

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический Научный Центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Национальное гематологическое общество

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ.

Москва 2013г.

Составитель:

Кандидат медицинских наук Я.С.Пустовойт

Клинические рекомендации рассмотрены и утверждены:

27 июня 2013г. на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология»

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
1. МЕТОДОЛОГИЯ.....	4
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОП.....	7
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОП.....	7
4. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОП.....	7
4.1. Индукционные факторы и их роль.....	8
4.2. Поражение нервной системы.....	8
4.3. Поражение кожи.....	8
4.4. Нейрогуморальные нарушения.....	9
4.5. Патоморфоз органов и тканей при фульминантном течении заболевания.....	9
4.5.1. Острая дыхательная недостаточность.....	9
4.5.2. Бульбарный синдром.....	10
4.5.3. Инфекционные осложнения.....	10
4.5.4. Хроническая почечная недостаточность.....	11
4.5.5. Сенсорно-моторная полинейропатия.....	12
4.5.6. Синдром неадекватной секреции АДГ.....	12
4.5.7. Парез желудочно-кишечного тракта. Абдоминальный синдром.....	13
4.6. Патоморфоз органов и тканей при длительном течении заболевания.....	13
5. КЛИНИКА.....	13
5.1. Клинические варианты течения.....	14
5.1.1. Менструало-ассоциированное течение.....	14
5.2. Симптомы и синдромы.....	15
6. ДИАГНОСТИКА.....	15
6.1. Алгоритм отбора больных при подозрении на ОП.....	16
6.2. Дифференциальная диагностика.....	16
6.3. Интерпретация лабораторных показателей.....	17
7. ЛЕЧЕНИЕ.....	17
7.1. Алгоритмы лечения острых приступов.....	17
7.2. Критерии сортировки больных.....	18
7.3. Реабилитация после приступа (ов).....	19
7.4. Лечение конкурирующих состояний и заболеваний.....	20
7.5. Беременность и порфирия.....	21
7.5.1. Факторы риска.....	21
7.5.2. Приступ во время беременности.....	21
7.5.3. Планирование беременности.....	22
8. Перинатальная диагностика.....	22
9. Порфирия у детей и подростков.....	22
10. Профилактика приступа.....	23

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ОП -Острые порфирии
- ОПП - Острая перемежающаяся порфирия,
- НКП - наследственная копропорфирия.
- ВП - вариегатная порфирия
- ПБГ-порфобилиноген
- АЛК – аминолевулиновая кислота
- НПВС – нестероидные
- НСV – вирусный гепатита С
- НВV- вирус гепатита В
- СМV-цитомегаловирусная инфекция
- АДГ- антидиуретический гормон (вазопрессин)
- ОДН - острая дыхательная недостаточность
- ТБД - трахеобронхиальное дерево
- ЦВК - центральный венозный катетер
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- АД - артериальное давление
- АГ - артериальная гипертензия
- ЧМН - черепно-мозговые нервы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ДНК – дезокси-рибонуклеиновая кислота
- ПА - плазмаферезы
- ГД - гемодиализ
- ГДФ - гемодиафильтрация
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ГнРГ- гонадотропин-рилизинг гормон

1. МЕТОДОЛОГИЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [13]

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
Д	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидизации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций неоднократно представлялись и обсуждались на научных гематологических конференциях и заседаниях Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу и другим миелопролиферативным заболеваниям Национального гематологического общества.

Получены комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторским коллективом. При необходимости проводилось внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Последние изменения и окончательная редакция данных рекомендаций были рассмотрены и утверждены 29 мая 2013г. на заседании Экспертной группы по Редким заболеваниям отделения Орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ СРФ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острые порфирии (ОП) - группа заболеваний, обусловленная нарушениями порфиринового обмена. В эту группу входят: острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия (НКП), вариегатная порфирия (ВП) и порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты. Основными особенностями, отличающими эти нозологические формы от других форм порфирий, являются: преобладание среди лабораторно определяемых метаболитов предшественников порфиринов, а именно порфобилиногена (ПБГ) и δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК), и быстро прогрессирующее клиническое течение заболевания. В основе развития патологических процессов при любых нарушениях порфиринового обмена лежит недостаточность ферментативной активности одного из ферментов в цикле биосинтеза гема, приводящая к избыточному накоплению метаболитов, синтезирующихся выше места блока в цепи порфиринового обмена.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острые порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с приблизительно одинаковой частотой встречаются во всех регионах земного шара. Частота встречаемости порфирий имеет такое соотношение (категория С):

- Поздняя кожная порфирия: 15-20 : 100000 (приведена для сравнения)
- Острая перемежающаяся порфирия: 5-10 : 100000
- Наследственная копропорфирия: 3-5 : 100000
- Вариегатная порфирия: 2-3 : 100000

Приведенная статистика верна для случаев, проявившихся на клинической стадии. Говоря об эндемичности порфирий, необходимо принять во внимание возможные особенности, свойственные для данного географического региона.

Это могут быть:

- *климатические условия* – тропические широты (повышенная инсоляция провоцирует формы с фотодерматозом);

- *этнические, культурные традиции* (избыточное потребление алкоголя, близкородственные браки);

- *географические изоляты* (в труднодоступных населенных пунктах браки между жителями концентрируют генетическую патологию).

Типичными примерами могут быть высокая концентрация отдельных мутаций ОПП на севере Швеции и нескольких мутаций ВП среди белого населения ЮАР – примеры эффекта основателя. Тем не менее, частота распределения мутаций везде примерно одинакова. Образование новых мутаций, как правило, тоже невелико, например, при ОПП *de novo* 3%.

4. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.

Развитие различных форм порфирий связано с нарушениями в цикле биосинтеза гема и имеет общие черты. В основе развития каждой формы порфирии лежит генетически обусловленное снижение или отсутствие активности определённого фермента в цепи биосинтеза гема, в результате чего происходит избыточное накопление продуктов

порфиринового обмена перед ступенью, где находится дефектный фермент. При токсических концентрациях проявляется клиника болезни. Гены ферментов расположены на разных хромосомах и не имеют групповой сцепленности. Снижение активности фермента до 50% от нормы может не иметь клинических проявлений.

4.1. Индукционные факторы и их роль

При ОП реализовать генетическое носительство и спровоцировать клиническую манифестацию заболевания могут индуцирующие (порфириногенные факторы). К ним относятся (категория D):

- алкоголь
- лекарственные препараты (НПВС, барбитураты, цефалоспорины, сульфаниламиды и др. список которых представлен в приложении)
- менструальный цикл, беременность (у женщин)
- инсоляция
- бактериальные и вирусные инфекции (особенно HCV, HBV, CMV)
- гипогликемия

Перечисленные факторы приводят к повышенному потреблению конечного продукта цикла биосинтеза – гема (например, активация системы цитохрома P-450), либо оказывают непосредственное стимулирующее воздействие на активность первого фермента цикла биосинтеза – синтетазы δ -АЛК, что приводит к повышению её активности (например действие прогестерона), в результате чего ускоряется синтез всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов. На этапе участия дефектного фермента начинается избыточное накопление метаболитов в токсических концентрациях, что приводит к обострению заболевания. При ОП избыточное накопление δ -АЛК и ПБГ в тканях приводит к сегментарной демиелинизации нервных волокон с нарушением нервной проводимости. Токсическому воздействию подвержены все отделы нервной системы человека.

4.2. Поражение нервной системы

Периферическая сенсорно-моторная полинейропатия является следствием вторичной демиелинизации нервных волокон.

Вовлечение вегетативной нервной системы является следствием поражения абдоминальных вегетативных сплетений и сопровождается спазмом сосудов брюшной полости и нарушением моторики кишечника. Ослабление активности n. vagus приводит к преимущественному влиянию на сердечно-сосудистую систему симпатического отдела. Также в патогенезе отмечено десятикратное увеличение экскреции катехоламинов и нарушение функции баро-рецепторов артериальных сосудов.

Нарушение функции центральной нервной системы является следствием токсического воздействия предшественников порфиринов на нейроны головного мозга и развития длительного спазма артериол, гипонатриемии и гипергидратации, что приводит к тяжёлым энцефалопатиям.

