

Острая порфирия с полиневропатией и положительным эффектом лечения глюкозой*

Котов С.В., Сидорова О.П.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва.
sidorovaop2008@rambler.ru

Приводится описание случая острой порфирии с полиневропатией с эффективным лечением глюкозой. Заболевание манифестировало в возрасте 36 лет с болей в животе, клинической картины пареза кишечника. Через 3 недели от начала заболевания возник тетрапарез, обусловленный поражением периферических нервов с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей. Появилась темная моча. Отмечалась тахикардия с частотой сердечных сокращений 125 в 1 минуту. Качественный тест мочи на порфирию с реактивом Эрлиха оказался положительным. Общие порфирины в моче были увеличены более чем в 10 раз, порфобилиноген был повышен более, чем в 100 раз, дельта-аминолевулиновая кислота была повышена почти в 15 раз. Диагностирована острая порфирия, тяжелое течение, сенсорно-моторная полиневропатия, тяжелый периферический вялый тетрапарез. Назначено лечение глюкозой в дозе 100 г, затем 250 г сухого вещества в течение суток. Также назначали витамины группы В (В1, В6, В12), альфа-липовую кислоту по 600 мг внутрь. На фоне лечения глюкозой полностью восстановилась мышечная сила трехглавой мышцы плеча и подвздошно-поясничной мышцы. Значительно увеличилась сила дельтовидной мышцы. Сила сгибателей пальцев кистей также несколько увеличилась. Поэтому при ее неэффективности следующим этапом лечения порфирии назначают аргинат гема. В данном наблюдении глюкоза оказалась эффективной.

Ключевые слова: порфирия, глюкоза, аргинат гема

Введение

Порфирии — группа заболеваний, связанных с наследственным или приобретенным нарушением биосинтеза гема [1] (рисунок).

Распространенность различных форм наследственной порфирии отличается в различных странах. В Финляндии распространенность острой перемежающейся порфирии составляет 1: 60 000 [2]. Во Франции среди здоровых доноров выявлено 1:1675 латентных носителей этого заболевания [3]. Существуют печеночные и эритропоэтические порфирии.

Выделяют следующие нозологические формы порфирий:

I. Печеночные:

A. Острые:

1. Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -АЛК (аутосомно-рецессивный тип наследования, хромосома 9(9q32). Описано около 200 в мире.

2. Острая перемежающаяся порфирия (аутосомно-доминантный тип наследования, хромосома 11 (11q.23.3). Распространенность — 5—10 на 100 000 населения.

3. Наследственная копропорфирия (аутосомно-доминантный тип наследования, хромосома 3 (3q.12.1). Распространенность — 3—5 на 100 000.

4. Вариетатная (смешанная) порфирия (аутосомно-доминантный тип наследования, хромосома 1 (1q.23.3). Распространенность — 2—3 на 100 000.

5. X-сцепленная доминантная протопорфирия (хромосома X, Xp11.2).

B. Не острые:

6. Поздняя кожная порфирия (аутосомно-доминантный тип наследования, хромосома 1 (1p.34.1).

II. Эритропоэтические.

7. Эритропоэтическая протопорфирия (аутосомно-рецессивный тип наследования, хромосома 18 (18q21.3).

8. Врожденная эритропоэтическая порфирия (аутосомно-рецессивный тип наследования, хромосома 10 (10q26.2).

Острые порфирии — группа генетически обусловленных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема, имеющих острое, индуцированное начало, прогрессирующий характер течения, в основе которого лежит избыточное накопление метаболитов порфиринового обмена. Болезнь может длительно протекать латентно без симптоматики или с легко выраженными нарушениями.

Индукцирующие факторы:

- длительная гипогликемия;
- бактериальные, вирусные инфекции;
- алкоголь;
- лекарственные препараты;
- изменение гормонального профиля у женщин;
- инсоляция;
- физические перегрузки, эмоциональные стрессы.

* Отсутствует конфликт интересов.

Типичные клинические проявления острых порфирий:

- боли в животе, рвота, запоры;
- тахикардия;
- артериальная гипертензия;
- боли в спине, конечностях;
- прогрессирующая мышечная слабость;
- парезы;
- энцефалопатия;
- эпилептические припадки;
- галлюцинации;
- психозы.

