

ОСТРАЯ ПОРФИРИЯ СИМУЛИРУЮЩАЯ КЛИНИКУ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ Стяжкина С.Н.¹, Колчерина И.А.², Миронова Т.П.³

¹Стяжкина Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, хирург высшей категории, заслуженный врач Удмуртской Республики, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии

²Колчерина Ирина Андреевна- студентка,

³Миронова Татьяна Павловна- студент,
лечебный факультет

Ижевская государственная медицинская академия,
г. Ижевск

Аннотация: острая порфирия представляет собой группу наследственных расстройств, связанных с нарушением синтеза гемоглобина, что приводит к избытку порфиринов и их предшественников в организме. Клинические проявления острого приступа порфирии могут быть разнообразными и включать абдоминальную боль, неврологические расстройства, психические симптомы и нарушения со стороны вегетативной нервной системы. В некоторых случаях клиническая картина данного заболевания может быть схожей с симптомами почечной колики. В статье анализируются патогенез, симптоматика, диагностические методы и лечение атаки острой порфирии.

Ключевые слова: острая порфирия, почечная колика, порфобилиноген, дельта-аминолевулиновая кислота, наследственное заболевание

ACUTE PORPHYRIA STIMULATING RENAL COLIC CLINIC Styazhkina S.N.¹, Kolcherina I.A.², Mironova T.P.³

¹Svetlana Styazhkina Nikolaevna - Doctor of Medical Sciences, Professor, surgeon of the highest category, Honored Doctor of the Udmurt Republic, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, lecturer of the Department of Operative Surgery and Topographical Anatomy

²Kolcherina Irina Andreevna - student

³Mironova Tatiana Pavlovna - student

Faculty of Medicine

IZHEVSK STATE MEDICAL ACADEMY,
IZHEVSK

Abstract: acute porphyria is a group of inherited disorders associated with impaired haemoglobin synthesis, resulting in an excess of porphyrins and their precursors in the body. The clinical manifestations of an acute porphyria attack can be diverse and include abdominal pain, neurological disorders, psychiatric symptoms and autonomic nervous system disorders. In some cases, the clinical picture of this disease may be similar to the symptoms of renal colic. The article analyses the pathogenesis, symptomatology, diagnostic methods and treatment of acute porphyria attack.

Keywords: acute porphyria, renal colic, porphobilinogen, delta-aminolevulinic acid, hereditary disease

Порфирии – группа редко встречаемых наследственных метаболических заболеваний. В основе данной болезни лежит дефект гена, вызывающий нарушение функциональной активности ферментов на любом из уровней цепи биосинтеза гема.

Следствиями таких ферментных блоков являются избыточный синтез, накопление и усиленное выведение с мочой и калом порфиринов, а также их предшественников [1, 2].

Более 85% всех случаев острой порфирии составляет острая перемежающаяся порфирия.

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) – генетически детерминированное органное заболевание. Оно характеризуется наследственным дефицитом фермента порфобилиногендезаминазы (ПБД), а потому накапливаются предшественники порфирина, а именно дельта-аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ).

В основе патогенеза острой перемежающейся порфирии лежат несколько процессов. Во первых, происходит активация синтеза гема, вследствие чего возрастает активность дельта-аминолевулинатсинтазы (ALAS) и повышается скорость синтеза дельта-аминолевулиновой кислоты, из-за чего происходит их накопление, что оказывает токсическое действие на нейронные клетки организма.

Клиническая картина

Клинические проявления зачастую возникают после достижения пубертата и для неё характерны симптомы и признаки поражения нервной, вегетативной, мочевыделительной и других систем [9].

К неврологическим симптомам относятся:

- Боли в области поясницы и острые коликообразные боли, локализирующиеся зачастую в нижней части живота, которые длятся от нескольких часов до нескольких суток.

- Возможна периферическая невропатия: мышечная слабость, боль в конечностях и спине, которые более выражены в проксимальных отделах плечей и бёдер. Двигательная невропатия может приводить к бульбарному параличу и дыхательной недостаточности, что может стать причиной смерти.

- Психические расстройства, то есть бессонница, состояния тревожности, депрессии, психозы и другие эмоциональные и поведенческие изменения.

- Судорожные припадки.

Вегетативные симптомы:

- Тошнота и рвота;

- Запоры, вздутие живота.

Симптомы мочевыделительной системы:

- Розово-красная или багрово-красная окраска мочи из-за накопления порфиринов. Окрашивание будет усиливаться после стояния мочи на свету.

- Проблемы с мочеиспусканием. Из-за увеличенной выработки антидиуретического гормона снижается мочеотделение.

Общие симптомы:

- Лихорадка, потливость, увеличение артериального давления, повышение температуры тела, учащённое сердцебиение, снижение аппетита (из-за гипоосмолярной гипергидратации, вследствие уменьшения мочеотделения), тахикардия до 160 ударов в минуту.

Диагностика

Первым этапом диагностики острой порфирии является анамнез. Важно узнать возраст пациента, время возникновения симптомов, их тяжесть, возможные рецидивы и их частоту, с чем пациент ассоциирует появление симптомов, какие лекарственные препараты принимал больной, наличие у родителей и ближайших родственников данного заболевания, у женщин необходима информация о наличии беременности и выпадает ли заболевание на период лютеиновой фазы менструального цикла. Далее проводится физикальное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация), чтобы выявить различные нейропсихологические симптомы, изменения в поведении, судороги, вынужденное положение и другое [10].

Немаловажное значение имеют лабораторные исследования:

- Анализ мочи. Окраска мочи будет изменена, как было указано выше в клинической картине. Также при подозрении на порфирию необходимо провести скрининговый тест с реактивом Эрлиха, если результат положительный, то выполняют количественное определение порфирина и 5-аминолевулиновой кислоты, они будут повышены.

- Анализ крови. Зачастую наблюдается гипогликемия, снижение уровня натрия и осмолярной плазмы.

- Компьютерная томография (КТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ), чтобы убедиться, что почечные колики не вызваны мочекаменной болезнью или какими-либо другими заболеваниями органов брюшной полости.

- Молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций в генах, связанных с метаболизмом порфиринов и гена HMBS (гидроксиметилбилансинтаза) в эритроцитах. Данную диагностику необходимо проводить также и у кровных родственников больного, так как при латентной форме острой порфирии клинические проявления могут не наблюдаться, но при воздействующих факторах может возникнуть обострение.

Дифференциацию следует проводить с другими формами острых порфирий, демиелинизирующими заболеваниями, острыми абдоминальными патологиями (например, аппендицит, почечная колика), эпилепсией и т.д.

Лечение

Главной целью лечения острой порфирии является снижение риска осложнений. На данный момент известно множество методов, ниже приведены основные из них:

1. Лечение большими дозами углеводов

Рекомендуется пациентам с лёгкими атаками острой порфирии.

2. Нутритивная поддержка

Рекомендуется пациентам с диагнозом острой порфирии, имеющим длительный парез желудочно-кишечного тракта или нарушение функции глотания.

3. Исключение действия порфириногенных факторов

Данный метод лечения заключается в устранении триггеров, вызывающих атаку.

4. Симптоматическая терапия

Назначение анальгезирующих опиоидных средств рекомендуется пациентам при наличии интенсивного болевого синдрома. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов - пациентам с нетяжелым болевым синдромом.

Назначение селективных бета-1-адреноблокаторов - пациентам с диагнозом острой порфирии с наличием тахикардии.

Назначение антипсихотических средств, анксиолитиков, противорвотных средств - пациентам с атакой острой порфирии с симптомами тошноты и рвоты.

7. Коррекция водно-солевого баланса

Рекомендуется пациентам с атаками острой порфирии в качестве поддерживающей терапии при использовании других методов лечения, а также для профилактики голодания и обезвоживания организма.

8. Трансплантация печени

Данный метод несёт за собой большое количество рисков, что ограничивает его применения в качестве лечения острой порфирии. Однако в большинстве случаев проведения данной операции приводило к удовлетворительному результату и нормализации порфиринового обмена. Рекомендуется пациентам с неблагоприятным течением острой порфирии с тяжелыми рецидивирующими атаками при неэффективности консервативных методов лечения [9].

Профилактика и прогноз

Данное заболевание довольно тяжелое с высоким уровнем летальности (15-20%). Самая частая причина смерти – паралич дыхательной мускулатуры вследствие полинейропатии, но благодаря современным методам диагностики и лечения, риск серьезных осложнений и смертности уменьшается, особенно если пациент соблюдает режим управления заболеванием [11].

Профилактика заключается в избегание различных триггеров, которые способны спровоцировать обострение заболевания, а именно приём определённых лекарственных препаратов (транквилизаторы, барбитураты, сульфаниламиды), стресс, алкоголь, курение, строгие диеты и периоды голодания.

Для снижения риска возникновения острой порфирии обычно назначают высокоуглеводную диету, так как повышенные уровни глюкозы и инсулина могут влиять на синтез гема, потенциально снижая уровни порфибилиногена, а недостаток наоборот к активации его синтеза. Однако следует помнить, что нельзя пользоваться такой диетой слишком долго, чтобы предотвратить появление ожирения или зубного кариеса.

Пациентке при наличии ОПП лучше отказываться от новой беременности, чтобы не нагружать организм ещё больше. Важно помнить, что заболевание носит генетический характер и может свидетельствовать о возможном появлении болезни у её детей.

Если в семье есть случаи острой порфирии, то следует обратиться к врачу для оценки рисков и возможных мер. Также не стоит забывать пометать носительство в медицинских документах.

Необходимо периодически посещать врача для мониторинга состояния здоровья и обсуждения возможных изменений в лечении.

Клинический случай

Данное заболевание является довольно редким, в связи с чем приводим наблюдение 2022-го года.

Большая Л., 19 лет, поступила 17.11.2022 в неврологическое отделение 1РКБ города Ижевск с жалобами на слабость в руках и ногах, тремор кистей, периодические слабые боли в животе.

Считает себя больной с 19.10.22, когда появились сильные боли в животе, осмотрена терапевтом, хирургом, острой патологии не выявлено, лечилась амбулаторно, без эффекта. До этого беспокоила рвота и повышение температуры тела в течение 2 дней. 26.10.2022 появилось окрашивание мочи в красный цвет, сохранялись боли в животе. Далее была госпитализирована в терапевтическое отделение Можгинской РБ, где находилась на лечении с 26.10.-16.11.22 с диагнозом: Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), хронический дискентитический колит, хронический гастрит, реактивный панкреатит. В течение последней недели за время пребывания в терапевтическом отделении стала отмечать слабость в конечностях, онемение в них, затруднение походки, однократно падала из-за слабости ног. 17.11.2022 обратилась в приемный покой, осмотрена неврологом, госпитализирована в неврологическое отделение Можгинской РБ, но позже поступила в 1 РКБ для дообследования и лечения.

Далее представлены показатели анализа крови:

НБ - 110 г/л; Эр - $3,80 \times 10^{12}$ /л; Лей - $3,34 \times 10^9$ /л; СОЭ - 6 мм/ч; ПТИ - 88%; фибриноген - 2,7 г/л; билирубин общий - 11,90 мкмоль/л; мочевины - 6,6 ммоль/л; креатинин - 56,00 мкмоль/л; АСТ - 51,92 ед/л.

ПРОВЕДЕНЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ:

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 24.11.2022. Заключение: Данных за демиелинизирующий процесс в веществе мозга не получено. МР-картина не исключает минимально выраженных дистрофических изменений по ходу ассоциативных волокон в белом веществе полушарий

ЭНМГ обследование от 21.11.2022. Заключение: Признаки мотосенсорной полиневропатии нижних и верхних конечностей, аксонально-демиелинизирующей в нижних конечностях с преобладанием выраженных нарушений проведения по моторным волокнам левой нижней конечности, и демиелинизирующей в верхних конечностях с преобладанием сенсорных нарушений проведения.