4.3. Поражение кожи

Повышенная светочувствительность кожных покровов связана с фотохимическими реакциями, спровоцированными порфиринами. Избыток порфиринов в коже подвергается активному воздействию спектра солнечного излучения с длинами волн

400 – 410 нм, что приводит к образованию реактивных частиц, например, супероксид аниона, активирующего ксантинооксидазу, и других метаболитов, повреждающих клетки базальной мембраны. Повторные атаки приводят к развитию нескольких слоёв базальных мембран и образованию пласта кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы. Реактивные кислородсодержащие частицы также могут приводить к высвобождению гистамина из тучных клеток, усиливая явления фототоксичности. Уропорфириноген стимулирует синтез фибробластами коллагена.

4.4. Нейрогуморальные нарушения

Достаточно редким и очень специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции АДГ, являющийся следствием избыточного накопления продуктов порфиринового обмена в гипофизе. Избыточная секреция АДГ и увеличение его концентрации в сыворотке выше 4.0 нг/л проявляется снижением показателей сывороточного натрия. При гипонатриемии ниже 120 ммоль/л возможно появление общемозговой симптоматики. При дальнейшей прогрессии гипонатриемии может развиваться мозговая кома с риском летального исхода.

4.5. Особенности осложнений при крайне тяжелом и фульминантном течении заболевания

4.5.1. *Острая дыхательная недостаточность.* Одно из самых грозных осложнений порфирийного полиневрита - нарушение иннервации диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры. В развитии клиники дыхательной недостаточности парез диафрагмы появляется раньше пареза межрёберной скелетной мускулатуры.

В формировании дыхательной недостаточности играют важную роль три компонента:

- Парез дыхательной мускулатуры.
 - Обструкция дыхательных путей.
 - Альвеолярная недостаточность.
- Развитие пареза дыхательной мускулатуры является проявлением полинейропатии при ОП и может начаться уже в конце первого месяца болезни. Ускорить прогрессию этого механизма ОДН могут:
- продолжение воздействия на организм больного порфириногенного агента (например, беременность или менструальный цикл, приём порфириногенных лекарственных препаратов).
 - хирургическое вмешательство (травматизация тканей) в сочетании с использованием запрещённых средств общего наркоза может привести к фульминантному развитию ОДН.

- В развитии обструкционного механизма ОДН важную роль играют инфекции трахеобронхиального дерева (ТБД) и ослабление кашлевого толчка. В патогенезе обструкции ТБД играют роль следующие элементы:
 - парез диафрагмы.
 - парез скелетной мускулатуры.
 - парез мышц брюшной стенки.
 - не смыкание голосовых связок (вследствие бульбарного синдрома).
 - парез реснитчатого эпителия бронхов.

- Альвеолярная недостаточность развивается при пневмонии, ателектазах паренхимы, приводящих к значительному сокращению дыхательной поверхности лёгких, которое характеризуется снижением показателя функциональной остаточной ёмкости, выявляемом при спирометрии.

4.5.2. Бульбарный синдром

Бульбарный синдром возникает при поражении подъязычного (XII пара), добавочного (XI пара), блуждающего (X пара) и языкоглоточного (IX пара) черепно-мозговых нервов и характерен для запущенных случаев ОП. Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса – ринолалия, невнятная речь – дизартрия, поперхивающая – дисфагия, а также свисание мягкого нёба и отсутствие его подвижности при фонации.

4.5.3. Инфекционные осложнения.

У большинства больных к концу второй, началу третьей недели от дебюта ОП начинает формироваться неврологический дефицит в виде парезов и плегий. Состояние больных ухудшается и нарушения функции висцеральных органов. Такие пациенты парализованы и лежат в постели. Через 1-2 месяца, в результате повышенного катаболизма мышечных белков происходит потеря массы тела на 6-15 килограмм и больше. Кроме того, всегда появляются нарушения функции тазовых органов, ослабление экскурсии грудной клетки и выраженный парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наличие этих осложнений и необходимость длительного протезирования функции различных органов создают предпосылки для развития характерных для ОП инфекционных осложнений, которые можно разделить на 5 категорий:

- Инфекции дыхательных путей.
 - Инфекции мочевыделительной системы.
 - Инфекции челюстно-лицевых пазух.
 - Инфекции желудочно-кишечного тракта.
 - Инфекции центральных венозных катетеров (ЦВК).
-
- Функциональная недостаточность дыхательной мускулатуры (диафрагма и межрёберные мышцы) приводит к неполной экскурсии грудной клетки с развитием гиповентиляции преимущественно базальных сегментов и нижних долей лёгких, что создаёт предпосылки для развития пневмонии. Парез реснитчатого эпителия бронхов в совокупности с неполным смыканием

голосовых связок гортани проявляются выраженными нарушениями эвакуаторной функции ТБД. Возникают стазы мокроты с обтурацией мелких бронхов. Особенно часто это наблюдается у больных, которым уже проводится ИВЛ.

- Нарушение функции тазовых органов обусловлено обратимой денервацией мочевого пузыря. Это приводит к перерастяжению его стенок, повышению гидростатического давления мочи. В дальнейшем происходит заброс мочи в мочеточники, лоханки и развивается пиело-венозный рефлюкс.
- Инфекции челюстно-лицевых пазух часто наблюдаются у пациентов с плегиями, которые длительное время находятся в вынужденном положении лёжа. Это нарушает естественную аэрацию полостей и отток их содержимого. Ситуацию ухудшают установленные назо-трахеальные и назо-гастральные вентиляционные трубки и зонды.
- У больных с парезом ЖКТ нарушается эвакуация желудочно-кишечного содержимого, провоцируя нарушение процессов физиологического полостного и пристеночного пищеварения в кишечной трубке, с последующим формированием патогенной микробной флоры. Парезы сфинктеров желудка создают угрозу развития аспирации. Возникает необходимость установки назо-энтерального или назо-гастрального зонда для проведения искусственного кормления. При парентеральном питании отсутствие стимуляции Фаттерова соска пищей ухудшает эвакуацию желчи из желчного пузыря, провоцируя перерастяжение его стенок.
- Стационарное лечение больных ОП требует установки больному ЦВК. Плохая гигиена больного, неадекватный уход за катетером, приводят к инфицированию ЦВК.

4.5.4. Хроническая почечная недостаточность.

Клинические и лабораторные признаки развития почечной недостаточности более характерны для больных, страдающих от повторных приступов ОП в течение длительного времени (несколько лет). Патогенез поражения почек при повторных приступах ОП до конца не ясен. Однако, наиболее вероятно действие нескольких этиологических факторов:

- Цитотоксическое и вазоспастическое воздействие на нефрон избытка порфиринов и их предшественников.
- Транзиторная артериальная гипертензия с очень высокими цифрами артериального давления во время приступов ОП, сопровождающаяся патологическим вовлечением почечных артерий с последующим формированием артериоло-нефросклероза.
- Нефротоксичность продуктов катаболизма тканей (миоглобин и др.), вследствие полинейропатии, возникающей при тяжёлых атаках ОП.

По литературным данным у больных, страдавших ОП, при аутопсийном исследовании были выявлены макроскопические и гистологические признаки нефросклероза.

Среди рассматриваемых причин особую роль играют метаболиты порфиринового обмена, постоянно экскретируемые в избыточном количестве даже в межприступном периоде ОП. Разной выраженности почечная недостаточность создаёт предпосылки для раннего развития и более агрессивного течения инфекций у ослабленных, кахектичных больных.

4.5.5. Сенсорно-моторная полинейропатия.

Результатом избыточной секреции порфиринов и их предшественников (ПБГ и δ -АЛК) является их накопление во всех органах и тканях. Предшественники порфиринов, особенно δ -АЛК обладают нейротоксическим эффектом и приводят к аксональной сегментарной демиелинизации нервных стволов с нарушениями их проводимости и тем самым к развитию парезов, которые имеют специфические особенности у больных ОП.

К дифференциальным диагностическим критериям парезов при ОП относятся:

- Парезы всегда симметричные и вовлекают в равной степени все конечности.
- В первую очередь поражаются проксимальные, а затем дистальные отделы конечностей.
- Парезы всегда имеют характер вялых.
- Парезы быстро прогрессируют без специфической терапии, направленной на подавление синтеза порфиринов.

