

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

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ЛАТЕНТНЫМИ И МАНИФЕСТНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОРФИРИНОВОГО ДИСМЕТАБОЛИЗМА

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Обследовали 320 больных, у которых оценивали состояние углеводного и порфиринового обмена. У 119 больных с нормальным обменом порфиринов расстройства углеводного обмена зарегистрированы у 42 (35,3%), из них 36 (30,3%) человек страдали сахарным диабетом (СД) типа 1. Из 201 больного с признаками порфиринового дисметаболизма отклонения в углеводном обмене обнаружены у 86 (42,8%) человек. У 10 пациентов они соответствовали нарушенной гликемии натощак, у 23 — нарушенной толерантности к глюкозе, у 37 — панкреатогенному диабету и у 16 — СД типа 2. Нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и СД типа 2 достоверно чаще регистрировались при ранних вариантах порфиринового дисметаболизма (симптоматическое повышение порфиринов в кале, вторичная копропорфиурия). Панкреатогенный диабет чаще выявлялся при латентной и манифестной поздней кожной порфирии. При СД типа 1 нарушения порфиринового обмена не обнаружены. Данные наблюдения позволяют пациентов с различными вариантами порфиринового дисметаболизма отнести к группе повышенного риска развития нарушений углеводного обмена, в том числе и СД.

Ключевые слова: нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, нарушения порфиринового обмена, латентная и манифестная поздняя кожная порфирия

В современной классификации сахарного диабета (СД) и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) существенно расширена группа заболеваний, ассоциированных с расстройствами углеводного обмена. В эту группу включены и порфирии [1].

Порфирии относятся к группе заболеваний обмена веществ, развитие которых обусловлено наследственными дефектами в ферментативной системе биосинтеза гема. Предусмотренные современной классификацией порфирии (эритропоэтические, острые и хронические печеночные, гепатоэритропоэтическая порфирия) рассматриваются как самостоятельные заболевания, которые обусловлены специфичными для каждой порфирии ферментативными дефектами и вытекающими отсюда специфичными нарушениями обмена порфиринов и особенностями клинического течения болезни [4]. Проведенные нами исследования показали, что нарушения порфиринового обмена по печеночному типу кроме специфичных биохимических синдромов латентной и манифестной поздней кожной порфирии (ПКП) могут проявляться неспецифичными или ранними нарушениями в виде симптоматического повышения порфиринов в кале и вторичной копропорфиурии (КП-урии) [4].

Ретроспективный анализ данных литературы свидетельствует, что СД может предшествовать манифестной ПКП [12] или обе болезни диагностируются одновременно [14]. Расстройства метаболизма углеводов, характерные для СД, наблюдаются только у 4-9% больных ПКП [13], тогда как у 11% обнаруживаются нарушения толерантности к глюкозе [16]. В. Форкас и соавт. [11] при ПКП обнаружили у 12% больных панкреатогенный диабет, возникший на фоне хронического панкреатита. Авторы считают этот вариант диабета более характерным для манифестной ПКП, поскольку он чаще всего связан с хронической алкогольной интоксикацией. Алкоголь (этанол) оказывает специфическое ингибирующее действие на систему ферментов биосинтеза гема и цитохрома Р-450 [3]. В результате по принципу обратной связи в печени происходит 3-кратное повышение ключевого в системе биосинтеза гема фермента — синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты — и резко стимулируется образование порфиринов [15]. Одновременно этанол в 40-90% случаев является основной причиной, индуцирующей нарушение функции поджелудочной железы и развитие хронического панкреатита [8].

Гомеостаз глюкозы поддерживается различными регуляторными системами. Взаимодействие

гормонов и ферментов обеспечивает нормальный уровень глюкозы в крови и необходимое ее количество для осуществления обмена в различных органах и системах. Печень является центральным органом, обеспечивающим гомеостаз глюкозы, поскольку в ней осуществляются как утилизация, так и образование глюкозы в ходе сложных биохимических процессов — гликогенолиза и глюконеогенеза. В связи с чем различные нарушения функции печени, в том числе и порфирии, могут вызывать или способствовать возникновению расстройств углеводного обмена [2].

Настоящее сообщение является итогом наших многолетних наблюдений, проводившихся с целью изучения углеводного обмена у больных с различными вариантами порфиринового дисметаболизма по печеночному типу.

