

## СЛУЧАЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙ ПОРФИРИИ В СОЧЕТАНИИ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

*Молодан Л.В., Скалицкий М.А.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Введение.** Порфирии — группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит нарушение биосинтеза гема, приводящее к избыточному накоплению в организме порфиринов и их предшественников, а именно, порфобилиногена (ПБГ) и  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты (АЛК).

Избыток этих веществ оказывает токсическое воздействие на организм и обуславливает характерную клиническую симптоматику. Причиной подобного нарушения является мутация гена, ответственного за активность одного из ферментов, участвующих в многостадийном синтезе гема.

Гем образуется постоянно, главным образом - в костном мозге и печени. В зависимости от того, в каком из этих органов нарушен синтез гема, выделяют эритропоэтические порфирии и печеночные порфирии. При любой форме порфирии происходит избыточное образование порфиринов.

С кровью порфирины разносятся по всему организму и попадают в кожу. Там они взаимодействуют с фотонами, передают поглощенную энергию молекулам кислорода с образованием свободных радикалов (в частности, супероксидного радикала) и вызывают фототоксическую реакцию[1].

Острая перемежающаяся порфирия характеризуется поражением периферической и центральной нервной системы. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу ген картирован на участке 11q 23.3[2]. В основе патогенеза лежит нарушение активности фермента синтазы уропорфириногена-I и повышение активности фермента синтазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты. Клинические проявления обусловлены накоплением в нервных клетках  $\delta$ -аминолевулиновой

кислоты, что приводит к торможению активности натрий-, калийзависимой аденозинфосфатазы и нарушению транспорта ионов через мембраны, т.е. к нарушению функции нервного волокна. Развивается его демиелинизация, аксональная невропатия.

Наиболее характерный признак острой перемежающейся порфирии — боли в животе, которые могут локализоваться в различных его участках. Поражение нервной системы проявляется тяжелым полиневритом; может развиваться тетрапарез, в дальнейшем возможен паралич дыхательной мускулатуры. Иногда отмечаются эпилептиформные припадки, а также галлюцинации, бред. Обострение болезни провоцируется беременностью, родами, приемом ряда лекарственных препаратов (например, барбитуратов, транквилизаторов, сульфаниламидов, эстрогенов). Сильные обострения наступают после оперативных вмешательств, когда для премедикации используют тиопентал-натрий. После развития тяжелых обострений может наступить спонтанная ремиссия с полным восстановлением всех функций.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных лабораторных исследований: обнаружения в моче повышенного содержания предшественников синтеза порфиринов — порфобилиногена и  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты.

Рекомендуется исключить препараты, приводящие к обострению болезни. При сильных болях могут быть применены наркотические анальгетики, аминазин. При резкой тахикардии и повышении артериального давления (АД) используют  $\beta$ -блокаторы. Для уменьшения выработки порфиринов вводят глюкозу до 200 г в сутки внутривенно или фосфаден (аденил) до 250 мг в сутки

внутримышечно. В тяжелых случаях назначают препарат гематин; определенный эффект оказывает плазмаферез. При улучшении состояния для восстановления движений используют массаж, лечебную гимнастику. Прогноз серьезный при тяжелом поражении нервной системы. Профилактика заключается в исключении факторов, вызывающих обострение в течение болезни[3].

**Цель:** Изучить клинические особенности и динамику возникновения симптомов одной из форм порфирий – острой перемежающейся порфирии.

**Материалы и методы:** Порфирия диагностирована у пациентки С., 33 лет.

Использованы:

- Сомато-генетическое исследование с синдромологическим и клинико-генеалогическим анализом
- Оценка соматического, неврологического статуса
- Биохимические, ультразвуковые, электрофизиологические методы
- КТ и ЯМРТ
- Молекулярно-генетический метод (исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла и свертывающей системы крови)

**Результаты и обсуждения:**

Больная С. 1977г. рождения, была направлена в Харьковский специализированный медико-генетический центр (ХСМГЦ) для уточнения диагноза. Диагноз при направлении: Порфирия?

На момент осмотра предъявляла **жалобы** на боли в ногах ноющего характера, слабость в ногах, больше выраженную в проксимальных отделах, из-за слабости не может самостоятельно встать, испытывает затруднение при ходьбе. Беспокоит слабость в проксимальных отделах рук, общая слабость. Отмечает жгучие боли в стопах (пальцы), онемение всего тела с уровня

шеи, онемение затылка. Сфинктерные нарушения по типу недержания мочи.

