

III. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.71-018.46:616.151.295

Л.В. Михальська, О.В. Килівник, В.І. Юнгер

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

ПОРФІРІЯ У ПРАКТИЦІ ГЕМАТОЛОГА

Резюме. Встановлено, що кожна нозологічна форма порфірії пов'язана з дефектом активності одного з ферментів (крім синтетази дельта-амінолевулінової кислоти), закодованого в одному гені.

Ключові слова: захворювання, клінічні ознаки, діагноз, клінічні дослідження, рекомендації.

Актуальність. Порфірії представляють собою групу захворювань, що складаються з семи нозологічних форм. Причинами їх виникнення є генетично зумовлені порушення активності різних ферментів у ланцюзі біосинтезу гема. Це призводить до порушення обміну порфіринів, має свої особливості при кожній формі порфірії і визначає їх клінічні прояви.

Встановлено, що кожна нозологічна форма порфірії пов'язана з дефектом активності одного з ферментів (крім синтетази дельта-амінолевулінової кислоти (АЛК)), закодованого в одному гені.

Епідеміологія. Порфірія не є ендемічним захворюванням і з однаковою частотою зустрічається серед населення всіх континентів. Частота виявлення гострих форм порфірій (ГП) за різними оцінками становить 7–12 випадків на 100 тисяч здорових людей. У той же час частота безсимптомного носійства генетичних дефектів, що призводять до ГП, становить ~50–100 випадків на 100 000 чоловік.

Класифікація. Виділяють два види порфірій: еритропоетичну і печінкову залежно від тканини, де відбувається переважне порушення метаболізму порфіринів.

Класифікація I

Печінкові порфірії:

- порфірія, обумовлена дефіцитом дегідратази – АЛК;
- гостра переміжна порфірія;
- спадкова копропорфірія;
- варієгатна порфірія;
- пізня шкірна порфірія.

Еритропоетичні порфірії:

- вроджена еритропоетична порфірія (хвороба Гюнтера);
- еритропоетична протопорфірія.

Класифікація II

Гострі форми порфірій:

- порфірія, обумовлена дефіцитом дегідратази – АЛК;
- гостра переміжна порфірія;
- спадкова копропорфірія;
- варієгатна порфірія.

Форми порфірій, що протікають з ураженням шкірних покривів:

- пізня шкірна порфірія;
- спадкова копропорфірія;
- варієгатна порфірія;
- вроджена еритропоетична порфірія;
- еритропоетична протопорфірія.

Етіологія і патогенез. Розвиток різних форм порфірій пов'язаний із порушеннями циклу біосинтезу гема і має спільні риси. В основі розвитку кожної форми порфірії лежить генетично обумовлене зниження або відсутність активності певного ферменту в ланцюгу біосинтезу гема. Зниження активності ферменту до 50% від норми може не мати клінічних проявів.

При ГП реалізувати генетичне носійство і спровокувати клінічну маніфестацію захворювання можуть:

- алкоголь;
- лікарські препарати (НПЗП, барбітурати, цефалоспорини, сульфаніламідати та ін., список яких представлено в додатку);

- менструальний цикл, вагітність (у жінок);
- інсоляція;
- бактеріальні і вірусні інфекції (особливо HCV, HBV, CMV);
- голод.

Перераховані фактори призводять до підвищеного споживання кінцевого продукту циклу біосинтезу – гема (наприклад, активація системи цитохрому P-450) або безпосередньо стимулюючої дії на активність першого ферменту циклу біосинтезу – синтетази – АЛК, що призводить до підвищення її активності (наприклад, дії прогестерону), в результаті чого прискорюється синтез усіх проміжних продуктів метаболізму порфіринів. На етапі участі дефектного ферменту починається надмірне накопичення метаболітів у токсичних концентраціях, що призводить до загострення захворювання. При ГП надмірне накопичення АЛК і порфобіліногену (ПБГ) у тканинах призводить до сегментарної демієлінізації нервових волокон із порушенням нервової провідності. Токсичному впливу піддаються усі відділи нервової системи людини. Периферична сенсорно-моторна полінейропатія є наслідком вторинної демієлінізації нервових волокон. Залучення вегетативної нервової системи має такий патогенез:

ураження абдомінальних вегетативних сплетень супроводжується спазмом судин брижі і порушенням моторики кишечника;

ослаблення активності *n. vagus* призводить до переважного впливу на серцево-судинну систему симпатичного відділу; цьому також сприяє 10-кратне збільшення екскреції катехоламінів і порушення функції барорецепторів артеріальних судин.

