

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ

Кандидат медицинских наук, доцент **Башлакова А.Н.** Старший преподаватель **Мороз Е.А.**

Порфирии – группа редких наследственных метаболических заболеваний, обусловленных генетическим дефектом функциональной активности ферментов, участвующих в биосинтезе гема. Наследование может быть как по доминантному, так и по рецессивному типу.

Гем синтезируется во всех тканях, однако основными органами, где происходит его синтез, являются костный мозг и печень. Гем необходим для связывания кислорода и его транспортировки (в форме гемоглобина и миоглобина), транспорта электронов (в форме цитохромов) и для активности многофункциональных оксидаз, таких как цитохром Р450. Биосинтез гема контролирует восемь ферментов; этот процесс начинается в митохондриях, где происходит образование δ-аминолевулиновой кислоты участии фермента аминолевулинатсинтазы. При порфириях в результате дефектов ферментов нарушаются процессы образования гема, его количество снижается, следовательно повышается активность **аминолевулинатсинтазы**

(δ-АЛК), что приводит к накоплению промежуточных продуктов синтеза гема, таких как порфирины или их предшественники.

В основе развития каждой формы порфирии лежит генетически обусловленное снижение или отсутствие активности определённого фермента в цепи биосинтеза гема, в результате чего происходит избыточное накопление продуктов порфиринового обмена перед ступенью, где находится дефектный фермент. При токсических концентрациях проявляется клиника болезни. Гены ферментов расположены на разных хромосомах и не имеют групповой сцепленности. Снижение активности фермента до 50% от нормы может не иметь клинических проявлений.

При **острой порфирии (ОП)** реализовать генетическое носительство и спровоцировать клиническую манифестацию заболевания могут **индуцирующие порфириногенные факторы**:

- алкоголь,
- лекарственные препараты (НПВС, барбитураты, цефалоспорины сульфаниламиды и др.),
- менструальный цикл,
- беременность,
- инсоляция,
- бактериальные и вирусные инфекции,
- гипогликемия.

Перечисленные факторы приводят к повышенному потреблению конечного продукта цикла биосинтеза – гема (например, активация системы цитохрома Р-450), либо оказывают непосредственное стимулирующее воздействие на активность первого фермента цикла биосинтеза – синтетазы δ-АЛК, что приводит к повышению её активности (например, действие прогестерона), в результате чего ускоряется синтез всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов.



Рисунок 1. Патогенез порфирии

Порфирии подразделяются на **эритропоэтические** и **печеночные** в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов.



Рисунок 2. Классификация порфирий

Острые порфирии – группа порфирий, при которых латентный генетический дефект при воздействии провоцирующих (порфириногенных) факторов проявляется избыточным накоплением в печени предшественников порфиринов, аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфириногена (ПБГ), обладающих выраженными нейротоксическими эффектами и опосредующих развитие остро приступообразного заболевания (атака).

Распространенность острых порфирий в странах Западной Европы составляет 1-10 : 100 000 населения, тогда как носительство мутантного гена может быть существенно выше (1-2 на 10 000 человек), т.к. пенетрантность заболевания варьирует от 1 до 60%. Самая частая из острых порфирий – острая перемежающаяся порфирия (ОПП), составляет более 85% всех случаев острой порфирии.

Для всех форм острых порфирий характерна лишь частичная недостаточность ферментной активности, и в физиологических условиях остаточной активности фермента хватает для поддержания нормального гомеостаза гема. Для развития острого приступа необходимо воздействие провоцирующих факторов, чаще нескольких последовательно.

Группа ОП представлена 5 нозологическими формами:

- острая перемежающаяся порфирия (ОПП);
- наследственная кожная порфирия (НКП);
- вариегатная порфирия (ВП);
- порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК);
- X-сцепленная доминантная протопорфирия.

Для всех форм ОП характерны:

- острое, индуцируемое начало;
- быстрая прогрессия;
- полиморфность клинической картины.

