

9. Maciej Bęćkowski Acute coronary syndromes in young women – the scale of the problem and the associated risks/ Maciej Bęćkowski //Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2015 – № 12 (2). – С. 134–138

10. Rachel P. Dreyer. Young Women with Acute Myocardial Infarction: Current Perspectives / Rachel P. Dreyer //Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes.– 2017 – № 10 (2).

УДК 616.633.979.733

**Ковзель В.А., Дмитриев А.Н.
ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ)**

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и
иммунологии

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kovzel V.A., Dmitriev A.N.
ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA (CASE REPORT)**

Department of faculty therapy, endocrinology

Ural State Medical University,
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: vik.kovzel@mail.ru

Аннотация. В данной статье представлен клинический случай острой перемежающейся порфирии. Приведено теоретическое патофизиологическое обоснование её проявлений и принципов терапии.

Annotation. This article considers and analyzes clinical case of acute intermittent porphyria. There is some theoretical pathophysiological substantiation of the most common approaches to therapy of acute intermittent porphyria.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия, неврологические симптомы, гем.

Keywords: acute intermittent porphyria, neurological signs, heme.

Введение

Порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с одинаковой частотой встречаются среди населения всех континентов. Частота встречаемости острых форм порфирий (ОП) колеблется от 7 до 12 случаев на 100 тысяч здоровых людей. В то же время частота бессимптомного носительства генетических дефектов, приводящих к ОП, составляет ~ 50-100 случаев на 100000 человек [3]. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) — наследственное метаболическое заболевание с аутосомно-доминантным типом

наследования. В основе клинической картины лежат многообразные нарушения вегетативной регуляции жизненно важных систем организма. ОПП характеризуется редкостью атак, большой частотой летальных исходов, причина которых при жизни пациентов нередко остается не установленной. Сложности диагностики связаны с неспецифичным характером клинических проявлений ОПП, полиорганностью поражений, полиморфизмом клинической картины, а недостаток в медицинских учреждениях Российской Федерации препаратов для лечения данного заболевания создают для врачей также определённые лечебные трудности [1]. В статье описан клинический случай острой перемежающейся порфирии, впервые диагностированной в МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, сделан акцент на особенностях клинических проявлений, диагностики и лечения.

Цель исследования – демонстрация клинического случая острой перемежающейся порфирии – редкого, трудно диагностируемого заболевания с высокой летальностью, как одной из мультидисциплинарных проблем.

Задачи:

- 1) Привлечь внимание врачей к редкому и прогностически неблагоприятному заболеванию – острой перемежающейся порфирии.
- 2) Подчеркнуть диагностическую значимость ряда клинических и лабораторных параметров.
- 3) Показать эффективность своевременной диагностики и патогенетически обоснованной терапии.

Материалы и методы исследования

Ретроспективный анализ течения острой перемежающейся порфирии (ОПП) у больной, обследовавшейся и лечившейся в отделении анестезиологии и реаниматологии и в неврологическом отделении №2 МАУ ГКБ №40 г. Екатеринбурга с октября по ноябрь 2016 г.

Анамнез. Больная Л., 55 лет, заболела остро в сентябре 2016 г., отметив появление прогрессирующей мышечной слабости в конечностях, головных и абдоминальных болей. Обратилась за медицинской помощью в поликлинику ГКБ №33 и была госпитализирована в неврологическое отделение с предварительным диагнозом «Острая демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена-Барре)». В виду неэффективности проводимых лечебных мероприятий (прогрессирующее ухудшение общего состояния и нарастание неврологической симптоматики) больная была переведена 18.10.2016 г. в реанимационно-анестезиологическое отделение МАУ ГКБ №40. При поступлении состояние больной было оценено как тяжелое: выраженная энцефалопатия (по GCS – 15б). Когнитивные нарушения, грубый тетрапарез. ЧСС – 90-120/мин, гемодинамика стабильная, АД – 140/80-160/90 мм рт.ст. По ЭКГ – ритм синусовый, без ишемических изменений. SpO₂ = 93-95%. P/F = 250. Диспепсии не отмечалось, энтеральное питание усваивала. Расстройств мочеиспускания и стула не отмечалось. В связи с наступившим в течение следующих 2 суток ухудшением состояния (нарастание признаков тяжелого

неврологического дефицита, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, появление симптомов полиорганной недостаточности) пациентка была переведена на ИВЛ.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Лабораторные исследования:

-от 18.10.16: **Нв** = **105** г/л; **эритроциты** = **$3,35 \cdot 10^{12}$** /л; **лейкоциты** = **$7,8 \cdot 10^9$** /л; **СОЭ** = **63** мм/ч.; **глюкоза** – **5,37** ммоль/л; **общий белок** – **57,5** г/л; **билирубин** – **9,8** ммоль/л; **АСТ** – **18,0** Ед/л; **АЛТ** – **15,8** Ед/л; **мочевина** – **5,2** ммоль/л; **креатинин** – **60** мкмоль/л. **ПТИ** – **39,7%**, **МНО** – **1,72**.

-от 25.10.16: **Копропорфирин в моче** – **449,3** нмоль/л (N = 21-119); **δ -АЛК в моче** – **90,8** мкмоль/л (N = 0,76-43,5).

-от 18.11.16: **Гликемический профиль**: **6,1 – 9,4 – 9,5 – 5,0 – 8,0** ммоль/л.

2. Инструментальные исследования:

-от 02.10.16: **Электронейромиография**: признаки смешанной (аксонально-демиелинизирующей) сенсо-моторной полинейропатии верхних и нижних конечностей.

-от 04.10.2016: **Электроэнцефалография**: умеренно выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Эпилептиформная активность в состоянии расслабленного бодрствования и сна не зарегистрирована.

-от 18.10.16: **ЭКГ** – синусовая тахикардия с ЧСС 100/мин.

-от 18.10.16: **МРТ головного мозга**: картина задней обратимой энцефалопатии, положительная динамика от июня 2016. Генерализованная мозговая атрофия 2ст. Врожденная ретроцеребеллярная арахноидальная киста.

Таким образом, анализ клинической картины заболевания (неврологические и полисистемные расстройства) и данные лабораторно-инструментальных исследований (уровень копропорфирина в моче = 449,3 нмоль/л, δ -АЛК в моче = 90,8 мкмоль/л) позволили установить клинический диагноз: «Острая перемежающаяся порфирия с тяжелым неврологическим дефицитом (аксонально-демиелинизирующая сенсо-моторная полинейропатия верхних и нижних конечностей с грубым тетрапарезом, выраженная энцефалопатия - по GCS 15б, когнитивные нарушения), системным болевым, обстипационным и тахисистолическим синдромами, артериальной гипертензией и нормохромной анемией легкой степени».

В соответствии с установленным клиническим диагнозом была проведена патогенетическая терапия:

1. Инфузии гемина («Нормосанга») в расчетной дозе 3 мг/кг, №4 (гемин является одним из основных средств патофизиологически обоснованной терапии анемии при нарушениях обмена гема).

Обоснование: Порфирии являются наследственными заболеваниями, обусловленными нарушениями в синтезе гема в связи с дефицитом одного или нескольких ферментов многостадийного пути его синтеза. Низкая концентрация гема вызывает усиленную продукцию предшественников гема по

механизму обратной связи, поэтому в организме накапливаются 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), порфибилиноген (ПБГ) и общие порфирины (ОП), которые являются токсичными соединениями и служат маркерами порфирий. Единственным, оправданным с биохимической точки зрения, методом терапии является разрыв обратной связи между дефицитом гема и накоплением его предшественников, что достигается введением экзогенного гема (гемина – «Нормосанга»), так как увеличение концентрации конечного продукта тормозит синтез начальных соединений, уменьшая активность синтетазы 5-АЛК, первого фермента в цикле синтеза гема [4, 5].

2. Инфузии 40% р-ра глюкозы – 1000 мл. + 20 ЕД инсулина (скорость инфузии = 40 мл/час), №20.

Цель - донатор субстрата для анаэробного гликолиза и повышение аффинности рибоксина – средство первичной профилактики осложнений со стороны ЦНС, связанных с повреждающим нейроны действием гипоксии.