На поздних сроках болезни в отсутствии адекватной терапии у больных парезы прогрессируют до степени пlegии. Для таких больных типичны следующие осложнения:

- *Тромбоз венозного сосудистого русла* вследствие замедления кровотока в неработающих конечностях, наряду с применением лекарственных препаратов, способствующих гиперкоагуляции (контрацептивы, препараты гема).
- *Образование кожно-мышечных дефектов (пролежней)* с последующим их инфицированием в местах повышенного контакта кожных покровов с твёрдой поверхностью из-за нарушения микроциркуляции.
- *Формирование тугоподвижности* связочного аппарата конечностей с анкилозированием преимущественно мелких суставов.
- *Гиперстезии и гипостезии* как проявление сенсорной полинейропатии.
- *Развитие эритроцитопении и анемии* (усугубляемой нарушенным биосинтезом гема),
- *Быстрая потеря мышечной массы*, вызванная преобладанием в обмене веществ процессов катаболизма.

4.5.6. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина).

Достаточно редким и очень специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции появляющийся вследствие избыточного накопления продуктов порфиринового обмена в гипофизе. Синдром развивается при избыточном выбросе АДГ и увеличении его концентрации выше 4.0 нг/л в сыворотке и проявляется снижением показателей сывороточного натрия. При снижении уровня натрия в

сыворотке ниже 120 ммоль/л появляется клиника общемозговой симптоматики. При нарастании гипонатриемии может развиваться мозговая кома с риском летального исхода.

4.5.7. Парез желудочно-кишечного тракта. Абдоминальный синдром.

У подавляющего большинства больных, страдающих от приступов ОП, отмечаются боли в животе, обусловленные парезом желудочно-кишечного тракта (наблюдается у 80% больных с ОП) и запорами. В патогенезе пареза ЖКТ важным звеном является развивающийся спазм мезентериальных сосудов, сопровождающийся нарушением моторики петель тонкого кишечника.

4.6. Патоморфоз органов и тканей при длительном течении заболевания.

Изменения в тканях специфичные для ОП, формируются под воздействием токсических концентраций метаболитов порфиринового обмена в течение длительного времени. Ключевую роль в патогенезе играют предшественники порфиринов - δ -АЛК и ПБГ и в меньшей степени изомеры общих порфиринов. Изменения затрагивают практически все ткани. Формируется тканевая органо-специфичная и неспецифичная дистрофия. Возможны три механизма реализации:

- непосредственное токсико-метаболическое воздействие порфиринов, вследствие их избыточного накопления в тканях с последующим нарушением их трофики (например, ткани кожи и вещества головного мозга);
- нарушение трофики тканей вследствие нарушения их иннервации (например, ткани костей и мышц, сухожилий), в частности на конечностях;
- ишемические изменения тканей вследствие длительной вазоконстрикции артериальных сосудов, например ишемическая дистрофия паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства (в частности: поджелудочная железа, почки, яичники).

При оценке аутопсийных макропрепаратов были выявлены признаки дистрофических изменений тканей с явлениями склероза различной степени выраженности. Такие изменения отмечены в поперечно-исчерченной мускулатуре, миокарде, железах внутренней секреции (надпочечники, яичники). Также идентифицированы явления тотального склероза с признаками выраженного периартериита. Были отмечены дистрофия и уменьшение в размерах обеих почек, в которых был выявлен выраженный артериоло-нефросклероз.

5 Клиника ОП

Клиника ОП выразительна и полиморфна. Динамика развития симптомов может иметь различную последовательность и маскировать ОП под другую патологию. Она является отражением сложных, взаимосвязанных

патологических процессов, протекающих с поражением различных органов и тканей, в первую очередь нервной системы. В значительной мере представлены также сосудистые и гуморальные нарушения. Патогенез развития болезни принципиально одинаков при всех формах ОП.

5.1. Клинические варианты течения

Течение ОП можно подразделить на:

- Классическое, ступенчатое
- Атипичное
- Моносимптомное.

В большинстве случаев (до 85%) симптоматика ОП развивается поэтапно. Развитие симптомов в таком случае привязано к определённым временным стадиям, определяя некоторую «ступенчатость» эволюции болезни. Можно говорить о раннего и позднего этапов. Оценивая соматический статус пациента можно представить степень прогрессии болезни, оценивая совокупность симптомов и время их появления и предложить адекватный объём медицинской помощи. До 10% пациентов имеют, так называемое атипичное развитие (как правило, быстро развивающееся), когда симптомы продвинутых этапов болезни могут встретиться в дебюте и нет описанной выше преимущества. Ещё сложнее верифицировать ОП при моносимптомном течении, например, проявляющемся изменениями поведенческих реакций (~1-5%) (категория А).

5.1.1. Менструало-ассоциированное течение ОП.

Отдельную категорию больных составляют женщины с менструало – ассоциированным характером течения ОП. Эта группа составляет 45% от всех пациентов с ОП (безусловно, наиболее ярко представленных больными с ОПП) и имеет течение, провоцируемое циклической функцией яичников.

Как правило, для течения ОП с таким индуцирующим фактором характерны повторные эпизоды обострений. Повторные атаки, определяют плохой прогноз заболевания с формированием отсроченных осложнений и даже хронизацию болезни. Хроническое течение ОП наиболее типично для пациенток имеющих более 3-4 приступов в течение года. В ряде случаев, за несколько лет отмечено от 5 до 15- ти и более приступов. Эту подгруппу можно трактовать как имеющую злокачественное течение ОП. Особенно надо подчеркнуть, что только гормональный фон может быть единственным порфириногенным фактором, приводящим к повторным атакам на фоне проводимого курса терапии после дебюта приступа. Такая статистика позволяет говорить о крайне важной роли овариосупрессивной терапии в комплексном лечении ОП.

Специфичность менструало - ассоциированного течения ОП специфично и требует выработки других подходов в лечении, так как имеет характерные черты:

- Имеет высокую повторяемость приступов, приводя к большому количеству осложнений и хронизации болезни;
- Терапия аргинатом гема не даёт долговременного эффекта или становится не эффективной.

Адекватная овариосупрессивная терапия полностью исключает гормональный порфириногенный фактор на длительное время, позволяя восстановиться повреждённой нервной системе, минимизируя количество курсов аргината гема в лечении (категория В).

5.2. Симптомы и синдромы

Основные проявления острых порфирий составляют такие симптомы, как:

- тахикардия
- боли в животе
- запоры
- тошнота/рвота
- артериальная гипертензия
- боли в ногах, руках, пояснице, грудной клетке
- снижение кожной чувствительности
- красный или бурый цвет мочи
- тетрапарез/тетраплегия
- гипонатриемия
- поведенческие расстройства
- галлюцинации
- парез VII пары черепно-мозговых нервов
- дисфония, дисфагия, дизартрия (бульбарные нарушения)
- парадоксальное дыхание (при вдохе живот впадает из-за паралича диафрагмы)
- остановка дыхания
- эритема, волдыри на открытых участках кожи.

Первый приступ острых порфирий может развиваться в возрасте старше 14-16 лет. Страдают значительно чаще женщины. Начало заболевания острое, реже подострое. После воздействия порфириногенных факторов появляются боли в животе, конечностях, пояснице, тошнота, рвота. К концу второй недели заболевания появляется мышечная слабость, переходящая в парезы и параличи. Характерны тахикардия (до 110-130 уд/мин артериальная гипертензия (до 180/100 мм.рт.ст.), выделение мочи с красноватым оттенком, неадекватное поведение и галлюцинации. При отсутствии лечения в течение 20-40 дней у больных могут развиваться бульбарные нарушения и паралич дыхательной мускулатуры. В анализах крови нередко выявляется гипонатриемия. У больных НКП и ВП могут также отмечаться явления повышенной фоточувствительности, такие как: эритема, эрозии, пузыри (категория А).

6. Диагностика.

Первичный этап диагностики, на практике, является самым сложным и ответственным для врача. Вариативность течения и симптоматики ОП (особенно при атипичном и моносимптомном вариантах развития) создают значительные трудности в своевременной постановке этого диагноза, нередко уводя врача в сторону ошибочных

предположений. Выполнение же скрининг теста на наличие избытка ПБГ в моче всем обращающимся без анализа первичных жалоб нерационально с точки зрения временных и материальных затрат. Опытным путём, подтверждённым статистическими данными, выделены характерные для ранних сроков течения и специфичные для ОП симптомы. Наличие 3-4 из них одновременно делают более вероятным наличие острой порфирии у конкретного пациента и подразумевают безотлагательное выполнение скрининг- теста.