Поражение нервной системы возникает на 7—10 дни от начала приступа. Преимущественно поражаются проксимальные отделы конечностей. Диагностируется сен-

сорно-моторная полиневропатия, тетрапарез или тетраплегия. В тяжелых случаях поражаются черепно-мозговые нервы — VII, IX, X, XI, XII пары. Возникает парез диафрагмы, скелетной дыхательной мускулатуры, нарушается функция тазовых органов.

Причинами нарушения функции центральной нервной системы являются [4]:

- нейротоксический, демиелинизирующий эффект предшественников порфиринов (δ -аминолевуленовая кислота и др.);
- дефицит свободного пула гема в нейронах;
- мультифокальная ишемия вследствие спазма сосудов головного мозга;
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

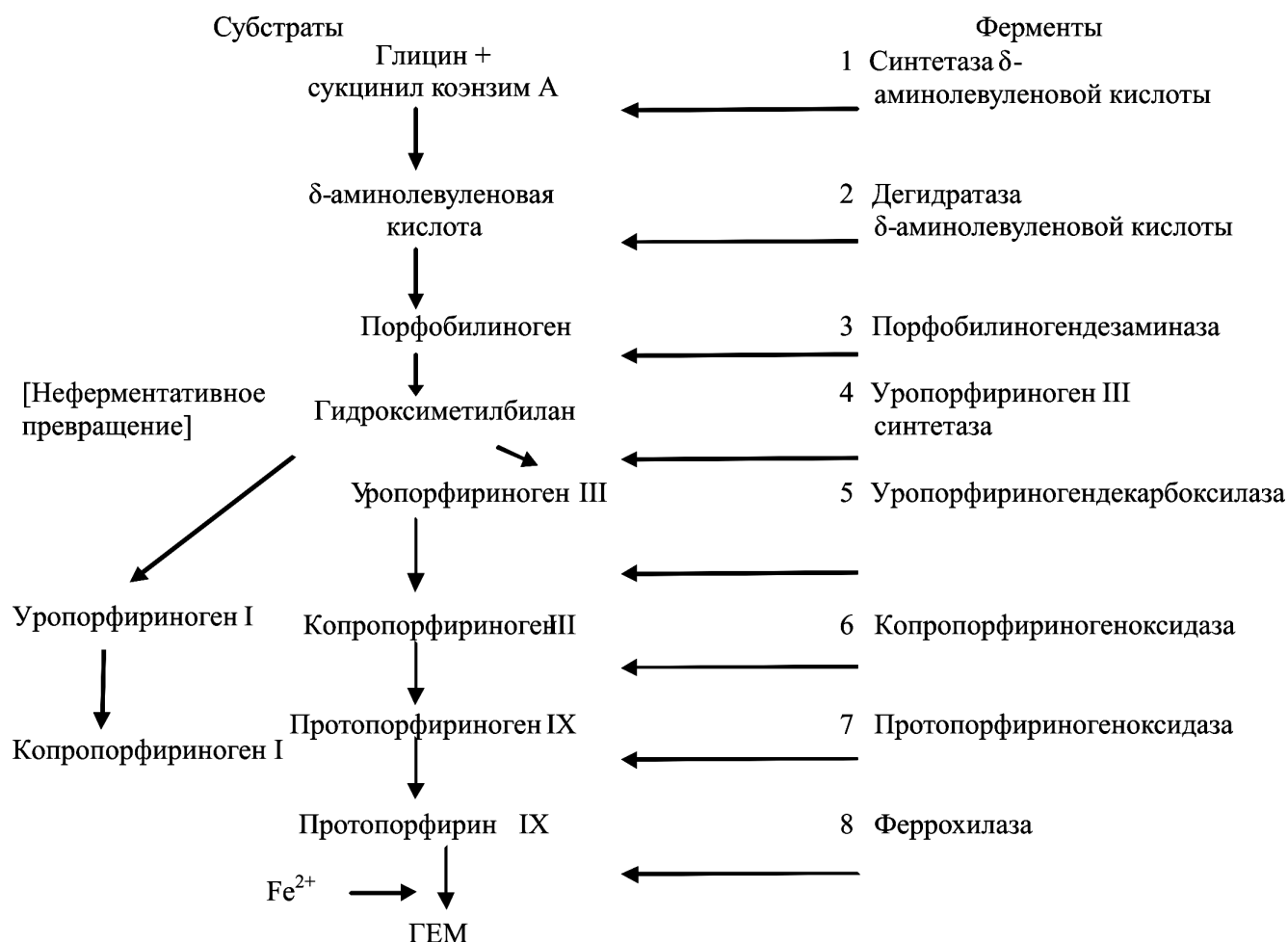


Схема биосинтеза гема.

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона обусловлен неполным подавлением его секреции при низком осмотическом давлении плазмы и отсутствии гиповолемии. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона сопровождается повышенным выделением мочи, гипонатриемией и гипоосмотическим состоянием крови. Гипергликемия — наиболее частая причина гипонатриемии. Клинические симптомы — вялость, отечность, увеличение массы тела, дезориентация, судороги, кома. Состояние пациента ухудшается при поступлении в организм больших объемов воды (внутрь или внутривенно); напротив, ремиссия наступает при ограничении употребления воды. Не показано быстрое введение натрия, так как оно приводит к развитию синдрома осмотической демиелинизации. Возникает центральный понтинный миелинолиз с очагами в области моста. Возможен экстрапонтинный миелинолиз с очагами в белом веществе полушарий головного мозга.