**Из анамнеза болезни** известно, что считает себя больной с сентября 2009г, когда появились боли в правом подреберье, обратилась к врачу. При УЗИ – был диагностирован калькулезный холецистит. Рекомендована холецистэктомия. 22.09.2009г проведена эндоскопическая операция - холецистэктомия. Через 2-3 дня появились боли жгучего характера в грудной клетке, молочных железах, спине. Боли носили нарастающий характер. На фоне терапии (что получала, не знает), боли несколько уменьшались. Но через 2-3 дня боли стали интенсивными, не снимались анальгетиками. Была госпитализирована в реанимационное отделение. В отделении интенсивной терапии выявлена ацетонурия. В связи с тяжестью состояния была переведена в ОКБ г.Николаева. При обследовании в ОКБ - диагностирован сахарный диабет, кетонурический синдром. При УЗИ – жидкость в малом тазу, при пункции дугласова пространства – получена кровянистая жидкость.

В стационаре ОКБ на фоне внутривенного капельного введения препаратов (название препаратов не знает) – появилось онемение рук и ног, развилась общая слабость. Появился «бред». Не могла встать. Из-за слабости падала. На второй день – после капельницы слабость и онемение narосли, появились сфинктерные нарушения, боли в позвоночнике, грудной клетке, молочных железах. «Боль в спине шла снизу вверх». Выписана из ОКБ г.Николаева с диагнозом: Сахарный диабет, впервые выявленный, кетонурический синдром. Энцефалополлинейропатия смешанного генеза.

Нейроинфекция? Соматизированное расстройство. Болезнь Крона?

С 14.10.2009г по 1.11.2009г находилась на стационарном лечении в больнице Святого Луки. По данным выписки из истории болезни в этот период уже была тихая речь, нарушение чувствительности по типу «купальника

старого типа», тетрапарез, сфинктерные нарушения (недержание мочи, кала).

При УЗИ органов малого таза – наличие свободной жидкости в дугласовом пространстве.

УЗИ ОБП – увеличение селезенки.

ЭХО-КГ – сердце и крупные сосуды без структурных патологических изменений. «Микроследы» свободной жидкости в брюшной полости (у края селезенки и печени).

Компьютерная томография – дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника в грудном отделе.

Компьютерная томография головного мозга – очаговых изменений вещества головного мозга - не выявлено. Локально утолщена слизистая оболочка правой гайморовой пазухи вдоль наружной стенки в нижнем отделе, как следствие перенесенного гайморита.

В клиническом анализе крови – повышены тромбоциты - 392 (норма до 320), лейкоциты - 9,6 (норма до 9,0), СОЭ - 20мм/ч, сегментоядерные - 83% (норма до 72); снижены: эозинофилы - 0% (норма 0,5-5,0), лимфоциты - 12% (норма 19-37%), моноциты - 1% (норма 3-11%).

Клинический анализ мочи – однократно глюкоза – 5,2 (норма – отр.), лейкоциты 10-15 (в норме 6-8), эритроциты измененные 2-3 (норма – отсут.), значительное количество плоского и переходного эпителия.

Исследование мочи по методу Бухшу – флюоресценция – светло-красная, степень порфирии выраженная, количество порфиринов 0,4-0,8 мг/л.

В биохимическом анализе крови – уровень глюкозы от 4,0 до 8,4. Однократно снижен калий 3,4 (норма 3,5-5,1ммоль/л), С-реактивный белок повышен 24 (норма – отр.)

Повышен Ig E в сыворотке крови – 213 (норма до 100 МЕ/м)

ЭКГ – синусовая тахикардия, признаки тахикардического синдрома.

Выписана с диагнозом: Порфирия с явлениями полинейропатии. Вялый проксимальный тетрапарез. Периферическая вегетативная недостаточность. Сахарный диабет, тип I,

средней тяжести, стадия компенсации (впервые выявленный). Болезнь Аддисона? Распространенный остеохондроз.

Пациентка была направлена в ХСМГЦ для уточнения диагноза.

Дополнительно к анамнезу сообщила, что накануне болезни, в августе 2009г отдыхала на море (Мисхор), солнце переносила «нормально», но загорала очень быстро. Кроме операции, в начале сентября были эмоциональные нагрузки – «переживала перед свадьбой брата». Отмечает субфебрильную температуру на протяжении всего времени болезни. Температура нормализовалась около недели.

