

© КРИВОШЕЕВ А.Б., КОНДРАТОВА М.А., ДАНИЛЕНКО Д.Б., ПОПОВ К.В.,
КРИВОШЕЕВА Т.А., ГМЫЗА О.А.

УДК 616.153.979.733:616.1-06

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

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф. И.О. Маринкин; кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф.

А.Д. Куимов.

***Резюме.** На большом клиническом материале в сравнительном плане дается характеристика нарушений порфиринового обмена при сердечно-сосудистой патологии. Манифестные и латентные варианты порфиринового дисметаболизма оцениваются в качестве дополнительных факторов риска для возникновения и неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).*

***Ключевые слова:** обмен порфиринов, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, факторы риска.*

Кривошеев Александр Борисович – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии НГМУ; e-mail: krivosheev-ab@narod.ru.

Кондратова Мария Александровна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии НГМУ; тел. 8 (383) 2266614.

Даниленко Дарья Борисовна – врач клинической и лабораторной диагностики. Клинико-диагностическая лаборатория Дорожной клинической больницы г. Новосибирска; тел. 8 (383) 2266614.

Интерес клиницистов к состоянию обмена порфиринов при различных патологических состояниях не случаен. Нарушения порфиринового метаболизма регистрируются при многих заболеваниях внутренних органов. Наряду со специфическими для различных клинических форм порфирий нарушениями обмена порфиринов известны неспецифические нарушения метаболизма порфиринов в виде вторичной копропорфирурии (ВКПУ) и симптоматического повышения протопорфирина в кале. Последние регистрируются при хронических диффузных заболеваниях печени [3,7], болезнях крови [1], нарушениях углеводного обмена [4,5]. Определяемые в динамике основные показатели этого обмена могут быть отнесены к дополнительным критериям, свидетельствующим об индивидуальных особенностях течения болезни и вероятном её исходе, то есть указанные лабораторные тесты, наряду с диагностическим, имеют и прогностическое значение [2,6].

Функция сердечно-сосудистой системы (ССС) изучалась в основном у больных с манифестными нарушениями обмена порфиринов [8, 9, 10]. Цель настоящего исследования – дать оценку состояния ССС на ранних стадиях порфиринового дисметаболизма – вопрос, который остается практически не изученным.

Материалы и методы

Наблюдали группу больных, включающую 303 человека (221 мужчина и 82 женщины) в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст $49,6 \pm 1,6$ года). В ходе обследования особое внимание обращали на наличие факторов риска (ФР) ИБС и АГ.

Всем больным записывали ЭКГ на электрокардиографе “Валента” (Россия), измеряли артериальное давление серийным сфигмонометром фирмы “А & Medical” (Япония). У части пациентов по показаниям проводили холтеровское мониторирование на аппарате “Schiller MT-200” (Швейцария), пробу с физической нагрузкой на велоэргометре “Schiller AT-104” (Швейцария), эхокардиоскопию на аппарате “Dornje 4800” (Германия) и неинвазивное суточное мониторирование артериального давления на приборе “SL. Spacelabs medical 90207” (США).

Общий холестерин (ОХ) сыворотки крови определяли на автоанализаторе “Cobas Emira” (Швейцария), уровень глюкозы капиллярной крови – на моноглю-

козоанализаторе “Biosen 5030” (Германия). Проводили пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике.

Экскрецию уropopфирина (УП) и копропорфирина (КП) с мочой определяли хроматографическим методом с помощью тест-набора “Biosystems” (Испания). Содержание КП и протопорфирина (ПП) в кале определяли элюционным спектрофотометрическим методом. Количественный расчет фракций КП и ПП в кале осуществляли по спектрофотометрическому измерению оптической плотности на спектрофотометре «APEL PD-303UV» (Япония). В зависимости от состояния порфиринового обмена больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включили больных с нормальными показателями, во 2-ю – с различными вариантами нарушений обмена порфиринов. Дифференцированный анализ позволил оценить в сравнительном плане состояние ССС на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма. Полученные данные оценивали дифференцированно и сравнивали с результатами обследования 40 практически здоровых лиц.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$ по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

У 102 больных (1-я группа) нарушений метаболизма порфиринов не обнаружено. По результатам клинического обследования у 23 (22,5%) больных, в том числе у 7 человек диагностированы различные формы ИБС (стенокардия напряжения ФК_{II}, нарушение сердечного ритма), у 14 – АГ I, II и III степени 2-4 класса риска и у 2 – сочетание ИБС и АГ. У 8 (34,8%) из них патология ССС была впервые выявлена в клинике, а 15 (65,2%) человек состояли на диспансерном учете у терапевта и кардиолога. Длительность заболевания колебалась от 2 до 6 лет (средняя продолжительность болезни $4,0 \pm 0,4$ года).

