

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПОРФИРИНОВ

Александр Борисович КРИВОШЕЕВ<sup>1</sup>, Оксана Александровна ГМЫЗА<sup>2</sup><sup>1</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет  
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52<sup>2</sup>МБУЗ Городская клиническая больница №1  
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

Обследовано 79 больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), у которых изучали патогенетическое и прогностическое значение обмена железа, липидов, углеводов и порфиринов. Различные расстройства углеводного обмена обнаружены у 72 (91,1%), липидного — у 66 (83,5%) и порфиринового — у 46 (58,2%) больных. Синдром хронической перегрузки железом выявлен у 25 (54,3%) пациентов и регистрировался у лиц с нарушениями порфиринового обмена. Отмечена патогенетическая ассоциация инсулинорезистентности с дизметаболизмом порфиринов. У таких пациентов чаще регистрировались гистологические признаки фиброза печени.

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

Неалкогольный стеатогепатит является одной из актуальных проблем внутренней медицины. Однако лишь в последнее десятилетие это поражение печени стало рассматриваться как самостоятельное заболевание с характерными клинико-биохимическими нарушениями и морфологическими изменениями в биоптатах печени [1]. Первые сведения об этом заболевании были опубликованы в 1949 году А.Л. Мясниковым [2], который у больных сахарным диабетом (СД) наблюдал увеличение печени, редко сопровождающееся нарушением ее функции. Им же был предложен и первый термин для данной патологии, «гепатодистрофия». Позднее Н. Thaler в 1957 году [3] при исследовании ткани печени больного СД выявил изменения, сходные с морфологической картиной поражения печени этаноловой этиологии, а именно сочетание крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов с некрозом и воспалением. После опубликования в 1980 году работы J. Ludvig и соавт. [4] возрастает интерес к изучению НАСГ у людей, не злоупотребляющих алкоголем в количествах, способных вызвать повреждение печени. Эти наблюдения позволили обосновать концепцию о «новых» формах хронических гепатитов и выделить две основные формы: алкогольный стеатогепатит и НАСГ [5]. НАСГ представляет собой гетерогенную группу поражений печени. В связи с этим различают первичный НАСГ, который ассоциирован с нарушениями липидного и углеводного обмена и представляет собой одно из последствий метаболического синдрома. Выяв-

ляется преимущественно у лиц с ожирением и СД типа 2 [6,7]. Вторичный НАСГ встречается реже, он индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне нарушений процессов пищеварения (синдром мальадсорбции, искусственное голодание, длительное парентеральное питание, хирургические вмешательства на кишечнике), обуславливается врожденными факторами (недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Коновалова-Вильсона), воздействием лекарственных препаратов и токсических веществ, а также на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С, обусловленной генотипом 3а [1,5,8].

Патогенез НАСГ до конца не расшифрован. Нет единого мнения о первопрочине каскада возникновения многочисленных обменных нарушений. К настоящему времени обнаружены разнообразные метаболические расстройства. В частности, показана возможность развития НАСГ при нарушениях обмена меди и железа [9]. У половины больных регистрируются латентные нарушения порфиринового обмена [6,7]. Заметная роль отводится нарушениям липидного и углеводного обмена с формированием инсулинорезистентности [6]. Именно инсулинорезистентности большинство авторов отводят ведущую роль в возникновении нарушений в регуляции метаболических процессов, способствующих формированию данной патологии печени [1].

НАСГ обычно протекает незаметно и симптомов, свойственных заболеваниям печени, у большинства больных не обнаруживается.

*Кривошеев А.Б. — профессор кафедры факультетской терапии, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru*  
*Гмыза О.А. — врач ультразвуковой диагностики, отделение рентгенологии*

Только часть больных периодически отмечают повышенную утомляемость, неопределенную болезненность или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов удается выявить несколько увеличенную и болезненную печень. Одной из особенностей НАСГ считается сравнительная редкость тяжелых форм. Однако при длительном течении возможно формирование цирроза печени, который трактуется как криптогенный [10]. Нарушение функции печени у пациентов НАСГ обнаруживается случайно, когда они обращаются к врачам по поводу различных заболеваний внутренних органов (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, желчнокаменная болезнь, эндокринная патология) [1].

Целью настоящей работы являлось изучение обменных нарушений при НАСГ и их прогностическое значение.