ЭКГ от 21.11.2022: Заключение: Выраженная синусовая тахикардия.
Анализ мочи на порфобилиноген от 18.11.2022: положительно
Анализ мочи на порфобилиноген от 21.11.2022: положительно
Анализ мочи на порфобилиноген от 01.12.2022: положительно
Исследование ликвора от 24.11.2022. Безцветный, Прозрачный, Белок 190 мг/л. Цитоз $1 \cdot 10^6$ /з
лимфоциты, глюкоза 2,87 ммоль/л.

18.11.2022 врач-гематолог заключил, что у больной острый приступ порфирии, впервые.

При выписке наблюдалось улучшение состояния увеличение силы в руках и ногах.

Пациентке было рекомендовано:

- наблюдение гематолога, невролога по месту жительства
- соблюдать режим труда и отдыха, регулярное полноценное питание (высокоуглеводная диета)
- избегать долгого воздействия солнечных лучей
- исключить приём алкоголя
- бенфотиамин, пиридоксин (милльгамма композитум) по 1 драже 2 раза в день 2 месяца
- тиоктовая кислота 600 мг. 1 раз в день до 3 месяца
- габапентин 300 мг 2 раза в день до купирования болевого синдрома

Заключение

Таким образом, острая порфирия, в частности острая перемежающаяся порфирия, представляет собой наследственное сложное и многогранное заболевание, которое может имитировать клинику почечной колики, поэтому очень важно найти правильный подход к дифференцировке данного недуга. Понимание патогенеза острых порфирий и их клинических проявлений позволяет проводить своевременную диагностику и эффективно управлять заболеванием, снижая риск развития серьёзных осложнений.

Список литературы / References

1. Anderson K.E., Bloomer J.R., Bonkovsky H.L., Kushner J.P., Pierach C.A., et al. (2005) Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *AnnIntern Med* 142: 439-450.
2. Anderson K.E., Sassa S., Bishop D.F., Desnick R.J. In: *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease*. Bishop DF, editor. McGraw-Hill; New York, NY: 2011. pp. 1–153.
3. Кабан А.П. Изучение общетоксических свойств и побочного действия полиметилсилоксана и иммобилизованного на нем гентамицина/ Кабан А.П., Кейсевич, Л.В., Самодумова, И.М., Знаменский, В.А., Червяк П.И. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1988. - №33,9. - С.666-710
4. Попов А.А, Миронов В.А., Волкова Л.И., Трегубов К.А., Белов С.С., Мокрецов С.И., Габидуллин Т.И. Острая перемежающаяся порфирия. Трудный пациент. – 2021. – №19 (5). – С. 43-47.
5. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Карпова И.В. и др. Клинический полиморфизм острой перемежающейся порфирии у близких родственников. *Пробл. гематол. и переливания крови*. – 1999. №(4). – С. 32-36.
6. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Калинин Е.И., Салтовская Т.Э., Чернышова А.А., Лукина М.А. Почечная колика. *Медицинская сестра*. – 2018. – №20 (6).– С. 3-5.
7. Клинические рекомендации – Острые порфирии – 2021-2022-2023 (22.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ
8. Диагностика и лечение острых порфирий. Клинические рекомендации национального гематологического сообщества/ под ред. Я.С. Пустовойт, С.К. Кравченко, Р.Г. Шмакова, В.Г. Савченко. - 2018.
9. Elin Storjord, Hilde Thunhaug: Клинические исследования острой интермиттирующей порфирии и использование диеты, богатой углеводами, в качестве лечения// Реестр клинических исследований США [Электронный ресурс] 2024. URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT06273644> (Дата обращения: 22.11.2024).
10. Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Хоперский П.Г., Орловская Т.Ю., Апунович Д.Н. Острая перемежающаяся порфирия // Обмен опытом [Электронный ресурс] 2019. №11 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-peremezhaschayasya-porfiriya/viewer> (Дата обращения: 21.11.2024).
11. H.L. Bonkovsky, S.R. Rudnick Острые порфирии // Справочник MSD [Электронный ресурс] 2022. URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/professional/эндокринные-и-метаболические-нарушения/порфирии/острые-порфирии> (Дата обращения: 20.11.2024).