6.1. Алгоритм отбора больных при подозрении на ОП

- Эмоциональная лабильность.
- Тахикардия.
- Гипонатриемия.
- Абдоминальный синдром.
- Изменение окраски мочи.
- Запоры.
- Парезы.

Подозревая у больного острую порфирию, до момента исключения диагноза, врач должен воздержаться от назначения лекарственных средств и выполнения процедур (в том числе операций), способных повредить ему. В большем количестве случаев диагноз порфирии не будет подтвержден, но определенные тесты должны быть проделаны (категория А).

6.2. Интерпретация лабораторных показателей

Лабораторная диагностика острых порфирий, кроме порфирии обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК основывается на определении в моче избытка порфобилиногена с помощью:

качественного скрининг-теста свежего образца мочи больного с использованием реактива Эрлиха по методу Watson-Schwartz. При наличии в моче избытка ПБГ образуется окрашенный продукт розово-красного цвета;

количественного определения содержания ПБГ в моче (норма не превышает 2 мг/л).

При порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК в моче, определяется высокая концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты при нормальном содержании ПБГ. Диагноз острой порфирии устанавливается на основании характерной клинической картины и высокого содержания ПБГ или δ -АЛК в моче. Дифференциальный диагноз между ОПП и ВП или НКП основывается при измерении содержания общих порфиринов в кале. В норме концентрация порфиринов в кале менее 200 нмоль/г сухого веса. Нормальная концентрация общих порфиринов в кале подтверждает диагноз ОПП.

Повышение концентрации в несколько раз свидетельствует в пользу НКП или ВП. При исследовании плазмы спектрофлуориметрическим методом можно дифференцировать НКП от ВП. Следующим этапом диагностики является определение активности ферментов в клетках крови. Это позволяет подтвердить диагноз у больных с клиническими проявлениями заболеваний и выявить бессимптомных носителей. Несмотря на распространённость и удобство диагностики бессимптомного носительства порфирий путём оценки активности специфического фермента в клетках, этот метод не является абсолютно достоверным. Поэтому заключительным этапом диагностики порфирий у больных и, в особенности, у бессимптомных носителей является проведение ДНК-анализа (категория D).

6.3. Дифференциальная диагностика .

Острые порфирии следует дифференцировать со всеми заболеваниями, которые сопровождаются:

- абдоминальными болями
- развитием симметричных полиневритов конечностей
- бульбарными нарушениями
- выделением окрашенной мочи
- энцефалопатиями
- психическими нарушениями:
 - психоз, устойчивый к терапии;
 - шизоаффективные расстройства;
 - циклоидный психоз;
- конверсионные расстройства;
- соматизация и синдром хронической усталости

7. Лечение ОП

Целью терапии является прерывание прогрессии ОП. Это возможно лишь при эффективном подавлении активности фермента синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты.

Показаниями к началу лечения, направленного на подавление синтеза порфиринов, служат симптомы, характерные для ОП (см. выше), и повышение показателей порфиринового обмена. У больных, уже перенесших приступ, необходимо оценить показатели порфиринового обмена в динамике и убедиться в их нарастании.

7.1. Алгоритмы лечения острых приступов

При констатации приступа необходимо начинать патогенетическое лечение, предполагающее использование следующих методов:

- заместительная терапия аргинатом гема;
- углеводная нагрузка;

- элиминация порфириновых метаболитов серией плазмаферезов (ПА) иногда гемодиализацией.

Методом выбора, безусловно, служит заместительная терапия аргинатом гема. Более долгосрочные перспективы по получению клинического эффекта имеет углеводная нагрузка, осуществляемая как парентеральными растворами, так и энтеральными смесями в виде искусственного питания. ПА дают наибольший эффект при лечении НКП и ВП, где основными метаболитами являются изомеры порфиринов. При ОПП и порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК, отличающихся преобладанием предшественников порфиринов, эффект ПА значительно менее выражен. Исключительно полезным ПА может стать в дебюте ОП, при наличии данных о предшествовавших алкоголизации или приеме лекарств. В таких случаях необходимо провести 2—3 сеанса ПА с целью элиминации порфириногенного фактора.

Если менструальные циклы часто (три и более раз в год) провоцируют атаки ОП, репродуктивную функцию необходимо подавлять, для чего используют оральные контрацептивы – Ригевидон, Овидон; ГнРГ- Золадекс, синарел; андрогены - сустанон, андриол; овариоэктомия в отдельных случаях. Отмена овариосупрессии производится после достижения длительного бесприступного (несколько месяцев и более) течения заболевания.

Лечение начинают при наличии нескольких симптомов ОП (см. выше) и повышении показателей порфиринового обмена (по сравнению с предыдущими данными в динамике). При развитии острого приступа необходимо немедленное начало патогенетической терапии для подавления избыточного биосинтеза порфиринов:

1. Назначение: аргината гема (Нормосанг*) 3мг/кг в/в капельно 1 раз в день. 4-7 дней подряд.
2. Обеспечение избыточного поступления в организм углеводов (200-600гр сухого вещ-ва глюкозы). 40%-1000мл в/в капельно в сутки, ежедневно, 2-4 недели.
3. Сандостатин в дозе 100-500 мкг/сут., подкожно, ежедневно на протяжении от 4-х недель до 6 месяцев в сочетании с плазмаферезами 6-10 сеансов.
4. Рибоксин 2%-10мл в разведении на 100-200 мл 0.9% раствора NaCl, в/в капельно 1-2 раза в сутки, ежедневно 2-4 недели. (категория D)

Приложение 1.

7.2. Критерии сортировки больных

На догоспитальном этапе для предварительного выбора лечения пациентов удобно разделить на три группы:

- Больные с впервые выявленной ОП (первый в жизни больного приступ) без дыхательной недостаточности, но имеющие всю выше описанную симптоматику, включая бульбарный синдром.
- Больные с длительным анамнезом ОП, сформировавшимися необратимыми парезами (много приступов ранее, часто подострое течение) и клиничко-

лабораторными признаками ХПН, а также бульбарным синдромом, но без дыхательной недостаточности.

- Больные ОП, как впервые выявленные, так и с длительным течением заболевания, имеющие грубые неврологические нарушения и клинику острой дыхательной недостаточности (ОДН).
- Больные ОП *первой группы* имеют наименьшую угрозу развития смертельных осложнений и могут оставаться в терапевтическом отделении, но должны быть под наблюдением квалифицированного персонала. Наличие бульбарного синдрома у пациента требует консультации реаниматолога для оценки риска развития аспирационной пневмонии. При наличии дисфонии и/или дизартрии, но сохранении адекватного глотательного рефлекса с переводом на искусственное вскармливание можно повременить. При естественном кормлении этих больных оптимально использование полутвёрдой и жидкой пищи. В том случае, если у пациента отмечается дисфагия обязателен перевод на парентеральное и энтеральное-зондовое искусственное питание.
- У пациентов ОП *второй группы*, часто возникающие инфекционные осложнения нередко усугубляют уже имеющуюся почечную недостаточность, что в любой момент может потребовать заместительной терапии программным гемодиализом. Стационарное лечение ОП этой категории больных лучше сразу начинать в учреждениях, имеющих отделения, позволяющие проводить экстракорпоральное очищение крови.
- Для больных *третьей группы* с развивающейся дыхательной недостаточностью обязателен немедленный перевод в специализированное отделение реанимации с возможностью подачи кислорода и перевода на ИВЛ. (категория А)

7.3. Реабилитация после приступа (ов)

Сроки реабилитационного периода и объем лечебно-восстановительных мероприятий могут значительно варьировать. Этот диапазон зависит от многих факторов, таких как:

- Возраст пациента
- Пол пациента
- Количество приступов ОП, перенесенных в остром периоде.
- Адекватность проведенной патогенетической и симптоматической терапии ОП
- Наличие осложнений течения основного заболевания
- Наличие конкурирующей патологии (соматическая отягощённость)

Основной целью реабилитационного периода является восстановление функциональности опорно-двигательного аппарата и ингибирование активности порфиринового синтеза.