#### Материалы и методы

Обследовано 79 больных (56 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 28 до 67 лет (средний возраст  $49,1 \pm 1,2$  года) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и нарушениями углеводного обмена, у которых диагноз НАСГ был подтвержден в ходе комплексного обследования. Функциональное состояние печени, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, показатели углеводного и липидного обмена оценивали клиническими, унифицированными биохимическими и инструментальными методами исследования. Уровень общего холестерина, триглицеридов, аланин- и аспартатаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), общего, прямого и непрямого билирубина, железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови определяли на автоанализаторе «Cobas Emira» (Швейцария). Рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (по формуле: железо сыворотки крови/общая железосвязывающая способность сыворотки  $\times 100\%$ ). Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали в динамике исследования по содержанию глюкозы в капиллярной крови натощак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия). Дополнительно у части больных проводили пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике и определяли концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) с помощью тест-системы «Immulite» (США). Полученные данные оценивали с учетом диагностических критериев СД и других нарушений углеводного обмена, рекомендованных комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения в 1999 г. Гастроскопию

осуществляли при помощи фиброгастродуоденоскопа фирмы «Olimpus GIF-Q20» (Япония). Ультрасонография органов брюшной полости проводилась на аппарате «Esaote S.P.A.» (Италия). Для оценки состояния функции сердечно-сосудистой системы всем больным записывали электрокардиограмму на двенадцатиканальном электрокардиографе «Валента» (Россия), а также измеряли артериальное давление на правой руке в положении больного сидя серийным сфигмоманометром фирмы «A & 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).

Состояние порфиринового обмена оценивали по экскреции с мочой фракций уропорфирина (УП), копропорфирина (КП) и предшественников порфиринов:  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфобилиногена (ПБГ), которые определяли хроматографическим методом с помощью тест-набора «Biosystems» (Испания), а также по содержанию КП и протопорфирина (ПП) в кале. Рассчитывали общее содержание порфиринов и коэффициенты соотношения фракций порфиринов в моче (КП/УП) и кале (ПП/КП).

В группу обследованных не включали пациентов с манифестными острыми и хроническими порфириями, а также с заболеваниями, при которых могут наблюдаться латентные нарушения порфиринового обмена (хронические вирусные гепатиты и анемии). С этой целью у больных исключали наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, HBeAg, HBcorIgC, HBV-ДНК) и С (ATNCSV, HCV-RNK), определяли показатели красной крови.

У всех обследованных пациентов исключали признаки хронической алкогольной интоксикации с помощью экспресс-диагностики с использованием модифицированного теста «Сетка Lego», опросника CAGE (Congress on Alcohol and Health, 1994), анкеты ПАС («постинтоксикационный алкогольный синдром»), теста для выявления скрытой алкогольной зависимости. Привычку к употреблению алкоголя оценивали по рекомендациям А.М. Калининой и соавт. [11] 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).

У 39 больных дополнительно к клиническим и биохимическим методам диагноз подтверждали морфологическими исследованиями. Из полученной при пункционной биопсии или интраоперационно ткани печени готовили микропрепараты и окрашивали их гематоксилином и эозином или по Ван Гизону. Затем исследовали окрашенные препараты методом световой микроскопии.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей, вычисляли среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ). Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Все больные поступали в клинику на лечение и контрольное обследование. При клиническом обследовании больные предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, ангинозные боли, повышение артериального давления, слабость, жажду и сухость во рту. Специфических симптомов характерных для НАСГ, выявить не удалось. При пальпации органов брюшной полости у 6 (9,1%) больных отмечалась умеренная болезненность в правом подреберье, вероятной причиной которой являлась желчнокаменная болезнь. У 49 (74,2%) больных обнаружены увеличенные размеры печени (в среднем на 2–4 см), нижний край печени был закругленным, плотноэластичной консистенции и малобользненным. При ультрасонографии регистрировалась гиперэхогенная печень.