**Из анамнеза жизни** известно, что родилась I ребенком в семье, со слов, беременность и роды у матери протекали без осложнений. Роды в срок 40 недель, вес при рождении не помнит. Этапы психомоторного развития соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает частые ангины, аппендэктомия, тубэктомия. Холецистэктомия, сахарный диабет.

Месячные с 14 лет по 5-6 дней, через 27-28 дней, регулярные. Первая беременность в 1995г протекала с явлениями токсикоза до 8 недель. Роды в срок 40 недель, родился мальчик. Со слов, ребенок здоров. Вторая беременность в 2005-2006г протекала с явлениями токсикоза до 4-5 недель беременности. Роды в срок 40 недель, родился мальчик. Со слов, ребенок здоров. Через 2 месяца после родов, появилась острая боль в правой подвздошной области. Заподозрен аппендицит. Во время операции провели аппендэктомию и тубэктомию справа. В анамнезе 4 медицинских аборта в малом сроке беременности. Последний аборт весной 2009г.

**В фенотипе** обращают на себя внимание: вес 61кг, рост 172см, кожа – единичные невусы, ангиэктазия на правом предплечье размером 1,5x1,5см, выраженный акроцианоз кистей; волосы тонкие, гипертрихоз на голенях; недостаточность подкожно-жирового слоя; гипотония мышц; окружность головы 56см; широкое лицо; антимонголоидный

разрез глаз; вогнутая спинка носа; шрам в области фильтра справа; кариес; желтый налет на языке; короткая шея; сколиотическая осанка; выражен мраморный рисунок кистей, выраженная венозная сеть на ногах, поверхностно расположены сосуды.

**Клинико-генеалогический анализ** выявил отягощенность родословной по бесплодию, умственной отсталости, гипертонической болезни, полиартриту, заболеванию легких (рис.1)