Абдоминальный синдром встречается в 90% в дебюте острой порфирии. Боли не имеют четкой локализации, мигрируют. В результате пареза кишечника увеличиваются размеры живота. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют или сомнительные. Отмечаются тошнота, рвота, запор. Отсутствуют лейкоцитоз и ускоренное СОЭ. Абдоминальный синдром регрессирует самостоятельно через 3–4 недели.

Этапы диагностики порфирии:

1. Качественный скрининговый тест с реактивом Эрлиха;
2. Количественное определение порфиринов в моче;
3. ДНК-диагностика.

Лечение заболевания — исключение провоцирующего фактора, подавление синтеза порфиринов (углеводная нагрузка, аргинат гема). Элиминация порфиринов методом плазмафереза менее эффективна, так как постоянно образуются новые метаболиты. Необходима профилактика тромбозов.

Глюкоза является ингибитором активности фермента синтетазы аминокислотной кислоты и ее действие аналогично препаратам гема, но менее эффективно [5]. Глюкозу назначают по 200,0–400,0 г сухого вещества в течение суток. Возможно введение внутривенно или прием внутрь не более 20% раствора. Инсулин не назначают. Контролируют уровень глюкозы в крови. Обычно до лечения он снижен. Необходимо контролировать уровень натрия в крови, так как происходит его снижение при приеме глюкозы. Если через 3 дня улучшения не наступает вводят внутривенно аргинат гема (нормосанг) в дозе 3 мг/кг в сутки 4–7 дней. Нормосанг вводят в 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно быстро, но не менее, чем за 30 минут в темной стеклянной посуде, защищенной от света системе. Следует использовать центральную вену или вену предплечья. После введения препарата струйно систему промыть 100 мл физиологического раствора.

Приводим наблюдение лечения больного острой порфирией с использованием глюкозы.

Больной Д. 36 лет поступил в отделение неврологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) 29.12.14 г. Жалобы на слабость и ограничение движений в конечностях, более выраженные в проксимальных отделах.

