А.Б. Кривошеев

Л.А. Хван

О.А. Добрачева

Л.Я. Куприянова

И.А. Кривошеева

Острая перемежающая порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения

А.Б. Кривошеев, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии[1]
К.Ю. Бойко, клинический ординатор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией[1]
Л.А. Хван, врач высшей категории, зав. отделением гастроэнтерологии[2]
О.А. Добрачева, врач высшей категории, гастроэнтеролог[2]
Л.Я. Куприянова, врач высшей категории, врач лаборант-генетик медико-генетического отдела[2]
И.А. Кривошеева, к.м.н., врач высшей категории, зав. отделением эндокринологии[2]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Acute intermittent porphyria. Literature review and analysis of own observations

A.B. Krivosheev, K.Y. Boyko, L.A. Khvan, O.A. Dobrachyova, L. Ya. Kupriyanova, I.A. Krivosheeva
Novosibirsk State Medical University, Municipal Clinical Hospital No. 7; Novosibirsk, Russia

Резюме
Представлен краткий обзор литературы по проблеме острой перемежающейся порфирии и анализ собственного наблюдения. Больная К., 18 лет, в течение года наблюдалась по поводу приступов абдоминальных болей, которые интерпретировались как обострения хронического панкреатита. Заболевание манифестировало классическим сочетанием синдромов: абдоминальный болевой, неврологические расстройства, изменение цвета мочи с желтого на красно-бордовый. При рецидиве был определен экскреторный профиль порфиринов и их предшественников. Обнаружено повышение аминолевулиновой кислоты в 3,5 раза и порфобилиногена в 36 раз, что являлось подтверждением диагноза «острая перемежающаяся порфирия». Анализируются факторы риска и сопутствующая патология.

Ключевые слова: ***острая перемежающаяся порфирия, диагностика, экскреторный профиль порфиринов и их предшественников, факторы риска, сопутствующая патология.***

Summary
A brief review of the literature on the problem of acute intermittent porphyria and analysis of their own observations. Patient K., 18 years old, throughout the year was observed on the attacks of abdominal pain, which were interpreted as an exacerbation of chronic pancreatitis. The disease manifest the classic combination of syndromes: abdominal pain, neurological disorders, changes in urine color from yellow to red and burgundy. At relapse there was defined excretory profile of porphyrins and their precursors. Aminolevulinic acid found to increase by 3.5 times and 36 times porphobilinogen, which confirms the diagnosis of acute intermittent porphyria. Risk factors and concomitant pathology are analyzed.

Key words: ***acute intermittent porphyria, diagnosis, excretory profile of porphyrins and their precursors, risk factors, comorbidities.***

Острая перемежающая порфирия (ОПП) по биохимическим и клиническим признакам, неблагоприятному прогнозу занимает особое положение в группе печеночных порфирий. Заболевание впервые описано в 1889 году. B.J. Stokvis [1] сообщил о пациентке, у которой после приема сульфонала моча приобрела красный цвет, после чего больная погибла. M.R. Moore и соавт. [2] считают, что врачи, лечившие английского короля Георга III (конец XVIII и начало XIX века), наблюдали у него и его дочери Каролины Матильды, королевы Дании и Норвегии, типичную острую порфирию. По мнению W.N. Arnold [3], приступы острой порфирии наблюдались у нидерладского художника-постимпрессиониста Винсента Ван Гога. H. Gunter [4] в 1912 году классифицировал ОПП как самостоятельную нозологическую форму. Позднее была установлена взаимосвязь между приемом барбитуратов и обострением заболевания [5]. Первое сообщение о больном ОПП в России сделали А. Беюл и И. Гельман в 1928 году [6].

ОПП — самая распространенная во всем мире, кроме Южной Африки, форма острой печеночной порфирии [7]. Данная форма порфирии распространена повсеместно, но относительно чаще регистрируется у лиц скандинавского и англосакского происхождения. Средняя популяционная частота составляет 1 : 66 000 [8]. В Европе она встречается с частотой 7 : 1 000 000 [9]. В нашей стране специальные популяционные исследования не проводились.