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) – наиболее распространенная и тяжело протекающая форма острых печеночных порфирий. ОПП обусловлена дефицитом третьего фермента системы биосинтеза гема – гидрокси-метилбилиан синтазы (HMBS) и имеет доминантный тип наследования, однако вероятность ее клинического проявления у носителей мутации в гене HMBS составляет лишь 10-20%. ОПП имеет доминантный тип наследования, и почти все больные являются гетерозиготными носителями патогенного варианта в гене HMBS. Этот ген расположен на хромосоме 11 (11q24.1-24.2). Белок HMBS имеет две изоформы, одна экспрессируется только в эритроидных клетках, а другая повсеместно. В настоящее время в разных странах зафиксировано свыше 400 мутаций в гене HMBS.

Наиболее частые симптомы и синдромы, встречаемые у больных ОП:

- тахикардия;
- Артериальная гипертензия;
- Абдоминальный синдром («острый живот»);
- сенсорно-моторная полинейропатия (тетра-парезы и пlegии и гиперестезии);
- запоры, тошнота, рвота;

- Выделение темной или красной мочи (обусловленное избытком порфириногена);
- Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения, энцефалопатия;
- субфебрилитет 37.0-37.5°С.

Для «продвинутых» этапов заболевания характерны:

- нарушение функции тазовых органов;
- эпилептиформные припадки и судороги;
- галлюцинации, бред;
- гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ));
- кома;
- парез VII пары черепно-мозговых нервов;
- бульбарный синдром (парез IX-XI пар черепно-мозговых нервов (ЧМН)) в виде: сочетанных или изолированных дисфагии, дизартрии и дисфонии;
- парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы;
- парез межреберных скелетных мышц с развитием клиники острой дыхательной недостаточности (ОДН);
- эритема, волдыри на открытых участках кожи.

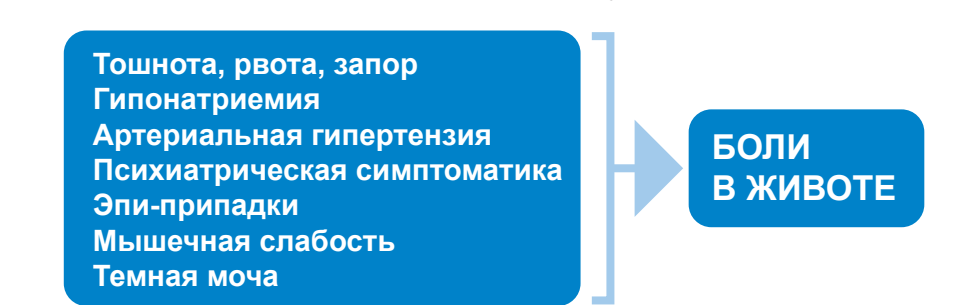


Рисунок 3. Симптомы, позволяющие заподозрить атаку острой порфирии

Условно течение ОП можно подразделить на **3 периода:**

- продромальный;
- начальный;
- развернутого течения.

Для каждого периода болезни характерны свои симптомы. Для **продромального периода** характерны:

- запоры;
- тахикардия;
- эмоциональная лабильность.

К группе симптомов **начального периода** относятся:

- тахикардия;
- эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения;
- запоры, тошнота, рвота;
- абдоминальный синдром;
- артериальная гипертензия;
- сенсорно-моторная полинейропатия;
- изменение окраски мочи;
- субфебрилитет.

Через 20-30 дней, если патогенетическая терапия не проводится, появляется симптоматика, характерная для **периода развернутого течения:**

- нарушение функции тазовых органов;
- эпилептиформные приступы и судороги;
- галлюцинации, бред;
- гипонатриемия;
- кома;
- парез черепно-мозговых нервов, в первую очередь бульбарной группы;
- парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы.



Рисунок 4. Распределение симптомов острой порфирии во временном интервале.