Анамнез заболевания: болен с 22 сентября 2014 г. Отмечал повышение температуры тела до 39°. Были озноб и слабость. Принимал колдрекс. 24.09.14 г появились сильные боли в животе, задержка стула в течение трех дней. Был госпитализирован в хирургическое отделение. Через 2 дня выписан без оперативного вмешательства. 7.10.14 г был повторно госпитализирован в хирургическое отделение в связи с болями в нижней части живота, задержкой стула. Диагностирована динамическая кишечная непроходимость. 13.10.14 г внезапно появилась слабость в ногах, упал. Сознание не терял. С этого времени отмечал слабость в руках. Нуждался в постороннем уходе. Изменился цвет мочи на темно-коричневый. Переведен в неврологическое отделение с диагнозом: *острая воспалительная полиневропатия с тяжелым проксимальным тетрапарезом*. Получал иммуноглобулин 3 введения всего 3,75 г, метипред. Стал самостоятельно передвигаться в пределах палаты. На ЭКГ — синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 125 уд. в минуту. Фиброколоноскопия: дискинезия левой половины толстой кишки по гипотоническому типу. УЗИ органов брюшной полости: выраженный пневматоз кишечника. Динамическая кишечная непроходимость. ЭНМГ 1.12.14 г. — выраженная полиневропатия, преимущественно проксимальных отделов без существенной заинтересованности сенсорных волокон.

АД 130 мм рт. ст, пульс 76 ударов в 1 минуту. Живот мягкий безболезненный.

В неврологическом статусе: сила в правой кисти 20 кг, в левой 22 кг. Сила двуглавой мышцы плеча 4 балла, трехглавой мышцы плеча — 2 балла, дельтовидной — 1 балл, подвздошно-поясничной мышцы слева — 3 балла, справа — 4 балла. Карпо-радиальные рефлексы снижены, с сухожидия двуглавой и трехглавой мышц плеча средней живости. Коленные рефлексы не вызывались, ахилловы средней живости. На пятки встать не мог. Из положения сидя вставал с помощью рук. Руки от туловища отводил под углом 30°. В позе Ромберга был устойчив. Чувствительность не нарушена.

Диагноз: *острая порфирия, тяжелое течение, сенсорно-моторная полиневропатия, тяжелый периферический вялый тетрапарез*.

22.12.14 г. тест мочи на порфирию с реактивом Эрлиха положительный.

Количественное определение порфиринов в моче: общие порфирины 2,22 мг/л (в норме до 0,15), порфобилиноген — 239,5 (в норме до 2,0) мг/л, дельта-аминолевулиновая кислота 67,4 мг/л (в норме до 4,5).

22.12.14 г. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, железо 15 ммоль/л.

22.12.14 г. Анализ крови общий — гемоглобин 128 г/л, (в норме 132—173), эритроциты 4, 13 ед/л (в норме 4,3—5,7), гематокрит 0,37 I/I (в норме 0,39—0,49), тромбоциты 255,00 10^9 /л (в норме 150—400), лейкоциты 4,8 10^9 /л (в норме 4,5—11), лимфоциты 44,90% (в норме 19—37), СОЭ 40 (в норме 0—15).

Лечение: В1, В6, по 2,0 внутримышечно, В12 по 500 мкг внутримышечно, октолипен по 600 мг внутривенно капельно, глюкоза 40% 250,0 2 раза в сутки внутрь. В последующем назначена мильгамма по 1 таб. 2 раза в сутки, берлитион по 1 к. 2 раза в сутки, и 25% раствор глюкозы по 1000,0 внутрь.

12.01.15 г. отметил улучшение состояния. Сила в правой кисти 21,5 кг, в левой — 24 кг. Сила двуглавой мышцы плеча 4 балла, дельтовидной мышцы 3 балла. Руки отводил от туловища под углом 60°. Сила остальных мышц 5 баллов. Вставал из положения сидя без помощи рук.

Обсуждение

В представленном случае отмечалось длительное бессимптомное латентное течение порфирии. Только в 36 лет после приема нестероидного противовоспалительного средства, содержащего парацетамол, у больного возникла симптоматика острой порфирии: боли в животе, задержка стула, обусловленная парезом кишечника. Через 3 недели от начала заболевания возникли симптомы поражения периферических нервов в виде полиневропатии с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей. Появилась темная моча. Отмечалась тахикардия с частотой сердечных сокращений 125 в 1 минуту. Учитывая наличие полиневропатии, которая характерна для порфирии, был проведен качественный тест мочи на порфирию с реактивом Эрлиха, который оказался положительным. Поэтапная диагностика порфирии включает проведение количественного определения порфиринов в моче в случае положительного качественного теста. Общие порфирины были увеличены более, чем в 10 раз, порфобилиноген был повышен более чем в 100 раз, дельта-аминолевуленовая кислота

была повышена почти в 15 раз. Характерная клиническая картина и увеличение порфиринов в моче при количественном их определении позволило установить диагноз острая порфирия, тяжелое течение, сенсорно-моторная полиневропатия, тяжелый периферический вялый тетрапарез.

