

А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, И. А. Кривошеева, О. А. Гмыза

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский институт,
МУЗ Городская клиническая больница № 1, Новосибирск

Обследовано 66 больных неалкогольным стеатогепатитом, у которых заболевание подтверждено в ходе комплексного обследования. В исследование не включали больных с хроническими вирусными гепатитами и признаками хронической алкогольной интоксикации. Исследовали показатели липидного, углеводного, порфиринового обмена и железа. Патологические отклонения в углеводном обмене обнаружены у 55 (83,3 %) больных. Из них у 10 человек обнаружена гиперинсулинемия, у 6 – прандиальная гипергликемия, у 18 – нарушенная толерантность к глюкозе и у 21 – сахарный диабет типа 2. Нарушения липидного обмена выявлены у 57 (86,4 %) больных, характеризовались гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Расстройства порфиринового обмена зарегистрированы у 38 (57,6 %) больных. Выявленные изменения в обмене порфиринов не имели единообразия. У 17 пациентов наблюдалось повышение уровня предшественников порфиринов и нарушение соотношения фракций порфиринов в моче, а у 21 формировались биохимические синдромы повышения порфиринов в кале, вторичной копропорфирурии и хронической латентной печеночной порфирии. Нарушения в обмене железа выявлены у 25 (37,9 %) человек и свидетельствовали о прогрессировании синдрома хронической перегрузки железом. Обменные нарушения выявлены у всех больных и имели комбинированный характер. Расстройства порфиринового обмена ассоциировались с нарушением обмена углеводов в 76,3 % случаев, липидов – в 71,1 % и железа – в 65,8 % случаев.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, обмен углеводов, липидов, железа, порфиринов.

В 1980 г. J. Ludwig с соавт. [1] сделали первое сообщение об исследовании биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных не злоупотребляющих алкоголем, и предложили для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). В настоящее время возрастает интерес к изучению НАСГ у людей, не злоупотребляющих алкоголем в количествах, способных вызвать повреждение печени [2-4]. НАСГ обычно протекает бессимптомно. Из-за субклинического течения НАСГ его реальная распространенность в популяции неизвестна [5]. Заболевание обнаруживается у большинства больных случайно, когда они обращаются к врачам по поводу различных заболеваний внутренних органов (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, гипотиреоз и др.) [6, 7]. При длительном течении возможно формирование цирроза печени, который нередко трактуется как криптогенный [8, 9].

В настоящее время патогенез НАСГ изучен недостаточно, не выявлены ключевые моменты его формирования. При данной патологии печени обнаружены разнообразные метаболические расстройства, в частности, показана заметная роль нарушений липидного и углеводного обмена с формированием инсулинорезистентности [10]. Возможно развитие НАСГ при нарушениях обмена меди и железа [11]. Считается, что НАСГ представляет собой одно из проявлений метаболического синдрома (МС) и возникает на фоне ассоциированных метаболических нарушений (углеводов, липидов, порфиринов) [3, 12, 13]. Проведенные нами исследования [14] показали, что нарушения порфиринового обмена по печеночному типу очень вариабельны и могут проявляться не только в виде специфических биохимических синдромов латентной и манифестной поздней кожной порфирии, но и в виде неспецифических нарушений (симптоматическое повышение порфиринов в кале и вторичная копропорфирурия).

рия (КП-урии)). Последние обычно регистрируются при различных заболеваниях внутренних органов [15]. Обнаружено негативное влияние неспецифичных нарушений порфиринового обмена на течение и прогноз хронических диффузных заболеваний печени [16].

Целью настоящей работы является изучение особенностей нарушений обмена углеводов, липидов, железа, порфиринов и их сочетаний при НАСГ.