Характерные клинические черты **абдоминального синдрома (АС)** при ОП:

- боли в животе не имеют четкой локализации и нередко носят мигрирующий характер;
- появление болей часто отмечают в эпигастриальной или окопупочной областях;
- интенсивность болей быстро нарастает;
- брюшная стенка выпирает за счет пареза петель кишечника, перистальтика кишечника не определяется;
- боли в животе сопровождаются длительным запором, всегда предшествующим их появлению;
- боли в животе сопровождаются тошнотой и рвотой;
- боли в животе сопровождаются увеличением значительной амлазы крови;
- при АС отсутствуют симптомы раздражения брюшины, живот доступен глубокой пальпации;
- при АС нет лабораторных маркеров воспалительного процесса (лейкоцитоз, ускорение СОЭ);
- абдоминальные боли самостоятельно прекращаются через 3-4 недели.

Боли при АС, обусловленном ОП, возникают вследствие невоспалительных процессов. Среди возможных причин возникновения болей в животе наиболее вероятны:

- ишемия петель кишечника, возникающая вследствие вазоконстрикции мезентериальных сосудов, обусловленной гиперкатехоламинемией;
- демиелинизация ветвей чревного ствола δ-аминолевулиновой кислотой, приводящая к нарушению иннервации висцеральных органов.

Редко встречающимся и специфичным для ОП является **синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (снсАДГ)**. Этот синдром проявляется развитием гипонатриемии. Избыточное, быстрое накопление метаболитов порфиринового обмена в тканях, в том числе гипофиза, во время приступа провоцирует нарушение физиологического, импульсного выделения АДГ в кровотоке, которое корректируется в зависимости от изменения осмолярности сыворотки. При развивающемся синдроме, депонированный в задней доле железы АДГ, выделяется в кровотоке в избыточном количестве, приводя к увеличению обратного всасывания воды, происходящего в дистальных отделах канальцев почек. В зависимости от глубины нарушения секреции АДГ, возникает нормоволемический отек тканей, сопровождаемый гипонатриемией. Как правило, снсАДГ проявляет себя на поздних этапах развития ОП и свидетельствует о тяжелом течении ОП. При снижении натрия до 120 ммоль/л больные отмечают головную боль, сонливость. При дальнейшем снижении значений натрия развивается сполор или даже кома вследствие отека вещества головного мозга. Избыточный объем волемической нагрузки, при развивающемся снсАДГ усугубляет тяжесть патологического процесса.

Острая автономная дисфункция является следствием снижения активности п. vagus, что приводит к усилению влияния симпатической нервной системы и объясняет развитие большинства симптомов «неосложненной атаки острой порфирии»: боли в животе, запора, тахикардии, систолической артериальной гипертензии, пареза мочевого пузыря. Степень тахикардии обычно отражает активность атаки. Изредка на первый план в клинической картине атаки ОП может выходить гипертонический криз.

Неврологические симптомы. Большинство атак ОП, особенно у пациентов с уже установленным диагнозом, проявляются в виде болей в животе в сочетании с легкими аффективными нарушениями и автономной дисфункцией. Симптомы неврологического дефицита (моторная полинейропатия или энцефалопатия) развиваются только в случае прогрессирования атаки, и им всегда предшествует ранняя, «донервологическая» фаза атаки, длющаяся от 3 до 30 дней (в среднем, 10 дней). Ключевым в диагностике неврологических симптомов ОП явля-

ется их острый, пароксизмальный характер и обязательная временная ассоциация с предшествующими болями в животе.

Острая моторная (моторно-сенсорная) полинейропатия проявляется генерализованной мышечной слабостью (обычно периферической тетрапарезом). Возможно вовлечение дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности. Вовлечение диафрагмы приводит к ее парадоксальному движению, истончению, а дополнительное вовлечение межреберных мышц уменьшает дыхательный объем, делает невозможным кашлевой рефлекс, что может привести к обструкции трахеобронхиального дерева, гиперкапнической дыхательной недостаточности. Ситуация усугубляется вовлечением черепных нервов с развитием бульбарного синдрома и нарушения глотания, что может осложниться аспирационной пневмонией.

