

**ОСТРАЯ
ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ
ПОРФИРИЯ**

(разбор клинического случая)

Корнилова Татьяна Юрьевна

Кандидат медицинских наук, доцент

Кафедра акушерства и гинекологии УлГУ

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ

«Скорая помощь» доставляет
таких больных в:

хирургические отделения – 56%;

гематологию – 22%;

неврологию и гинекологию – 12%;

урологию – 6%;

психосоматические отделения – 4%.

ПОРФИРИИ -

**группа наследственных
заболеваний,**

**в основе которых лежат нарушения
порфиринового обмена,**

**ведущие к увеличению содержания в
организме порфиринов или их
предшественников**

ПОРФИРИНЫ

Синтезируются во всех клетках
организма,

преимущественно в костном мозге и в
печени,

в которых они используются для
образования гемоглобина и ферментов
(цитохромов, каталазы, пероксидазы и
др.).

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ ПОРФИРИИ:

- эритропоэтическая порфирия Гюнтера
- эритропоэтическая протопорфирия

NB! Отличительной их особенностью является то, что они дебютируют, как правило, в детском возрасте и имеют клинику фотосенситивности, фотодерматозов и нарушения гемопоэза.

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПОРФИРИИ:

- порфирия, обусловленная дефицитом фермента дегидрататаза-5-аминолевулиновой кислоты
- острая перемежающаяся порфирия
- наследственная копропорфирия
- вариегатная
- поздняя кожная порфирия