Достижению поставленных целей способствуют:

- Проведение восстановительной лечебной физкультуры
- Непрерывный оральный приём малых доз углеводов 200.0/сут 3-6 месяцев
- Контроль репродуктивной функции у женщин при менструало-ассоциированном течении ОП. Овариосупрессия оральными контрацептивами, ГнРГ. Сроки определяются индивидуально.
- Адекватная нейропротекторная, метаболическая, поддерживающая терапия.
- Контроль клинического течения конкурирующих заболеваний.

Ключевую роль в полноценной реабилитации опорно-двигательного аппарата играет индивидуально-подобранные, достаточно интенсивные, систематические занятия ЛФК, которые необходимо начинать ещё в остром периоде, при отсутствии витальных угроз (категория А).

7.4. Лечение конкурирующих состояний и заболеваний

Проводится по протоколам разработанным для лечения искомых нозологических форм, с учётом порфириногенности предполагаемых к использованию лекарственных препаратов. Достижению лучших результатов способствует коллегиальное согласование предполагаемого лечения между медицинскими специалистами

7.5. Беременность и порфирия

Метаболиты эндогенных половых стероидов увеличивают в печени активность синтетазы - δ -АЛК. Прогестерон индуцирует активность синтетазы - δ -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 ОП (рисунок 2). У здоровых женщин отмечены значительные колебания уровня синтетазы δ -АЛК в лейкоцитах во время МЦ, с пиком во время менструации. У женщин с латентным течением ОП, такая лабильность активности этого фермента часто приводит к избыточному накоплению промежуточных продуктов порфиринового обмена и возникновению приступа ОП. Особенно часто приступы возникают в ранние сроки беременности и в родовом периоде, что объясняется значительными гормональными перестройками в это время. Становится очевидным, что беременность является фактором высочайшего риска развития приступа болезни для пациенток с ОП.

Для определения стратегии ведения беременности, на наш взгляд, важную роль играют следующие критерии:

- При наличии у пациентки детей от новой беременности лучше отказаться.
- У больной ОП после перенесенного приступа с последующим полным восстановлением перед наступлением беременности должно пройти не менее двух лет бесприступного течения ОП для стойкого снижения показателей порфиринового обмена.
- Перед наступлением плановой беременности необходимо провести санацию всех очагов инфекции, включая ротовую полость.
- После наступления беременности, необходимо динамическое наблюдение в роддоме, где будет планироваться родо-разрешение.
- Вся лекарственная терапия должна быть согласована между акушерами и гематологами.
- Аргинат гема должен быть препаратом выбора для купирования приступа во время беременности.
- Показанием для назначения аргината гема является не только значительное увеличение концентрации общих порфиринов и ПБГ (по сравнению с предыдущими показателями), но и появление характерных клинических симптомов ОП.

- Оценку стабильности порфиринового обмена необходимо проводить в течение всей беременности с помощью регулярных количественных анализов экскреции порфиринов и их предшественников с мочой не реже одного раза в два месяца.
- Риск возникновения приступа от воздействия любого порфириногенного фактора значительно выше у больных ОП, недавно перенесших «атаку» заболевания, чем у пациентов с латентным течением ОП в течение нескольких лет.
- Необходимо ориентироваться на характер течения ОП до наступления беременности. У женщин с повторными менструало - ассоциированными приступами риск повторного приступа во время беременности намного выше
- В первом и последнем триместрах беременности более выражены гормональные перестройки и риск развития приступа более вероятен (категория В).

7.5.1.. Факторы риска при наступлении беременности

К неблагоприятным прогностическим факторам можно отнести следующие:

- Менструало-ассоциированнще течением приступов;
- Со сроком менее года от окончания последнего приступа до наступления беременности;
- С тяжёлым течением ОП в анамнезе, потребовавшим протезирования функции дыхания и/или мочевыделения;
- С сопутствующей (не считая ОП) соматической патологией на продвинутых стадиях;
- С быстрым нарастанием в динамике показателей порфиринового обмена в дебюте заболевания.

7.5.2.. Приступ во время беременности

Если же приступ ОП начался, будет отличаться и тактика ведения. В этом случае также можно выделить несколько групп (Рис 2):

- **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 ОП.
- **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.
- **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. Так как, во время приступа обедняется фетоплацентарный кровоток, отсроченное начало терапии приведёт к тому, что сильнее пострадает плод. 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 (категория А).

Приложение 2

7.5.3. Планирование беременности

Когда считать оптимальным наступление беременности в межприступном периоде ОП? Порфириновый обмен после приступа имеет тенденцию к стабилизации и снижению показателей экскретируемых порфиринов и их предшественников. При ОПП в отличие от других форм ОП, фоновый уровень этих метаболитов всегда превышает референсные значения. Это один из специфических маркёров ОПП. И поэтому ОПП является наиболее сложной формой порфирии в контексте обсуждаемых проблем.

Таким образом, чем больше времени после приступа проходит, тем меньше вероятность нового. По нашему мнению, необходимо не менее двух лет для полной реабилитации больной. И именно такой период времени мы рекомендуем до наступления беременности. В то же время, у больных с манифестировавшей клиникой ОП (особенно ОПП), со временем формируется специфичный патоморфоз органов, затрагивающий в значительной степени нервные волокна, почки и печень]. Поэтому длительное, субклиническое течение ОП, также создает определенные трудности для вынашивания беременности. Что касается способа родоразрешения, то его определяют акушеры-гинекологи, исходя из предродового статуса роженицы.

8. Перинатальная диагностика

В детском возрасте диагностику ОП по экскреции ПБГ и δ - АЛК проводить нецелесообразно, так как у детей эти показатели редко бывают повышенными [18,19]. Абсолютно достоверным доказательством наличия у ребёнка болезни будут результаты ДНК-анализа, проведенного в возрасте 3-5 лет. Ребёнок с подтверждённым носительством ОП должен соблюдать общие рекомендации для этих больных. Они сводятся к профилактическим мерам, позволяющим избежать воздействия на организм порфириногенных факторов.

Проведение молекулярного анализа крови плода в перинатальном периоде может дать ответ о наличии у плода носительства ОП. Но сам этот факт не является медицинским показанием к прерыванию беременности, так как у большинства (90%) гетерозиготных носителей не бывает клиники ОП. Поэтому мы считаем нецелесообразным проведение перинатальной диагностики у беременных женщин страдающих ОП (категория А).

9. Нарушения порфиринового обмена у детей подростков

Если выяснится, что ребёнок является гетерозиготным носителем ОП, вероятность появления первых симптомов болезни можно ожидать после полового созревания. У девушек - после 16 лет, а у юношей - после 20 -22 лет. Клинические случаи болезни у детей - гетерозиготных носителей в возрасте до 14-15 лет крайне редки. У гомозиготных носителей дефектного гена (активность фермента 0-5% от нормы)

болезнь проявляется с первых месяцев жизни, протекает тяжело и заканчивается летально.

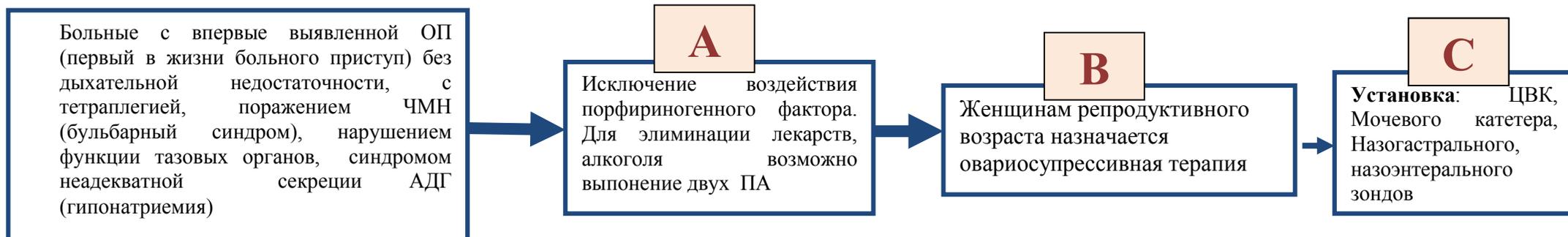
В детском возрасте диагностику ОП по экскреции ПБГ и δ - АЛК проводить нецелесообразно, так как у детей эти показатели редко бывают повышенными. Абсолютно достоверным доказательством наличия у ребёнка болезни будут результаты ДНК-анализа, проведенного в возрасте 3-5 лет. Ребёнок с подтверждённым носительством ОП должен соблюдать общие рекомендации для этих больных. Они сводятся к профилактическим мерам, позволяющим избежать воздействия на организм порфириногенных факторов (категория В).