3. Инозин (рибоксин), предшественник АТФ: – по 10 мл в/в струйно, 1-2 р/сут., ежедневно, № 10.

Цель: субстратное стимулирование синтеза адениновых нуклеотидов, повышение активности некоторых ферментов цикла Кребса, активизация обмена при гипоксии в отсутствие АТФ, стимуляция окислительно-восстановительных процессов, интенсификация метаболизма пировиноградной кислоты, нормализация тканевого дыхания, повышение активности ксантиндегидрогеназы, ускорение реакции анаэробного гликолиза.

4. Альбумин 10% - 200 мл, № 5, для проведения сеансов плазмафереза.

Цель – поддержание онкотического давления циркулирующей крови, привлечение жидкости из интерстициального пространства, удержание ее в сосудистом русле (не имеет альтернатив по полифункциональности его действия) [2].

5. Плазмаферез (4 сеанса с эксфузией плазмы общим объемом 4600 мл.), соответственно показаниям к применению лечебного плазмафереза при порфириях в клинической практике: периферическая полинейропатия и повышенный уровень порфиринов. Лечебный плазмаферез имеет универсальный лечебный характер за счет удаления всех патологических продуктов, находящихся в плазме [2].

В результате проведенного лечения общее состояние, системная гемодинамика и состояние системы пищеварения стабильно улучшились, симптоматика неврологического дефицита регрессировала, уровень маркеров пуринового обмена нормализовался. Выписана из неврологического отделения со следующими рекомендациями по закреплению достигнутого эффекта и реабилитации:

- 1) Наблюдение невролога по месту жительства.
- 2) Контроль АД и ЧСС.

3) Сорбифердуролес по 1 таб 2 раза в сутки до нормализации уровня гемоглобина с последующим снижением в 2 раза и длительностью до насыщения 3-6 месяцев.

4) Дюфалак по 20 мг 3 раза в сутки до стойкой нормализации опорожнения кишечника в комбинации с мотилиумом по 10 мг 3 раза в сутки 3 недели.

5) Раствор глюкозы внутрь в пересчете на 200 г сухого вещества длительностью до 6 месяцев. Комбинировать прием глюкозы с ежедневным приемом активированного угля по 1 г 3 раза в сутки.

6) ИзоптинСР по 120-240 мг под контролем АД и ЧСС длительно.

7) Кардиомагнил по 75 мг вечером длительно.

8) Проведение курса реабилитационных мероприятий (с последующей планируемой госпитализацией 5.12.16)

Выводы:

1. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) – редкое, прогностически неблагоприятное заболевание, о котором следует помнить врачам первичного звена.

2. В диагностике ОПП, при неспецифичности полиорганных поражений, первостепенное диагностическое значение имеет определение уровня 5-аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и общих порфиринов в сыворотке крови.

3. Патогенетически обоснованная терапия «Нормосангом» с одновременными инфузиями больших доз глюкозы и рибоксина определяет ее эффективность и улучшает прогноз заболевания.

Список литературы:

1. Загидуллина К.Л. Сложности диагностики острой перемежающейся порфирии в клинической практике / К.Л. Загидуллина, Н.А. Попова, Е.Е. Асташина // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т.97. – №6. – С. 975-978

2. Калинин Н.Н. Hemapheresis in clinical practice / Н.Н. Калинин, С.В. Варламова // Альманах клинической медицины. – 2009. – №20.

3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение острых порфирий» / Я.С. Пустовойт, С.К. Кравченко, Р.Г. Шмаков, В.Г. Савченко // Москва – 2018. – 19 с.

4. Кузнецов И.В. Аргинат гемина как корректор порфиринового обмена. / И.В. Кузнецов, А.А. Левина, А.В. Пивник, И.В. Смирнов и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т.34, №5. – С. 3-5

5. Яцков К.В. Интенсивная терапия тяжелого течения острой перемежающейся порфирии / К.В. Яцков, Е.М. Шулутко, Т.Е. Глухова, В.М. Городецкий // Гематология и трансфузиология. – 2012. – С. 97

6. Chance B., Hollunger G. The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria // J. biol. Chem. – 1961. – V. 236. – №. 5. – P. 1534-1584