Порушення функції центральної нервової системи є наслідком токсичного впливу попередників порфіринів на нейрони головного мозку і розвитку тривалого спазму артеріол, гіпонатріємії і гіпергідратації, що призводить до тяжких енцефалопатій.

Клінічні ознаки і симптоми ГП:

- тахікардія;
- біль у животі;
- закрепи;
- нудота, блювота;
- артеріальна гіпертензія;

• болі в ногах, руках, попереку, грудній клітці;

- зниження чутливості шкіри;
- червоний або бурий колір сечі;
- тетрапарез/тетраплегія;
- гіпонатріємія;
- поведінкові розлади;
- галюцинації;
- парез VII пари черепно-мозкових нервів;
- дисфонія, дисфагія, дизартрія (бульбарні порушення);
- парадоксальне дихання (при вдиху живіт впадає через параліч діафрагми);
- зупинка дихання;
- еритема, пухирі на відкритих ділянках шкіри.

Перший напад ГП може розвинути у віці старше 14–16 років, значно частіше у жінок. Початок захворювання гострий, рідше підгострий, після впливу порфіриногенних факторів з'являються болі в животі, кінцівках, попереку, нудота, блювота. До кінця другого тижня захворювання з'являється м'язова слабкість, яка переходить у парези і паралічі. Характерні тахікардія (до 110–130), артеріальна гіпертензія (до 180/100), виділення сечі з червонуватим відтінком, неадекватна поведінка і галюцинації. За відсутності лікування протягом 20–40 днів у хворих можуть розвинути бульбарні порушення і параліч дихальної мускулатури. В аналізах крові нерідко виявляється гіпонатріємія.

Діагноз і рекомендовані клінічні дослідження. Лабораторна діагностика ГП, крім порфірії, обумовленої дефіцитом дегідратази – АЛК, ґрунтується на визначенні в сечі надлишку порфобіліногену за допомогою:

– якісного скринінг-тесту свіжого зразка сечі хворого з використанням реактиву Ерліха за методом Watson-Schwartz. За наявності в сечі надлишку ПБГ утворюється забарвлений продукт рожево-червоного кольору;

– кількісного визначення вмісту ПБГ у сечі (норма не перевищує 2 мг/л).

При порфірії, зумовленій дефіцитом дегідратази – АЛК в сечі, визначається висока концентрація дельта-АЛК при нормальному вмісті ПБГ. Діагноз ГП встановлюється на підставі характерної клінічної картини і високого вмісту ПБГ або АЛК у сечі. Заключним етапом діа-

гностики порфірії у хворих і, особливо, у безсимптомних носіїв є проведення ДНК-аналізу.

Диференціальний діагноз. ГП слід диференціювати з усіма захворюваннями, які супроводжуються:

- абдомінальними болями;
- розвитком симетричних поліневритів кінцівок;
- бульбарними порушеннями;
- виділенням пофарбованої сечі;
- енцефалопатіями;
- психічними порушеннями: психоз, стійкий до терапії; шизоафективні порушення; циклоїдний психоз; онверсійні розлади; соматизація і синдром хронічної втоми.

Клінічні рекомендації. Профілактика розвитку нападів ГП передбачає обмеження впливу на організм провокуючих чинників, а саме:

- вживання алкоголю;
- вживання лікарських препаратів із підвищеною порфіриногенною активністю, інсоляції, розвиток бактеріальних і вірусних інфекцій, стану гіпоглікемії;
- у жінок із доведеним зв'язком між настанням *menses* і частими нападами – попередження менструацій.

