

Сложности диагностики и лечения порфирийной полинейропатии. Разбор клинического случая

А.К. Григорян

Областная клиническая больница №2,
Ростов-на-Дону

В статье рассмотрены основные функции и биосинтез гема, проявления нарушений его обмена. Приведен клинический случай сложности своевременной диагностики порфирии, особенностей клинического течения заболевания с развитием тяжелой порфирийной полинейропатии. Подняты вопросы об отсутствии широкой доступности скрининг-теста для диагностики нарушений порфиринового обмена, отсутствии препаратов гема на российском фармакологическом рынке (нелицензированы), которые являются единственными патогенетически направленными и достоверно эффективными.

Ключевые слова: гем, порфирия, порфирийная полинейропатия.

Difficulties in porphyric polyneuropathy diagnostics and treatment. Clinical case analysis

A.K. Grigoryan

Regional Clinical Hospital №2,
Rostov-na-Donu

The article presents a short review of the main heme functions, its biosynthesis and metabolism disorders symptoms. A case of porphyria with delayed diagnostics resulted in severe porphyric polyneuropathy have been described. The article reveals many problems associated with porphyria, including screening tests low availability and lack of heme preparations in Russia due to no registration despite that these drugs are pathogenic and the only clinically proven in porphyria.

Key words: heme, porphyria, porphyric neuropathy.

Порфирии – это группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гема с повышением содержания промежуточных продуктов порфиринов в крови и тканях.

Гем является небелковой частью сложных белков гемпротеидов. По биохимическим функциям гемпротеиды делятся на неферментные (гемоглобин, находящийся в эритроцитах крови и клетках костного мозга – около 83%; миоглобин скелетных мышц и сердца – около 17%) и ферментные (цитохромы, каталаза, пероксидаза и др. – менее 1%). Биологическая

ценность гема состоит в том, что большинству белков, принимающих участие в обмене веществ, гем необходим в качестве простетической группы. Гем играет ключевую роль в связывании и транспортировке кислорода белками (гемоглобин, миоглобин). Гем, содержащийся в ферментах, принимает участие в процессах кумуляции энергии и окислительно-восстановительных процессах в клетках (цитохромы переносят электроны и входят в состав дыхательной цепи митохондрий и цепи микросом, цитохром P-450 выполняет многочисленные функции, включая детоксикацию в печени; каталазы и пероксидазы участвуют в разложении пероксида водорода).

Характерной особенностью гемпротеидов является обмен небелковой части этих сложных белков. Биосинтез гема проходит восемь этапов; исходными веществами в синтезе служат глицин и сукцинил-CoA (рисунок).

В дальнейшем гем комплексируется с глобином с образованием гемоглобина или миоглобина. При синтезе других гемпротеидов гем соединяется с характерной белковой частью цитохромов и других гемсодержащих ферментов. Если белка недостаточно, чтобы связать образовавшийся гем, то происходит окисление гема с кислородом в гемин (комплекс протопорфирана IX с Fe^{3+}), который угнетает первую реакцию синтеза порфиринов.

Ферменты, участвующие в биосинтезе гема, имеются в костном мозге, ядродержащих эритроцитах, печени, а также в почках и слизистой кишечника. В связи с чем, порфирии подразделяются на эритропоэтические и печеночные в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов.

Классификация порфирий.

Печеночные формы порфирий:

- порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты;
- острая перемежающаяся порфирия (ОПП);
- наследственная копропорфирия;
- вариегатная порфирия;
- поздняя кожная порфирия.

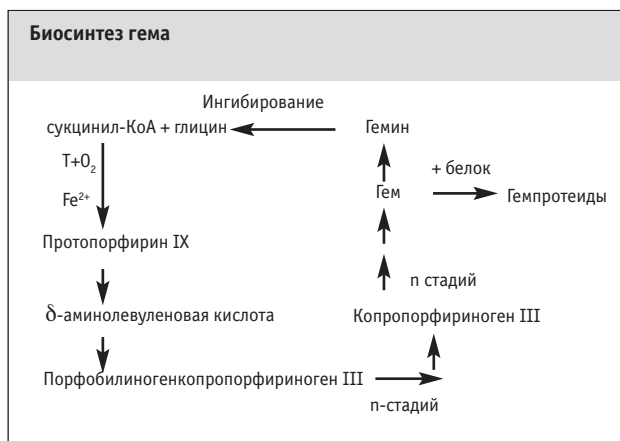
Эритропоэтические формы порфирий:

- врожденная эритропоэтическая порфирия;
- эритропоэтическая протопорфирия.

Острая перемежающаяся порфирия – самая частая форма порфирий, распространенность в европейских странах составляет 7–12 случая на 100 000 населения, и как правило, наиболее тяжело клинически протекает. У 80% носителей патологического гена ни разу в жизни не возникает каких-либо клинических проявлений (латентная, субклиническая порфирия). Лишь у 20% носителей патологического гена в течение жизни возникают клинически явные приступы ОПП.

Приступы могут спровоцировать лекарственные вещества (в 70% случаев ОПП, перечень лекарств постоянно увеличивается), эндогенные колебания гормонального фона (менструация, беременность), инфекции, оперативные вмешательства, алкоголь, мышьяк, свинец, гипокалорийная низкоуглеводная диета.

Течение приступа ОПП вариабельно. Общая продолжительность приступа колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Полинейропатия обычно развивается остро или подостро. В большинстве



случаев симптоматика достигает максимального развития в течение 1–4 нед, но иногда фаза прогрессирования продолжается до 2–3 мес. Прогрессирование происходит непрерывно или ступенеобразно.

Клиническая картина

Первый приступ обычно развивается в возрасте от 15 до 35 лет (значительно реже у детей или лиц старше 50 лет). У женщин клинические проявления возникают примерно в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. В типичных случаях приступ ОПП начинается с вегетативных симптомов, к ним присоединяются психические расстройства, а затем преимущественно моторная полиневропатия, но процесс может остановиться на любой из этих стадий.

Первым симптомом приступа почти во всех случаях бывает боль в животе. Отмечаются также боли в пояснице и конечностях, которые часто не укладываются в определенные зоны иннервации. Характер и локализация болей варьируют, но иногда бывает столь сильной, что служит поводом для диагностики почечной колики, острого живота или кишечной непроходимости и проведения лапаротомии. Ошибочной диагностике острого живота может способствовать и часто наблюдающаяся тахикардия. Синусовая тахикардия (до 120–160 в мин) наблюдается в среднем в 60% случаев и почти во всех тяжелых случаях. У 15–20% больных отмечается субфебрилитет, однако выраженная гипертермия не характерна и, скорее, указывает на развитие интеркуррентной инфекции или абсцесса. Операция, особенно под барбитуровым наркозом, может приводить к быстрому развитию тяжелой полиневропатии.

В 60% случаев отмечается повышение артериального давления и иногда бывает весьма значительным, приводя к острой гипертонической энцефалопатии. Иногда возникают пароксизмальные нарушения сердечного ритма, которые могут сопровождаться коллаптоидными состояниями.

Те или иные психические расстройства (тревога, депрессия, гипоманиакальное состояние, нарушение сна и другие) развиваются во время приступа у подавляющего большинства больных ОПП. В тяжелых случаях развиваются делирий и угнетение сознания. Иногда психические расстройства бывают единственными или доминирующими проявлениями приступа ОПП. Зачастую на раннем этапе многим больным с порфирией ошибочно ставят диагноз истерии, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении, деменции.

У 5% больных развиваются генерализованные судорожные припадки, которые обычно служат неблагоприятным прогностическим признаком. Их причиной, помимо предполагаемого нейротоксического действия предшественников порфиринов, мо-

гут быть острая гипертоническая энцефалопатия или гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной секреции АДГ. Гипонатриемия возникает во время более трети приступов ОПП. В отдельных случаях наблюдаются мигреноподобные головные боли, преходящие нарушения зрения по типу гемианопсии или корковой слепоты.

Ярким, часто встречающимся маркером острых печеночных порфирий является выделение разных оттенков красной или бурой мочи (порфирины – органические пигменты, имеющие в кислых растворах ярко-пурпурный, а в щелочных – красно-коричневый цвет).

Но наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, которая развивается в 10–60% приступов, часто через 2–4 дня после появления боли в животе или психических расстройств. Полинейропатия имеет преимущественно моторный характер: ее основным проявлением служит нарастающий вялый тетрапарез. Симптомы порфирийной полинейропатии отмечаются вариабельностью и динамичностью. В отличие от других аксональных полинейропатий, при порфирии первыми нередко вовлекаются не ноги, а руки (с развитием бирахимального пареза), причем проксимальные отделы иногда страдают в большей степени, чем дистальные. В тяжелых случаях вовлекаются мышцы туловища, в том числе в 10% случаев – дыхательные мышцы. Поражение черепных нервов с развитием бульбарного синдрома, слабости мимических мышц, глазодвигательных нарушений также происходит лишь в тяжелых случаях и обычно на фоне выраженного вовлечения конечностей.

По мере прогрессирования полинейропатии симптомы раздражения вегетативной нервной системы сменяются симптомами выпадения: ортостатической гипотензией, фиксированным пульсом, ослаблением моторики желудочно-кишечного тракта, тенденцией к гипогидрозу (иногда с эпизодическим профузным потоотделением), затруднениями при мочеиспускании.

На высоте симптомов в 10–30% случаев, протекающих с тяжелой полинейропатией, наступает летальный исход. Он более вероятен, если заболевание не было вовремя распознано и назначались порфириногенные препараты. Непосредственными причинами летального исхода бывают внезапная смерть, часто связанная с нарушением иннервации сердца и гиперкатахоламинемией, паралич дыхательных мышц или тяжелый бульбарный синдром.

У выживших восстановление начинается спустя 2–3 нед после того, как полинейропатия достигает максимума. Полное восстановление наблюдается часто, но может растянуться на несколько лет, в течение которых у больных сохраняются парезы кистей и стоп, вегетативная дисфункция. На фоне восстановления могут происходить рецидивы, часто более тяжелые, чем первый приступ.

Все клинические проявления приступа ОПП объясняются вовлечением вегетативной нервной системы, дисфункцией периферической или центральной нервной системы. Однако механизмы поражения нервной системы остаются неясными. Определенное значение в патогенезе имеют сосудистые и нейроэндокринные нарушения. Аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) обладают непосредственным тоногенным влиянием на сосудистую стенку и гладкую мускулатуру; а локальный спазм сосудов может приводить к ишемии и сегментарной демиелинизации в периферической и центральной нервной системе. Во время обострения про-

исходит повышение содержания в крови катехоламинов, иногда до уровня, наблюдаемого при феохромоцитоме. ОПП – одна из частых причин синдрома неадекватной секреции АДГ, который связан с поражением гипоталамуса и приводит к гипонатриемии и гипоосмолярности плазмы и, вследствие этого, к выраженным общемозговым проявлениям (угнетению или помрачению сознания, эпилептическим припадкам). Поражение нервной системы и других органов и тканей также связано с цитотоксическим воздействием избытка порфиринов и их предшественников. С кровью порфирины разносятся по всему организму и попадают в кожу. Там они при инсоляции взаимодействуют с фотонами (фотохимические реакции), передают поглощенную энергию молекулам кислорода с образованием свободных радикалов (в частности, супероксидного радикала) и вызывают фототоксическую реакцию.

Для подтверждения диагноза определяют концентрацию порфиринов в моче и плазме, активность ферментов, участвующих в синтезе гема. Окончательным этапом диагностики больных, особенно асимптомных носителей порфирии и в фазе ремиссии, является проведение ДНК-анализа.