До верификации НАСГ 27 больных от 1 года до 11 лет (в среднем  $3,7 \pm 0,5$  года) наблюдались по поводу ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения функциональных классов II–III, аритмический вариант, сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз). Еще у 6 пациентов диагностирована впервые возникшая стенокардия. Одному больному было проведено аортокоронарное шунтирование. По поводу артериальной гипертензии 55 больных состояли на диспансерном учете у терапевта в течение 3–15 лет (в среднем  $4,8 \pm 0,5$  года). У 12 человек артериальная гипертензия I–II стадии диагностирована впервые, а у 32 сочеталась с различными вариантами ишемической болезни сердца. По поводу СД типа 2 наблюдались и лечились у эндокринолога 26 больных в течение 1,5–12 лет (в среднем  $4,7 \pm 1,2$  года). В ходе обследования у 8 пациентов данное заболевание было выявлено впер-

вые. У 25 больных регистрировалось повышенное содержание глюкозы в капиллярной крови натощак (до 5,7–6,4 ммоль/л) и замедленное возвращение к исходному уровню (через 2 часа после стандартной нагрузки содержание глюкозы капиллярной крови составило 7,8–10,3 ммоль/л). Такие изменения углеводного обмена соответствовали критериям нарушенной толерантности к глюкозе. У 13 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 часа). 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.

Нарушения липидного обмена характеризовались у 61 больного повышением уровня общего холестерина до 5,5–11,8 ммоль/л (в среднем  $6,4 \pm 0,3$  ммоль/л при норме  $4,6 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и у 66 — гипертриглицеридемией до 2,4–10,6 ммоль/л (в среднем  $3,7 \pm 0,6$  ммоль/л при норме  $1,1 \pm 0,1$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

В зависимости от состояния порфиринового обмена больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили 54 больных с нормальным общим уровнем порфиринов в моче (общая экскреция порфиринов с мочой от 12 до 99 нмоль/сут) и кале (от 9,2 до 43,8 нмоль/г сухой массы), 2-ю — 25 больных, у которых общее содержание порфиринов в моче и кале было повышенным (от 165 до 596 нмоль/сут и от 87,1 до 207,9 нмоль/г сухой массы, соответственно). В этой группе общее содержание порфиринов как моче, так и в кале превышало норму в 1,5–3,5 раза.

При дифференцированной оценке показателей порфиринового обмена у 54 больных 1-й группы общая экскреция порфиринов с мочой и их общее содержание в кале не превышали контрольных значений, но обращал на себя внимание повышенный уровень фракции УП в моче (табл. 1). При дополнительном анализе оказалось, что только у 33 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 21 больного при нормальной общей экскреции порфиринов с мочой (от 41,1 до 107,7 нмоль/сут) и общим содержанием их в кале (от 9,2 до 22,3 нмоль/г сухой массы) зарегистрировано повышение уровня предшественников порфиринов (АЛК — до 633,3 нмоль/сут и ПБГ — до 43,3 нмоль/сут), которое

Таблица 1

Экскреция порфиринов и их предшественников с мочой и содержание порфиринов в кале у больных 1-й группы ( $M \pm m$ )

Показатели порфиринового обмена	Контрольная (n=40)	В целом по группе обследованных (n=54)	Больные с нормальным соотношением фракций (n=33)	Больные с измененным соотношением фракций (n=21)
Предшественники порфиринов, нмоль/сут				
- δ-аминолевулиновая кислота	221,3 ± 38,1	431,1 ± 51,3*	282,3 ± 37,4	579,9 ± 104,5**
- Порфобилиноген	17,6 ± 4,4	20,4 ± 3,7	12,4 ± 2,2	28,7 ± 4,4***
Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут				
- Общее количество	67,9 ± 4,7	66,2 ± 4,2	59,9 ± 7,1	72,4 ± 3,8
- Уропорфин	13,8 ± 2,8	27,8 ± 3,0	13,9 ± 1,7	41,7 ± 2,4**
- Копропорфин	54,1 ± 5,1	38,4 ± 3,9	46,0 ± 6,3	30,8 ± 2,3**
- Соотношение фракций (КП/УП)	3,9 ± 0,4	1,4 ± 0,4*	4,0 ± 0,4	0,7 ± 0,05**
Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы				
- Общее количество	15,6 ± 0,8	17,6 ± 1,6	15,7 ± 1,7	19,4 ± 1,4*
- Копропорфин	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,8	4,2 ± 0,5	5,5 ± 1,1
- Протопорфин	11,1 ± 1,3	12,7 ± 1,7	11,5 ± 1,6	13,9 ± 1,8
- Соотношение фракций (ПП/КП)	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,5

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

сопровождалось заметным увеличением экскреции фракции УП (до 26–69,2 нмоль/сут), что приводило к изменению нормального соотношения фракций порфиринов. В результате коэффициент соотношения КП/УП становился менее 1 (табл. 1).