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

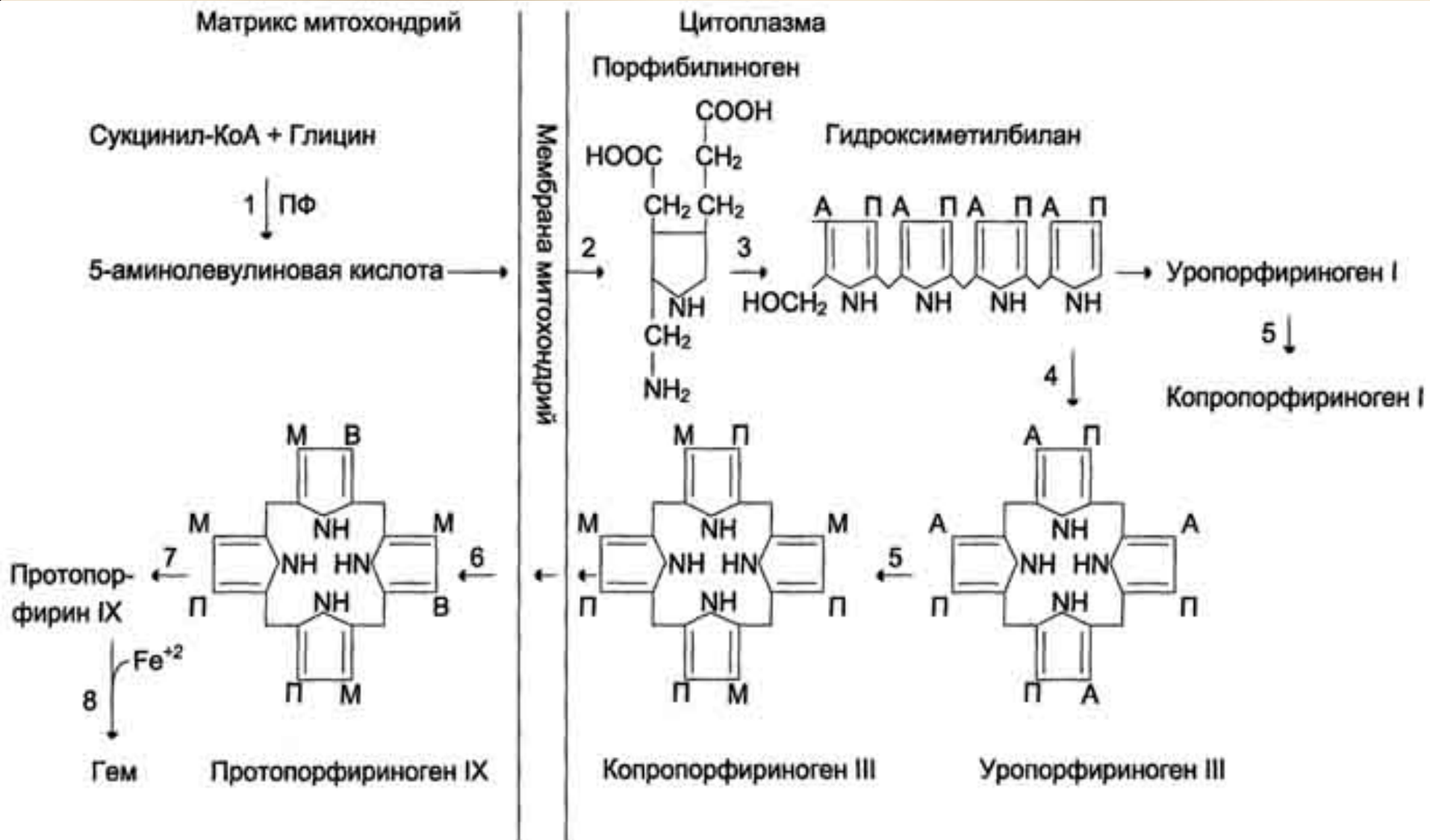
Классическая схема синтеза гема -

это 8 этапов последовательных реакций.

*Каждый этап катализируется
специфическим ферментом, функция которого
детерминирована отдельным геном.*

*Гены расположены на разных хромосомах и
имеют групповую сцепленность.*

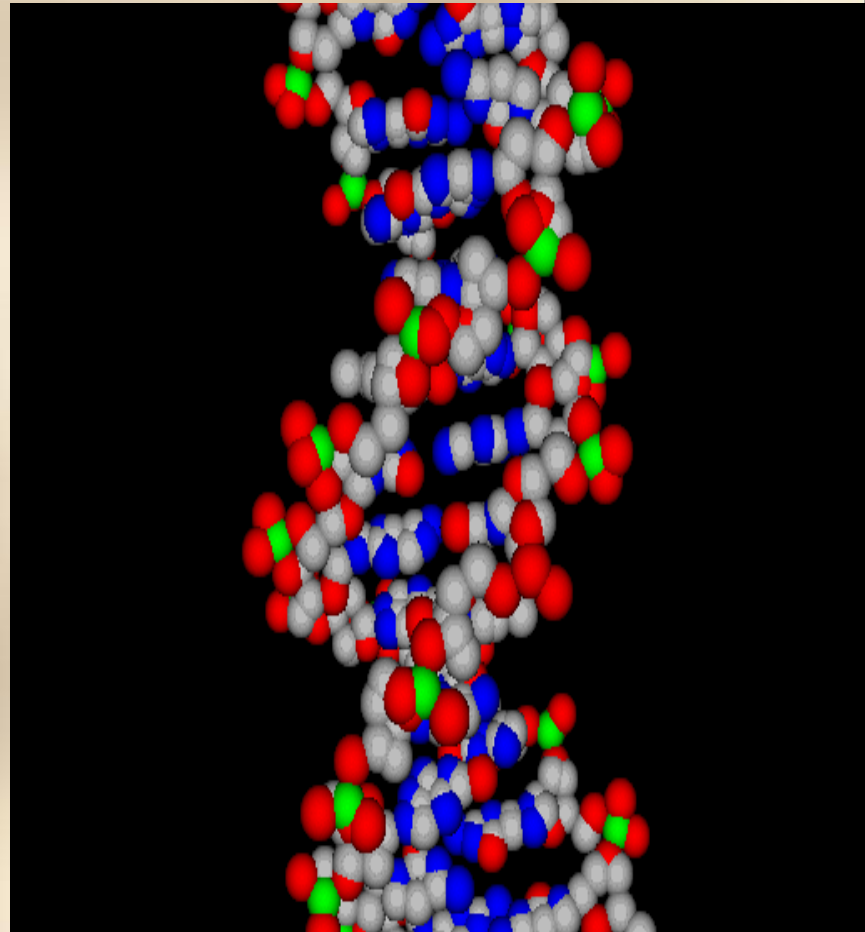
СИНТЕЗ ГЕМА:



ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

*Возникновение мутаций в одном из генов приводит к **нарушению синтеза белка,** изменению трехмерной структуры, в результате чего происходит нарушение его каталитических свойств.*

При снижении каталитической активности фермента на 50% наблюдается нарушение порфиринового обмена.



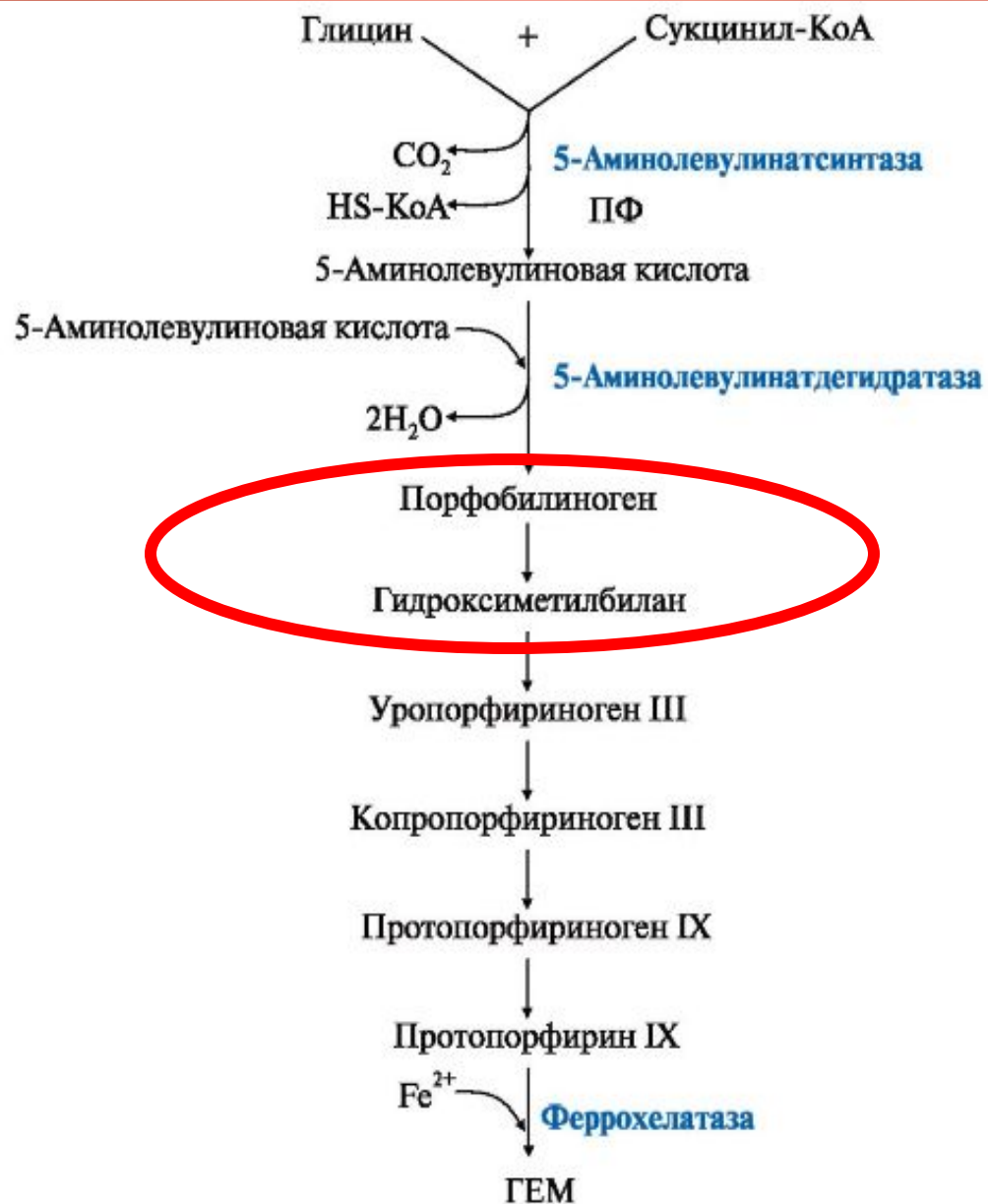
ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