ПА- полиартрит, ГБ – гипертоническая болезнь, УО- умственная отсталость

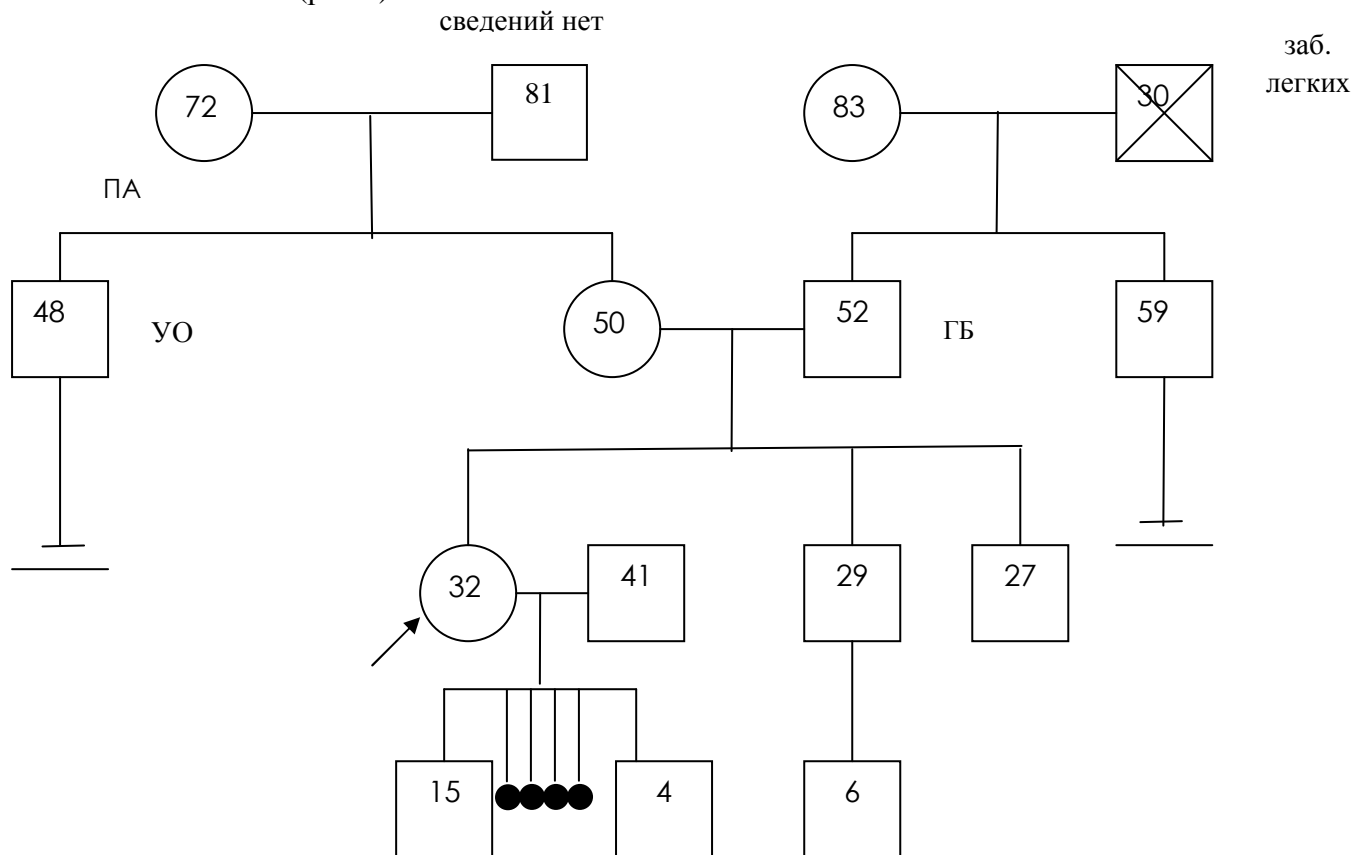


Рис. 1 Родословная семьи С.

**В неврологическом статусе** – установочный нистагм, веки несколько птозированы, ослаблен акт конвергенции, голос – тихий. Глотание не нарушено, асимметрии носогубных складок – нет. Мышечный тонус диффузно снижен, дает снижение силы в руках и ногах до 3б, снижение силы больше выражено в дистальных отделах. Сухожильные рефлексy высокие, без четкой разности сторон, клонусы стоп, симптом Штрюмпеля с 2х сторон. Самостоятельно

не может встать. Нарушение чувствительности с уровня С<sub>1</sub> в виде «купальника старого образца», выраженная гипестезия с уровня С<sub>1</sub>, которая имеет место на туловище и на проксимальных участках рук и ног. Сфинктерные нарушения по типу недержания (на момент осмотра носят непостоянный характер).

В статусе на момент осмотра имеет место тетрапарез, двусторонняя пирамидная симптоматика,

чувствительные нарушения, сфинктерные нарушения.

**2.11.09г пациентка консультирована директором ХСМГЦ, чл-корр. АМНУ, д.м.н., профессором Е.Я.Гречаниной.**

Учитывая жалобы, анамнез, динамику развития заболевания, особенности фенотипа, данные клинико-генеалогического анализа, соматического и неврологического статусов, данные дополнительных методов обследования можно думать, что у больной имеет место сочетанное нарушение обмена - интермиттирующая порфирия и дефицит ферментов фолатного цикла.

Рекомендовано дообследование:

Полный биохимический анализ крови.

Определение аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена.

ВЭЖХ аминокислот крови.

Гомоцистеин крови.

Исследование мочи на органические кислоты методом газовой хроматографии масс-спектрометрии.

Исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла, свертывающей системы крови.

Цитогенетический анализ с использованием G- и C-окрасок.

Комплексное обследование и лечение в условиях неврологического стационара ЦКБ№5.

В6 по 50мг/сут.- 2 недели.

Фолиевая кислота по 5мг/сут- 2 недели.

После дообследования рекомендован осмотр ex consilio.

**Результаты проведенного обследования в ХСМГЦ:**

Скрининг-тесты мочи: проба Обермейера – незначительный следы (в норме отр.), остальные показатели в пределах нормы

ТСХ АК крови – глицин↑, аспарагиновая кислота↑, аспарагин↑

ТСХ углеводов крови – нормограмма

Анализ мочи на органические кислоты – повышение уровня тартаровой кислоты-7,09; сульфитный тест мочи< 10 мг/дл (N отрицательный).

Анализ свободных аминокислот крови методом ВЭЖХ– нормограмма

Анализ крови на гомоцистеин – 13,2 мкмоль/л

ДНК-анализ генетической предрасположенности: исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла. Обнаружен гомозиготный компаунд 677 C/T MTHFR и 66A/G MTRR.

Через неделю на фоне проводимой терапии, отмечено положительная динамика – уменьшилась слабость, выросла сила в руках, ногах, пациентке стало легче ходить.