У 21 больного 2-й группы были обнаружены иные нарушения порфиринового обмена, которые характеризовались различными комбинациями биохимических признаков (табл. 2) и соответствовали 3 биохимическим синдромам ранних нарушений порфиринового обмена [12]. Патологические отклонения у 9 человек соответствовали биохимическим признакам симптоматического повышения содержания порфиринов в кале. У 8 больных зарегистрирован биохимический синдром вторичной КП-урии. Биохимический синдром хронической латентной печеночной порфирии был верифицирован также у 8 пациентов.

Одновременно с изменением экскреторного профиля порфиринов и их предшественников в моче и содержания в кале у больных наблюдалось нарушение функции печени. Данные расстройства отсутствовали только у больных с нормальным обменом порфиринов (табл. 3).

При оценке функционального состояния печени у 33 (41,8%) больных с различными вариантами порфиринового дизметаболизма наблюдалось умеренное повышение активности аминотрансфераз (до 1,5–4 норм), преимущественно за счет АЛТ, которые нарастали по мере прогрессирования нарушений порфиринового обмена (табл. 3). Гипербилирубинемия (концентрация общего билирубина 27,3–102,1 ммоль/л) обнаружена у 12 (15,2%) пациентов с повышенным общим содержанием порфиринов в моче и кале (преимущественно при биохимическом синдроме вторичной КП-урии), а у больных с нормальным общим содержанием порфиринов нарушение этого вида обмена зарегистрировано только у 3 (3,8%) человек и оказалось менее выраженным (концентрация общего билирубина 26,7–33,4 мкмоль/л). Содержание сывороточного железа у больных НАСГ с нормальным обменом порфиринов не имело отклонений от нормы (табл. 3), а у пациентов с различными вариантами порфиринового дизметаболизма уровень сывороточного железа был высоким (от 24,1 до 39,0 мкмоль/л) и в 1,5–2 раза превышал контрольные значения. Вместе с тем достоверных раз-

Таблица 2

Экскреция порфиринов с мочой и их содержание в кале у больных 2-й группы ( $M \pm m$ )

Варианты порфиринового обмена	Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут				Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы			
	Общее количество	УП	КП	КП/УП	Общее количество	КП	ПП	ПП/КП
Контроль (n = 40)	67,9 ± 4,7	13,8 ± 2,8	54,1 ± 5,1	3,9 ± 0,4	15,6 ± 0,8	4,5 ± 0,5	11,1 ± 1,3	2,5 ± 0,3
Повышение содержания порфиринов в кале (n = 9)	63,1 ± 7,8	11,8 ± 3,6	51,3 ± 6,4	4,3 ± 0,4	63,8 ± 3,6*	12,4 ± 1,2*	51,3 ± 3,1*	4,2 ± 0,5*
Вторичная копропорфирурия (n = 8)	273,2 ± 55,9*	11,0 ± 4,8	262,2 ± 51,8*	23,8 ± 3,8*	16,9 ± 3,7	3,5 ± 0,9	13,4 ± 2,9	3,8 ± 0,9
Хроническая латентная печеночная порфирия (n = 8)	446,3 ± 92,2*	258,6 ± 84,4*	187,7 ± 33,1*	0,7 ± 0,2*	87,5 ± 19,9*	30,4 ± 8,2*	57,1 ± 12,8*	1,9 ± 0,5

Примечание: здесь и в табл. 3: \* — различия статистически достоверны по сравнению с контролем,  $p < (0,05-0,001)$ .