Лікування починають за наявності декількох симптомів ГП і при підвищенні показників порфіринового обміну (в порівнянні з попередніми даними в динаміці). При розвитку гострого нападу необхідно негайно почати патогенетичну терапію для зменшення надлишкового біосинтезу порфіринів:

1. Призначення аргінат гема (Нормосанг) 3 мг/кг в/в крапельно 1 раз на день, 4–7 днів поспіль.
2. Забезпечення надлишкового надходження в організм вуглеводів (200–600 г сухої глюкози): 40% – 1000 мл в/в крапельно на добу, щодня, 2–4 тижні.
3. Сандостатин у дозі 100–500 мкг/добу, підшкірно, щодня впродовж від 4-х тижнів до 6-ти місяців у поєднанні з плазмаферезом; 6–10 сеансів.
4. Рибоксин 2% – 10 мл у розведенні на 100–200 мл 0,9% розчину NaCl, в/в крапельно 1–2 рази на добу, щодня 2–4 тижні.

Клінічний випадок. До нашого центру звернулася пацієнтка Л., 1961 р.н., зі скаргами на загальну слабкість, виражений свербіж шкіри, виражені болі в епігастрії, головні болі, сонливість, зміну поведінки у вигляді невротичного стану. Погіршення стану протягом останніх 2-х тижнів після менструального циклу та вживання зі знеболюючою метою НПЗЗ.

З анамнезу відомо, що протягом 1,5 року пацієнтку турбують болі в епігастрії та свербіж шкіри. Комплексно обстежена за місцем проживання, виключена хірургічна та гастроентерологічна патологія.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного забарвлення, склери істеричні. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Серцеві тони звучні, ритмічні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 70 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) 110/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Хрипи відсутні. Частота дихання (ЧД) 19/хв, SpO₂ 99%. Язик вологий, чистий. Живіт звичайної конфігурації, м'який, незначно чутливий в епігастрії. Перитонеальних явищ немає. Перистальтика вислуховується. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

За даними лабораторних обстежень:

Загальний аналіз крові при поступанні: гемоглобін – 98 г/л, еритроцити – 3,7, лейкоцити – 4,3, тромбоцити – 252, гематокрит – 29,5, середній об'єм еритроцита – 79,5, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 24, палочки – 2, сигментноядерні – 70, е.1, б.1, лімфоцити – 50, моноцити – 6.

Біохімічний аналіз крові при поступанні: загальний білок – 62,7 г/л, сечовина – 5,85 мкмоль/л, креатинін – 81,2 мкмоль/л, сечова кислота – 264,2 мкмоль/л, загальний холестерин – 7,66 ммоль/л, тригліцериди – 1,24 ммоль/л, альфа-амілаза – 57 о/л, лужна фосфатаза – 465,4 о/л, АЛАТ – 484 о/л, АсАТ – 366 о/л, ГГТП – 22,1 о/л, ЛДГ – 290,4 о/л, білірубін загальний – 57,4 ммоль/л, білірубін прямий – 19,2 ммоль/л, альбумін – 39,6 г/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, К – 41 ммоль/л, Na – 2 ммоль/л, Ca⁺⁺ – 1,19 ммоль/л.

Кислотнo-лужний стан венозної крові при поступанні: pH – 7,38, pCO₂ – 40, pO₂ – 25, HCO₃ – 23,7, Lac – 1,2.

Коагулограма при поступанні: ПТТ – 91%, тромбіновий час – 22 сек., фібриноген – 3,55 г/л, етаноловий тест негативний, INR – 1,1.

Загальний аналіз сечі при поступанні: 50 мл, жовта, прозора, питома вага – 1018, білка не виявлено, глюкози не виявлено, лейкоцити – 0–2 в п/з, епіт. флок. невел. к-сть.

У зв'язку зі змінами печінкових проб пацієнтка обстежувалася на предмет виключення гострих вірусних гепатитів, а саме виконано ПЛР А, В, С – негативна.

Для виключення гемолітичної анемії проведено пряму і непряму пробу Кумбса, результат негативний.

Виключено В12 + фолієво- та залізодефіцитну анемію. Показники В12, фолієвої кислоти, феритину та еритропоетину в межах норми.