У 201 больного (2-я группа) обнаружены нарушения на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма. Выявленные патологические отклонения у 38 (18,9%) человек соответствовали биохимическим признакам симптома-

тического повышения ПП в кале. У 28 (13,9%) больных констатирована ВКПУ. Хроническая латентная печеночная порфирия (ХЛПП) обнаружена у 40 (19,9%) пациентов. У 95 (47,3%) больных диагностирована манифестная поздняя кожная порфирия (ПКП).

В этой группе больных заболевания ССС обнаружены у 108 (53,7%) человек, что оказалось достоверно ($p < 0,001$) чаще по сравнению с группой больных с нормальным обменом порфиринов. У 32 больных зарегистрированы различные формы стенокардии (впервые возникшая, прогрессирующая и напряжения ФК_{II-III}), у 5 - нарушения сердечного ритма (пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий), у 5 – острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, у 48 - АГ I, II и III степени со 2-4 категориями риска и у 18 пациентов наблюдалось сочетание АГ с ИБС. Из общего количества больных (108 человек) с заболеваниями ССС 65 (60,2%) пациентов, до обнаружения у них нарушений в метаболизме порфиринов, наблюдались терапевтами и кардиологами в течение 1-20 предшествующих лет (в среднем $5,1 \pm 0,8$ года). У 43 (39,8%) заболевания ССС были впервые выявлены. По сравнению с группой больных с нормальными показателями порфиринового обмена, расширился спектр заболеваний: инфаркт миокарда зарегистрирован у 4, из них у 2 повторный, впервые возникшая стенокардия – у 2, стенокардия напряжения ФК_{II-III} – у 15, аритмический вариант – у 4 больных. В динамике наблюдений (до 8 лет) у больных на фоне скрытых нарушений порфиринового обмена наблюдалось прогрессирование и утяжеление течения ИБС: возникал инфаркт миокарда, повышался функциональный класс стенокардии напряжения, прогрессировали симптомы сердечной недостаточности, чаще отмечалось сочетание с АГ (10 человек, 9,4%).

Частота регистрации и распределение заболеваний ССС по диагнозам у пациентов без нарушений обмена порфиринов и у больных на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма представлены в табл. 1. У пациентов с нормальными показателями порфиринового обмена преимущественно регистрировались АГ. В группе больных с ранними вариантами нарушений обмена порфиринов АГ регистрировалась уже в 2,5 раза чаще и частота этой патологии достоверно

($p < 0,02$) превышала наблюдаемые у этих больных различные формы ИБС. При манифестной ПКП практически с одинаковой частотой регистрировались различные формы ИБС, АГ и несколько реже сочетание этих заболеваний.

При обследовании у каждого из 303 пациентов целенаправленно оценивали необратимые и обратимые независимые ФР ИБС: пол и возраст, АГ, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, нарушение углеводного обмена. Отягощенную наследственность, как ФР, мы достаточно объективно оценить не могли, так как около половины обследованных больных не смогли сообщить точные сведения о заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркта миокарда, у своих родственников.

Необратимые ФР ИБС. Большинство обследованных были мужского пола. Из них 189 человек – в возрасте старше 40 лет. В группе больных с ранними нарушениями порфиринового обмена этот ФР начинал доминировать (табл. 2). У пациентов с манифестными нарушениями данный ФР регистрировался достоверно чаще в сравнении с больными с нормальными показателями ($p < 0,001$) и ранними нарушениями порфиринового обмена ($p < 0,05$).

Обратимые ФР ИБС. Анализ этой группы ФР позволил отметить следующие закономерности. У 11 (10,8%) больных ФР ИБС не выявлено, у 57 (55,9%) их было не более двух и у 34 (33,3%) – регистрировалось от трех и более ФР (рис. 1). При этом курение и гиподинамия были доминирующими ФР.