ОПП наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому у мужчин и женщин возникает практически с одинаковой частотой. Основным ферментативным дефектом при ОПП является генетически детерминированная недостаточная активность синтетазы уропорфириногена I — фермента, участвующего в превращении порфобилиногена (ПБГ) в уропорфириноген [10]. Наряду с этим у больных в печени обнаружено семикратное по сравнению с нормой повышение активности синтетазы аминолевулиновой кислоты (АЛК). В результате этих нарушений в организме больных происходит накопление предшественников порфиринов АЛК и особенно ПБГ [11]. Поскольку накапливающиеся при ОПП предшественники порфиринов АЛК и ПБГ не обладают фотосенсибилизирующими свойствами (в отличии от порфиринов, накапливающихся при вариегатной и поздней кожной порфириях), эта форма порфирии не сопровождается симптомами фотосенсибилизации кожи и ее вовлечением в патологический процесс [12]. Наиболее характерным биохимическим симптомом ОПП является очень высокое содержание ПБГ и АЛК в моче. 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. При манифестации ОПП и во время острого приступа количество ПБГ и АЛК существенно увеличивается. Наряду с этим в моче у больных определяется умеренно повышенная экскреция уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП), которые на 75–80% состоят из изомеров III типа. Содержание порфиринов в кале нормальное или слегка повышенное. В эритроцитах патологические порфирины отсутствуют. Описанный выше комплекс биохимических признаков считается типичным для ОПП и наряду с определением активности синтетазы уропорфириногена I в эритроцитах имеет решающее диагностическое значение [12].

Заболевание может протекать в манифестной и латентной форме. Клиническая манифестация ОПП обычно наступает в возрасте от 20 до 40 лет. [13]. Острые приступы болезни могут наступать спонтанно, но обычно они провоцируются различными факторами. К их числу относят алкоголь, интеркурентные заболевания, хирургические вмешательства и многие лекарственные препараты — барбитураты, транквилизаторы, гризеофульвин, оральные противозачаточные средства, антидепрессанты, сульфаниламиды и другие лекарственные препараты, широко применяемые в медицинской практике. У женщин в качестве провоцирующего фактора могут выступать беременность и роды [12].

Клиническая картина острой фазы болезни характеризуется большой вариабельностью, разнообразными сочетаниями симптомов и различной степенью выраженности и последовательностью их возникновения, что является причиной диагностических затруднений. Выделяют несколько групп клинических признаков острого приступа болезни: 1) абдоминальные симптомы (интенсивные коликообразные боли, задержка стула, тошнота, рвота), что нередко является поводом для экстренных хирургических вмешательств; 2) неврологические симптомы (вялые параличи и парезы, признаки полиневрита, бульбарные расстройства, нарушения чувствительности); 3) психические нарушения (эмоциональная лабильность, депрессивное состояние, реже наблюдаются слуховые и зрительные галлюцинации); 4) эпилептиформные припадки, которые нередко сочетаются с коматозным состоянием; 5) сердечно-сосудистые нарушения (синусовая тахикардия, гипертонические кризы); 6) нарушения функции почек с повышенным риском развития хронической почечной недостаточности [12, 14]; 7) выявлена четкая связь между этой формы порфирии и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [15, 16].

Течение ОПП индивидуально у больных варьирует от легкой до крайне тяжелой острейшей формы. Летальность составляет в среднем 10%. Смерть больного чаще всего наступает от паралича дыхания. Спонтанные рецидивы острых приступов могут повторяться в различные сроки: через несколько месяцев или через 1–2 года. Обычно острая фаза болезни начинается с возникновения абдоминальных и неврологических симптомов. В дальнейшем к клинической картине могут присоединиться другие признаки. В связи с этим ОПП следует подозревать у каждого больного с неожиданно возникшей интенсивной болью, особенно при сочетании с признаками периферической нейропатии. Важным дополнительным диагностическим критерием при такой клинической ситуации является изменение цвета мочи, которая во время острого приступа приобретает розовый или красно-бордовый оттенок, а интенсивность ее окрашивания становится более заметной при стоянии на свету [17].