У зв'язку з гіпонаріємією для виключення наднирничкової недостатності проведено такі дослідження:

кортизол у добовій сечі 4,0 (референтні значення 4,3–176,0);

АКТГ 14,0 (референтні значення 0,0–46,0);

калій у добовій сечі 57,19 ммоль/добу (норма 25,0–125,0);

натрій у добовій сечі 350,0 ммоль/добу (норма 27,0–287,0);

хлориди в добовій сечі 333,5 ммоль/добу (норма 110,0–195,0).

Для диференціальної діагностики порфірії виконано такі аналізи:

профірини вільні в еритроцитах 158,7 (норма до 60,0);

порфірини загальні в сечі 1230,5;

профірини загальні в добовій сечі 2709,3 (норма до 150,0);

дель-амінолевулінова кислота 10,1 мг/л (норма до 4,5);

дель-амінолевулінова кислота в добовій сечі 22,2 мг/л (норма до 5,0);

уропорфірини в сечі 1120,9;

копропорфірини в сечі 156,5.

ДНК-аналіз на гостру переміжну порфірію: виявлена мутація с.445С>Т (Arg149Term; HGMD: CM950640) у гетерозиготному стані. Діагноз гострої переміжної порфірії підтверджено.

За даними УЗД органів черевної порожнини:

Печінка: передньо-задній розмір правої частки 105 мм, максимально косий вертикальний розмір правої частки 130 мм, паренхіма середньої ехогенності, вогнищевих змін не виявлено, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, судини без видимих змін.

Жовчний міхур розмірами 56×24 мм, звичайної форми, стінки не потовщені, нормальної ехогенності, конкрементів не виявлено.

Селезінка не збільшена, розміри 110×49 мм, структура однорідна, селезінкова вена не розширена. Магістральні судини, лімфатичні вузли черевної порожнини ехоскопічно не змінені.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози без особливостей.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку без особливостей.

Враховуючи дані скарг, анамнезу захворювання, лабораторних та інструментальних методів дослідження, пацієнтці встановлено діагноз: гостра переміжна порфірія, печінкова форма, ускладнена вторинною наднирничковою недостатністю.

Призначено лікування:

сорбекс – 2 капсули 2 рази на день; вітаксон 2,0 в/м; реосорбілакт 200,0; ларнамін 5,0; лесфаль 5,0; рибоксим 10,0; глюкоза 10% 2000,0; глюкоза 10% 200,0 + NaCl 10% 30,0 в/в крапельно 3 рази на добу; альбумін 20% 100,0; солукортеф 100 мг в/в крапельно № 2, з наступним переходом на кортінеф 0,1 мг за схемою;

аргінат гема (нормосанг) 3 мг/кг – 7,5 мг + NaCl 0,9% 100,0 в/в крапельно 30 хв № 4.

На фоні проведеної терапії стан пацієнтки покращився і відзначено позитивну динаміку лабораторних показників, а саме:

загальний аналіз крові на 5-й день терапії: гемоглобін 91 г/л, еритроцити $3,31 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $11,7 \times 10^9$ /л, тромбоцити 464×10^9 /л, гематокрит 27,8, середній об'єм еритроцита 84,1, ШОЕ 15, п. 2, с. 58, е. 2, б. 0, лімф. 35, мон. 3;

біохімічний аналіз крові на 5-й день терапії: загальний білок 56,4 г/л, сечовина 3,57 мкмоль/л, креатинін 67,3 мкмоль/л, сечова кислота 117 мкмоль/л, лужна фосфатаза 395,5 о/л, АлАТ 103 о/л, АсАТ 63 о/л, ГГТП 40,5 о/л, ЛДГ 184 о/л, білірубін загальний

36,9 ммоль/л, білірубін прямий 10,5 ммоль/л, альбумін 36,3 г/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, калій 3,5 ммоль/л, натрій 132 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,18 ммоль/л.

Динаміка лабораторних показників через 14 днів після закінчення терапії:

загальний аналіз крові: гемоглобін 105 г/л, еритроцити $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $7,7 \times 10^9$ /л, тромбоцити 260×10^9 /л, гематокрит 34, середній об'єм еритроцита 82, ШОЕ 10, п. 1, с. 60, е. 1, б. 0, лімф. 37, мон. 1;

біохімічний аналіз крові: загальний білок 62 г/л, сечовина 3,3 мкмоль/л, креатинін 70 мкмоль/л, сечова кислота 100 мкмоль/л, лужна фосфатаза 90 о/л, АЛАТ 35 о/л, АсАТ 20 о/л, ГГТП 2,5 о/л, ЛДГ 150 о/л, білірубін загальний 8,8 ммоль/л, білірубін прямий 0 ммоль/л, альбумін 38 г/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, калій 3,7 ммоль/л, натрій 137 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,08 ммоль/л.