Материалы и методы

Обследовано 320 больных (242 мужчины и 78 женщин) в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст $47,2 \pm 2,1$ года). Исследование проведено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава № 266. У всех больных элюционно-спектрофотометрическими методами [7] определяли уропорфирин (УП) и копропорфирин (КП) в моче, КП и протопорфирин (ПП) в кале, а у части пациентов — в плазме крови. Показаниями для исследования обмена порфиринов служили: 1) клинические признаки манифестной ПКП; 2) наличие у больных гиперпигментации на открытых участках кожи; 3) указания на плохую переносимость инсоляции; 4) констатация хронических диффузных заболеваний печени; 5) перенесенный в прошлом острый вирусный гепатит; 6) отягощенный по алкоголизму и другим интоксикациям анамнез. Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали в динамике исследования по уровню глюкозы капиллярной крови натощак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия). Дополнительно у 142 (44,4%) больных проводили по показаниям пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике. Полученные данные оценивали с учетом диагностических критериев СД и других нарушений углеводного обмена, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ в 1999 г. [1]. Результаты исследований анализировали дифференцированно и сравнивали с данными обследования 40 практически здоровых лиц.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей.

Результаты и обсуждение

У 119 больных нарушений метаболизма пор-

фиринов не обнаружено. Экскреция УП ($12,3 \pm 1,4$ нмоль/сут) и КП ($49,3 \pm 3,6$ нмоль/сут) с мочой и содержание КП ($4,8 \pm 0,4$ нмоль/г сухой массы) и ПП ($11,9 \pm 0,6$ нмоль/г сухой массы) не превышали у них нормальных значений. При изучении данных анамнеза у 63 (52,9%) пациентов установлено частое употребление алкоголя, из них 30 (25,2%) человек регулярно употребляли алкоголь. У 6 (5,0%) больных отмечен длительный контакт с этилированным бензином, нитросоединениями и ртутью. На перенесенный в прошлом вирусный гепатит указывали 20 (16,8%) человек. По результатам общеклинического обследования у 20 (16,8%) больных диагностированы хронические диффузные заболевания печени (хронические гепатиты В и С, компенсированный цирроз печени класса В по Чайлд-Пью), у 7 (5,9%) — хронический панкреатит без нарушений инкреторной функции поджелудочной железы, у 35 (29,4%) — прочие болезни желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический дуоденит и др.), у 21 (17,6%) — заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и у 36 (30,3%) — СД типа 1. Кроме СД типа 1, в этой группе больных нарушения углеводного обмена, соответствовавшие диагностическим критериям нарушенной гликемии натощак, выявлены у 2 (1,7%) и СД типа 2 у 4 (3,4%) человек. В целом по группе расстройства углеводного обмена зарегистрированы у 42 (35,3%) больных.

У 201 больного обнаружены различные варианты порфиринового дисметаболизма. Выявленные патологические отклонения у 38 (18,9%) человек соответствовали биохимическим признакам симптоматического повышения ПП в кале, которые характеризуются нормальной экскрецией УП и КП с мочой при 4-кратном, по сравнению с нормой, повышении преимущественно фракции ПП в кале, на долю которой приходится до 80% от общего содержания порфиринов. У 28 (13,9%) больных констатирована вторичная КП-урия, при которой содержание порфиринов в кале нормальное, но экскреция их с мочой в 2-3 раза выше нормы за счет фракции КП (до 95% от общего содержания). Латентная ПКП обнаружена у 40 (19,9%) пациентов. При этом варианте нарушений порфиринового обмена в моче начинает доминировать фракция УП (до 55-60%), в кале — КП (до 50-55%), а общее содержание порфиринов в этих биосубстанциях в 5-10 раз превышает нормальные значения. У 95 (47,3%) больных диагностирована манифестная ПКП. Типичный биохимический синдром манифестной ПКП сопровождается доминирующим