Учитывая редкость заболевания, вариабельность клинической картины и малую осведомленность об ОПП практических врачей, приводим собственной наблюдение.

Больная К., 18 лет, житель Республики Саха, поступила в отделение неотложной хирургии 26 августа 2013 года с жалобами на резкие боли в животе без четкой локализации, которые возникли после физической нагрузки и резкую общую слабость. Исключена острая хирургическая патология. 27 августа 2013 года пациентка переведена в отделение гастроэнтерологии для дальнейшего лечения и обследования.

Больна в течение года. В 2012 году неоднократно госпитализировалась в детское отделение ЦРБ г. Нерюнгли с диагнозами «панкреатит (болевая форма)», «хронический пиелонефрит». Манифестация болезни в марте 2013 года. На фоне переохлаждения и употребления пива (0,5 л) появились интенсивные опоясывающие боли в животе, затруднение при мочеиспускании, моча стала красно-бордового цвета. В динамике нарастали слабость во всех конечностях и боли в мышцах. ОПП была верифицирована клинически, показатели порфиринового обмена не определялись. При изучении семейного анамнеза удалось установить, что у матери в возрасте 22 лет возник аналогичный приступ болей с неврологическими расстройствами, который закончился летальным исходом.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватна, в контакт вступает сразу, отвечает тихим голосом, быстрого эмоционального истощения нет, правильно ориентирована во времени, пространстве, запахи различает. Физикальное обследование: телосложение правильное, кожа телесного цвета, патологических образований на коже нет, видимые слизистые бледные, рост 150 см, вес 42 кг, ИМТ 18,7 кг/м^2. В легких аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно по всем полям легочной звук. Частота дыхания 21 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются, периферических отеков нет. АД 85 / 60 мм рт. ст., пульс ровный, ритмичный 76 ударов в минуту. Живот правильной формы, не напряжен, болезненный при пальпации во всех отделах, но преимущественно по ходу толстого кишечника, отделы которого спазмированы. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10 × 8 × 6 см, нижний край закруглен. Селезенка не увеличена. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Физиологические отправления в норме, моча красно-бордового цвета. Суточный диурез 2,1 л.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты 3,69 × 10^{12}/л, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты 16,81 × 10^9/л, тромбоциты 202 × 10^9/л, гематокрит 32,4 %, п. 13 %, сег. 71 %, лимф. 11 %, мон. 54 %, СОЭ 52 мм в час. Общий анализ мочи: цвет темный, плотноть 1 020, лейкоциты 15–17 в поле зрения, pH 5,5. Биохимия крови: Общий билирубин 11,9 ммоль/л, АлАТ 0,36 мкмоль/л, АсАТ 0,25 мкмоль/л, общий белок 73,4 г/л, креатинин 82,2 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 142,2 ед/л, гаммаглютамилтанспептидаза 10 ед/л, железо сыворотки крови 8,6 мкмоль/л (норма 8,95–30,43 мкмоль/л), ферритин 36,0 мкг/л (норма 10–120 мг/л), натрий 135 ммоль/л, калий 4,78 ммоль/л, кальций 2,24 ммоль/л, мочевина 12,7 ммоль/л, протромбиновый индекс 98 %, сахар 4,89 ммоль/л. Скрининговые маркеры гепатита В (HBsAg) и гепатита С (АТ-HCV) отрицательные.

Исследование экскреторного профиля показателей порфиринового обмена: АЛК 1 831,2 нмоль в сутки (норма до 534 нмоль в сутки), ПБГ 3 182,4 нмоль в сутки (норма до 88,4 нмоль в сутки), КП 487,6 нмоль в сутки (норма до 133 нмоль в сутки), УП 1 565,2 нмоль в сутки (норма до 45 нмоль в сутки).

Инструментальные методы исследования. ЭКГ: ритм синусовый, 70 ударов в минуту, отклонений от нормы не выявлено. Рентген грудной клетки: патологии нет. Ультрасонография органов брюшной полости: полип желчного пузыря.