10. Профилактика приступов ОП.

Для длительного бесприступного течения ОП гетерозиготным носителям генетических дефектов приводящих к ОП необходимо :

- Избегать воздействия порфириногенных факторов
- Профилактировать стрессовые ситуации
- Вести режимный, охранительный образ жизни, предполагающий, достаточное количество времени для сна и отдыха.

СТАНДАРТНАЯ СХЕМА



ПАТОГЕНТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Д

Растворы концентрированной глюкозы 20% -2000 мл в/в кап V=83мл/ч или 40% - 1000 мл в/в кап V= 41мл/ч; (400гр сух. в-ва в сутки)

Глюкоза вводится круглосуточно инфузатом в ЦВК. Исулин 20 ед.

Общий курс: 30-150 дней

Аргинат гема (пангематин, нормосанг)

Вводится из расчёта 3мг/кг /сутки; курс 4 дня подряд.

Разводить в 100 мл - 0.9% NaCl ; вводить в/в кап быстро.

После введения раствора аргината гема, «промыть вену» введением 250 мл – 0/9% NaCl

Е

Искусственное питание Парентеральное, Энтеральное. Суточный каллораж не менее 3.5-4000 кал

Ф

Гепаринотерапия круглосуточно инфузатом 300-500 ед/ч

Г

Производные АТФ Рибоксин 2% - 10 мл на 100 мл ф.р

К

Антибиотическая терапия. Эмпирическая терапия начинается с ципрофлоксацина

Н

Нейропротективная терапия. мильгамма, берлитион, вит В1, В6, фолиевая кислота

И

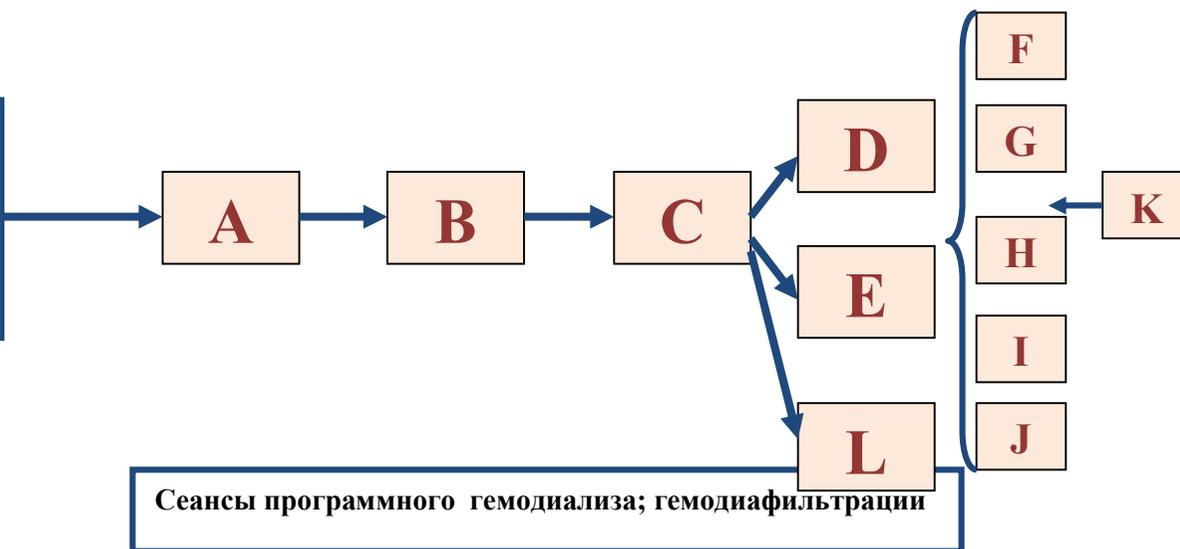
Реабилитационные мероприятия: ЛФК, Массаж, высаживание в кровати; кресле; постановка на ноги

Ж

ПОСИНДРОМНАЯ ТЕРАПИЯ
с учётом порфириногенности препаратов

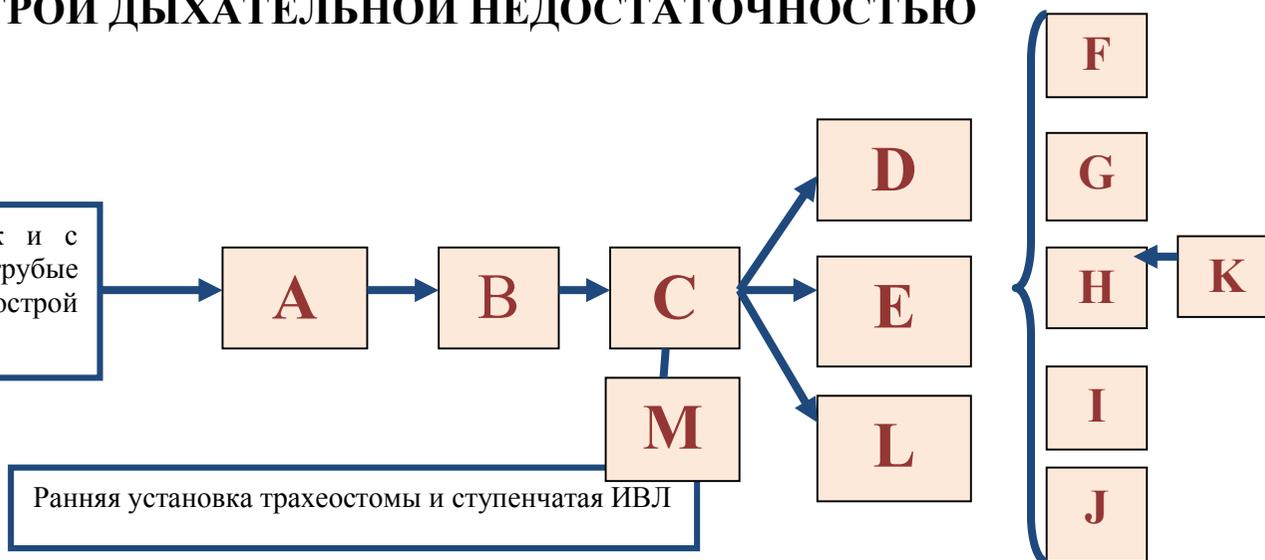
БОЛЬНЫЕ С ДЛИТЕЛЬНЫМ И ПОДОСТРЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОП, ОСЛОЖНИВШИМСЯ ФОРМИРОВАНИЕМ ХПН

Больные с длительным анамнезом ОП, сформировавшимися необратимыми парезами (много приступов ранее, часто подострое течение) и клинко-лабораторными признаками хронической почечной недостаточности (ХПН), а также бульбарным синдромом, но без дыхательной недостаточности.



БОЛЬНЫЕ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Больные ОП, как впервые выявленные, так и с длительным течением заболевания, имеющие грубые неврологические нарушения и клинику острой дыхательной недостаточности (ОДН).



В

Женщинам назначается оварио-супрессивная терапия сроком на 90 дней.

1-я линия терапии - КОК (ригевидон, овидон) в непрерывном режиме на 90 дней.

противопоказания: гиперкоагуляция, заболевания печени, венозная недостаточность, отвод по ряду гинекологических заболеваний.

Примечание: перед началом приёма КОК оценка уровня пролактина. Если N – начинать приём. Контроль на 90 день, при повышении уровня пролактина >2-3 N отмена КОК и при необходимости проведения овариосупрессии назначаются аГрГ

2-я линия терапии – аГрГ (Золадекс 3.6 мг)
Инъекция в параумбиликальную область. Анестезия новокаином. 1 раз в 28 дней. Более 3 месяцев использовать препарат нежелательно.
Противопоказания - остеопороз

Е

Следующий курс аргината гема выполняется не менее чем через 14 дней после окончания предыдущего курса.

Показанием к началу является увеличение показателей Общих порфиринов и предшественников в динамике, а также симптомов-предвестников обострения (тахикардия, артериальная гипертензия, запоры, эмоциональная лабильность) или макросимптомов приступа.

