



Т. І. НЕГРИЧ¹, М. І. ЮР², А. І. ХОМА²,
Н. М. КАРДОШ², Я. Є. САНОЦЬКИЙ², Н. Р. ГОТЬ²

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Проблеми діагностики та лікування гострої порфірійної полінейропатії

Описано клінічний випадок гострої порфірійної полінейропатії, труднощі своєчасної діагностики та особливості перебігу цього захворювання. Методів діагностики порфірії та препаратів для патогенетичного лікування немає.

Ключові слова: гем, порфірія, порфірійна полінейропатія.

Порфірії — це група спадкових захворювань, зумовлених порушенням синтезу гему, з підвищенням рівня його попередників у крові та сечі. Синтез гему відбувається переважно (90%) в кістковому мозку, де з гему формується гемоглобін, і в печінці, де з нього утворюються ферменти дихального ланцюга, антиоксидантної системи та ферменти детоксикації (зокрема цитохром P450). Гем — це небілкова частина складних білків гемопroteїнів, які залежно від функції, яку вони виконують, поділяють на неферментні (гемоглобін, міоглобін) та ферментні (каталаза, пероксидаза, цитохром). Біосинтез гему складається з 8 етапів. Вихідними речовинами є гліцин і сукциніл-КоА. Залежно від локалізації метаболічного дефекту виділяють дві основні групи порфірій.

1. Печінкові порфірії:
 - а) гостра переміжна порфірія (ГПП);
 - б) порфірія, зумовлена дефіцитом дегідратази δ-амінолевулінової кислоти;
 - в) спадкова копропорфірія;
 - г) варієгатна порфірія;
 - д) пізня шкірна порфірія.
2. Еритропоетичні порфірії:
 - а) природжена еритропоетична порфірія (хвороба Понтера);
 - б) еритропоетична протопорфірія.

Усі печінкові порфірії, окрім пізньої шкірної, виявляються гострими атаками, тому їх називають гострими порфіріями. Найпоширеніша печінкова форма — гостра переміжна порфірія. До гострих форм належать також спадкова копропорфірія, яка дуже схожа з ГПП, за винятком того, що у пацієнтів розвивається надчутливість до сонячного світла, і варієгатна порфірія. Остання трапляється лише у «білого» населення Південно-Африканської Республіки (вихідців з Голландії). Згідно з даними ретроспективного дослідження клінічної симптоматики на варієгатну порфірію хворів великий художник-імпресіоніст Вінсент Ван Гог. Еритропоетична порфірія трапляється вкрай рідко і виявляється одразу після народження дитини, супроводжується вираженим гемолізом та фотосенсибілізацією і зазвичай швидко призводить до смерті. Існують також негострі форми захворювання, такі як пізня шкірна і протопорфірія. Проте їх симптоматика не настільки виражена, як при гострих формах і не становить загрози для життя пацієнта. У цій публікації ми розглянемо гостру переміжну порфірію, оскільки вона виявляється вираженою неврологічною симптоматикою, зокрема тяжкою полінейропатією, судомою і вегетативними розладами.

Гостра переміжна порфірія — найчастіша і найтяжча форма порфірій. Лише у 20% носіїв патологічного гена спостерігаються гострі атаки, у решти ніколи не виникають клінічні вияви (латентна субклінічна порфірія). Для того щоб латентне носій-

© Т. І. Негрич, М. І. Юр, А. І. Хома, Н. М. Кардош, Я. Є. Саноцький, Н. Р. Готь, 2014

ство реалізувалося в клінічну стадію захворювання, необхідна не лише мутація гена, а й вплив екзогенних чи ендогенних провокаційних чинників (порфіриногенів): прийом лікарських засобів, алкоголю, тривала гіпоглікемія, вагітність, коливання рівня гормонів у жінок на тлі менструального циклу, перевтома, стрес, операції, травми. Перший напад зазвичай розвивається у віці від 15 до 35 років. У жінок захворювання виникає в 1,5—2,0 рази частіше, ніж у чоловіків.

Зазвичай напад ГПП починається з вегетативних симптомів, до яких приєднуються психічні розлади і моторна полінейропатія. Першим симптомом у більшості випадків є біль різного характеру в животі, іноді — в попереку чи кінцівках. Іноді біль настільки сильний, що є підставою для встановлення діагнозу гострого живота та госпіталізації в хірургічний стаціонар. Нерідко у таких хворих настає тахікардія (до 120—160/хв), підвищення артеріального тиску, аритмія, субфебрилітет. Під час нападу в більшості пацієнтів розвиваються ті чи ті психічні розлади (тривога, депресія, розлади сну тощо), у тяжких випадках — делірій, пригнічення свідомості. Іноді психічні розлади можуть бути єдиним симптомом нападу. У деяких хворих виникають генералізовані судомні напади, мігреноподібні головні болі та мінущі порушення зору за типом геміанопсії або кіркової сліпоті. Найнебезпечніші ускладнення порфірії пов'язані з розвитком полінейропатії, яка дуже часто виникає через 2—3 дні після появи гострого болю в животі або психічних розладів. Її основними симптомами є наростання млявого тетрапарезу (першими часто уражаються руки; проксимальні відділи страждають більше, ніж дистальні), що може супроводжуватися ураженням черепно-мозкових нервів з розвитком бульбарного синдрому (в тяжких випадках). Усі клінічні вияви порфірії пов'язані з ураженням вегетативної та соматичної нервової системи. Проте механізм ураження остаточно не з'ясовано. Імовірно, порфірини та їх попередники чинять цитотоксичну дію на нейрони. Під час загострення в крові підвищується рівень катехоламінів та адренкортикотропного гормону, що пов'язано з ураженням гіпоталамуса і призводить до гіпонатріємії та зниження осмолярності плазми крові. Чітким маркером гострих порфірій є виділення сечі різних відтінків червоного кольору (порфірини — це органічні пігменти, які в кислих розчинах мають яскраво-рожеве забарвлення, а в лужних — червоно-коричневе). Тривалість атаки варіабельна: від кількох днів до кількох місяців. У більшості випадків пік нападу припадає на 4—5-й тиждень захворювання. Іноді на його висоті хворі помирають (переважно у разі тяжкої полінейропатії та бульбарних розладів).

Клінічний випадок

Хвора В., 20 років, госпіталізована у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) 29.01.2013 р. по

лінії санаціяції в середньотяжкому стані з діагнозом «Гострі генералізовані тоніко-клонічні судомні напади». З анамнезу відомо, що 21.01.2013 р. з'явилися скарги на біль у грудній клітці та лівій половині живота, підвищення температури тіла до 38,2 °С. 23.01.2013 р. хвору було госпіталізовано до хірургічного відділення Радехівської ЦРЛ з діагнозом «Лівобічна ниркова колька. Гострий пієліт». На тлі проведеної антибактеріальної терапії 25.01.2013 р. у пацієнтки виникло багаторазове блювання, психічні розлади, істеричний синдром, а 27.10.2013 р. розвинувся напад серійних, з інтервалом в одну годину, генералізованих тоніко-клонічних судом з мимовільним сечовипусканням та прикусом язика, які повторювалися до семи разів на добу. У зв'язку з погіршенням стану з ознаками набряку мозку та розладами свідомості її було переведено в обласну клінічну лікарню, де вона перебувала у відділенні інтенсивної терапії з 29.01.2013 до 30.01.2013 р. За цей період її консультовано неврологом, офтальмологом, нефрологом, гінекологом, хірургом, гастроентерологом, інфекціоністом, ендокринологом, кардіологом, терапевтом, психіатром. Жодних змін з боку органів і систем не виявлено. На комп'ютерній томограмі головного мозку (29.01.2013 р.) — ознаки набряку мозку.

30.01.2013 р. у зв'язку зі стабілізацією стану хвору переведено у неврологічне відділення ЛОКЛ. На момент переводу: загальний стан хворої середньої тяжкості, стабільний, свідомість ясна, контакту доступна, в часі та просторі орієнтована, висловлює скарги на незначний дискомфортний біль у епігастрії, загальну слабкість. АТ — 140/80 мм рт. ст., пульс — 90/хв, частота дихання — 19/хв, температура тіла — 36,9 °С. Черепно-мозкові нерви (ЧМН): зіниці D=S, фотореакція і конвергенція збережені з обох боків; рухи в очних яблуках в повному обсязі; ністагму не виявлено; обличчя симетричне, міміка не порушена; ковтання вільне; язик на середній лінії. Мовлення не порушено. Сухожилкові та періостальні рефлекси на руках та ногах ослаблені D=S, патологічних рефлексів не виявлено. Координаційні проби виконує тяжко, але правильно. Чутливість не порушена. Функція тазових органів збережена. Хвора емоційно-лабільна. В неврологічному відділенні стан пацієнтки дещо поліпшився, проте зберігалися виражена загальна слабкість, та постійний тупий біль у животі, у зв'язку з чим хвора неодноразово була проконсультована хірургом для виключення симптомів гострого живота.