Консультация невролога. Неврологических расстройств не выявлено. По анамнезу полинейропатия на фоне порфирии.

Консультация офтальмолога. Ангиопатия сетчатки по гипотоническому типу обоих глаз. Консультация уролога. Острой урологической патологии не выявлено. Рекомендовано наблюдение у нефролога.

С учетом проведенных обследований выставлен диагноз «острая перемежающая порфирия, острая фаза, порфириновый криз, абдоминальный вариант, средней степени тяжести. Железодефицитная анемия. ХБП II степени, хронический пиелонефрит, обострение. Холестероз желчного пузыря». Проведено лечение. Панкреатин 25 000 ЕД по две драже два раза в день, мальтофер одна таблетка три раза в день, ципрофлоксацин 500 мг два раза в день пять дней, глюкозо-калиевая смесь ежедневно, мексидол 2,0 внутривенно 10 дней, цитофлавин 10,0 внутривенно 10 дней, платифиллин 0,2-процентный 1,0 два раза в день, витамины B_6, B_1, никотиновая кислота в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии самочувствие пациентки улучшилось. Абдоминальные боли полностью купированы к 18 сентября 2013 года, нормализовался цвет мочи, улучшились показатели гемограммы: эритроциты 5,13 × 10^{12}/л, гемоглобин 151,0 г/л, лейкоциты 8,1 × 10^9/л, тромбоциты 315,0 × 10^9/л, гематокрит 46,8 %. Пациентка 20 сентября 2013 года выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендованы диспансерное наблюдение по месту жительства и профилактика контактов с факторами риска.

Представленное наблюдение предполагает обсудить ряд вопросов, касающихся ОПП. Во-первых, диагноз ОПП вызывает затруднения у врачей, что объясняется редкостью указанного заболевания и проблемами лабораторной диагностики (количественное определение показателей порфиринового обмена) [18]. Во-вторых, с учетом вариабельности симптоматики ОПП можно рассматривать как междисциплинарную проблему. Такие больные могут при манифестации и (или) рецидиве заболевания наблюдаться терапевтами, хирургами, гастроэнтерологами, неврологами [19]. Наблюдаемая нами пациентка в этом отношении не является исключением. При рецидиве заболевания, которое проявилось интенсивным болевым абдоминальным синдромом, в течение суток наблюдалась в отделении неотложной хирургии, а затем курс лечения и обследовании проводила под наблюдением гастроэнтерологов. В-третьих, рецидивы ОПП клинически отчетливо проявляются лишь при действии особых, специфических провоцирующих факторов. В нашем случае это был прием небольших доз этанола. В-четвертых, биохимический спектр экскреторных порфиринов (УП и КП) и особенно их предшественников (АЛК и ПБГ) имеет решающее диагностическое значение в дифференциальной диагностике ОПП. Содержание АЛК превышало контрольное значение в 3,5 раза, а ПБГ в 36 раз, что согласуется с данными других авторов [20, 21]. Повышенное образование и накопление в организме больного АЛК и ПБГ обусловлено специфичной для ОПП ферментопатией — недостаточной активностью синтетазы уропорфириногена I. Повышенное содержание порфиринов в моче (в нашем случае УП и КП) объясняется спонтанным неферментативным образованием их из избыточного количества ПБГ [22].

Кроме того, у нашей пациентки наблюдались сопутствующие заболевания. Важное значение имеет патология почек, которая, вероятно, возникла до манифестации ОПП и клинически проявлялась симптоматикой пиелонефрита, что не характерно для рецидива ОПП [12]. Железодефицитную

анемию и холестероз желчного пузыря тоже можно рассматривать как коморбидную патологию при ОПП. Больные ОПП должны находится на диспансерном учете. Из их повседневного быта должны полностью исключаться факторы, провоцирующие рецидивы болезни. Прогноз при ОПП всегда серьезный, особенно в случаях с крайне тяжелым течением и глубокими бульбарными расстройствами, летальный исход при которых может достигать 60–90% [23].