Таблица 3

Показатели функции печени у больных с нормальным обменом порфиринов ( $M \pm m$ )

Варианты порфиринового обмена	Билирубин, мкмоль/л		АЛТ, мкмоль/л	АсАТ, мкмоль/л	Железо, мкмоль/л	Коэффициент насыщения трансферрина железом, %
	Общий	Прямой				
Контроль (n = 40)	12,4 ± 1,6	0,5 ± 0,2	11,9 ± 1,4	0,3 ± 0,05	16,1 ± 1,0	21,2 ± 1,9
Нормальный обмен (n = 33)	13,5 ± 1,4	1,0 ± 0,3	12,5 ± 1,2	0,3 ± 0,03	16,3 ± 1,1	26,2 ± 1,9
Измененное соотношение фракций (n = 21)	13,3 ± 1,8	1,5 ± 0,5*	11,8 ± 1,5	0,4 ± 0,06	19,3 ± 1,5	29,1 ± 2,5*
Повышение одержания порфиринов в кале (n = 9)	17,2 ± 2,2	1,7 ± 0,8*	15,5 ± 1,4	0,7 ± 0,1*	21,9 ± 1,8*	40,1 ± 4,0*
Вторичная копропорфирурия (n = 8)	39,4 ± 4,1*	13,0 ± 3,5*	26,4 ± 3,7*	1,1 ± 0,1*	20,9 ± 2,8	45,9 ± 4,2*
Хроническая латентная печеночная порфирия (n = 8)	20,9 ± 4,5	5,2 ± 2,3	15,7 ± 2,5	1,2 ± 0,3*	22,0 ± 2,6*	47,5 ± 3,6*

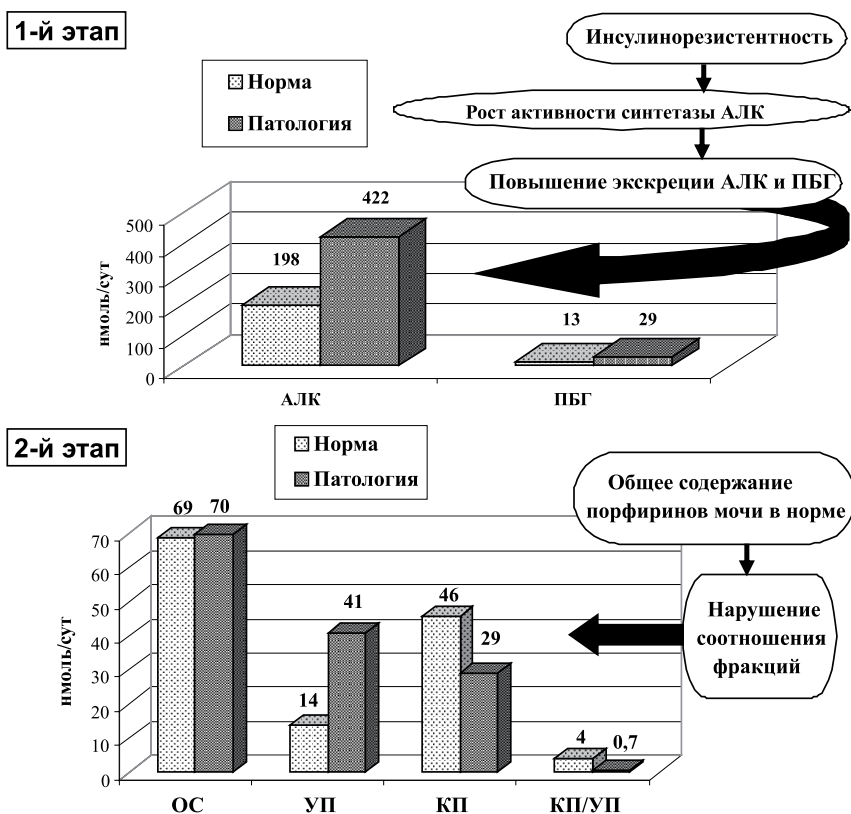
личий между этими группами не отмечено,  $p > (0,2-0,3)$ . В тоже время коэффициент насыщения трансферрина железом имел заметную и последовательную тенденцию к увеличению, что свидетельствовало о прогрессировании синдрома хронической перегрузки железом.

Проведенные у 39 больных гистологические исследования пунктатов печени во всех случаях позволили выявить крупнокапельный стеатоз, характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. У 1 (2,6%) больного с нормальным и у 7 пациентов (17,9%) с нарушенным обменом порфиринов (повышение содержания порфиринов в кале — 3 человека, вторичная КП-урия — 2 человека и хроническая латентная печеночная порфирия — 2 человека) были обнаружены гистологические признаки формирования фиброза.