Острая энцефалопатия при атаке ОП может проявляться аффективными, поведенческими расстройствами, угнетением/помрачением сознания.

Фотодерматоз – кожный невоспалительный процесс, обусловленный повышенной чувствительностью кожи к солнечному свету, вызывается ультрафиолетовым спектром излучения дневного света на кожные покровы (диапазон 400-800 нм). Характерная локализация сыпи – на открытых участках кожи. Высыпания чаще всего появляются в весенне-летнее время, однако в тяжелых случаях могут быть в любое время года в дневные часы. Под действием солнечного света появляется болезненная гиперемия, крупные пузыри с мутным содержимым, в дальнейшем появляются эрозии, участки синошно-багровой рубцовой атрофии.

Редкими симптомами атаки ОП являются острый интерстициальный нефрит и рабдомиолиз.

Рабдомиолиз – клинические проявления варьируют от бессимптомного повышения активности креатинфосфокиназы (КФК), до тяжелой острой почечной недостаточности вследствие миоглобурии (особенно при КФК > 10 000 Ед/л). Типичные проявления рабдомиолиза включают миалгии, мышечную слабость и изменение цвета мочи. Основной причиной рабдомиолиза у пациентов ОП являются нарушения электролитного обмена.

ДИАГНОСТИКА. Всем пациентам с подозрением на атаку острой порфирии необходимо проводить исследование уровня порфиринов и их производных в моче, что позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз острой порфирии. Стандартом биохимической диагностики ОП является количественное измерение **порфириногена (ПБГ) и уровня дельтааминолевулиновой кислоты (АЛК) в моче** методом ионно-обменной хроматографии. Обычно содержание ПБГ в 10-50 раз превышает верхнюю границу референтных значений. При нормальных показателях ПБГ и АЛК мочи диагноз ОП может быть исключен.

При отсутствии возможности количественного измерения ПБГ и АЛК, допустимо проведение **качественного анализа свежей мочи на ПБГ с реактивом Эрлиха**. Данный тест чувствителен при повышении уровня ПБГ в 5 и более раз, что соответствует биохимическим критериям атаки ОП.

Диагноз острой порфирии основывается на совокупности клинических симптомов и биохимических данных, зарегистрированных во время атаки заболевания. В бессимптомной фазе заболевания диагноз может быть установлен на основании результатов исследования ДНК и, в некоторых случаях, биохимического анализа.

Всем пациентам с подозрением на острую порфирию и их близким родственникам рекомендуется проведение **молекулярно-генетического анализа на наличие мутаций генов биосинтеза гема (HMBS, CPO, PPOX)** с целью верификации диагноза ОП.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ПОРФИРИИ

Лечение гемином

Экзогенный гемин снижает активность АЛК синтетазы в печени по механизму отрицательной обратной связи. Внутривенное введение гемина приводит к биохимической ремиссии, т.е. к снижению экскреции АЛК и ПБГ, что достаточно для прекращения атаки ОП, при условии исключения всех провоцирующих факторов. Гемин получают путем выделения и очищения концентрата человеческого эритроцитов. Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом атаки ОП срочное проведение курса терапии геминном в/в 3 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4 дней.

Лечение большими дозами углеводов

Лечение атак ОП с помощью высокоуглеводной диеты или внутривенного введения декстрозы, либо внутривенным введением 10-40% растворов глюкозы. Декстроза снижает активность фактора (PGC-1α), который напрямую индуцирует транскрипцию АЛК-синтетазы. Рекомендуется пациентам с легкими атаками острой порфирии (неинтенсивный болевой синдром, отсутствие неврологических проявлений и электролитных нарушений) или при невозможности проведения терапии геминном – введение 10% раствора декстрозы с целью поступления большого количества углеводов и для снятия атаки острой порфирии (1-2 л в сутки).

Клинический случай острой перемежающейся порфирии.