Список литературы

1. *Stokvis B. J. Over twee zeldsame kleurstoffen in urine van zicken. Nederlands tijdschr Geneeskunde. 1889; 13.*
2. *Moore M. R., McColl K.E., Rimington C., Goldberg A. Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Publishing Corporation. 1987.*
3. *Arnold W. N. The illness of Vincent van Gogh. J. Hist. Neurosci. 2004; 13 (1): 22–43.*
4. *Gunter H. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1912;108:88. Цит. по Идельсон Л. И. нарушения порфиринового обмена в клинике. М., Медицина. 1968.*
5. *Waldenstrom J. Studien uber Porphyrie. Acta Med. Scand. 1937. Sappl. 82: 1–254.*
6. *Беюл А., Гельман И. Тер. архив 1928; 5: 454. Цит. по Кривошееву Б. Н. и соавт. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М., Инфра-М. 2014.*
7. *Richard J. H. The Acute Porphyrias. European Gastroenterology Hepatology Review. 2012; 8 (1): 17–21.*
8. *Bylesjo I., Wikberg A., Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northen Sweden: a population-based study. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009; 69: 612–618.*
9. *Puy H., Gouya L., Deybach J. C. Porphyrias. Lancet. 2000; 375: 924–937.*
10. *Rimington C. Types of porphyria: some thougts about biochemical mechanimus involved. Ann. N. Y. Acad. 1963; 104: 666–675.*
11. *Мур М. Р. Диагностика и лечение острых порфирий. Гематол. трансфузиол. 1992; 11–12: 33–40.*
12. *Кривошеев Б. Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М., Инфра-М., 2014.*
13. *Козлова С. И., Семакова Е., Демикова Н. С., Блинникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник. Л., Медицина, 1987.*
14. *Church S. E., McColl K.E., Moore M. R., Youngs G. R. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. Nephrol. Dial. Transplant. 1992; 7: 986–990.*
15. *Deybach J. C., Puy H. Hepacellular carcinoma withhout cirrosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. J. Intern. Med. 2011; 269: 521–524.*
16. *Innala E., Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow up in northern Sweden. J. Intern. Med. 2011; 269: 538–545.*
17. *Идельсон Л. И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. Л. Медицина, 1968.*
18. *Пивник А. В., Подберезин М. М., Пустовойт Я. С. Острая перемежающая порфирия: клиника, диагностика, лечение. Проблемы гематологии и перелевания крови. 1998; 1: 36–42.*
19. *Идельсон Л. И. Патогенез, клиника и лечение порфирий. Терапевтический архив. 1987; 6: 143–150.*
20. *Карпова И. В., Пустовойт Я. С., Пивник А. В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. Гематология и трансфузиология. 2004; 49 (2): 21–26.*
21. *Anderson K. E., Dloomer J. R., Bonkovsky H. L. et al. Recomendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann. Intern. Med. Mar. 15. 2005; 142 (6): 933–938.*
22. *Martasek P., Kordac V., Tirsa M., Kotal P. The induction of acute attack in acute hepatic porphyries — our thirty-year experiences with diagnosis and therapy. Mechanisms of chemical-induced porphyrinopaties: Abstract (October 27–29). New-York. 1986: 8.*
23. *Кузнецова Н. П., Панков Б. С., Чубарова А. С., Кривошеев Б. Н., Капралов И. К. Порфирии. М., Медицина. 1981.*

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-12 / 05 / 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные вопросы современной кардиологии
- Ревматология в практике врача терапевта
- Лечение заболеваний органов дыхания
- Актуальные вопросы нефрологии в клинике внутренних болезней
- Современные аспекты гастроэнтерологической патологии
- Эндокринология в общеклинической практике
- Инновации в дерматологии
- Патофизиология боли
- Клиническая фармакология в системе современного здравоохранения

ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ

До 15 февраля 2017 г. - Прием заявок на доклады
До 1 апреля 2017 г. - Прием тезисов
До 7 апреля 2017 г. - Гарантированное бронирование гостиницы
До 17 апреля 2017 г. - Предварительная регистрация

ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

ICS INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru