



А. Б. Кривошеев



М. А. Кондратова



Л. Я. Куприянова



Т. А. Тугулева

Семейный случай острой перемежающейся порфирии

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф.¹

М. А. Кондратова, ассистент¹

Л. Я. Куприянова, врач высшей категории, врач — лаборант-генетик медико-генетического отдела²

К. Ю. Бойко, ординатор отделения эндокринологии²

Т. А. Тугулева, врач-кардиолог научно-консультативного центра³

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

³Научно-консультативный центр «Реафан», г. Новосибирск

Family case of acute intermittent porphyria

A. B. Krivosheev, M. A. Kondratova, L. Ya. Kupriyanova, K. Yu. Boyko, T. A. Tuguleva

Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No. 1, Scientific and Consulting Centre 'Reafan'; Novosibirsk, Russia

Резюме

Представлено описание двух случаев с впервые выявленной острой перемежающейся порфирией у пациентов, являющихся прямыми родственниками I и II поколений (сын и мать). Анализируется клиническая симптоматика манифестации острой перемежающейся порфирии. Верификация заболевания осуществляется количественным определением экскреторного профиля порфиринов, особенно предшественников порфиринов: δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Пациентам с впервые выявленной острой перемежающейся порфирией необходимо проводить комплексное генетическое обследование. Результаты этого исследования позволяют выявить мутации генов, которые могут определять вероятный риск формирования других наследственных заболеваний.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия, количественное определение экскреторного профиля порфиринов, генетическое обследование.

Summary

Two cases with newly diagnosed acute intermittent porphyria in patients who are direct relatives of the first and second generation (son and mother) are described. The clinical symptomatology of the manifestation of acute intermittent porphyria is analyzed. For the verification of the disease, a quantitative determination of the excretory profile of porphyrins, especially the porphyrin precursors: δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen, is recommended. Patients with newly diagnosed acute intermittent porphyria should undergo a comprehensive genetic examination. The results of this study allow us to identify mutations in genes that can determine the likely risk of hereditary chronic liver disease.

Key words: acute intermittent porphyria, quantitative determination of the excretory profile of porphyrins, genetic examination.

Порфирии — это группа метаболических заболеваний, обусловленных наследственными дефектами в ферментативной системе биосинтеза гема [1, 2]. Предусмотренные современной классификацией порфирии рассматриваются как самостоятельные заболевания, которые обусловлены специфическими ферментативными дефектами, вытекающими отсюда специфическими нарушениями обмена порфиринов и особенностями клинического течения болезни. Порфирии подразделяются на эритропоэтические, гепатоэритропоэтические и печеночные. Последние имеют острые, латентные и хронические формы [3]. Порфирии, как и большинство других наследственных болезней, встречаются редко. Поэтому не случайно их в настоящее время рассматривают как орфанные заболевания.

К основным отличительным особенностям острых печеночных порфирий относятся:

- 1) первые признаки болезни чаще всего появляются у взрослых (обычно после 20 лет);
- 2) клинической манифестации болезни или ее рецидивам, как правило, предшествует токсическое воздействие порфириногенных факторов;
- 3) большинство клинических форм острых печеночных порфирий развиваются у лиц, имеющих генетически детерминированный дефект в ферментативной системе биосинтеза гема и характеризуются острым приступообразным течением;
- 4) в физиологических биосубстанциях (моча, кал, плазма крови) при острых печеночных порфириях всегда обнаруживается повышенный уровень фракций порфири-

нов — уропорфирин (УП), копропорфирин (КП), протопорфирин и (или) предшественников порфиринов — δ -аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) [3, 4].

В группу острых печеночных порфирий включены: острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия, вариегатная порфирия, честерская двойная порфирия, острая порфирия с дефицитом синтетазы порфибилиногена. Среди острых печеночных порфирий наиболее часто регистрируется ОПП. В научной литературе могут встретиться и другие ее названия: пирролопорфирия или аутосомно-доминантная порфирия шведского типа [5, 6]. Данная форма порфирии распространена повсеместно, но относительно чаще регистрируется у лиц скандинавского и англосакского происхождения. Средняя популяционная частота составляет 1:66000 [7]. В Европе ОПП встречается с частотой 7:10 00000 [8]. В нашей стране специальные эпидемиологические исследования не проводились. Учитывая редкость заболевания, вариабельность клинической картины и триггерных факторов, провоцирующих манифестацию болезни, малую осведомленность об этом заболевании практических врачей, приводим собственное наблюдение семейного случая ОПП.