**09.11.2009г в неврологическом отделении ЦКБ №5 проведен консилиум в составе: директора ХСМГЦ, чл-корр. АМНУ, д.м.н., профессора Е.Я.Гречаниной, невропатологов ЦКБ №5.**

Оценивая состояние больной в динамике, следует отметить субъективное и объективное улучшение после начатого лечения. При исследовании полиморфных генов фолатного цикла выявлены мутации полиморфных генов ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы и метионинсинтазредуктазы, которые свидетельствуют о нарушении обмена метионина и дефиците ферментов фолатного цикла. Найденные мутации полиморфных генов сопровождаются нарушением порядка генной экспрессии. Именно поэтому у больной проявилось действие точечной мутации гена порфирии. Судя по характеру клинических проявлений на момент заболевания есть основания предположить острую перемежающуюся порфирию. Так как на фоне тенденции и улучшения общего состояния остаются выраженные клинические, неврологические проявления в виде энцефаломиелополиневропатии возникает необходимость продолжить начатое лечение, ограничив его необходимыми препаратами и провести КТ в сосудистом режиме шейно-грудного отдела позвоночника. Такое исследование

необходимо в связи с тем, что заболевание началось с острой боли в грудном отделе позвоночника и грудной клетки и могло быть обусловлено тромбозом.

Рекомендовано:

- продолжить симптоматическую неврологическую терапию
- фолиевая кислота 5мг/сут – 7 дней
- вит В6 50мг/сут – 7 дней
- Цитраргинин по 1 ампуле 2 раза в день
- Витамин В12 по 1 таблетке - 10 дней
- Аскорбиновая кислота по 0,5г. 2 раза в день
- Продолжить диетотерапию
- В пищу включать лимоны
- Повторить анализ на гомоцистеин крови, ВЭЖХ АК крови, исследование органических кислот методом газовой хроматографии масс-спектрометрии.

**Окончательный диагноз:**  
**Перемежающаяся порфирия. Дефицит ферментов фолатного цикла.**

Повторный осмотр через неделю.

На фоне проводимой кофакторной терапии отмечена положительная динамика: отмечает уменьшение общей слабости, утомляемости, выросла сила в руках, ногах, может самостоятельно подняться из положения лежа, ходит без поддержки, ушли сфинктерные нарушения, отмечает восстановление чувствительности в руках, в верхней

половине туловища, остается гиперестезия, жжение в стопах.

В неврологическом статусе - положительная динамика: выросла сила в руках и ногах до 4 баллов, может самостоятельно встать с постели, ходит без поддержки, сухожильные рефлексы с рук средней живости, с ног - оживлены, клonusов стоп нет, патологических стопных знаков - нет. Дает нарушение чувствительности в зоне иннервации Th9-Th12, гиперестезию на стопах. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Рекомендовано:

- Продолжить диетотерапию, рекомендованную ранее.
- Продолжить начатую невропатологами терапию.

На фоне проводимой терапии, через неделю, состояние стабилизировалось, ушла симптоматика, пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Выводы: Таким образом в нашем наблюдении имело место сочетание острой перемежающейся порфирии и дефицита ферментов фолатного цикла. Пусковым механизмом развития острого приступа порфирии явились сочетание инсоляции, оперативного вмешательства и голодания в послеоперационном периоде. Выявленный дефицит ферментов фолатного цикла у пациентки с острой перемежающейся порфирией позволил разработать эффективную и адекватную тактику ведения с учетом этиопатогенетических механизмов развития патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р.В. Богатирьова, О. П. Здибська, А.А. Глухова. Порушення обміну порфіринів. - Ультразвукова перинатальна діагностика II Український конгрес з міжнародною участю (метаболічні спадкові захворювання) Україна, Харків №19, 2005.
2. Медична генетика: підручник / Кол. авт.; За ред. О.Я. Гречаніної, М90 Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця. – К.: Медицина, 2007. – 536 с.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Гаследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – Л.: Медицина, 1987. – 320с.

### **РЕЗЮМЕ**

В статье проанализировано наблюдение сочетания острой перемежающей порфирии и дефицита ферментов фолатного цикла.

**Ключевые слова:** порфирия, дефицит ферментов фолатного цикла.

### **РЕЗЮМЕ**

В статті проаналізовано спостереження поєднання гострої перемежаючої порфірії та дефіциту ферментів фолатного циклу.

**Ключові слова:** порфірія, дефіцит ферментів фолатного циклу.

### **SUMMARY**

The Article analyzed a combination of monitoring acute intermittent porphyria, and shortage of folate cycle enzymes.

**Key words:** Porphyria, folate cycle enzyme deficiency.