Таблица 1
Состояние углеводного обмена при различных вариантах порфиринового обмена

| Варианты порфиринового обмена | Всего больных | Состояние углеводного обмена | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------|------|-----------------------------|-----|------------------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|
| | | Нормальный уровень глюкозы | | Нарушенная гликемия натощак | | Нарушенная толерантность к глюкозе | | Сахарный диабет типа 2 | | Панкреатогенный диабет | | Сахарный диабет типа 1 | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Нормальные показатели | 119 | 77 | 64,7 | 2 | 1,7 | - | - | 4 | 3,4 | - | - | 36 | 30,3 |
| Симптоматическое повышение ПП в кале | 38 | 25 | 65,8 | 2 | 5,3 | 2 | 5,3 | 2 | 5,3 | 7 | 18,4 | - | - |
| Вторичная КП-урия | 28 | 13 | 46,4 | 2 | 7,1 | 6 | 21,4 | 4 | 14,3 | 3 | 10,7 | - | - |
| Латентная ПКП | 40 | 18 | 45,0 | 3 | 7,5 | 3 | 7,5 | 6 | 15,0 | 10 | 25,0 | - | - |
| Манифестная ПКП | 95 | 59 | 65,3 | 3 | 3,2 | 12 | 12,6 | 4 | 4,2 | 17 | 17,9 | - | - |
| Всего: | 320 | 192 | 71,3 | 12 | 3,8 | 23 | 7,2 | 20 | 6,3 | 37 | 11,6 | 36 | 11,3 |

повышением УП (до 85-90%) в моче и КП (до 75-80%) в кале, а общее содержание порфиринов в моче всегда выше 1500-2000 нмоль/сут.

В этой группе больных на частое употребление алкоголя указывали 137 (68,2%) человек, из них 116 (57,7%) регулярно употребляли алкоголь. У 94 (46,8%) больных установлена длительная интоксикация в условиях профессиональной деятельности или в быту различными токсическими факторами (этилированный бензин, органические растворители, нефтепродукты, ртуть, свинец и др.). На перенесенный в прошлом вирусный гепатит указывали 113 (56,2%) больных. Маркеры вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) обнаружены у 59 (29,3%) человек.

По результатам общеклинического обследования хронический панкреатит выявлен у 42 (20,9%) пациентов, в том числе у 37 (18,4%) из них с нарушением инкреторной функции поджелудочной железы.

Из 201 больного с признаками порфиринового дисметаболизма патологические отклонения в углеводном обмене обнаружены у 86 (42,8%) человек. Согласно современной этиологической классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999), у 10 пациентов они соответствовали нарушенной гликемии натощак, у 23 — нарушенной толерантности к глюкозе, у 37 — панкреатогенному диабету и у 16 — СД типа 2. Нарушенная гликемия натощак 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 часа после стандартной нагрузки содержание глюкозы капиллярной крови оставалось на уровне 7,9-9,7 ммоль/л). СД типа 2 и панкреатогенный диабет характеризовались повышением уровня глюкозы капиллярной крови натощак до 7,4-13,3 ммоль/л.

Из общего количества больных (86 человек) с патологическими отклонениями в обмене углеводов только 19 (22,1%) пациентов до обнаружения у них нарушений в метаболизме порфиринов наблюдались эндокринологами по поводу панкреатогенного диабета и СД типа 2 в течение 5-6 предшествующих лет. У 60 (69,8%) больных нарушение углеводного и порфиринового обмена было выявлено одновременно и у 7 (8,1%) больных расстройства углеводного обмена манифестировали через 2-3 года после констатации нарушений порфиринового обмена. Частота регистрации и распределение категорий гипергликемии у пациентов без нарушений обмена порфиринов и у больных с различными вариантами порфиринового дисметаболизма представлены в таблице 1. Только у пациентов с нормальными показателями порфиринового метаболизма наблюдался СД типа 1. В группе больных с различными вариантами нарушений обмена порфиринов чаще всего обнаруживались нарушенная толерантность к глюкозе и панкреатогенный диабет. При этом панкреатогенный диабет относительно чаще диагностировался на фоне сформировавшихся биохимических синдромов латентной и манифестной ПКП. Нарушенная гликемия

натошак и нарушенная толерантность к глюкозе оказались более характерными для пациентов с ранними нарушениями порфиринового обмена, в частности для вторичной КП-урии. Относительно высокий удельный вес панкреатогенного диабета в группе больных с симптоматическим повышением ПП в кале, по-видимому, был связан с тем, что большинство из них (32 из 38 человек) систематически злоупотребляли алкоголем. Частота регистрации СД типа 2 у пациентов с нормальным обменом порфиринов и манифестной ПКП существенных различий ($p > 0,5$) не имела, тогда как при ранних вариантах порфиринового дисметаболизма данная категория гипергликемии регистрировалась достоверно чаще ($p < 0,05$).