Третий этап синтеза гема -
переход порфобилиногена в гидроксиметилбилан—
происходит в присутствии фермента
порфобилиногендезаминазы.

Дефицит активности этого фермента и
повышение активности синтетазы-5-
аминолевулиновой кислоты

приводит к развитию острой перемежающейся
порфирии.

СИНТЕЗ ГЕМА:



Частота встречаемости

- *поздняя кожная порфирия - 5-20 случаев на 100 000 населения;*
- *острая перемежающаяся порфирия*
- 5-10 случаев на 100 000 населения;
- *наследственная копропорфирия - 3-5 случаев на 100 000 населения;*
- *вариегатная порфирия – 2-3 случая на 100 000 населения;*

Частота встречаемости

- Асимптомное носительство чаще:

1 случай на **2-3 тысячи** населения

для острой перемежающейся
порфирии

ПОРФИРИНОГЕНЫ

- *длительная гипогликемия,*
- *бактериальная и вирусная инфекция,*
- *алкоголизация,*
- *прием лекарственных препаратов, обладающих повышенной порфириногенной активностью, особенно тех, действие которых опосредовано через систему активации цитохрома P 450,*
- *изменение уровня половых гормонов у женщин в рамках менструального цикла и беременности,*
- *воздействие ультрафиолетовой части солнечного спектра,*
- *переутомление, стресс.*



Особая роль отводится половым гормонам, поскольку даже у здоровых женщин в течение менструального цикла меняются уровень и активность **дегидратазы 5-аминолевулиновой кислоты**, в связи с чем значительно колеблется уровень синтеза гема и порфиринов, достигая максимального уровня во вторую фазу менструального цикла.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ✓ **Беременная А., 26 лет, поступила 14.07.14г. в гинекологическое отделение ГУЗ «ЦГКБ»**
- ✓ **Диагноз при поступлении:**
Беременность I, 14-15 недель. Двойня.
Ранний токсикоз, тяжелое течение.
- ✓ **Частота рвоты на момент перевода – 40 раз в сутки, потеряла в весе за 1 месяц 15 кг!!!**
Ацетон в моче ++++.

ТЕЧЕНИЕ НАСТОЯЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ:

- Настоящая беременность протекала *с 5 недель* на фоне нарастающей по тяжести *рвоты беременных*.
- Проходила терапию раннего токсикоза *трижды в дневном стационаре УЗ ЦК МСЧ,*
- *4-й раз госпитализирована* в гинекологическое отделение **ГУЗ ГКБ№1**, но учитывая тяжесть состояния и необходимость наблюдения в многопрофильном стационаре была переведена *14.07.14 г. в ГУЗ «ЦГКБ».*

При поступлении в ГУЗ «ЦГКБ»:

✓ Осмотрена: гинекологом, терапевтом, инфекционистом, реаниматологом.

✓ Диагноз при поступлении:

Беременность I, 14-15 недель.

Двойня. Ранний токсикоз, тяжелое течение.

✓ Пациентка временно от прерывания беременности отказалась,

настаивала на продолжении лечения!!!

При поступлении в ГУЗ «ЦГКБ»:

- В течение 4 суток проводилась симптоматическая терапия раннего токсикоза: инфузия солевых растворов, церукал по 2мл 2 раза в день в/в, квамател по 20мг 2 раза в день в/в, дронперидол по 2 мл в/в капельно на физ.растворе, магнизиальная терапия в/в капельно.
- На фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика: рвота уменьшилась **до 7 раз в сутки**, начала пить воду, кефир, кисель.

КОМЕНТАРИИ:

- **Острые порфирии** - это быстро прогрессирующие заболевания.
- Характерно острое начало и большое разнообразие клинических проявлений:
изменение цвета мочи, мышечная слабость как проявление парезов, кожные симптомы (фотодерматозы), артериальная гипертензия, тахикардия, дисфункция желудочно-кишечного тракта, психические нарушения, неадекватное поведение, боли в животе (в 90% случаев), анемия.

КОМЕНТАРИИ:

- При наличии 2—3 «неродственных», не связанных друг с другом симптомов, *поставить **диагноз порфирии** оказывается затруднительным!!!*
- *Часто выставляется ошибочный диагноз по ведущему симптому*
- *Пациент поступает в непрофильный стационар, где ему:*
 - **в лучшем случае** - не оказывается специализированная помощь,
 - **в худшем** - назначается огромное количество лекарственных препаратов, большинство из которых оказывается порфириногенами, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

КОМЕНТАРИИ:

- У больной А. **острая перемежающаяся порфирия (ОПП)** была спровоцирована развитием беременности, осложненной двойней и ранним токсикозом.
- Клинические симптомы **ОПП** слились с клиническими симптомами рвоты беременных и **почти 50 дней** вопрос о каком либо другом заболевании, тем более экстрагенитальном, не обсуждался в гинекологическом отделении.
- **Обсуждались только показания для прерывания беременности!** Случай для клиники редкий, но...

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ✓ *18.07.2014г. вечером беременная предъявила жалобы на слабость в ногах, шаткую походку.*
- ✓ *19.07.2014г. – слабость в верхних конечностях, моча красного цвета.*
- ✓ *Осмотрена: **терапевтом, неврологом, кардиологом.***
- ✓ *Неврологический диагноз:*
Синдром демиелинирующей полирадикулоневропатии.
Верхний вялый парепарез, нижний смешанный парепарез, преимущественно проксимальный.
- ✓ *Не исключается порфирийная полиневропатия!!!*
Взята моча для анализа на порфобилиноген.

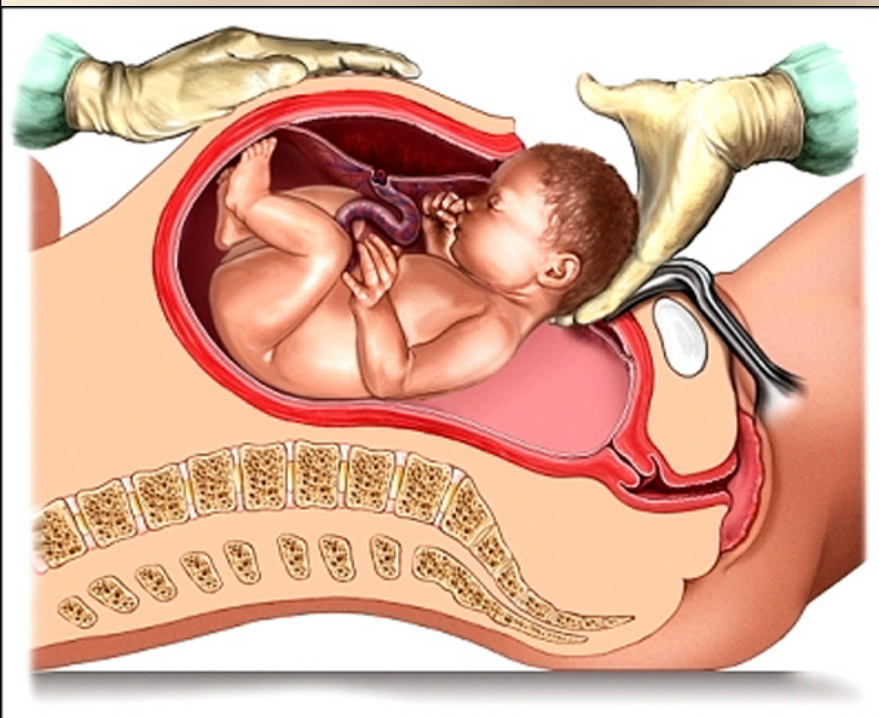
КОМЕНТАРИИ:

- ✓ Отличительной особенностью является то, что парезы всегда симметричны, по типу тетрапарезов,
- ✓ начинаются с проксимальных отделов конечностей, затем распространяются на дистальные,
- ✓ сопровождаются интенсивными болями в мышцах, что требует применения наркотических средств.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ***20.07.2014г. – анализ мочи на порфобилиноген положительный.***
- ***Проведен консилиум специалистов, диагноз: Беременность 1, 15-16 недель. Двойня. Ранний токсикоз, тяжелое течение. Метаболический ацидоз. Острая перемежающаяся порфирия. Острая порфирийная полиневропатия. Тетрапарез преимущественно проксимальный.***
- ***Решено произвести досрочное родоразрешение путем операции малого кесарева сечения.***

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:



20.07.2014 г.

**произведена
операция:**

Лапаротомия.

***Малое кесарево
сечение.***

***Дренирование
брюшной полости.***

КОМЕНТАРИИ:

- По данным ГНЦ РАМН пациенту устанавливается **правильный диагноз** в среднем **от 30 до 120 дней**.
- За это время развиваются осложнения заболевания:
 - *белково-энергетическая недостаточность,*
 - *потеря массы тела вплоть до кахексии,*
 - поражение черепно-мозговых нервов (VII, IX, X, XI пары),
 - *тетраплегия,*
 - *остановка дыхательной деятельности,* паралич скелетной мускулатуры и диафрагмы,
 - большое число инфекционных осложнений,
 - развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

КОМЕНТАРИИ:

Итак, после лапаротомии на ИВЛ больная поступает в реанимационное отделение:

- *Все движения отсутствуют, кроме движения век и языка.*
- *Трахеостома.*
- *Моча отводится по катетеру, установленному в мочевом пузыре.*
- *В связи с выраженными запорами требуются повторные очистительные клизмы.*

Такая картина приводит медицинский персонал и родственников больной к панике.

Однако, при верно установленном терапевтом, неврологом, кардиологом диагнозе и правильно выбранной тактике лечения на данный момент ситуация не столь уж безвыходная...

У больной появляются шансы на выздоровление.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

20.07.14г. Начато лечение порфирии:

- переливание 20% раствора глюкозы 2000,0 (в расчете 500г сухого вещества);
- Цераксон по 1000мг в/в капельно на глюкозе 1 раз в сутки,
- инсулин короткого действия дозатором;
- транексам по 100мг/сутки,
- антибактериальная терапия (*циклофоксацином* по 100,0 2 раза в день в/в, *пенициллин 2 млн.ЕД* через 4 часа в/в),
- клексан по 0,4мг 1 раз в сутки, п/к (*профилактика ТЭЛА*);
- переливание альбумина, СЗП, ЭМОЛТ.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- *В послеоперационном периоде* отмечалась стойкая **гипопротеинемия** (до 38г/л), **гипокалиемия** (до 1,9 ммоль/л) и **анемия** (до 67 г/л).
- *21.07.2014 г. проведен консилиум с участием врача-гематолога ГУЗ УОКБ.*
- *По телефону больную проконсультировал сотрудник Гематологического центра, д.м.н. Я.С. Пустовойт. **Нормосанг** рекомендовано вводить по 1 мл в 150мл физ. раствора.*