Материалы и методы

Обследовано 66 больных (46 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 28 до 67 лет (средний возраст $49,8 \pm 2,1$ года) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и нарушениями углеводного обмена. До верификации НАСГ 24 больных от 2 до 11 лет (в среднем $3,8 \pm 0,6$ года) наблюдались по поводу ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения ФК_{II-III}, аритмический вариант, сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз). У 4 пациентов диагностирована впервые возникшая стенокардия. По поводу артериальной гипертонии 39 больных состояли на диспансерном учете у терапевта в течение 3-15 лет (в среднем $4,8 \pm 0,5$ года). У 16 человек артериальная гипертония I-II стадии диагностирована впервые, а у 25 сочеталась с различными вариантами ишемической болезни сердца. По поводу сахарного диабета (СД) типа 2 наблюдались и лечились у эндокринолога 15 больных в течение 1,5-12 лет (в среднем $4,7 \pm 1,2$ года). У 6 пациентов данное заболевание было выявлено впервые. Все исследования проведены в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава № 266. На автоанализаторе «Cobas Emira» (Швейцария) определяли показатели обмена железа (железо сыворотки крови, общую железосвязывающую способность сыворотки), затем рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом; общий холестерин (ОХ) и триглицериды (ТГ). С учетом классификации Европейского атеросклеротического общества [17] оценивали степень гиперхолестеринемии: ОХ до $5,2$ ммоль/л — нормальный уровень; $5,3-6,5$ ммоль/л — легкая; $6,6-7,8$ ммоль/л — умеренная; более $7,8$ ммоль/л — высокая. В разработку не включали пациентов, которые получали препараты снижающие уровень ОХ и ТГ, — статины. Состояние углеводного обмена

у всех пациентов оценивали в динамике исследования по уровню глюкозы капиллярной крови натошак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия). Дополнительно у части больных проводили пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике и определяли иммунореактивный инсулин (ИРИ) с помощью тест-системы «Immulite» (США). Полученные данные оценивали с учетом диагностических критериев СД и других нарушений углеводного обмена, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ в 1999 г. [18].

Экскрецию уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП) с мочой, а также предшественников порфиринов: δ -аминолевулиновую кислоту (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) определяли хроматографическим методом с помощью тест-набора «Biosystems» (Испания). Содержание КП и протопорфирина (ПП) в кале определяли элюционным спектрофотометрическим методом [19]. Рассчитывали общее содержание порфиринов и коэффициенты соотношения фракций порфиринов в моче (КП/УП) и кале (ПП/КП).

Используя рекомендации П. П. Огурцова и В. П. Нужного [20], у всех пациентов исключали признаки хронической алкогольной интоксикации. Привычку к употреблению алкоголя оценивали по рекомендациям А. М. Калининой и соавт. [21] и не включали в исследование лиц, употребляющих алкоголь часто (1-2 раза в неделю) или систематически (не менее 3-4 раз в неделю или ежедневно).

Полученные данные оценивали дифференцированно и сравнивали с результатами обследования 40 практически здоровых лиц. Результаты лабораторных исследований обрабатывали с помощью комплекса программ по расчету статистических показателей. Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При дифференцированной оценке показателей порфиринового обмена у 45 больных общая экскреция порфиринов с мочой (от 12 до 99 нмоль/сут) и их общее содержание в кале (от 9,2 до 43,8 нмоль/г сухой массы) не превышали контрольных значений, но обращал на себя внимание повышенный уровень фракции УП в моче. При дополнительном анализе оказалось, что только у 28 пациентов

содержание всех фракций порфиринов в моче и кале и их соотношение, а также уровень АЛК и ПБГ соответствовали контрольным значениям (табл. 1). Напротив, у 17 больных при нормальной общей экскреции порфиринов с мочой (от 41,1 до 107,7 нмоль/сут) и общем содержании в кале (от 9,2 до 22,3 нмоль/г сухой массы) зарегистрировано повышение уровня предшественников порфиринов (АЛК — до 633,3 нмоль/сут, ПБГ — до 43,3 нмоль/сут), которое сопровождалось заметным повышением экскреции фракции УП (до 26,0-69,2 нмоль/сут), что приводило к изменению нормального соотношения фракций порфиринов в моче. В результате коэффициент соотношения КП/УП составлял менее единицы (табл. 1).

У 21 больного обнаружены иные нарушения порфиринового обмена, которые характеризовались различными комбинациями биохимических признаков.