На фоне лечения глюкозой состояние больного улучшилось (таблица). В последующем больному было назначено продолжение приема глюкозы и витамины группы В (В1, В6, В12), альфа-липоевая кислота по 600 мг внутрь до полного восстановления мышечной силы.

Как видно из таблицы, на фоне лечения глюкозой полностью восстановилась мышечная сила трехглавой мышцы плеча и подвздошно-поясничной мышцы. Значительно увеличилась сила дельтовидной мышцы. Сила сгибателей пальцев кистей также несколько увеличилась.

Выводы

Таким образом, при острой порфирии лечение глюкозой эффективно. Глюкоза — ингибитор фермента синтетазы аминолевуленовой кислоты. Глюкоза действует слабее аргината гема. Поэтому при ее неэффективности следующим этапом лечения порфирии назначают аргинат гема.

Список литературы

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):924-37. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5.
2. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. Clin Chem. 2002 Nov;48(11):1891-900. doi: 10.1373/clinchem.2011.162388.
3. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, Phung LN, Deybach JC. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. J Intern Med. 1997 Sep;242(3):213-7. doi: 10.1111/imj.13127.
4. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. J Clin Neurosci. 2011 Sep;18(9):1147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.003.
5. Straume Z, Skuja V, Proskurina A, Malina J, Hasnere S, Krupnova I, Lejnieks A, Derovs A. Think porphyria: case report and review of literature. Eksp Klin Gastroenterol. 2015;(7):69-77.

Динамика мышечной силы у больного Д. с острой порфирией на фоне лечения глюкозой

Таблица

Исследуемые мышцы	До лечения	Через 2 недели от начала лечения
Сгибатели пальцев кисти справа	20 кг	21,5 кг
Сгибатели пальцев кисти слева	22 кг	24 кг
Двуглавая мышца плеча	4 балла	4 балла
Трехглавая мышца плеча	3 балла	5 баллов
Дельтовидная мышца	1 балл	3 балла
Подвздошно-поясничная мышца справа	3 балла	5 баллов

Acute porphyria polyneuropathy and positive treatment effect glucose

Kotov S.V., Sidorov O.P.

Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), 61/2 Shchepkinaul., Moscow, 129110, Russian Federation

The authors described the case of acute porphyria polyneuropathy with an effective treatment for glucose. The disease is manifest at the age of 36 years with abdominal pain, bowel clinical paresis. After 3 weeks from the onset of the disease originated tetraparesis due to peripheral nerve lesions with a primary lesion of the proximal extremities. There was a dark urine. There was a tachycardia with a heart rate of 125 1 per minute. The qualitative urine test for porphyria with Ehrlich's reagent, which was positive. By quantifying total urinary porphyrins porphyrins were increased more than 10 times, porphobilinogen was increased more than 100 times, delta-aminolevulinic acid was increased almost 15-fold. The diagnose was acute porphyria, severe course, sensory-motor polyneuropathy, severe peripheral tetraparesis. The treatment was: glucose given treatment dosage of 100 g, then 250 g of dry matter during the day. Also appointed B vitamins (B1, B6, B12), alpha-lipoic acid 600 mg orally. There was a positive effect of the treatment. The muscle strength triceps muscle and the iliopsoas muscle became 5 points, the strength of the deltoid muscle increased significantly. The strength of the flexors of fingers also increased slightly. Consequently, for treatment of acute porphyria glucose effectively. Glucose – inhibitor of synthetase enzyme δ -aminolevulinic acid. Glucose acts weaker arginate gem. Therefore, in the next stage of its inefficiency porphyria treatment prescribed heme arginate. In this case, glucose was effective. Appointment of haem arginate is not needed.

Key words: porphyria, glucose, heme arginate