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ✓ С 22.07.2014г. по 25.07.2014г. проводилось лечение **Нормосангом**.
- ✓ Результаты патогенетического и симптоматического лечения :
 - ***больная снята с ИВЛ,***
 - ***появилась положительная неврологическая симптоматика, увеличилась сила в руках и ногах,***
 - ***значительно уменьшилась тошнота и рвота,***
 - ***стал возможен прием жидкой пищи.***

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- **30.07.2014г.** – (через 10 суток после диагностики ОПП и кесарева сечения):
 - *сняты швы с передней брюшной стенки (заживление первичным натяжением);*
 - *матка сократилась, плотная;*
 - *перистальтика кишечника выслушивается;*
 - *диурез достаточный;*
 - *стул после очистительной клизмы.*

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ:

- *Тщательный сбор анамнеза и установление причины, вызвавшей развитие заболевания.*
 - *Патогенетическая терапия* - подавление синтеза порфиринов:
 - ✓ С этой целью в/в вводят концентрированный раствор глюкозы, суточное количество глюкозы в перерасчете на сухое вещество должно составлять **не менее 400—600 г.**
 - ИЛИ**
 - ✓ в/в введение **аргинат гема** (синтетического продукта гема).
- NB!!!** Действие его быстрое, эффективное, но не продолжительное. Аргинат гема является препаратом выбора.*

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ:

- **Овариосупрессивная терапия** проводится всем пациенткам независимо от причины, вызвавшей приступ (*агонисты гонадолиберинов п/к или интраназально*).
- **Элиминация порфиринов из крови** (плазмаферез, гемодиализация).
- **Искусственное питание** (*парентеральное, энтеральное*) является крайне важным мероприятием, поскольку пациенты теряют до 40% массы тела. Больной должен получать **3,5—4 тыс. ккал в сутки**, особенно при наличии инфекционных осложнений.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ:

- Профилактика тромбозов **гепарином**.
- Реабилитационные мероприятия — **ЛФК, массаж с первых дней**.
- Посиндромная и нейропротекторная терапия — *проводятся с учетом списка препаратов, разрешенных к использованию при порфирии.*
- Мониторинг инфекций с целью активного поиска и лечения инфекций.
- Проведение санационных бронхоскопий, ингаляций муколитиков *для улучшения эвакуации мокроты.*

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- *31.07.2014г. больная предъявила жалобы на усиление головокружения, резкую слабость, плохое зрение.*
- **Осмотрена неврологом:**

В сознании, адекватна. движения в полном объеме, яблочные рефлексy снижены, ест и пьет самостоятельно, мышечная сила в верхних конечностях 4 балла, в нижних конечностях 3 балла, с-м Кернига - Лассега + с обеих сторон.
- **Диагноз: Порфирийная полиневропатия.**
- **Рекомендовано:** продолжить введение глюкозы в количестве 500г сухого вещества, **нейропротекторная терапия:** пирацетам по 20,0 в/в капельно, берлитион по 24 мг, ЭЛОГ по 0,05 2 раза в день, Бесарек по 24мг 2 раза в день.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ***1.08.2014г. переведена из ГУЗ «ЦГКБ» в гематологическое отделение ГУЗ УОКБ для дальнейшего лечения и реабилитации.***

- **Клинический диагноз:**

Острая перемежающаяся порфирия.

Острая порфирийная полинейропатия. Анемия легкой степени.

Гестационный сахарный диабет, инсулинозависимый.

Состояние после операции малого кесарева сечения.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- ***2.08.2014г. по cito! Осмотрена неврологом, диагноз: Метаболическая полинейропатия с периферическим тетрапарезом, выраженными зрительными нарушениями.***
- ***2.08.2014г. у больной начались проблемы с мочевыделением.***
- ***2.08.2014г. по cito! Осмотрена дежурным урологом, диагноз: Анурия.***

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

- **4.08.2014г. состояние больной ухудшилось, переведена в ОРИТ ГУЗ УОКБ, проведен консилиум с участием и.о. зав. гематологического отделения, уролога, психиатра, невролога, эндокринолога, диагноз:**

Острая перемежающаяся порфирия. Острая порфирийная полинейропатия.

