс*. 2008; 2 (196): 39—42.
18. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вести*. 2010; 2: 72—8.
19. Clark J.M., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *J. A. M. A.* 2003; 289 (22): 3000—4.
20. Caldwell S.H., Crespo D.M. The cirrhosis and the natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2004; 40 (4): 578—84.
21. Кривошеев А.Б., Кондратова М.А., Кривошеева Т.А., Куприянова Л.Я., Хван Л.А. Состояние порфиринового обмена при циррозах печени. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (1): 48—55.

REFERENCES

1. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Peskov S.A., Krivosheeva I.A., Paul G.A. Porphyrin metabolism in men with metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 84 (11): 57—60. (in Russian)
2. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Morozov D.V., Krivosheeva I.A., Gmyza O.A. Porphyrin metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 80 (11): 64—8. (in Russian)
3. Krivosheev A.B., Krivosheev B.N., Kondratova M.A. Metabolic syndrome and porphyria cutanea tarda. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011; 5: 20—7. (in Russian)
4. Krivosheev B.N., Kuimov A.D., Krivosheev A.B. *Latent and manifest disturbances of porphyrin metabolism*. Novosibirsk: SD RAMS; 2005. (in Russian)
5. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Krivosheeva I.A. The combination of carbohydrate and porphyritic exchange disturbances: it is a chance or regularity? *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 84 (8): 51—4. (in Russian)
6. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Krivosheeva I.A., Gmyza O.A. Metabolic disturbances on the patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Bulleten' SD RAMS*. 2007; 6: 91—8. (in Russian)
7. Krivosheev A.B., Gmyza O.A. Non-alcoholic diseases liver and disturbances of porphyrins metabolism. *Bulleten' SD RAMS*. 2009; 3: 48—55. (in Russian)
8. Zadiuchenko B.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Yu., Porevkina O.N. Metabolic syndrome: therapeutic possibilities and perspectives. *Consilium Medicum*. 2005; 7: 725—33. (in Russian)
9. Balabolkin M.I., Klebanov V.M., Kreminskaya V.M. New classification, criterions diagnosis and compensation of diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2000; 72 (10): 5—10. (in Russian)
10. Dedov I.I., Shestakova M.I., eds. *Algorithm of specialized medical help for patients with diabetes mellitus*. Moscow: 2013. (in Russian)
11. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Recommendations on the diagnosis and therapy of non-alcoholic fatty liver diseases. *Nauchnyy sovet po terapii RF*. Moscow: 2012. (in Russian)
12. Aronov D.M., Arabidze C.G., Akhmedzhanov N.M., Balahonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G. et al. Diagnostics and correction of lipid disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. *Rossiyskiye rekomendatsii V peresmotr*. Moscow: 2012. (in Russian)
13. Pisanez M., Pavlov P. Diabetes mellitus and porphyrins biosynthesis. *Problemy endocrinologii*. 1983; 29 (1): 11—5. (in Russian)
14. Sixel-Dietrich F., Verspohl F. Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria. *Hormone Metabol.* 1985; 17: 375—6.
15. Glukhov N.V., Chubrieva S.Yu., Belyakov N.A. Diseases associated with polycystic syndrome and metabolic syndrome. *Efferentnaya terapiya*. 2007; 13 (1): 17—9. (in Russian)
16. Roytberg G., ed. *Metabolic syndrome*. Moscow: Medpress-inform; 2007. (in Russian)
17. Krivosheev A.B., Gmyza O.A. Metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis. *Medlayn Express*. 2008; 2 (196): 39—42. (in Russian)
18. Drapkina O.M., Gazolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nonalcoholic fatty liver disease is the component of metabolic syndrome. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2010; 2: 72—8. (in Russian)
19. Clark J.M., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *J. A. M. A.* 2003; 289 (22): 3000—4.
20. Caldwell S.H., Crespo D.M. The cirrhosis and the natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2004; 40 (4): 578—84.
21. Krivosheev A.B., Kondratova M.A., Krivosheeva T.A., Kupriyanova L.Ya., Khvan L.A. The porphyrin metabolism in liver cirrhosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (1): 48—55. (in Russian)

Поступила 15.03.14
Received 15.03.14