На фоне нарушенного углеводного обмена у больных с симптоматическим повышением ПП в кале содержание порфиринов в нем оказалось достоверно более высоким, чем у пациентов без нарушений метаболизма углеводов. Аналогичные взаимоотношения прослеживались и при других вариантах порфиринового дисметаболизма. При вторичной КП-урии нарушениям углеводного обмена сопутствовало более высокое содержание фракции КП. Нарушения порфиринового обмена при латентной и манифестной ПКП относитель-

но чаще сопровождались более высокой экскрецией УП с мочой и более высоким содержанием КП и УП в плазме крови. Остальные показатели порфиринового обмена не имели существенных различий (Таблицы 2 и 3).

У больных с нарушениями углеводного обмена течение манифестной ПКП отличалось некоторыми особенностями. В этой группе больных, в частности, достоверно чаще (Таблица 4) наблюдались пиококковые осложнения на пораженных участках кожи, более интенсивная землисто-бронзового цвета пигментация в области лица, шеи и тенденция давать рецидивы ранней весной. Последняя особенность определяла в этой группе больных и более продолжительную ($7,1 \pm 0,2$ мес.) активную фазу болезни. У больных без нарушений углеводного обмена активная фаза болезни составляла в среднем $5,8 \pm 0,13$ мес. ($p < 0,001$).

Результаты наших клинических исследований состояния углеводного обмена при различных вариантах порфиринового дисметаболизма дают основание выделить ряд закономерностей. Во-первых, нарушения углеводного обмена сопутствуют порфириновому дисметаболизму в 42,8% случаев и регистрируются чаще, чем у больных с нормальными показателями обмена

Таблица 2

**Экскреция порфиринов с мочой и содержание их в кале
в зависимости от состояния углеводного обмена ($M \pm m$)**

| Группы обследованных | Содержание порфиринов в моче, нмоль/сут | | Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы | |
|--|---|-------------------------|---|----------------------------|
| | Уропорфирин | Копропорфирин | Протопорфирин | Копропорфирин |
| Контрольная (n = 40) | 14±2,9 | 54±5,1 | 11,1±1,3 | 4,5±0,5 |
| Больные с нормальным обменом порфиринов (n = 77/42) | 12±1,2 11±1,1 | 48±2,6 46±7,7 | 12,6±0,8 17,8±5,3 | 4,6±0,3 6,7±1,2 |
| Симптоматическое повышение порфиринов в кале (n = 25/13) | 12±2,7 19±4,4 | 44±9,6 44±4,9 | 19,1±3,8* 64,0±9,6** | 13,1±2,2* 60,5±7,3** |
| Вторичная копропорфирурия (n = 13 / 15) | 13±2,5 16±3,0 | 185±16,2* 343±55,4** | 13,5±2,2 14,7±2,1 | 4,9±0,9 4,5±0,8 |
| Латентная поздняя кожная порфирия (n = 18/22) | 208±41,8* 376±68,2** | 279±48,9* 289±53,3* | 73,4±12,1* 82,7±9,4* | 44,9±6,8* 54,4±8,8* |
| Манифестная поздняя кожная порфирия (n = 59/36) | 3787±199,9* 5476±306,5** | 494±26,8* 546±33,9* | 27,2±4,1* 33,5±3,1* | 127,1±17,8* 141,9±16,8* |

Примечание. В числителе — данные больных без нарушений, в знаменателе — с нарушениями углеводного обмена. Одна звездочка — различия статистически достоверны с контролем ($p < 0,5-0,001$), две — в сравнении с контролем и больными без нарушения углеводного обмена ($p < 0,05-0,001$).