Энцефалопатия сложного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Тетрапарез с преходящими психотическими включениями.

Сахарный диабет, тип требует уточнения.

Постабортный период 15 сутки. Состояние после трахеостомии от 19.07.2014г.

Хронический пиелонефрит, обострение? Инфекция мочевыводящих путей. Олигоурия. Лейкемоидная реакция.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

Консилиум специалистов принял решение:

- *продолжить в/в введение высококонцентрированного раствора глюкозы;*
- *повторить в/в введение Нормосанга;*
- *скорректировать инсулинотерапию;*
- *Отменить актовегин, берлитион;*
- *продолжить введение прозерина.*

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

Несмотря на проводимую интенсивную терапию в условиях ОРИТ ГУЗ УОКБ, состояние больной А. прогрессивно ухудшалось:

- ❑ *нарастали явления дыхательной недостаточности,*
- ❑ *острой сердечно-сосудистой недостаточности.*
- *6.08.2014г. на фоне интенсивной терапии отмечается остановка дыхания и кровообращения.*
- *Проводимые реанимационные мероприятия в течение 30 минут без эффекта.*
- *6.08.2014г. в 12 часов 10 минут констатирована смерть.*

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:

Патологический диагноз:

- **Основной:** *Отек головного мозга.*
- **Осложнения:** *Острая вторичная порфирия.*
- **Сопутствующие:** *Прерывание беременности при сроке 15-16 недель.
Операция: Малое кесарево сечение.*

*Признано совпадение диагнозов по
основному заболеванию.*

КОМЕНТАРИИ:

- *Наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, которая развивается в 10–60% приступов.*
- *Симптомы порфирийной полинейропатии отмечаются вариабельностью и динамичностью.*
- *На высоте симптомов в 10–30% случаев, протекающих с тяжелой полинейропатией, наступает летальный исход.*
- *Непосредственные причины летального исхода - нарушения иннервации сердца и паралич дыхательных мышц.*

КОМЕНТАРИИ:

Беременность и порфирия

- *Метаболиты эндогенных половых стероидов увеличивают в печени активность синтетазы - 5-АЛК.*
- *Прогестерон индуцирует активность синтетазы - 5-АЛК как непосредственно, так и опосредованно через активацию в печени цитохрома Р-450, что приводит к активации первого фермента в цикле биосинтеза.*
- *Считается, что по сравнению с другими половыми гормонами прогестерон обладает более выраженным влиянием в провокации атак ОПП.*

КОМЕНТАРИИ:

Если приступ ОПШ начался во время беременности, будет отличаться и тактика ведения.

В этом случае выделяют несколько групп:

1 группа. *Пациентки, у которых приступ развился в самом начале беременности.*

Такой приступ будет иметь агрессивное течение и уже очевидно крайне неблагоприятное влияние на плод.

Рекомендуется прерывание беременности и терапия ОПШ.

КОМЕНТАРИИ:

2 группа. *Пациентки, у которых приступ развился ближе к концу первого триместра беременности.*

Изменения в развитии плода на данном этапе беременности могут быть очень значительными и повлиять на его жизнеспособность.

Поэтому рекомендуется прерывание беременности и терапия ОП.

КОМЕНТАРИИ:

- **3 Группа.** *Пациентки, у которых приступ возник в середине или в конце беременности (II-III триместры).*

В этом случае влияние на плод значительно менее выражено.

- **Главная задача** – введение препарата в первые сутки от появления симптомов приступа.
- При этом допустимо однократное введение аргината гема.

КОМЕНТАРИИ:

- **При отсроченном начале** лечения потребуется стандартный курс из четырёх введений аргината гема.
- Если приступ купирован в первые дни, плод не пострадает.
- Женщинам, у которых приступ произошел на поздних сроках беременности, при условии жизнеспособности плода, **можно выполнить оперативное родоразрешение** и уже после этого **начать курс терапии аргинатом гема.**

Enacudo za



humanite!