1. Патологические отклонения у 9 человек соответствовали биохимическим признакам симптоматического повышения содержания ПП в кале (рис. 1), которое достигало у них 40,1-70,4 нмоль/г сухой массы (в среднем 51,3±3,1 нмоль/г сухой массы) и в 3-4 раза превышало нормальные значения. У 3 больных отмечалось увеличение (по сравнению с нормой) и фракции КП (до 16,3-16,8 нмоль/г сухой массы, в среднем 12,4±1,2 нмоль/г сухой

массы; $p < 0,001$). Доминирующей являлась фракция ПП (до 80 % общего содержания).

2. Биохимический синдром вторичной КП-урии (рис. 1, 2) зарегистрирован у 7 больных и характеризовался нормальными показателями порфиринов в кале как по количественному содержанию (ПП — 13,4±2,9 нмоль/г сухой массы; $p > 0,5$ и КП — 3,5±0,9 нмоль/г сухой массы; $p > 0,5$), так и по качественным соотношениям (ПП/КП — 3,8±0,9; $p > 0,5$). Экскреция КП с мочой (142,7-536,0 нмоль/сут, в среднем 282,6±40,8 нмоль/сут) была в 4-5 раз выше нормальной ($p < 0,001$) и составляла до 96 % общего содержания порфиринов в моче (295,1±42,5 нмоль/сут; $p < 0,001$).

3. Биохимический синдром хронической латентной печеночной порфирии диагностирован у 5 больных и характеризовался повышением до патологических значений уровня всех исследуемых фракций порфиринов (рис. 1, 2): экскреция с мочой УП достигала 88,0-234,3 нмоль/сут (в среднем 280,8±58,2 нмоль/сут; $p < 0,001$), КП — до 123-421 нмоль/сут (в среднем 215,1±25,5 нмоль/сут; $p < 0,001$), а содержание в кале ПП повышалось до 26,5-123,1 нмоль/г сухой массы (в среднем 57,1±12,8 нмоль/г сухой массы; $p < 0,001$), КП — до 16,0-84,8 нмоль/г сухой массы (в среднем 30,4±8,2 нмоль/г сухой массы; $p < 0,001$). При данном биохимическом синдроме соотношения между фракциями ука-

Таблица 1

Экскреция порфиринов и их предшественников с мочой и содержание порфиринов в кале у больных с нормальным общим содержанием порфиринов ($M \pm m$)

Показатели порфиринового обмена	Контрольная группа ($n=40$)	В целом по группе обследованных ($n=45$)	Больные с нормальным соотношением фракций ($n=28$)	Больные с измененным соотношением фракций ($n=17$)
Предшественники порфиринов, нмоль/сут: - δ-аминолевулиновая кислота - порфобилиноген	221,3±38,1 17,6±4,4	310,2±38,1 20,9±4,3	198,4±45,8 13,2±4,4	421,9±30,5** 28,7±4,4***
Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут: - общее количество - уропорфирин - копропорфирин - соотношение фракций (КП/УП)	67,9±4,7 13,8±2,8 54,1±5,1 3,9±0,4	64,6±4,2 19,7±3,0 44,9±3,9 3,3±0,4	59,9±7,1 13,9±1,7 46,0±6,3 4,0±0,4	69,9±4,5 40,5±2,8** 29,5±2,7** 0,70±0,06**
Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы: - общее количество - копропорфирин - протопорфирин - соотношение фракций (ПП/КП)	15,6±0,8 4,5±0,5 11,1±1,3 2,5±0,3	17,6±1,6 4,6±0,8 12,7±1,7 2,6±0,6	15,7±1,7 4,2±0,5 11,5±1,6 2,7±0,8	19,4±1,4* 5,5±1,1 13,9±1,8 2,5±0,5

Примечание. Различия статистически достоверны ($p < 0,05-0,001$): * — с контролем; ** — с контролем и между группами больных; *** — между группами больных.