Больной В., 30 лет (сын). Заболел остро на фоне проведения лакокрасочных ремонтных работ в плохо проветриваемом помещении. Первые симптомы болезни появились на вторые сутки: коликообразные боли в животе, тошнота, рвота, задержка стула, головные боли, сердцебиение, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Еще через два дня стали нарастать слабость в ногах, боли в бедренных костях и тазобедренных суставах. Больной с трудом вставал, не мог самостоятельно передвигаться.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Больной в сознании, адекватен, ориентирован во времени, в контакт вступает

легко. Рост 174 см, вес 50 кг, ИМТ 16,5 кг/м². Кожа бледная, свободна от высыпаний. При физикальном обследовании обнаруживалась выраженная неврологическая симптоматика в виде полинейропатии и гемипареза нижних конечностей. Общий и биохимический анализы крови без отклонений от нормы. Общий анализ мочи, за исключением розового цвета, который появился в начале заболевания, в пределах нормы. Качественная проба на порфирины в моче положительная (+++). Выставлен предварительный диагноз ОПП. Для уточнения диагноза проведено количественное определение экскреторных порфиринов. Экскреция АЛК достигала 1388,7 нмоль/сут. (норма до 259,4 нмоль/сут.), ПБГ 79,6 нмоль/сут. (норма до 22,0 нмоль/сут.), УП 578,7 нмоль/сут. (норма до 45,0 нмоль/сут.), КП 1222,0 нмоль/сут. (норма до 133,0 нмоль/сут.). Клинический диагноз: ОПП, впервые выявленная, тяжелая форма, порфириновый криз с явлениями болевого абдоминального синдрома, периферической полинейропатии, гемипареза нижних конечностей, артериальной гипертензии. На фоне проводимой терапии (рибоксин 400 мг внутривенно два раза в сутки; мильгама 2,0 внутривенно один раз в сутки, курс 10 дней; берлитион 600 мг/сут. внутривенно; инфузия 5-процентного раствора глюкозы до 1 л/сут.; кардиомагнил 75 мг/сут.; два сеанса плазмафереза; массаж) состояние больного улучшилось. При контрольном обследовании через три месяца отмечена положительная динамика в неврологическом статусе. Двигательные расстройства разрешились. Показатели порфиринового обмена нормализовались (АЛК 86,3 нмоль/сут., ПБГ 12,4 нмоль/сут., УП 26,0 нмоль/сут.) или существенно снизились (КП 451,0 нмоль/сут.), что позволило констатировать клинико-биохимическую ремиссию ОПП.

В этот период обследованы родственники пациента: отец, брат отца, мать и сестра. Всем проведено количественное определение экскреторного профиля порфиринов. У матери пациента обнаружена высокая экс-

креция АЛК — 1670,9 нмоль/сут. Пациентка активных жалоб не предъявляла. Такая клинико-биохимическая картина соответствовала латентной форме ОПП.

Обоим пациентам с впервые верифицированной ОПП было проведено комплексное генотипирование по определению генов-кандидатов, ответственных за формирование хронических диффузных заболеваний печени. Констатировано, что больной В. является носителем гомозиготной аллели ZS гена *TCF7L2*, что свидетельствует о возможной недостаточности α -1-антитрипсина. У матери пациента с латентной формой ОПП выявлена мутация по аллели H63D гена наследственного гемохроматоза *HFE*.

Представленные нами наблюдения позволяют обсудить ряд положений и вопросов, возникающих при постановке диагноза ОПП.

Во-первых, клиническая картина острой фазы болезни характеризуется большой вариабельностью, разнообразными сочетаниями симптомов, различной степенью их выраженности и последовательностью возникновения, что является нередкой причиной диагностических ошибок. К типичным проявлениям ОПП у наблюдаемого нами больного В., которые могут вызвать определенные затруднения в диагностике, так как возникают остро, носят прогрессивный характер, возникают на фоне относительно полного здоровья и особенно у молодых пациентов, следует отнести: 1) острое начало заболевания спустя 30–48 часов после воздействия вероятного токсического фактора. Вероятнее всего, в нашем случае таковым являлись органические соединения в лакокрасочных смесях, с которыми контактировал пациент; 2) ОПП манифестировала типичной симптоматикой острого приступа болезни: интенсивными коликообразными абдоминальными болями, тошнотой, рвотой, а также выраженными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и артериальной гипертензии; 3) одновременно с указанными выше симптомами наблюдалось характерное изменение мочи,

которая с начала острого приступа приобрела пурпурно-красный цвет. Данный симптом является очень специфичным для острого приступа ОПП [3, 4] и обусловлен избыточным выделением с мочой бесцветных порфириногенов, которые под действием солнечного света окисляются до порфиринов, придающих пурпурно-красный цвет моче [9]. Такие впервые возникшие изменения в моче обязательно необходимо дифференцировать с гематурией — симптомом, который является отражением серьезных заболеваний (опухоль почек, туберкулез и др.) [10]; 4) очень специфичным является появление различной неврологической симптоматики. В нашем случае наблюдалось в течение 48 часов возникновение и прогрессирование периферической полинейропатии и гемипареза нижних конечностей; 5) острый приступ ОПП как манифестация болезни или ее рецидив может быть диагностирован клинически на основании вариабельной симптоматики, описанной выше. Однако диагноз ОПП должен быть верифицирован только при проведении количественного определения экскреторного профиля порфиринов. При этом обнаруживается высокая экскреция предшественников порфиринов (АЛК и ПБГ) и в меньшей степени фракций порфиринов (УП и КП), что и было подтверждено нашими исследованиями.