Избыточная масса тела наблюдалась у трети обследованных. Индекс Кетле у них составлял $27,4 \pm 0,6$ кг/м² и существенно ($p < 0,001$) превышал таковой у больных этой же группы, но с нормальным весом ($21,9 \pm 0,3$ кг/м²). Пред-ожирение (индекс Кетле 25,0-29,9 кг/м²) выявлено у 32 (86,5%) больных, ожирение I и II степени (индекс Кетле 30,0-39,9 кг/м²) наблюдалось всего у 5 (15,6%) больных.

Содержание ОХ у обследованных с гиперхолестеринемией больных (41 человек) повышалось до $7,1 \pm 0,4$ ммоль/л. При этом у 17 (41,5%) пациентов была отмечена мягкая (до 6,2 ммоль/л), у 16 (39,0%) – умеренная (до 7,0 ммоль/л) и у 8 (19,5%) – выраженная гиперхолестеринемия (более 7,1 ммоль/л).

У большинства больных (60 человек, 56,6%) одновременно регистрировалось от 3 до 6 обратимых ФР (рис. 1). Изменился спектр ФР ИБС: курение и гиподинамия оставались доминирующими, но вместе с тем достоверно чаще стали регистрироваться АГ ($p<0,05$) и СД ($p<0,001$). Сочетание этих ФР с избыточной массой тела оценивается очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и наблюдалось у 19 (17,9%) больных. Пациенты с избыточной массой тела в данной группе также составляли 1/3 от общего количества больных. Однако уровень индекса Кетле заметно возрастал ($29,3\pm0,7$ кг/м², $p<0,05$). При этом реже регистрировалось пред-ожирение (27 человек, 64,3%; $p<0,02$) и достоверно чаще обнаруживалось ожирение I – III степени (15 человек, 35,7%; $p<0,05$).

Гиперхолестеринемия наблюдалась с той же частотой, что и в предыдущей группе (44 больных, 41,5%). Уровень ОХ достигал $7,3\pm0,5$ ммоль/л. Преимущественно у больных с ранними нарушениями порфиринового обмена регистрировалась умеренная (21 больной, 47,7%) и выраженная (10 больных, 22,7%) гиперхолестеринемия.

У 95 больных манифестной ПКП ИБС диагностирована у 35 (36,8%) больных: стенокардия напряжения ФК_{II} – 27 (из них у 8 человек в сочетании с АГ), прогрессирующая стенокардия – 6, постинфарктный кардиосклероз – у 1 и аритмический вариант – у 1 больного. По поводу ИБС до манифестации ПКП наблюдалось только 3 (3,1%) пациента. У подавляющего большинства больных (87 человек, 91,6%) удавалось зарегистрировать один или два ФР ИБС (рис. 1).

Доминирующим ФР оставалось курение. Расстройства углеводного обмена обнаруживались практически с той же частотой, что и у лиц с ранними нарушениями порфиринового обмена и также регистрировались достоверно ($p<0,05$) чаще чем у пациентов с нормальным обменом порфиринов. По сравнению с предыдущими двумя группами обследованных достоверно реже регистрировалась гиподинамия ($p<0,001$) и гиперхолестеринемия ($p<0,05$). Уровень ОХ составлял $6,3\pm0,4$ ммоль/л. Преобладала мягкая гиперхолестеринемия (12 человек, 70,6%). Избыточная масса тела наблюдалась реже. Преимущественно это были больные с пред-ожирением (18 человек, 72,0%). Ожирение I и II классов обнаружено у 7 больных (28,0%).

При корреляционном анализе только в группе больных с ранними нарушениями порфиринового обмена отмечена заметная взаимосвязь между уровнем ОХ и содержанием порфиринов в кале (r от +0,52 до +0,62), а с содержанием порфиринов в моче эта связь была более тесной (r от +0,69 до +0,91). У больных с нормальным обменом порфиринов и манифестными нарушениями выше указанные корреляционные отношения были низкими (r от +0,17 до +0,22).

Количественные показатели порфиринового обмена как у больных без заболеваний ССС, так и у пациентов с различными вариантами ИБС и АГ статистически достоверных различий ($p > 0,1-0,5$) не имели. Вместе с тем у больных на фоне сердечно-сосудистой патологии прослеживалась тенденция к более высокому содержанию основных фракций порфиринов в моче и кале (табл. 3).