На сьогодні пацієнтка почуває себе задовільно, скарг немає, лабораторні показники в межах норми. Дотримується рекомендацій щодо обмеження факторів, які провокують гострий приступ порфірії.

Висновки. Первинний етап діагностики на практиці є найскладнішим і відповідальним для лікаря. Варіантність протікання і симптоматики ГП (особливо при атипічному і моносимптомному перебігу захворювання) створюють значні труднощі у своєчасному встановленні цього діагнозу, нерідко призводячи до помилкових припущень.

Правильно зібрані скарги, анамнез захворювання, інтерпретація даних лабораторних та інструментальних досліджень дають змогу запідозрити порфірію і надати кваліфіковану допомогу.

Список використаних джерел

1. Anderson K.E. LHRH analogues for hormonal manipulation in acute intermittent porphyria // *Semin Hematol.* – 1989. – 26. – P. 10–15.
2. Doss M., Verspohl F. The “glucose effect” in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria // *Klin Wochenschr.* – 1981. – 59. – P. 727–735.
3. Elder G.H. Enzymatic defects in porphyria: an overview // *Semin. Liv. Dis.* – 1982. – 2. – P. 87–99.
4. Fischer H., Orth H. Die Chemie des Pyrrols // New York, Johnson Reprint Leipzig. Akademische Verlag Gueleschaft m.b.h. 1934; vv 1–3.
5. Granick S. The induction in vitro of δ -aminolvalulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones and orein chemicals // *J Biol Chem.* – 1966. – 241. – P. 1359–1375.
6. Gross U., Jacob K., Frank M., Doss M.O. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria // *Cell Mol. Biol.* – 1997. – 43. – P. 29–35.
7. Henry W. Lim., Gillian M. Murphy. The Porphyrias // *Clinics in Dermatology.* – 1996. – 14. – P. 375–387.
8. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y. The porphyrias // In: Scriverer C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *Metabolic basis of inherited disease.* 7th ed. New York: McGraw-Hill. – 1995. – P. 2103–2159.
9. Laiwah A.C., McColl K.E. Management of attacks of acute porphyria // *Drugs.* – 1987. – 34. – P. 604–616.
10. Lecha M., Herrero C., Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias // *Dermatologic Therapy.* – 2003. – 16. – P. 65–72.
11. Medenica R., Lazovic G., Huschart T. et al. Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyria // *Cel and Mol Biol.* – 1996. – 43 (1). – P. 9–27.

ПОРФИРИЯ В ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГА

Л.В. Михальская, А.В. Киливник, В.И. Юнгер

Резюме. Установлено, что каждая нозологическая форма порфирии связана с дефектом активности одного из ферментов (кроме синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты), закодированного в одном гене.

Ключевые слова: заболевание, клинические признаки, диагноз, клинические исследования, рекомендации.

PORPHYRY IN THE PRACTICE OF A HEMATOLOGIST

L. Mykhalska, O. Kylivnyk, V. Junger

Summary. *It has been established that each nosological form of porphyry is associated with a defect in the activity of one of the enzymes (except for the synthetase of delta-aminolevulinic acid) encoded in one gene.*

Keywords: *disease, clinical signs, diagnosis, clinical researches, recommendations.*

Рекомендовано до публікації:
доктор мед. наук **В.М. Гончаренко**

Дата надходження рукопису: 13.12.2018

Михальська Лариса Василівна – лікар-гематолог вищої категорії,
керівник центру гематології та хіміотерапії гемобластозів
КЛ «Феофанія» ДУС

Адреса: 03143, м. Київ, вул. акад. Заболотного, 21

E-mail: hema@feofaniya.org

Контактні телефони: (067) 769-96-60; (044) 259-60-02 (для кореспонденції)