Таблица 3

**Содержание порфиринов в плазме крови
в зависимости от состояния углеводного обмена ($M \pm m$)**

| Исследуемые фракции порфиринов | Группы обследованных больных | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|--|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | Контроль (n=20) | Без признаков расстройств углеводного обмена | | С расстройствами углеводного обмена | |
| | | Латентная ПКП (n=11) | Манифестная ПКП (n=10) | Латентная ПКП (n=8) | Манифестная ПКП (n=16) |
| Уропорфирин, нмоль/л | 0,8±0,3 | 17,2±1,7* | 35,7±1,8* | 26,6±1,9** | 48,4±1,8** |
| Копропорфирин, нмоль/л | 4,6±0,4 | 10,7±2,0* | 13,7±1,3* | 17,4±1,6** | 23,6±1,2** |
| Протопорфирин, нмоль/л | 1,1±0,5 | 1,3±0,8 | 1,6±0,7 | 1,3±0,5 | 1,4±0,5 |

Примечание. Различия статистически достоверны: одна звездочка — с контролем ($p < 0,001$); две — в сравнении с контролем и больными без нарушения углеводного обмена ($p < 0,05-0,001$).

Таблица 4

**Особенности течения поздней кожной порфирии
в зависимости от нарушений углеводного обмена (M±m)**

| Клинические признаки и особенности течения болезни | Группы обследованных | | | |
|--|----------------------------------|----------|----------------------------------|------------|
| | Без нарушений углеводного обмена | | С нарушениями углеводного обмена | |
| | Количество | %% (M±m) | Количество | %% (M±m) |
| Всего больных | 62 | 100 | 33 | 100 |
| Из них отмечены: | | | | |
| 1. Пиококковые осложнения | 24 | 38,7±6,2 | 22 | 66,6±8,2* |
| 2. Интенсивная пигментация кожи | 7 | 11,3±4,0 | 21 | 63,6±8,5** |
| 3. Варианты течения болезни | | | | |
| а) Весенний | 7 | 11,3±4,0 | 13 | 39,4±8,5* |
| б) Летний | 43 | 69,3±5,8 | 16 | 48,5±8,7* |
| в) Осенний | 12 | 19,3±5,0 | 4 | 12,1±5,6 |

Примечание. Различия статистически в сравнении с группой больных без нарушений углеводного обмена достоверны: звездочка ($p < 0,01$), две звездочки ($p < 0,001$).

порфиринов (35,3% случаев), что согласуется с данными других авторов [16]. Во-вторых, частота регистрации СД типа 2 у больных без патологических отклонений в обмене порфиринов (3,4%) соответствует среднепопуляционной распространенности этой формы СД (от 2 до 4%) среди населения различных регионов Российской Федерации и стран Европы [10]. Напротив, у пациентов с ранними вариантами порфиринового дисметаболизма этот тип СД регистрируется в 11,3% случаев, что оказывается достоверно чаще ($p < 0,02$). В подтверждение этих данных имеются сведения, которые дают основание предполагать тесную взаимосвязь СД типа 2 с нарушениями порфиринового обмена на молекулярном уровне. М. Писанец и П. Павлов [6] у больных этой формой СД нашли нарушения в биосинтезе порфиринов на начальных его стадиях — на этапе превращения δ -аминолевулиновой кислоты в порфириноген и считают, что дисметаболизм порфиринов обусловлен при СД изменениями функций гепатоцитов, в митохондриальной системе которых осуществляется биосинтез порфиринов и гема. По мнению F. Sixel-Dietrich и соавт. [17], существенная роль в усилении синтетической активности предшественников порфиринов принадлежит гиперпродукции инсулина и возникающей инсулинорезистентности. В-третьих, при СД типа 1 нарушения порфиринового обмена не обнаруживаются. В-четвертых, панкреатогенный диабет выявляется относительно чаще на более поздних стадиях формирования порфиринового дисметаболизма — на этапе латентной и манифестной ПКП, что согласуется с наблюдениями других авторов [11, 14]. Напротив, нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе более характерны для вторичной КП-урии. В-пятых, в группе больных с нарушениями углеводного и порфиринового обменов при оценке по критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05-0,01$) чаще