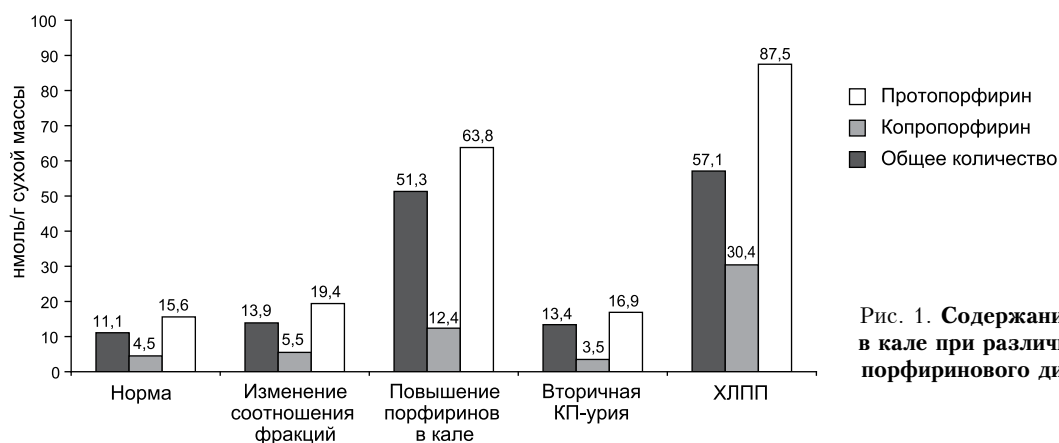


Рис. 1. Содержание порфиринов в кале при различных вариантах порфиринового дисметаболизма

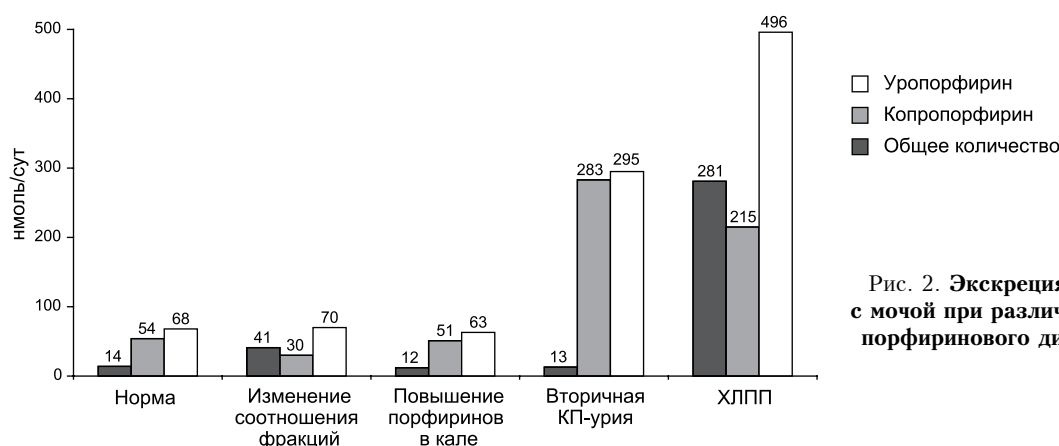


Рис. 2. Экскреция порфиринов с мочой при различных вариантах порфиринового дисметаболизма

зывают на явную тенденцию к доминированию фракции УП в моче (до 60 % общего количества) и КП в кале (до 65 %).

Патологические отклонения в углеводном обмене обнаружены у 55 (83,3 %) больных. Согласно современной этиологической классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) у 6 пациентов они соответствовали нарушенной гликемии натощак (прандиальная гликемия), у 18 — нарушенной толерантности к глюкозе и у 21 — СД типа 2. Прандиальная гликемия характеризовалась повышением уровня глюкозы капиллярной крови от 5,6 до 6,0 ммоль/л и подтверждалась повторными исследованиями. При нарушенной толерантности к глюкозе у больных регистрировались повышенное содержание сахара в капиллярной крови натощак (до 5,7-6,0 ммоль/л) и замедленное возвращение к исходному (через 2 ч после стандартной нагрузки содержание глюкозы капиллярной крови оставалось на уровне 7,4-9,9 ммоль/л). СД типа 2 характеризовался повышением уровня глюкозы капиллярной крови натощак до 7,1-13,5 ммоль/л. У 10 пациентов уровень глюкозы капиллярной крови был в пределах

нормы (3,8-4,9 ммоль/л) и нарушений в ходе теста толерантности к глюкозе не обнаружено (4,3-5,5 ммоль/л через 2 ч). Однако концентрация ИРИ у них в 1,5-2,5 раза превышала верхнюю границу нормы (15,3 мкЕД/мл) и достигала 19,8-42,7 мкЕД/мл (в среднем $24,7 \pm 3,9$ мкЕД/мл при норме $12,1 \pm 1,4$ мкЕД/мл; $p < 0,005$). Такие изменения позволяли констатировать гиперинсулинизм и формирование инсулинорезистентности.