Клинического случай

Больной Ф., 35 лет, поступил в неврологическое отделение областной больницы №2 16.10.08 по линии санавиации в состоянии средней тяжести с жалобами на слабость в руках и ногах, нарушение ходьбы, общую слабость, повышение температуры тела до 37,6°C, изменение голоса, нарушение дыхания, затрудненное мочеиспускание, снижение массы тела. При неврологическом осмотре: больной в ясном сознании, адекватен, ориентирован во времени и пространстве, ЧМН – зрачки d=s, фотореакция и конвергенция сохранены с 2-х сторон, глазодвижения в полном объеме, диплопии и нистагма нет, лицо симметрично, мимика не нарушена, дисфония, дисфагия, глоточные рефлексы с мягкого неба отсутствуют, с задней стенки глотки – снижены d=s, язык по средней линии, артикуляция речи четкая, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, мышечная сила снижена в верхних конечностях до 1,5 б в проксимальных отделах, до 4 б – в кисти, в нижних конечностях – до 1 б в проксимальных отделах, до 4,5 б – в стопах, гипотония и гипотрофия верхних и нижних конечностей, сухожильные рефлексы с верхних конечностей отсутствуют с 2 сторон, коленные – отсутствуют с 2 сторон, ахилловы – живые d=s, чувствительных расстройств – нет, в позе Ромберга не стоит и координаторные пробы выполняет с дискоординацией из-за тетрапареза. Пальпация ПВТ – безболезненная, симптомы натяжения – отрицательные. Тазовые функции – затрудненное мочеиспускание. Походка – не передвигается из-за тетрапареза. Больной резко астенизирован, беспокоит чувство постоянной тревоги, нарушения сна. Дермографизм – бледно-розовый, выраженная вегетативная лабильность – гипергидроз, нестабильность АД – 100/60–150/100 мм рт. ст., Ps – 120–130 уд/мин, синкопальные состояния при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное, субфебрильная температура – 37,6–37,2°C. Кожные покровы – чистые. Пальпация живота слегка болезненна. Из анамнеза выяснено: с 21.09.08 г. по 22.09.08 г. отмечалось переохлаждение (промок под дождем, однако находился на боевом посту, покинуть который не мог в течение суток), с 22.09.08 г. появилось повышение температуры тела до 39°C, боль острая в области живота. Лечился самостоятельно – парацетамол, анальгетики, без эффекта.

По данным представленной выписки 26.09.08 г. госпитализирован в терапевтическое отделение ЦГБ г. Донецка с подозрением на язву 12-перстной кишки; в связи с отсутствием эффекта от терапии и ухудшением состояния больного 29.09.08 г. направлен в госпиталь МВД. В дороге при транспортировке состояние резко ухудшилось, развился генерализованный судорожный приступ с прикусом языка, упусканием мочи. Госпитализирован по скорой помощи в ближайший стационар в хирургическое отделение с диагнозом: синдром Мелори-Вейса. 01.10.08 г. на фоне сохраняющейся температуры тела 37,7–37,9°C появилась петехиальная сыпь, переведен в инфекционное отделение, созван консилиум, однако диагноз не выставлен. 04.10.08 г. появилось неадекватное поведение, консультирован психиатром (мнение о диагнозе в представленной выписке не указано); 06.10.08 г. – на фоне проводимой терапии состояние больного резко ухудшилось, усугубились расстройства сознания, в ОАК 06.10.08 г.: Hb – 62 г/л, эритроциты – $1,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $12,4 \times 10^9/л$, П-12, С-63, Л-15, М-10, СОЭ – 28 мм/ч, тромбоциты – $227,7 \times 10^9/л$, токсическая зернистость нейтрофилов. Состояние расценено как желудочно-кишечное кровотечение и в связи с тяжестью состояния больной переведен в АРО с диагнозом: синдром Мелори-Вейса; выполнена ФГДС – признаков острого желудочно-кишечного кровотечения не выявлено. Созван повторный консилиум, консультирован по санавиации – диагноз не ясен. Выполнено СКТ головного мозга 06.10.08 – признаки внутримозговой ликворной гипертензии. По данным представленной выписки, выполнено УЗИ внутренних органов, сердца; исключен миокардит. Переведен в терапевтическое отделение, где неоднократно отмечались приступы кратковременной потери сознания без судорог при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное. 14.10.08 г. – появились слабость в конечностях, тазовые нарушения, осмотрен неврологом, консультирован по санавиации неврологом, высказано мнение в пользу – острой вторичной моторной полинейропатии, рекомендовано выполнение люмбальной пункции. 14.10.08 г. выполнена люмбальная пункция – ликвор вытекал под нормальным давлением, прозрачный, белок – 0,33%, цитоз – 3 клетки в 1 мм³, глюкоза – 4,4, реакция Панди – «+». 16.10.08 г. госпитализирован по санавиации в н/о ОБ №2. В отделении в течение суток выполнены общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, иммунограмма (отклонений от нормы не выявлено) ЭКГ, УЗИ сердца, органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, простаты, рентгенограмма органов грудной клетки, ФГДС – патологии не выявлено. С учетом вышеизложенного 16.10.08 г. выставлен диагноз: Острая перемежающаяся порфирия. Порфириновая полинейропатия, выраженный вялый тетрапарез, бульбарный синдром, тазовые нарушения. Цвет мочи при поступлении был светло-желтый, на этапах обследования и лечения также не отмечено изменения цвета мочи, хотя при детальной беседе родственники указали на покраснение мочи в дебюте заболевания. Исключены порфириногенные препараты, назначена нейрометаболическая терапия с контролем объема инфузионной терапии и уровня натрия в крови. Общее состояние больного стабилизировалось, но подтвердить диагноз лабораторно не удавалось в связи с отсутствием методики исследования в г. Ростове-на-Дону, специфическую терапию провести также было невозможно в виду отсутствия препаратов гема в России, а от введения 40% глюкозы до 1000 мл/сут отказывались врачи реаниматологи из-за незнания подобной мето-

дики лечения и отсутствия опыта. 22.10.08 г., несмотря на положительную неврологическую динамику на фоне неспецифической терапии и энтерального приема глюкозы, отмечалось покраснение мочи; выполнено исследование мочи по cito – эритроцитов не выявлено, что явилось косвенным подтверждением наличия в моче порфиринов или их промежуточных продуктов метаболизма, приведших к окраске мочи в красный цвет. 29.10.08 г. при непосредственном участии родственников больного удалось организовать исследование мочи в Гематологическом научном центре РАМН: содержание общих порфиринов – 0,31 мг/л (N – до 0,15 мг/л), порфобилиногенов – 60,5 мг/л (N – 0–2,0 мг/л), δ-аминолевулиновой кислоты – 21,7 мг/л (N – 0,1–4,5 мг/л). 10.11.08 г. больной переведен в гематологическое отделение ОКБ-1 с положительной динамикой: уменьшилась выраженность тетрапареза (мышечная сила в проксимальных отделах рук 2,5–3 б, в кистях – 4 б, в проксимальных отделах ног – 3–3,5 б, в стопах – 5 б, сухожильный рефлекс с в/к – отсутствует, появились коленные рефлексy d=s, ахилловы живые с 2-х сторон), регрессировали тазовые нарушения, дисфония, дыхание самостоятельное адекватное, без участия вспомогательной мускулатуры, уменьшилась дисфагия, вегетативная лабильность (АД – 120/80 мм рт. ст., Ps – 100 уд в мин, синкопальных состояний не отмечалось, нормализовалась температура тела), больная самостоятельно передвигается в пределах палаты, сохраняется астенизация. После проведения лечения нормосангом в дозе 3 мг/кг в течение 3-х дней состояние больного значительно улучшилось, к концу декабря 2008 г. неврологический дефицит практически полностью регрессировал.

Сложности диагностики и лечения данного заболевания состоят в следующем:

- больные изначально попадают в хирургические или другие непрофильные отделения, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов, где

специалисты не знакомы с данной патологией, а симптоматическое лечение порфириногенными лекарственными препаратами (в особенности наркотоз с барбитуратами, НПВС, анальгетики, антибиотики и т.д.) приводит к резкому ухудшению состояния больных с развитием нарушений сознания, тяжелой полинейропатии с бульбарными и дыхательными нарушениями;

- многие лаборатории, даже в крупных межрегиональных клиниках, не владеют методикой и специальными реактивами для определения порфиринов в моче, хотя это исследование является скрининг-тестом;
- единственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, которые отсутствуют в России (нелицензированы), а большие дозы глюкозы (20–40% до 1000 мл или 400–600 г глюкозы/сут) не всегда эффективны (не говоря, о возможных осложнениях и соблюдении необходимых условий введения).

Литература

1. Строев Б.А. Биологическая химия. М.: Высшая школа. 1986; 479.
2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир. 2005; 2: 314.
3. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карлова И.В. Клиника, диагностика и лечение порфирий. Пособие для врачей. М.: Агат-Мед. 2003; 67.
4. Карлова 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.
5. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА. 2005; 496.
6. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005; 368.
7. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карлова И.В. Клинические проявления и диагностика острых порфирий. Терапевтический архив. 1999; 7: 76–80.
8. Бутров А.В., Борисов Б.А., Мариос Ц. Интенсивная терапия острой порфирии. Вестник интенсивной терапии. 1995; 2: 49–52.