регистрируются злоупотребление алкоголем и хронический панкреатит. Последний у пациентов этой группы выявляется в 2,5 раза чаще по сравнению с больными без нарушений углеводного и порфиринового обменов. Вместе с тем частота регистрации хронических диффузных заболеваний печени, включая активно протекающих вирусный гепатит и интоксикации тяжелыми металлами и нефтепродуктами как у больных с различными вариантами гипергликемий, так и у пациентов без нарушений углеводного обмена достоверных ($p > 0,1-0,5$) различий не имеют. Указанные факторы, вероятно, патогенетически более существенны для возникновения и прогрессирования нарушений в метаболизме порфиринов. В-шестых, на фоне углеводного дисметаболизма у больных в плазме крови, моче и кале констатируется более высокое содержание основных метаболитов порфиринового обмена, что, по-видимому, может свидетельствовать о своеобразном синергизме и патогенетической взаимосвязи обоих обменных нарушений. В-седьмых, на фоне нарушений углеводного обмена манифестная ПКП характеризуется некоторыми клиническими и биохимическими особенностями — более выраженной предрасположенностью основных очагов поражения кожи к пиококковым осложнениям, более интенсивной землисто-бронзовой пигментацией в области лица и шеи, склонностью давать рецидивы ранней весной, чем обусловлена более продолжительная (до 7-8 месяцев) активная фаза болезни, высокой экскрецией УП с мочой (до 1291-19297 нмоль/сут) и высоким содержанием его в плазме крови (до 11,3-105,1 ммоль/л).

Констатируемый на фоне порфиринового дисметаболизма высокий удельный вес нарушений углеводного обмена дает основание считать, что сочетание различных вариантов гипергликемий с нарушениями обмена порфиринов не является случайным и связано с общими патогенетичес-

кими механизмами и воздействием на организм пациента неблагоприятных факторов внешней среды. Доминирование в этой группе больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и панкреатогенным диабетом, по-видимому, обусловлено прежде всего злоупотреблением алкоголем — одним из основных причинных факторов, способствующих манифестации хронического панкреатита [9], а также возникновению и прогрессированию нарушений в обмене порфиринов [8]. Показано, что при хроническом алкоголизме в поджелудочной железе возникают гипоксия тканей, микротромбозы и нарушается клеточный метаболизм. Указанные патологические процессы в начальных этапах вызывают гиперсекрецию инсулина, но в конечном итоге ведут к истощению секреторной активности β -клеток поджелудочной железы и нарушению ее эндокринной функции. Как следствие этого, у 30,3% больных хроническим панкреатитом выявляется нарушенная толерантность к глюкозе и у 10-30% — формируется панкреатогенный диабет [9].

По современным представлениям, ПКП и СД нередко связаны генетической предрасположенностью, которая реализуется под действием неблагоприятных факторов внешней среды. Концепция о генетической предрасположенности к СД типа 2 и хронической печеночной порфирии подтверждается наблюдением при обоих заболеваниях семейных случаев: отмечена более высокая конкордантность монозиготных близнецов в сравнении с гетерозиготными, а у клинически здоровых родственников обнаруживаются характерные для той и другой болезни биохимические сдвиги [2, 8]. Однако наиболее убедительными в этом отношении представляются сведения о генных мутациях, ведущих к нарушению углеводного обмена [1] и расстройствам метаболизма порфиринов [5]. Исследования последних лет свидетельствуют, что СД и ПКП развиваются в результате взаимодействия различных генетических механизмов и неспецифических факторов внешней среды, но почти всегда заболевания возникают под влиянием совокупности причин [1, 4].

Таким образом, возникновение и прогрессирование нарушений углеводного и порфиринового обменов чаще всего инициируется комплексом причинных факторов. Наблюдаемый на фоне порфиринового дисметаболизма высокий удельный вес нарушений углеводного обмена дает основание, во-первых, рассматривать сочетание этих обменных нарушений закономерным и патогенетически взаимосвязанным, во-вторых, отнести больных латентной и манифестной ПКП к группе повышенного риска по СД.