В наблюдаемой группе больных (303 человека) патология ССС выявлена у 131 (43,2%) пациента. Проведенная комплексная оценка состояния ССС у больных с ранними и манифестными нарушениями порфиринового обмена позволила констатировать у пациентов различные варианты ИБС и АГ, что в целом не противоречило данным других авторов [9,10]. Вместе с тем наши исследования позволяют сделать следующие обобщения:

- 1) заболевания ССС выявляются в 53,7% случаев у пациентов с ранними и манифестными формами нарушений порфиринового обмена, что было достоверно чаще по сравнению с группой больных с нормальным обменом порфиринов;
- 2) АГ наблюдалась в 2-2,5 раза чаще у больных с нарушенным обменом порфиринов. Преимущественно у пациентов регистрировалась АГ II или III степени с высокой и очень высокой категорией риска. При этом у большинства больных (66 человек, 23,9%) выявлялась изолированная АГ, которая, по данным суточного мониторинга АГ, характеризовалась стабильным течением. Практически у всех пациентов отмечалось поражение нескольких органов-мишеней одновременно. У большинства из них обнаружена гипертрофия левого желудочка. На этом фоне развитие инфаркта миокарда наблюдалось в 4 раза чаще;

3) у больных с ранними нарушениями порфиринового обмена выявляется большой спектр ФР ИБС, а также сочетание ФР (ожирение, АГ и СД) крайне неблагоприятных в отношении риска возникновения ИБС. У большинства пациентов одновременно регистрировалось от 3 до 6 ФР;

4) обнаруженная тесная корреляционная связь (r от +0,52 до +0,91) между уровнем ОХ и содержанием порфиринов в моче и кале, вероятно, является не случайным совпадением. Поэтому в динамике наблюдений у больных с ранними и манифестными вариантами порфиринового дисметаболизма наблюдалось более быстрое прогрессирование и утяжеление форм ИБС. В этом аспекте расстройства метаболизма порфиринов, по-видимому, можно рассматривать и оценивать как дополнительный и неспецифический ФР ИБС у данного контингента больных.

Анализируемые результаты позволяют предполагать, что на фоне длительно существующих как скрытых, так и манифестных нарушений порфиринового обмена, возможно, проявляется токсическое действие избыточного количества порфиринов на миокард. Это влияние при отсутствии специфической корректирующей терапии может усиливаться. Вместе с тем, оценивая в целом состояние ССС у больных с нарушенным обменом порфиринов, многие стороны данной проблемы остаются нерешенными.

LATENT AND MANIFEST PATHOLOGY OF PORPHYRIN METABOLISM IN CARDIOVASCULAR DISEASE

A.B. Krivosheev, M.A. Kondratova, D.B. Danilenko, K.V. Popov, T.A. Krivosheeva,
O.A. Gmysa

Novosibirsk State Medical University

Abstract. Available clinical data allowed us to characterize pathology of porphyrin metabolism in cardiovascular diseases. Manifest and latent forms of porphyrin metabolism pathology were considered as additional risk factors of ischemic heart disease, hypertension development and unfavorable disease course.

Key words: porphyrin metabolism, ischemic heart disease, hypertension, risk factors.

Литература

1. Идельсон Л.И. Патогенез, клиника и лечение поздней кожной порфирии // Терапевт. архив. – 1987. – № 6. – С. 143-150.
2. Кривошеев А.Б. Этапы развития латентной и манифестной печёночной порфирии // Бюл. СО РАМН. – 2002. – № 2. – С. 121-127.
3. Кривошеев А.Б. Метаболизм порфиринов при циррозах печени // Эксперимент., клин. гастроэнтерол. – 2006. – № 4. – С. 80-84.
4. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. Сочетание нарушений углеводного и порфиринового обмена – случайность или закономерность? // Клинич. медицина. – 2006. – № 8. – С. 51-54.
5. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. Состояние углеводного обмена у больных с латентными и манифестными вариантами порфиринового дисметаболизма // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 110-116.
6. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Латентная поздняя кожная порфирия: клинические, биохимические и прогностические аспекты // Рос. журн. кож. вен. бол. – 2008. – № 3. – С. 8-15.
7. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. Новосибирск. – 2005. – 248 с.
8. Кузнецова Н.П., Максимова Л.П. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных поздней кожной порфирией // Вестн. дерматол. – 1977. – № 10. – С. 55-57.
9. Blieden L.C., Moller J.H. Cardiac involvement in inherited disorders of metabolism. // Progr. Cardiac Dis. – 1974. – Vol. 16. – P. 615-631.
10. Silber E.N., Katz L.H. Heart disease // Macmillan Publ. Co. N.Y. – 1975. – P. 1430.