Диагноз: острая перемежающаяся порфирия, аутосомно-доминантный тип наследования. OMIM 17600

Пациент М., 16 лет. До 14 лет имел минимально выраженные проявления заболевания. В 15 лет впервые появилась онемение левой руки, онемение и боль в левой половине туловища, ногах, боль в животе, головная боль. Мать дала сладкий чай, симптомы разрешились. Был госпитализирован в ЦРБ, проведена инфузионная терапия раствором 10% глюкозы в течение 12 часов, симптомы разрешились. Через 3 дня симптомы повторились, отмечалась гипогликемия. Всего было 4 эпизода в течение 2 месяцев до момента подтверждения диагноза.

Наследственный анамнез: у матери и старшего брата от первого брака матери генетически подтвержденная мутация в гетерозиготном состоянии в гене HMBS, ассоциированная с развитием острой перемежающейся порфирии.

Из перенесенных заболеваний отмечались: отиты гнойные, серозные, тонзиллит, синуситы, ЧМТ дважды, перелом мениска, надколенника, носа, ВПС: бикуспидальный аортальный клапан.

В возрасте 15 лет мальчику было проведено обследование: секвенирование ДНК (Геномед, Москва). **Секвенирование по Сенгеру:** выявлена **гетерозиготная мута-**

ция с.991G>T гена HMBS, ассоциированная с развитием острой перемежающейся порфирии.

В связи с клиническими проявлениями острой порфирии, отягощенным семейным анамнезом (порфирия у матери и брата, с верифицированной патогенной мутацией в гене HMBS) мальчик был консультирован генетиком, выставлен **клинический диагноз: острая перемежающаяся порфирия, аутосомно-доминантный тип наследования. OMIM 17600.** Было рекомендовано избегать повышенной инсоляции, голодания, физических и психоэмоциональных перегрузок, исключить прием лекарственных средств с повышенной порфириногенной активностью, контроль электролитов в связи со склонностью к гипонатриемии за счет аномальной секреции АДГ.

В течение 2024 года мальчик трижды госпитализировался для стационарного лечения с жалобами на головную боль, сонливость, боли в животе, гипогликемию (2, 6 ммоль при домашнем контроле), артериальную гипертензию (повышение САД до 140 мм.рт.ст.). В БАК отмечалась гиперферментемия на фоне ОРВИ: повышение АСТ 265 ЕД/л, АЛТ 103 ЕД/л, креатинина 1562. Гипонатриемия во время этих эпизодов выявлено не было. ЭХО-КГ: ВПС: умеренная недостаточность бикуспидального аортального клапана с регургитацией 1-2 степени. Регургитация трехстворчатого клапана 1-2 степени. Лечение при приступе проводилось 10-40% растворами глюкозы

перорально либо внутривенно. Периодически сохраняются жалобы на боли в ногах, спине, головная боль, боли в животе. Обезболивание не принимает, помогает сладкая и мучная еда. АБ и ЛС провоцируют боли. Моча во время приступа нормального цвета. На солнце кожные высыпания по типу крапивницы по всему телу.

Учитывая рецидивирование приступов, несмотря на проводимую профилактику специалистами РНПЦ ДОГи рекомендовано применение препарата «Гематин»/«Нормосан».

Выводы. Любые необъяснимые боли в животе, психические расстройства, эпилептические припадки, полинейропатия, но, главным образом, их сочетание требуют исключения порфирии. Отсутствие изменения окраски мочи не исключает диагноз порфирии. Лабораторная диагностика включает общий анализ мочи (характерна розовая окраска мочи), качественную реакцию на порфириноген, общий анализ крови (характерен лейкоцитоз), биохимическое исследование крови (гипонатриемия, гипокальциемия, гипохлоремия, увеличение печеночных ферментов). Диагноз острой порфирии основывается на совокупности клинических симптомов и биохимических данных, зарегистрированных во время атаки заболевания. В бессимптомной фазе заболевания диагноз может быть установлен на основании результатов исследования ДНК и, в некоторых случаях, биохимического анализа.