STATE OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH LATENT AND MANIFESTED FORMS OF PORPHYRIN DISMETABOLISM

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

There have been examined 320 patients, whose conditions of carbohydrate and porphyrin metabolism were estimated. In 119 patients with normal porphyrin metabolism disorders of carbohydrate metabolism were registered in 42 (35,3%), 36 patients (30,3%) among them suffered from diabetes mellitus (DM) type I. Deviations in carbohydrate metabolism are found in 86 patients (42,8%) among 201 patients with the signs of porphyrin dismetabolism. In 10 patients they corresponded with disordered glycemia on an empty stomach, in 23 — with disordered tolerance to glucose, in 37 — with pancreatogenic diabetes and in 16 — DM type II. Disordered glycemia on an empty stomach, the disorders of tolerance to glucose and DM type II are sure to register more often in early variants of porphyrin dismetabolism (symptomatic increase of porphyrins in stools, secondary coproporphyrinuria). Pancreatogenic diabetes was revealed more often in latent and manifested porphyria cutanea tarda. In DM type I the disorders of porphyrin metabolism are not found. The results of the observation enable to refer the patients with different variants of porphyrin dismetabolism to the group at increased risk of development of carbohydrate metabolism disorders, as well as DM.

Литература

1. Балаболкин М.И. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская // Тер. архив. — 2000. — № 10. — С. 5-10.
2. Кеттайл В.М. Патология эндокринной системы / В.М. Кеттайл, Р.А. Арки. — М. — СПб, 2001. — 336 с.
3. Кривошеев Б.Н. Алкоголь и его влияние на обмен порфиринов / Б.Н. Кривошеев, А.Б. Кривошеев // Тер. архив. — 1994. — № 2. — С. 32-36.
4. Кривошеев Б.Н. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена / Б.Н. Кривошеев, А.Д. Куимов, А.Б. Кривошеев. — Новосибирск, 2005. — 248 с.
5. Пивник А.В. Первые результаты выявления мутаций в гене фермента порфобилиногендезаминазы у больных с острой перемежающейся порфирией в России / А.В. Пивник, Я.С. Пустовойт, И.В. Карпова и др. // Тер. архив. — 2000. — № 7. — С. 5-8.
6. Писанец М. Сахарный диабет и биосинтез порфиринов / М. Писанец, П. Павлов // Пробл. эндокринологии. — 1983. — № 1. — С. 11-15.
7. Порфирии / Н.П. Кузнецова, Б.С. Панков, А.С. Чубарова и др. — М., 1981. — 192 с.
8. Садаков В.М. Сахарный диабет у больных хроническим алкогольным панкреатитом / В.М. Садаков,

Л.В. Винокурова // Тер. архив. — 1993. — № 10. — С. 27-29.

9. *Тревис С.П.Л.* Гастроэнтерология / С.П.Л. Тревис, Р.Х. Тейлор, Дж.Дж. Мисевич. — М., 2002. — 640 с.

10. *Шишкина Н.С.* Распространенность сахарного диабета 2 типа (по данным скрининга) / Н.С. Шишкина, Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская и др. // Сахарный диабет. — 2005. — № 2. — С. 7-8.

11. *Farkas B.* Mykologische und serologische Untersuchungen bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda / B. Farkas, J. Hunyadi, N. Simon // Mykoser. — 1982. — Vol. 25. — P. 606-617.

12. *Furtunescu G.* Cisticeroza porfie cutanata tardiva si diabet / G. Furtunescu, G. Ungureanu, C. Moldoveanu // Dermato-Venerol. (Buc.). — 1970. — Vol. 15. — № 6. — P. 555-560.

13. *Goerz G.* Influence of chloroquine on the porphyrin

metabolism / G. Goerz, K. Bolsen, H. Merk // Arch. Dermatol. — 1985. — Vol. 277. — P. 114-117.

14. *Kostler E.* Porphyria cutanea tarda und Diabetes mellitus / E. Kostler // Dermatol. Mschr. — 1986. — Vol. 172. — № 8. — P. 481-484.

15. *Lane S.E.* Alcohol — mediated effects on the level of cytochrome p-450 and haem biosynthesis in cultured rat hepatocytes / S.E. Lane, M.E. Stewart // Biochem. Biophys. Acta. — 1983. — Vol. 755. — P. 313-317.

16. *Sagranoso S.Z.* Observations on 2 cases of porphyria cutanea tarda in pathoglycemic and cirrhotic subjects / S.Z. Sagranoso // Minerva dermat. — 1967. — Vol. 42. — P. 458-464.

17. *Sixel-Dietrich F.* Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria / F. Sixel-Dietrich, F. Verspohl, M.O. Doss // Hormone Metabol. — 1985. — Vol. 17. — P. 375-376.