Частота регистрации и распределение категорий гипергликемий у пациентов без нарушений обмена порфиринов и у больных с различными вариантами порфиринового дисметаболизма представлены в табл. 2. Прандиальная гипергликемия наблюдалась только у больных с нормальными показателями порфиринового метаболизма. У больных с различными вариантами нарушений обмена порфиринов практически с одинаковой частотой обнаруживались нарушенная толерантность к глюкозе и СД типа 2. При этом расстройства углеводного обмена наблюдались у всех пациентов на фоне сформировавшегося биохимического синдрома вторичной КП-урии. Гиперинсулинемия регистрировалась

Таблица 2

**Состояние углеводного обмена при различных вариантах порфиринового обмена
у больных неалкогольным стеатогепатитом**

Вариант порфиринового обмена	Всего больных	Состояние углеводного обмена									
		Нормальный уровень глюкозы		Прандиальная гипергликемия		Нарушенная толерантность к глюкозе		Сахарный диабет типа 2		Гиперинсулинемия	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальный обмен порфиринов	28	9	32,1	5	17,6	7	25,0	7	25,0	4	14,3
Повышение АЛК и ПБГ и изменение соотношений фракций в моче	17	6	35,3	—	—	3	17,6	8	47,1	6	35,3
Повышение порфиринов в кале	9	4	44,4	—	—	2	22,2	3	33,3	—	—
Вторичная КП-урия	7	—	—	—	—	5	71,4	2	28,6	—	—
Хроническая латентная печеночная порфирия	5	2	40,0	—	—	2	40,0	1	20,0	—	—
Всего	66	21	31,8	5	7,6	19	28,8	21	31,8	10	15,2

у больных с нормальным обменом порфиринов и несколько чаще — у пациентов с начальными нарушениями порфиринового обмена (повышение уровня АЛК и ПБГ).

При исследовании липидного обмена у 50 (75,8 %) больных обнаружена гиперхолестеринемия, а у 45 (68,2 %) — гипертриглицеридемия (табл. 3). Из них у 38 человек отмечено сочетанное нарушение, у 12 больных был повышен только уровень ОХ, а у 7 пациентов только ТГ превышали контрольные значения. В целом по группе обследованных нарушения липидного обмена выявлены у 57 (86,4 %) больных НАСГ. При оценке степени нарушения отмечено, что умеренная и высокая гиперхолестеринемия регистрировалась преимущественно у боль-

ных с нарушенным обменом порфиринов (17 человек, 28,5 %), тогда как при нормальном обмене порфиринов аналогичные нарушения липидного обмена обнаруживались в 2 раза реже (10 человек, 15,2 %). Гиперхолестеринемия легкой степени наблюдалась с одинаковой частотой независимо от состояния порфиринового обмена. Гипертриглицеридемия у больных НАСГ с нарушенным обменом порфиринов регистрировалась в 2,5-4 раза чаще. В зависимости от варианта дисметаболизма порфиринов более значимые ($p < 0,001$) нарушения липидного обмена наблюдались при биохимических синдромах повышения порфиринов в кале, вторичной копропорфирурии и хронической латентной печеночной порфирии (табл. 4).

Таблица 3

**Состояние липидного обмена при различных вариантах порфиринового обмена
у больных неалкогольным стеатогепатитом**

Вариант порфиринового обмена	Всего больных	Показатели липидного обмена											
		Общий холестерин								Триглицериды			
		Норма		Гиперхолестеринемия						Норма		Патология	
				Легкая		Умеренная		Высокая					
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальный обмен порфиринов	28	6	21,4	12	42,9	7	25,0	3	10,7	10	35,7	18	64,3
Повышение АЛК и ПБГ и изменение соотношений фракций в моче	17	5	29,4	6	35,3	4	23,5	2	11,8	5	29,4	12	70,6
Повышение порфиринов в кале	9	2	22,2	3	33,3	2	22,2	2	22,2	3	33,3	6	66,7
Вторичная КП-урия	7	–	–	1	14,3	4	57,1	2	28,6	2	28,6	5	71,4
Хроническая латентная печеночная порфирия	5	3	60,0	1	20,0	1	20,0	–	–	1	20,0	4	80,8
Всего	66	16	24,2	23	34,9	18	27,3	9	13,6	21	31,8	45	68,2