Результаты проведенных нами клинических исследований состояния порфиринового обмена при НАСГ позволили зарегистрировать нарушения у 46 (58,2%) больных. Свойственный для каждой формы порфирии (эритропоэтические, острые и хронические печеночные) строго специфичный констелляционный тип

нарушений не наблюдался [12]. Выявленные расстройства порфиринового обмена не имели единообразия. У 21 (25,8%) пациента наблюдалось повышение содержания предшественников порфиринов и нарушение соотношения фракций порфиринов в моче при нормальной их общей экскреции. Здесь мы, по-видимому, сталкиваемся с одним из начальных этапов формирования порфиринового дизметаболизма. Еще в 1985 году F. Sixel-Dietrich и соавт. [13] в экспериментальной работе было показано, что в результате гиперпродукции инсулина усиливается синтетическая активность предшественников порфиринов. Эти данные совпадают и с нашими исследованиями: на фоне инсулинорезистентности отмечается повышение в моче уровня АЛК и ПБГ. Интересно и то, что на фоне инсулинорезистентности наблюдается сочетание стеатоза печени и возникновение нарушений порфиринового обмена, а расстройства углеводного обмена обнаруживаются у большинства больных НАСГ (72 человека, 91,1%).

По нашему мнению, патогенез возникновения нарушений порфиринового обмена при НАСГ многоэтапен, и в виде схемы его можно представить так, как изображено на **рисунке**: на первом этапе происходит формирование



**Рис.** Этапы формирования нарушений порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите (АЛК — аминелевулиновая кислота, ПБГ — порфобилиноген, ОС — общее содержание порфиринов, УП — уропорфирин, КП — копропорфирин, КП/УП — коэффициент соотношения).

инсулинорезистентности и повышается активность фермента синтетазы АЛК, что ведет к увеличению уровня АЛК, а затем и ПБГ. На втором этапе повышение содержания этих метаболитов способствует снижению активности одного из ключевых ферментов — синтетазы УП-гена — и в результате начинает повышаться экскреция УП, что может быть обнаружено только при определении экскреторного порфиринового профиля. В дальнейшем прогрессирование этих нарушений ведет к количественным нарушениям и формированию биохимических синдромов: симптоматического повышения порфиринов в кале, вторичной КП-урии и хронической латентной печеночной порфирии.

Констатируемый при НАСГ высокий процент нарушений порфиринового обмена дает основание обсудить ряд патогенетических механизмов возникновения дизметаболизма порфиринов и их прогностического значения при данном заболевании.

В. Васон и соавт. [14] одними из первых сообщили о нарушении метаболизма железа при НАСГ, обнаруженном в 58% случаев. При этом гистологических признаков идиопатического наследственного гемохроматоза (ИГХ) ни у одного из этих пациентов выявлено не было. Позднее эти данные были подтверждены другими авторами, которые не обнаружили и генных мутаций, свойственных ИГХ [9]. По нашим данным, нарушения в обмене железа обнаружены у 25 (54,3%) больных, у которых имелись признаки дизметаболизма порфиринов. Избыток железа сам по себе не вызывает манифестации порфирий, но возникающее нарушение обмена железа является, по-видимому, одним из ключевых факторов, инициирующих формирование дизметаболизма 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 [15]. По данным S. Fargion и соавт. [9], расстройства в обмене железа часто ассоциируются с инсулинорезистентностью, нарушениями липидного обмена, что также способствует возникновению НАСГ. На таком фоне заметно активизируются процессы фиброгенеза и формирование фиброза печени [1], что согласуется и с нашими данными.

Таким образом, метаболизм порфиринов может оцениваться весьма чувствительным «индикатором», реагирующим многообразными неспецифическими отклонениями от нормы под действием широкого спектра метаболических расстройств, возникающих при НАСГ. Это позволяет выделить ряд закономерностей. Во-первых, нарушения порфиринового обмена регистрируются у большей половины больных (46 человек, 58,2%) и проявляются качественными (нарушение соотношения фракций порфиринов), а также количественными (повышение содержания предшественников порфиринов и фракций порфиринов) изменениями. Во-вторых, формирование нарушений порфиринового обмена часто ассоциируются с нарушением обмена углеводов (73,9%, 34 человека), гипертриглицеридемией (78,3%, 36 человек) и железа (54,3%, 25 человек). В-третьих, количественные изменения метаболизма порфиринов характеризуются многократным повышением уровня их фракций в моче и/или кале и формированием биохимических синдромов повышения содержания порфиринов в кале, вторичной КП-урии и хронической латентной печеночной порфирии. В-четвертых, не исключено, что расстройства порфиринового обмена могут быть неспецифическим биохимическим маркером, свидетельствующим о формировании фиброза печени. Однако в этом плане необходимы дополнительные исследования.