03.02.2013 р. загальний стан різко погіршився, хвора в свідомості, збуджена, кричить, спостерігаються тонічні судоми. Артеріальний тиск — 150/95 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 92 за 1 хв. Проведено седативну терапію розчином Сибазону в дозі 2,0 внутрішньом'язово. Пацієнтку переведено до ВРІТ. Надалі стан хворої прогресивно погіршувався, протягом трьох діб — у висхідному напрямі, почали наростати явища глибокого мляво-

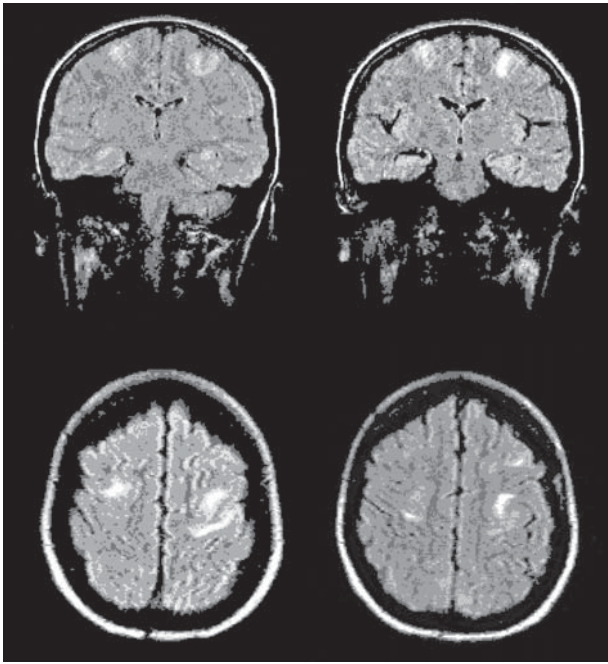


Рисунок. МРТ головного мозку пацієнтки В.

го тетрапарезу з бульбарним синдромом та ураженням VII пари ЧМН з обох боків. У відділенні протягом доби проведено загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня гормонів щитоподібної залози, кортизолу, альдостерону, антитіл IgM до CMV. Виявлено лише незначне підвищення рівня альдостерону: 285,7 пг/мл (норма — 10—160 пг/мл), зниження рівня Na^+ — 60,0 ммоль/л (норма — 130—156 ммоль/л). МРТ головного мозку (05.02.2013 р.): вогнищеві зміни в лобно-тім'яних відділах, які можуть спостерігатися при енцефалітах (рисунок).

05.02.2013 р. зібрано консиліум та встановлено діагноз: «Демієлінізуювальна енцефаломієлополінейропатія з ознаками млявого тетрапарезу. Дисциркуляторна енцефалопатія із судомним син-

дромом та когнітивними розладами». 06.02.2013 р. у зв'язку з наростанням явищ дихальної недостатності хвору переведено на апарат штучної вентиляції легень. 07.02.2013 р. виконано люмбальну пункцію, забрано ліквор для виявлення вірусів Епштейна—Барр, герпесу 1—2 типу, CMV: результат негативний. На тлі наведеного нижче лікування у відділенні інтенсивної терапії виявлено зміну рівня трансаміназ та показників загального аналізу крові (табл. 1, 2).

11.02.2013 р. з огляду на відсутність позитивної динаміки від лікування та наявність протягом усього періоду перебування в стаціонарі почерво-ріння сечі (за відсутності в ній еритроцитів), судомного синдрому, гіпонатріємії, психічних розладів і дисфункції вегетативної нервової системи у вигляді артеріальної гіпертензії й тахікардії, лікар пацієнтки прийняв рішення про визначення наявності в сечі порфіринів для проведення диференційної діагностики з гострим нападом порфірії. 12.02.2013 р. у профпатологічній лабораторії ЛОКЛ виявлено копропорфирин у сечі: 172 нмоль/г креатиніну (норма — 30—120 нмоль/г креатиніну), 13.02.2013 р. — 154 нмоль/г креатиніну, 15.02.2013 р. — 132 нмоль/г креатиніну, 20.02.2013 р. — 128 нмоль/г креатиніну.

20.02.2013 р. скликано консиліум і встановлено діагноз: «Гостра вторинна енцефаломієлополінейропатія (не виключено порфірійного генезу) з вираженим млявим тетрапарезом та бульбарним синдромом». Для достовірного підтвердження діагнозу 12.02.2013 р. кров та сечу хворої відправлено в приватну лабораторію Києва для визначення рівня δ -амінолевулінової кислоти. 22.02.2013 р. отримано результат: порфірини в крові — 248,5 мкг/дл (норма — до 60,0 мкг/дл), порфірини у сечі загальні (добова сеча) — 717 мкг/дл (норма — до 150 мкг/дл). Таким чином, з огляду на значне підвищення рівня δ -амінолевулінової кислоти в крові