Таблица 4

Метаболические нарушения, ассоциированные с расстройствами порфиринового обмена, у больных неалкогольным стеатогепатитом ($M \pm m$)

Вариант порфиринового обмена	Всего больных	Общий холестерин, моль/л	Триглицериды, моль/л	Железо сыворотки крови, мкмоль/л	Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	Коэффициент насыщения трансферрина железом, %
Контроль	40	4,6 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	16,1 $\pm$ 1,0	78,4 $\pm$ 5,7	21,2 $\pm$ 1,9
Нормальный обмен порфиринов	28	6,6 $\pm$ 0,3*	3,6 $\pm$ 0,4*	16,3 $\pm$ 1,1	63,2 $\pm$ 2,4*	26,2 $\pm$ 1,9*
Повышение АЛК и ПБГ и изменение соотношений фракций в моче	17	5,9 $\pm$ 0,5*	2,9 $\pm$ 0,5*	19,3 $\pm$ 1,5	64,5 $\pm$ 3,8*	29,1 $\pm$ 2,5*
Повышение порфиринов в кале	9	5,3 $\pm$ 0,3**	6,3 $\pm$ 0,7**	21,9 $\pm$ 1,8*	56,3 $\pm$ 3,2*	40,1 $\pm$ 4,0**
Вторичная КП-урия	7	7,1 $\pm$ 0,2**	3,4 $\pm$ 0,8**	20,9 $\pm$ 2,8	50,4 $\pm$ 4,8**	45,9 $\pm$ 4,2**
Хроническая латентная печеночная порфирия	5	6,9 $\pm$ 0,2**	5,7 $\pm$ 0,6**	22,0 $\pm$ 2,6*	46,3 $\pm$ 4,3**	47,5 $\pm$ 3,6**

Примечание. Различия статистически достоверны в сравнении: * – с контролем ($p < 0,001-0,05$); ** – с контролем и группой больных с нормальным обменом порфиринов ($p < 0,001$).

Нарушения в обмене железа обнаружены у 25 (37,9 %) больных НАСГ. При этом у пациентов с нормальным обменом порфиринов содержание сывороточного железа не превышало контрольных значений (табл. 4). У больных с различными вариантами порфиринового дисметаболизма уровень сывороточного железа был высоким (от 24,1 до 39,0 мкмоль/л) и в 1,5-2 раза превышал норму. Вместе с тем достоверных различий ($p > 0,2-0,3$) между этими группами не отмечено. В то же время коэффициент насыщения трансферрина железом имел заметную и последовательную тенденцию к увеличению, что свидетельствовало о прогрессировании синдрома хронической перегрузки железом.

Результаты проведенных нами исследований позволили выявить разнообразные метаболические нарушения при НАСГ. У большинства больных обнаружены нарушения липидного обмена (86,4 % случаев) и углеводного (83,3 % случаев). Нарушения липидного обмена (особенно гипертриглицеридемия) лежат в основе формирования характерных морфологических изменений печени, которые и определяют нозологическую специфику данного заболевания [22, 23].

Расстройства углеводного обмена при НАСГ проявлялись в виде типичных форм: гиперинсулинизм, прандиальная гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе и СД типа 2. Вместе с тем имеются сведения, которые позволяют уже на молекулярном уровне предполагать наличие тесной взаимосвязи расстройств угле-

водного обмена с нарушениями порфиринового обмена [12, 24]. М. Писанец и П. Павлов [25] у больных СД типа 2 выявили изменения в биосинтезе порфиринов на начальных его стадиях (на этапе превращения АЛК в ПБГ) и считают, что дисметаболизм порфиринов обусловлен при СД изменениями функции гепатоцитов, в митохондриальной системе которых осуществляется биосинтез порфиринов и гема. По мнению F. Sixel-Dietrich и соавт. [26], существенная роль в усилении синтетической активности предшественников порфиринов принадлежит гиперпродукции инсулина и формированию инсулинорезистентности, что согласуется с нашими данными.