КОММЕНТАРИИ

■ Ниже приведены наиболее частые симптомы и синдромы, встречаемые у больных ОП [4]:

1. Тахикардия;
2. Артериальная гипертензия;
3. Абдоминальный синдром («острый живот»);
4. Сенсорно-моторная полинейропатия (тетра-парезы и плегии и гиперстезии);
5. Запоры;
6. Тошнота;
7. Рвота;
8. Выделение тёмной или красной мочи (обусловленное избытком порфобилиногена);
9. Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения, энцефалопатия;
10. Субфебрилитет 37.0 – 37.5°C;

Для «продвинутых» этапов заболевания характерны:

11. Нарушение функции тазовых органов;
12. Эпилептиформные припадки и судороги;
13. Галлюцинации, бред;
14. Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ));
15. Кома;
16. Парез VII пары черепно-мозговых нервов.
17. Бульбарный синдром (парез IX-XI пар черепно-мозговых нервов (ЧМН)) в виде: сочетанных или изолированных дисфагии, дизартрии и дисфонии;
18. Парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы;
19. Парез межрёберных скелетных мышц с развитием клиники острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Сочетание двух-трёх или большего количества этих симптомов редко наводит врача на мысль о возможности ОП, особенно на ранних этапах болезни.

- На сроках заболевания 30-50 дней у всех больных отмечается тяжёлое течение ОП с симптомами, характерными для продвинутых стадий болезни, такими как: неспецифическая лихорадка, тетраплегия, бульбарный синдром, парез лицевых нервов с двух сторон, нарушение функции тазовых органов, парез диафрагмы, дыхательная недостаточность;
- Больные ОП *первой группы* имеют наименьшую угрозу развития смертельных осложнений и могут оставаться в терапевтическом отделении, но должны быть под наблюдением квалифицированного персонала. Наличие бульбарного синдрома у пациента требует консультации реаниматолога для оценки риска развития аспирационной пневмонии. При наличии дисфонии и/или дизартрии, но сохранении адекватного глотательного рефлекса с переводом на искусственное вскармливание можно повременить. При естественном кормлении этих больных оптимально использование полутвёрдой и жидкой пищи. В том случае, если у пациента отмечается дисфагия обязательен перевод на парентеральное и энтеральное-зондовое искусственное питание
- У пациентов ОП *второй группы*, часто возникающие инфекционные осложнения нередко усугубляют уже имеющуюся почечную недостаточность, что в любой момент может потребовать заместительной терапии программным гемодиализом. Стационарное лечение ОП этой категории больных лучше сразу начинать в учреждениях, имеющих отделения, позволяющие проводить экстракорпоральное очищение крови.
- . **Острая дыхательная недостаточность.** Одним из самых грозных осложнений порфирийного полиневрита является нарушение иннервации диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры. В развитии клиники дыхательной недостаточности парез диафрагмы появляется раньше пареза межрёберной скелетной мускулатуры. При вдохе больного его брюшная стенка западает. Развивается одышка до 26 – 35 в минуту. На этом этапе может потребоваться инсуфляция кислорода через носовые катетеры или маску. Хороший эффект оказывают сеансы неинвазивной вентиляции лёгких, улучшающие проходимость дыхательных путей и профилаксирующие ателектазирование альвеол. Также необходимо предусмотреть возможность перевода больного на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ).
- Особенности ИВЛ при ОП являются: раннее (в первые дни) наложение трахеостомы, так как восстановление адекватной иннервации дыхательной мускулатуры происходит не ранее чем через 5-6 недель.

При восстановлении дыхательных движений в период реконвалесценции важен постепенный переход с контролируемых на вспомогательные режимы ИВЛ. На последних этапах восстановления дыхания используется режим поддержки давлением, который целесообразно чередовать с периодами самостоятельного дыхания, удлиняя их продолжительность в дневные часы. Вспомогательные режимы аппаратной вентиляции целесообразно оставлять на период ночного сна.

- Специфической для ОП терапии пареза ЖКТ нет. Симптоматика разрешается при проведении патогенетической терапии аргинатом гема. При наличии неясных болей в животе, клиники динамической непроходимости в сочетании с симптомами ОП, необходимо воздержаться от немедленной и фатальной для больных с ОП лапаротомии или лапароскопии до выполнения качественной пробы с мочой пациента и реактивом Эрлиха на повышенное содержание ПБГ. Использование антихолинэстеразных препаратов (прозерин) для стимуляции кишечника приводит к гиперсаливации.
- Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса – ринолалия, невнятная речь – дизартрия, поперхивание – дисфагия, а также свисание мягкого нёба и отсутствие его подвижности при фонации. Наличие этого синдрома является жизнеугрожающим ввиду возможности обструкции дыхательных путей мокротой, слюной, пищей с развитием обструкционной ОДН или аспирационной пневмонии. В качестве мер профилактики используется установка назогастральных и назоэнтеральных зондов, а также регулярная санация ротоглотки. Несмыкание голосовой щели способствует нарушению кашлевого толчка
- Больных с дисфагией необходимо переводить на искусственное питание: парентеральное и энтеральное. Помимо цели восполнения энергетических потребностей больного, искусственное питание представляет собой один из патогенетических методов лечения собственно ОП. Известно, что углеводная нагрузка приводит к подавлению синтеза порфиринов [7]. Для достижения этого эффекта необходим избыток сахаров в перерасчёте на сухую глюкозу от 400 до 600 граммов в сутки. У больных с инфекционными осложнениями.

белково-энергетические затраты выше, что требует адекватного состава питания не только по компонентам (белки, жиры, углеводы), но и по каллоражу.

1. Лечебный эффект в виде ингибирования синтеза порфиринов достигается только введением большого количества сахаров (глюкозы, декстрозы и др.) Для обеспечения необходимой углеводной нагрузки парентеральным путём без осложнения гиперволемией необходимо использование концентрированных 20-40% растворов.

2. Концентрированные растворы необходимо вводить в крупные венозные сосуды, в целях минимизации риска развития флебита. Следовательно, необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК), отвечающего требованиям проведения плазмаферезов.

3. Искусственное питание, проводимое исключительно за счёт парентеральных растворов на длительное время, является очень дорогим.

4. Искусственное питание, проводимое за счёт парентеральных растворов, может привести к гиперосмолярности плазмы, гиперазотемии, трансаминаземии и другим осложнениям [10].

- Больным ОП, нуждающимся в зондовом питании, в ранние сроки госпитализации рекомендуется накладывать гастростому, которая исключает образование пролежней слизистых верхних дыхательных путей и минимизирует возможность возникновения сфеноидита и гайморита, часто наблюдающихся при использовании зондов.

- Для профилактики и лечения перечисленных осложнений разработан комплекс мер. К ним относятся:

1. Профилактика тромбозов постоянным введением гепарина в дозе 12-18 тысяч единиц в сутки под ежедневным контролем АЧТВ. Оптимальной профилактирующей дозой гепарина будет доза, поддерживающая АЧТВ на уровне 1.5 нормы. Важно также эластическое бинтование ног или использование специальных компримирующих чулок в течение периода адинамии □.

2. Тщательный уход за больным. Пациентов необходимо переворачивать с бока на бок, на спину и живот каждые 3 часа. С самого начала лечения для профилактики пролежней необходимо использование приспособлений, позволяющих на время приподнимать участки тела, наиболее активно контактирующие с твёрдым покрытием.

Кожные покровы необходимо регулярно (не менее 2 раз в сутки) обрабатывать растворами, включающими шампунь и этанол.

3. Большое значение для последующей реабилитации больных имеет раннее использование ортезов и специальных упоров для кистей и стоп, предотвращающих развитие анкилозов в лучезапястных и голеностопных суставах.

4. Гиперестезии, возникающие у больных, проявляются болями в костях и мышцах тела и конечностей. Боли могут носить очень интенсивный характер, требующий медикаментозного обезболивания (глюкозо-новокаиновая смесь, индометацин, промедол, фентаниловый пластырь, дроперидол).

5. При стихании болей необходимо как можно раньше начинать лечебную гимнастику. Поскольку из-за слабости мышц объём активных движений может быть сильно ограниченным, больным необходимо помогать, уменьшая вес их собственных конечностей с помощью рук персонала или подбором системы противовесов. Целью гимнастики является выполнение больным самостоятельно активных движений с возможно большей амплитудой. Если больной не способен двигаться, оправдано выполнение пассивных движений его конечностями. Раннее начало кинезиотерапии способствует более полному восстановлению объёма движений и нивелирует последствия катаболизма тканей.