Таблиця 1

Показники активності трансаміназ у пацієнтки В. протягом періоду лікування у ВРІТ

Показник	04.02.2013	22.02.2013	06.03.2013
АСТ, од./л	53,1	180,0	45,5
АЛТ, од./л	104,5	233,0	62,8

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові хворої В. протягом періоду лікування у ВРІТ

Показник	29.01.2013	31.01.2013	11.02.2013	20.02.2013	05.03.2013
Гемоглобін, 10^9 кл./л	153,0	114,0	86,0	107,0	80,0
Лейкоцити, 10^9 кл./л	14,3	8,4	5,3	7,4	10,4
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9	4	11	24	11
ШОЕ, мм/год	11	8	36	22	11

та сечі 03.03.2013 р. хворій було встановлено діагноз «Гостра переміжна порфірія з глибоким млявим тетрапарезом, когнітивними розладами, судомним та бульбарним синдромом».

Протягом усього періоду перебування в стаціонарі хворій проведено лікування: глюкоза, Мільгама, Контролок, Муколван, Мезим, Ентерол, амоксицилін, Клексан, флуконазол, Ципринол, Метрогіл. Хвора перебувала на парентеральному харчуванні. Застосовано плазмаферез. За час перебування в стаціонарі стан пацієнтки дещо поліпшився: хвора в свідомості, контакту доступна, активізувалися повороти голови в усі боки, висовує язик та закриває рот, дещо піднімає плечі, з'явилися незначні рухи в пальцях кистей та стоп. З огляду на незначний ефект та відсутність препаратів для патогенетичного лікування порфірії хвору скерували на лікування в клініку гематології (Варшава, Польща). Термін перебування в клініці становив 4 міс. Лікування передбачало специфічні препарати гему та глюкозу, основний акцент

зроблено на фізичну реабілітацію. Після проведеного лікування та реабілітації стан хворої поліпшився: відновилися активні рухи у кінцівках, мова, ковтання, проте на цей час вона ще не може самостійно пересуватися. Після повернення додому з хворою продовжують активно працювати реабілітологи.

Труднощі діагностики порфірії полягають у тому, що хворі з гострими атаками захворювання потрапляють у непрофільні відділення залежно від переважання тих чи тих симптомів у клініці хвороби. Спеціалісти таких відділень здебільшого не знайомі з виявами цього досить рідкісного захворювання, тому не вдається забезпечити належне лікування на ранніх стадіях захворювання. Дуже часто такі хворі до моменту діагнозу отримують лікування порфіриногенними препаратами (наркоз з барбітуратами, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, антибіотики тощо), що може погіршити стан пацієнта, призвести до розвитку тяжкої полінейропатії з бульбарними розладами та смерті.

Література

1. Григорян А. К. Сложности диагностики и лечения порфириной полинейропатии // Трудный пациент. — 2012. — № 7.
2. Левин О. С. Полинейропатии. — М.: МИА, 2005. — 496 с.
3. Пустовойт Я. С., Пивник А. В., Карлова И. В. Клинические проявления и диагностика острых порфирий // Тер. архив. — 1999. — № 7. — С. 76—80.
4. Anderson K. The porphyrias // Cecil Medicine / Ed. by L. Goldman, D. Ausiello. — 23rd ed. — Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007. — Chap. 229.
5. Wiley J. S., Moore M. R. Heme biosynthesis and its disorders: porphyrias and sideroblastic anemias // Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice/ Ed. by R. Hoffman, E. J. Benz Jr., S. J. Shattil et al. — 5th ed. — Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. — Chap. 38.

Т. И. НЕГРИЧ¹, М. И. ЮР², А. И. ХОМА², Н. Н. КАРДОШ², Я. Е. САНОЦКИЙ², Н. Р. ГОТЬ²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Львовская областная клиническая больница

Проблемы диагностики и лечения острой порфириной полинейропатии

Описан клинический случай острой порфириной полинейропатии, трудности своевременной диагностики и особенности течения данного заболевания. Методы диагностики порфирии и препараты для патогенетического лечения болезни отсутствуют.

Ключевые слова: гем, порфирия, порфириная полинейропатия.

T. I. NEGRYCH¹, M. I. YUR², A. I. KHOMA², N. M. KARDOSH², J. Y. SANOTSKYY², N. R. GOT²

¹ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

² Lviv Regional Clinical Hospital

Problems of diagnosis and treatment of acute porphyric polyneuropathy

The article presents a clinical case of acute porphyric polyneuropathy, the difficulty of timely diagnosis and peculiarities of this disease. Methods for diagnosis of porphyria and drugs for the pathogenetic treatment of disease are absent.

Key words: heme, porphyria, porphyric polyneuropathy.