Следующими по частоте регистрации среди метаболических нарушений оказались расстройства порфиринового обмена, которые были зарегистрированы в 57,6 % случаев. Выявленные изменения в обмене порфиринов не имели единообразия. У 17 (25,8 %) пациентов наблюдалось повышение предшественников порфиринов (АЛК и ПБГ) и нарушение соотношения фракций порфиринов в моче при нормальной их общей экскреции. Здесь, по-видимому, имеет место один из начальных этапов формирования порфиринового дисметаболизма. У 21 (31,8 %) больного изменения характеризовались формированием биохимических синдромов повышения порфиринов в кале, вторичной КП-урии и хронической латентной печеночной порфирии.

Нарушения в обмене железа, по нашим данным, были обнаружены в 37,9 % случаев.

Избыток железа сам по себе не вызывает манифестации порфирий, но возникающее нарушение обмена железа является, по-видимому, одним из ключевых факторов, инициирующих формирование дисметаболизма порфиринов. Экспериментальные данные подтверждают модулирование этим металлом активности ключевых ферментов синтеза гема. Активность декарбоксилазы уропорфириногена может не изменяться под действием железа, но при этом через систему цитохрома Р-450 индуцируются синтетазы АЛК и ПБГ, что усиливает гиперпродукцию порфиринов и способствует формированию хронической печеночной порфирии [27, 28]. По данным М. Н. Mendler и соавт. [28], а также S. Fargion и соавт. [29], расстройства в обмене железа часто ассоциируются с инсулинорезистентностью, нарушениями липидного обмена, что также способствует формированию НАСГ.

Обнаруженные нами при НАСГ различные обменные нарушения выявлены у всех больных и имели, как правило, ассоциированный характер. В частности, расстройства порфиринового обмена сочетались с нарушением обмена углеводов в 76,3 % случаев, липидов — в 71,1 % и железа — в 65,8 % случаев. Это позволяет выделить и обсудить ряд закономерностей. Во-первых, при ассоциации нарушений липидного и порфиринового обмена отмечается достоверное усиление гиперлипидемии. Этот факт особенно важен, так как именно гиперлипидемия, на фоне которой происходит накопление ТГ в гепатоцитах, определяет морфологическую особенность НАСГ. Во-вторых, обнаруженные расстройства углеводного и порфиринового обмена позволяют предполагать, что взаимосвязь нарушений начинается формироваться на ранних стадиях. В-третьих, возникновение нарушений в обмене железа оказывает многофакторные патологические эффекты: способствует формированию инсулинорезистентности и прогрессированию нарушений углеводного обмена, а также негативно влияет на систему ферментов, регулирующих синтез порфиринов.

Таким образом, исследования обмена липидов, углеводов, железа и порфиринов при НАСГ показали, что нарушения имеют комбинированный характер. Возникающие дисметаболические ассоциации требуют дополнительных исследований и, вероятно, длительных наблюдений для оценки их роли в формировании НАСГ.

METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS

A. B. Krivosheev, A. D. Kuimov, I. A. Krivosheeva,
O. A. Gmyza

Is inspected 66 patients non-alcoholic steatohepatitis at which disease is confirmed during complex inspection. In research did not include patients with a chronic virus hepatitis and attributes of a chronic alcoholic intoxication. The parameters investigated metabolism lipid, carbohydrate, porphyrin an exchange of iron. Pathological deviations in a carbohydrate exchange are found out in 55 (83,3 %) patients. From them at 10 person it is found out hyperinsulinemia, at 6 — prandial hyperglycemia, at 18 — the broken tolerance to glucose and at 21 — a diabetes mellitus of type 2. Infringements lipid an exchange are revealed at 57 (86,4 %) patients, characterized hypercholesterinemia and hypertriglyceridemia. Frustration porphyrin an exchange are registered at 38 (57,6 %) patients. The revealed changes in an exchange porphyrin had no uniformity. At 17 patients increase of a level of forerunners porphyrin and infringement of a parity of fractions porphyrin in urine was observed, and at 21 biochemical syndromes of increase porphyrin in excrements, secondary coproporphyrinuria and chronic latent hepatic porphyrin were formed. Infringements in an exchange of iron are revealed at 25 (37,9 %) person and testified to progressing a syndrome of a chronic overload by iron. Exchange infringements are revealed at all patients and had the combined character. Frustration порфиринового an exchange associated with infringement of an exchange of carbohydrates in 76,3 %, lipid — in 71,1 % and iron — in 65,8 % cases.