#### Литература

1. Chitturi S., Farrell G.C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* 2001. 21. 27–41.
2. Мясников А.Л. Болезни печени. М., 1949. 507 с. *Majsnikov A.L. Liver disease. M., 1949. 507 p.*
3. Thaler H. Relation of steatosis to cirrhosis // *Clin. Gastroenterol.* 1957. 4. 273–280.
4. Ludwig J., Viggiano T., McGill D., Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. 55. 434–438.
5. Буверов А.О., Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // *Гепатологический форум.* 2006. (3). 4–10.
6. Буверов А.О., Богомолов П.О. Multifactorial genesis of fatty liver disease // *Gepatologicheskii Forum.* 2006. (3). 4–10.
7. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А., Гмыза О.А. Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Бюлл. СО РАМН.* 2007. (6). 91–98.
8. Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Krivosheeva I.A., Gmyza O.A. Metabolic disturbances at patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Bul. SO RAMN.* 2007. (6). 91–98.

7. Кривошеев А.Б., Гмыза О.А. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит // Медлайн-Экспресс. 2008. (2). 39–42.
8. Krivosheev A.B., Gmyza O.A. Metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis // Medlaine-Express. 2008. (2). 39–42.
9. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // Hepatology. 2001. 33. (6). 1358–1364.
10. Fargion S., Mattioli M., Fracanzani A.L. et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2001. 96. 2448–2455.
11. Северов М.В. Цирроз печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени // Гепатологический форум. 2006. (3). 11–12.
12. Severov M.V. Cirrhosis of the liver in the ending non-alcoholic fatty liver disease // Gepatologicheskii Forum. 2006. (3). 11–12.
13. 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 // Тер. архив. 1988. (10). 106–110.
14. Kalinina A.M., Pavlova L.I., Korolkova A.E. et al. Study habit used alcohol in population males 40–59 years and her prognostics signification in relations of the mortality // Ter. arkhiv. 1988. (10). 106–110.
15. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. Новосибирск, 2005. 248 с.
16. Krivosheev B.N., Kuimov A.D., Krivosheev A.B. Latent and manifest disturbances of porphyrin metabolism. Novosibirsk, 2005. 248 p.
17. Sixel-Dietrich F., Verspohl F., Doss M. Hyperinsulinemia in acute intermittent porphyria // Horm. Metab. Res. 1985. 17. 375–376.
18. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. 1994. 107. 1103–1109.
19. Bonkovsky H.L. Iron and the liver // Am. J. Med. Sci. 1991. 301. 32–43.

## NON-ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND DISTURBANCE OF PORPHYRIN METABOLISM

Aleksander Borisovich KRIVOSHEEV<sup>1</sup>, Oksana Alexandrovna GMYZA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University  
52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091

<sup>2</sup>Municipal Institution of Healthcare Municipal Clinical Hospital N 1  
6, Zaleskogo str., Novosibirsk, 630047

There have been examined 79 patients with the non-alcoholic steatohepatitis. Study of iron, lipid, carbohydrate, porphyries metabolism and their pathogenesis and prognosis significance. Pathological disturbance in a carbohydrate exchange were found out in 72 (91.1%), lipid – in 66 (83.5%) and porphyries – in 46 (58.2%) patients. The syndrome of the chronic iron overload were found in 25 (54.3%) patients and register oneself only patients with disturbances of porphyrin metabolism. The pathgenetic associations of the insulin resistance with disturbances of porphyrin metabolism were found. The histological signs of liver fibrosis are register oneself of the patients with disturbances of porphyrin metabolism.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, metabolism carbohydrate, lipid, porphyries, exchange of iron, liver fibrosis.

Krivosheev A.B. — Professor the chair of faculty therapy; E-mail: krivosheev-ab@narod.ru  
Gmyza O.A. — Department of roentgenology, physician of the ultrasonic diagnosis.