- Всем больным, страдающим ОП, до начала специфического лечения желательно провести исследование генов тромбофилии, что позволит заранее предполагать и профилактировать тромбообразование. У больных с повышенным риском тромбозов курсы лечения нормосангом не должны превышать 4 дней. Для овариосупрессии предпочтительно использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (Золадекс), а не комбинированных оральных контрацептивов.
- Достаточно редким и очень специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции АДГ (отмечен у каждого четвёртого пациента с ОП из наблюдавшихся в ГНЦ РАМН к 2008г.) - следствие активности основного заболевания. Синдром развивается при увеличении концентрации АДГ выше 4.0 нг/л в сыворотке и проявляется снижением показателей сывороточного натрия до 100 - 125 ммоль/л и общемозговой симптоматикой. При стойком снижении сывороточного Na ниже 120 ммоль/л в течении нескольких часов может развиваться мозговая кома с риском летального исхода. Для своевременного выявления гипонатриемии

необходимо ежедневно контролировать электролитные показатели и суточный диурез со дня поступления пациента в стационар.

Лечение синдрома неадекватной секреции АДГ включает:

- временное ограничение суточного потребления жидкости до 1000-1200 мл;
- медленное введение гипертонического раствора натрия хлорида с тщательным лабораторным контролем;
- назначение небольших доз мочегонных.

- Необходимость длительного протезирования функции различных органов создают предпосылки для развития характерных для ОП инфекционных осложнений, которые можно разделить на 5 категорий:
 1. Инфекции дыхательных путей.
 2. Инфекции мочевыделительной системы.
 3. Инфекции челюстно-лицевых пазух.
 4. Инфекции желудочно-кишечного тракта.
 5. Инфекции центральных венозных катетеров (ЦВК).

- При рентгенологических данных, указывающих на пневмонию, ателектазы, плеврит, необходимо выполнить фибробронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж, материал которого направляется на цитологическое и микробиологическое исследования. По их результатам в ранние сроки назначается адекватная антибиотическая терапия.

- Развивается пиело-венозный рефлюкс. Таким больным необходима установка постоянных мочевых катетеров Folly для эвакуации мочи. Мониторинг инфекционных возбудителей особенно актуален для больных, находящихся на антибактериальной терапии, для своевременной идентификации нового возбудителя и смены лекарственных препаратов. Обязательно использование закрытой дренажной системы с антирефлюксным клапаном и поддержанием уровня дренажа ниже уровня мочевого пузыря для исключения застоя мочи.

- Инфекции челюстно-лицевых пазух часто наблюдаются у пациентов с плегиями, которые длительное время находятся в вынужденном положении лёжа. Это нарушает естественную аэрацию полостей и отток их содержимого. Ситуацию ухудшают назотрахеальная интубация и назогастральные зонды. Подтверждением диагноза служит наличие уровня жидкости или гомогенное затемнение полости пазухи. В таком случае необходима консультация отоларинголога для назначения специфической терапии.
- При парентеральном питании отсутствие стимуляции Фаттерова соска пищей ухудшает эвакуацию желчи из желчного пузыря, провоцируя перерастяжение его стенок. Необходим ультразвуковой контроль подпечёночного пространства. Инфекции билиарной системы у больных ОП могут проявляться: холециститом, холангитом и эмпиемой желчного пузыря. В ряде случаев может потребоваться пункция желчного пузыря с целью декомпрессии и введения антибиотиков. При длительной антибактериальной терапии у пациентов часто развивается дисбактериоз ЖКТ.
- При подозрении на инфицирование ЦВК выполняют одновременные количественные посевы крови из катетера и периферической вены. При подозрении на катетер-ассоциированный тромбоз делают доплерографию катетеризированной и прилежащих вен для выявления инфицированного тромба. При высокой вероятности или доказанной катетер-ассоциированной инфекции ЦВК удаляют, а новый катетер устанавливают контралатеральным доступом.
- При лечении инфекционных осложнений у больных, страдающих ОП, рекомендуется придерживаться следующих положений:

Назначение антибиотиков должно быть прицельным. Необходимо выполнить посевы: крови, мочи, зева и по показаниям бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ).

Ожидая результатов бактериологического анализа, эмпирическую терапию необходимо начинать с простых антибиотиков широкого спектра (если инфекция не относится к разряду тяжелых). При верификации микробной флоры и её чувствительности к антибиотикам, предпочтение следует отдавать препаратам I – II поколения, так как при формировании устойчивости, в резерве остаются более эффективные антимикробные ЛС.

При локальных инфекциях (пролежни, мочевые пути, инфекции ТБД) предпочтение следует отдавать местному использованию антисептиков и антибиотиков, особенно если они являются порфириногенными. Их использование возможно в виде орошений имеющихся ран, а также мочевого пузыря или ТБД. В частности, такой подход справедлив по отношению к амфотерицину В, крайне порфириногенному препарату, используемому в терапии грибковых инфекций. При местном использовании порфириногенные препараты оказывают клинический эффект, мало всасываясь в системный кровоток, и почти не влияя на порфириновый обмен.

- Мониторинг инфекций. Своевременность начала антимикробной терапии или замены препаратов очень актуальна, поскольку очередной эпизод инфекции может привести к повторной атаке ОП. Приступ не только ухудшает общее состояние пациента, продлевая сроки лечения, но и требует повторного курса терапии аргинатом гема, что делает лечение очень дорогим. Избежать перечисленных проблем можно мониторингом инфекций путём проведения регулярных посевов крови, БАЛ, мочи и др. в течение того времени, пока состояние больного трактуется как тяжёлое. В первую очередь это касается мониторинга уже сформировавшихся очагов инфекции.

Литература:

1. Henry W.Lim., Gillian M. Murphy. /The Porphyrrias // Clinics in Dermatology.-1996.- 14.-p.375-387
2. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y./ The porphyrias. //In: Scriverer CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. Metabolic basis of inherited disease. 7th ed. New York : McGraw-Hill;1995. p.2103-59
3. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Карпова И.В., Самгина Т.С., Пивник А.В. Клинический полиморфизм острой перемежающейся порфирии у близких родственников // Гем. и перел. крови.1999г.;(4): 32-36
4. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карпова И.В. Клиника, диагностика и лечение порфирий // Пособие для врачей. Москва.2003г.
5. Воробьёв А, Кравченко С, Кременецкая А, Карпова И, Пустовойт Я. Острая перемежающаяся порфирия: проблемы диагностики и лечения // Врач. 2003г. №2, стр.8-13.
6. Laiwah A.C., McColl K.E./ Management of attacks of acute porphyria.//Drugs.- 1987.- 34.-p.604-16

7. Doss M, Verspohl F./ The “glucose effect” in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria.// Klin Wochenschr.- 1981.- 59.-p. 727-35
8. Medenica R., Lazovic G., Huschart T., Mukerjee S., Long P., Corbitt W., Powell D./ Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyrias.//Cell and Mol Biol.-1996.- 43 (1).-p.9-27
9. Гриппи М.А. Патофизиология лёгких. Пер. с англ. – Москва, 2000. – 344с.
10. Бутров А.В., Попова Т.С., Свиридов С.В., Слепушкин В.Д., Мамонтова О.А., Звягин А.А., Зингеренко В.Б., Шестопапов А.Е., Шулутко Е.М., Щербакова Г.Н., Яцков К.В. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии // Методические рекомендации. Москва 2000г.
11. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Список безопасных и опасных препаратов для больных острыми порфириями //Гем. и перел. крови. 2001. N3. С 40-44.
12. Andersson - Acute intermittent porphyria in northern Sweden. Umea and Arjeplog 1997.
13. Карпова И.В., Сурин В.Л., Тагиев А.Ф., Пивник А.В./Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии.// Пробл. гематол. и перелив. крови.-1998.-№1.-С.43-48,
14. Игнашина Е.В., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Пивник А.В. Возможности овариосупрессивной терапии при атаках острой порфирии, индуцированных менструальной функцией // Проблемы гематологии и переливания крови, 2002, №2, стр.60-63

Рисунок 3. Протокол ведения беременности (предварительный вариант)