Литература

1. Ludwig J., Viggiano T., McGill D., Oh B. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434-438.
2. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // Врач. — 2006. — № 7. — С. 1-4.
3. Ильченко Л. Ю. Егорова Е. Г. Неалкогольный стеатогепатит // Качество жизни. Медицина. Болезни органов пищеварения. — 2007. — № 2. — С. 37-41.
4. Angulo P., Keach K., Batts K., Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1356-1362.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002.

6. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения*. – 2000. – № 2. – С. 41-45.
7. Федоров И. Г., Байкова И. Е., Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // *Рос. мед. журн.* – 2004. – № 2. – С. 46-48.
8. Lee R. Nonalcoholic steatohepatitis tightening the morphological screws on a hepatic rambler // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 1742-1743.
9. Powell E., Cooksley W., Hanson R., et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 11. – P. 74-80.
10. Мансуров Х. Х., Мансурова Ф. Х., Авезов С. А. и др. Некоторые показатели углеводного и липидного обмена при неалкогольном стеатогепатите // *Клин. медицина*. – 2005. – № 6. – С. 47-50.
11. Schaffner F., Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease // *Prog. Liver Dis.* – 1986. – Vol. 8. – P. 283-298.
12. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Кривошеева И. А. Сочетание нарушений углеводного и порфиринового обмена - случайность или закономерность? // *Клин. медицина*. – 2006. – № 8. – С. 51-54.
13. Chitturi S., Farrell G. C. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver. Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 27-41.
14. Кривошеев А. Б., Кривошеев Б. Н. Состояние порфиринового обмена при хронических заболеваниях печени // *Терапевт. арх.* – 1994. – № 2. – С. 17-21.
15. Кривошеев Б. Н. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена / Б. Н. Кривошеев, А. Д. Куимов, А. Б. Кривошеев. – Новосибирск, 2005.
16. Кривошеев А. Б. Метаболизм порфиринов при циррозах печени // *Эксперим., клин. гастроэнтерология*. – 2006. – № 4. – С. 80-84.
17. Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
18. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета // *Терапевт. арх.* – 2000. – № 10. – С. 5-10.
19. Порфирии / Н. П. Кузнецова, Б. С. Панков, А. С. Чубарова и др. – М., 1981.
20. Огурцов П. П., Нужный В. П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клин. фармакология и терапия*. – 2001. – № 1. – С. 34-39.
21. Калинина А. М., Павлова Л. И., Корольков А. Е. и др. Изучение привычки употребления алкоголя в популяции мужчин 40-59 лет и ее прогностическая значимость в отношении смертности // *Терапевт. арх.* – 1988. – № 10. – С. 106-110.
22. Маянская С. Д. Воспалительные болезни печени / С. Д. Маянская, А. Б. Кривошеев. – Новосибирск, 2007.
23. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. Пер. с англ. – М., 1999.
24. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Кривошеева И. А. Состояние углеводного обмена у больных с латентными и манифестными вариантами порфиринового дисметаболизма // *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН*. – 2007. – № 1. – С. 110-116.
25. Писанец М., Павлов П. Сахарный диабет и биосинтез порфиринов // *Пробл. эндокринологии*. – 1985. – № 1. – С. 11-15.
26. Sixel-Dietrich F., Verspohl F., Doss M. Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria // *Hormone Metab.* – 1985. – Vol. 17. – P. 375-376.
27. Bonkovsky H. L. Mechanism of iron potentiation of hepatic uroporphyrin: studies in cultured chick embryo liver cells // *Hepatology*. – 1989. – Vol. 10. – P. 354-364.
28. Mendler M. H., Turlin B., Moirand R., et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117. – P. 1155-1163.
29. Fargion S., Mattioli M., Fracanzani A.L., et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2448-2455.