Во-вторых, повышенная экскреция предшественников порфиринов относится к числу постоянных признаков болезни и наблюдается не только во время острого приступа, но и в период стойкой ремиссии, а также у лиц с латентной формой заболевания. Именно такая форма ОПП была диагностирована у матери наблюдаемого нами больного.

В-третьих, ОПП наследуется по аутосомно-доминантному типу. Основным ферментативным дефектом является генетически детерминированная недостаточная активность синтетазы уропорфириногена I — фермента, участвующего в превращении ПБГ в уробилиноген. В результате в организме больных происходит избыточное накопление предшественников порфиринов [11].

Проведенное нами генетическое обследование показало, что у пациентов с ОПП могут выявляться такие мутации в генах, ответственных за другие наследственные заболевания печени. В частности, обнаружена мутация по аллели ZS гена *TCF7L2*, что свидетельствует о недостаточности α -1-антитрипсина. Данный дефект указывает на вероятный высокий риск формирования у наблюдаемого нами пациента патологии печени и легких [12, 13]. У матери пациента выявлена мутация гена *HFE* по аллели H63D. Данный полиморфизм связан с нарушениями в обмене железа и требует дифференцировать заболевание с наследственным гемохроматозом. Мутация гена *HFE* по аллелям C282Y и H63D регистрируется у 16–49% пациентов с манифестной поздней кожной порфирией [14].

Анализируя итоги наших обзоров, мы можем сделать следующие заключения. ОПП является редким заболеванием с очень вариабельной клинической симптоматикой, что вызывает определенные затруднения в ее своевременной диагностике. Для верификации диагноза, даже при наличии характерной клинической картины, необходимо исследование экскреторного профиля показателей порфиринового обмена с обязательным количественным определении предшественников и фракций порфиринов. Всем пациентам с ОПП рекомендуется комплексное генетическое обследование, которое позволяет определить риски формирования заболеваний внутренних органов.

Список литературы

1. Murphy G.M. The cutaneous porphyrias: a review. The British Photodermatology Group. // *Brit. J. Derm.* — 1999. — vol. 140. — P. 573–581.
2. Moore F.W., Coke J.M. Acute porphyria disorders. *Endodontics*. 2000; 90: 257–262.
3. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М.: Инфра-М; 2014.
4. Hift R.J. The Acute Porphyrias. // *European Gastroenterology Hepatology Review*. — 2012 — vol. 8. — N 1. P. 17–21.
5. Кривошеев А.Б., Бойко К.Ю., Хван Л.А., Добрачева О.А., Куприянова Л.Я., Кривошеева И.А. Острая перемежающаяся

порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения. // *Медицинский алфавит*. — 2017. — Том 1 (Практическая гастроэнтерология). — № 9. — С. 30–33.

6. Hift R.J., Meissner P.N. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. // *Medicine (Baltimore)*. 2005 — vol. 84. — N 1. — P. 48–60.
7. Bylesjo I., Wikberg A., Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — vol. 69. — P. 612–618.
8. Puy H., Gouya L., Deybach J.C. Porphyrias. // *Lancet*. — 2000. — vol. 375. — P. 924–937.
9. Martasek P., Kordac V., Tirska M., Kotla P. The induction of acute attack in acute hepatic porphyrias — our thirty-year experiences with diagnosis and therapy. // *Mechanisms of chemical-induced porphyrias: Abstract (October 27–29)*. — New-York. — 1986. — P. 8.
10. Рэфтэри Э.Т., Лим Э. Дифференциальный диагноз. М.: Медпресс-информ; 2008.
11. Мур М.Р. Диагностика и лечение острых порфирий. *Гематол. трансфузиол.* — 1992. — N 11–12. — С. 33–40.
12. Wu Y., Whitman I., Molmenti E. et al. A lag in intracellular degradation of mutant α -1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PIZZ α -1-antitrypsin deficiency. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — vol. 91. — P. 9014–9018.
13. Janus E.D., Philips N.T., Carrell R.W. Smoking, lung function and α -1-antitrypsin deficiency. // *Lancet*. — 1985. — vol. 1. — P. 152–154.
14. Tannapfel A., Stölzel U., Kostler E. et al. C282Y and H63D mutation off the hemochromatosis gene in German porphyria cutanea tarda patients. // *Virchows Arch.* — 2001. — vol. 439. — N 1. P. 1–5.

