

ПОРФИРИИ

Клиническая лекция

Запорожье, 2016

Оглавление

- 1. История развития учения о порфириях.
- 2. Порфирии и их классификации.
- 3. Обмен порфиринов. Порфирии как болезнь обмена.
- 4. Эритропоэтические порфирии (этиология, патогенез, клиника).
 - а) Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)
 - б) Эритропоэтическая протопорфирия.
 - в) Эритропоэтическая копропорфирия.
- 5. Печеночные порфирии.
 - а) Поздняя кожная порфирия.
 - б) Острая перемежающаяся порфирия.
 - в) Варигатная или смешанная порфирия (Южно-Африканский тип)
 - г) наследственная копропорфирия.
- 6. Неклассифицированные порфирии.
- 7. Биохимические методы диагностики порфирий.
- 8. Лечение и профилактика порфирий, прогноз.

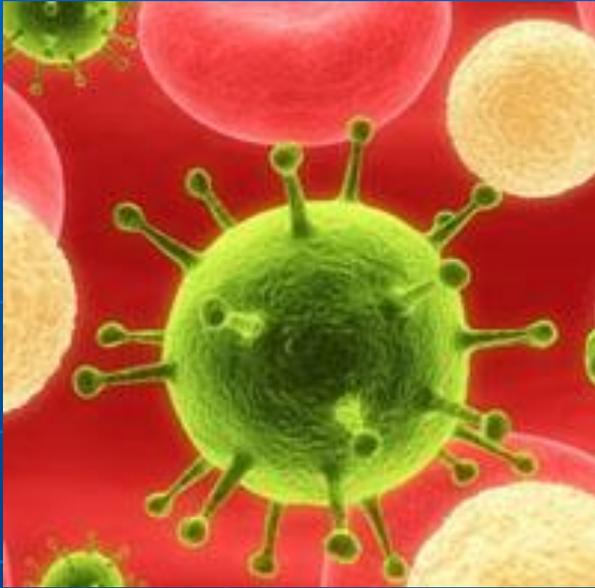


1. История развития учения о порфириях

- Научное изучение порфирий – патологических состояний, обусловленных нарушениями порфиринового обмена, было начато более 130 лет назад, вскоре после того, как появились первые сведения о порфиринах как биохимических соединениях. По мере накопления клинических и биохимических данных расширялись представления о заболеваниях этой группы. В развитии учения о порфириях можно выделить четыре направления – эмпирическое (подготовительное), биохимическое, клинико-биохимическое и современное (исследования на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях).
- Первые клинические описания заболевания начались еще с 1871 года задолго до описания порфиринов, которые нередко трактовали как «световая оспа» (*Bazin A.P.E., 1860*). Его связывали с действием солнечных лучей и относили к фотодерматозам, хотя поражения кожи носили буллезный характер. И только с 1898 и 1915 г отдельные авторы уже связывали «световую оспу» с нарушением порфиринового обмена. А затем возникновение заболевания связывали с нахождением

- С развитием биохимии и внедрением биохимических методов исследования (спектрофотометрический, хроматографический и др.) выделили гематопорфирин, который обладает фотосенсибилизирующим действием, изучили структуру и синтез порфиринов в живом организме, что позволило связать заболевание с накоплением порфиринов. А в дальнейшем было изучено участие порфиринов в сложных процессах метаболизма и биосинтеза в норме и патологии. Идельсон Л.И. (1973) сообщил об эритропоэтической копропорфирии.
- В последующем был изучен изомерный состав порфиринов, выделены их различные изомеры, что позволило связать это с различными клиническими проявлениями заболевания.
- Появились описания форм заболевания и попытки классифицировать их по клиническим,

- Этой проблемой широко занимались не только дерматовенерологи, но и биохимики, профпатологи, терапевты, невропатологи и др., что позволило более глубоко изучить клинику заболевания.
- В настоящее время глубоко изучен патогенез порфирий, благодаря возможности исследовать обмен порфиринов на клеточном, тканевом, органном и других уровнях.
- Следует особо подчеркнуть важность изучений такой интересной в нозологическом отношении формы, как поздняя порфирия, которые были начаты у нас в 1956 году (Лаптев В.А., Ведрова Н.А., *Dean J, Perrot H.* и др.). Это заболевание является наиболее распространенным, и было описано в свое время под различными названиями: кожно-буллезная форма порфирии – новой болезни, актинический травматический буллезный дерматоз, симптоматическая порфирия и др.
- Вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения порфирий были предметом специального обсуждения на многочисленных съездах и конгрессах (С.-Петербург, Рим, Вашингтон, Таллин, Фрейбург и др.)



2. Порфирии и их классификация

- Порфирии относятся к группе заболеваний обмена веществ, развитие которых чаще всего связано с наследственными дефектами в ферментативных системах биосинтеза гемма. Некоторые клинические варианты порфирий считаются приобретенными, так как у больных в качестве вероятных причин болезни на первый план выступают различные интоксикации и заболевания печени. Общим, объединяющим эти заболевания признаком, являются нарушения порфиринового обмена, в результате которых в различных органах и системах увеличивается содержание порфиринов или их предшественников (АЛК и ПБГ).
- «Порфирия» как терминологическая категория была введена в клиническую практику *I. Waldenström* в 1937 году. Термин «порфирия» является собирательным понятием и объединяет различные по клиническому течению, биохимическим признакам и типу наследования заболевания. Нарушения порфиринового обмена при этих процессах развиваются первично, носят специфический характер, четко очерчивают каждую клиническую

- Различия в клинических проявлениях и биохимических нарушениях, генетическая обусловленность или начало заболевания в связи с эндогенными причинами – вот главные критерии, которые были положены в основу современной классификации порфирий.
- Первые классификации (1922) были основаны на клинико-генетическом принципе, также *C. Watson* и соавт. (1951) выделил 2 типа порфириинового обмена – эритропоэтического и печеночного, что позволило выделить 2 типа порфирий. В дальнейшем эти классификации дополнялись по мере накопления знаний и были выделены эритропоэтическая протопорфирия, эритропоэтическая копропорфирия и наследственная копропорфирия, латентные формы. В последующем многие формы объединялись под одним названием, выделена новая форма порфиринового обмена – гепато

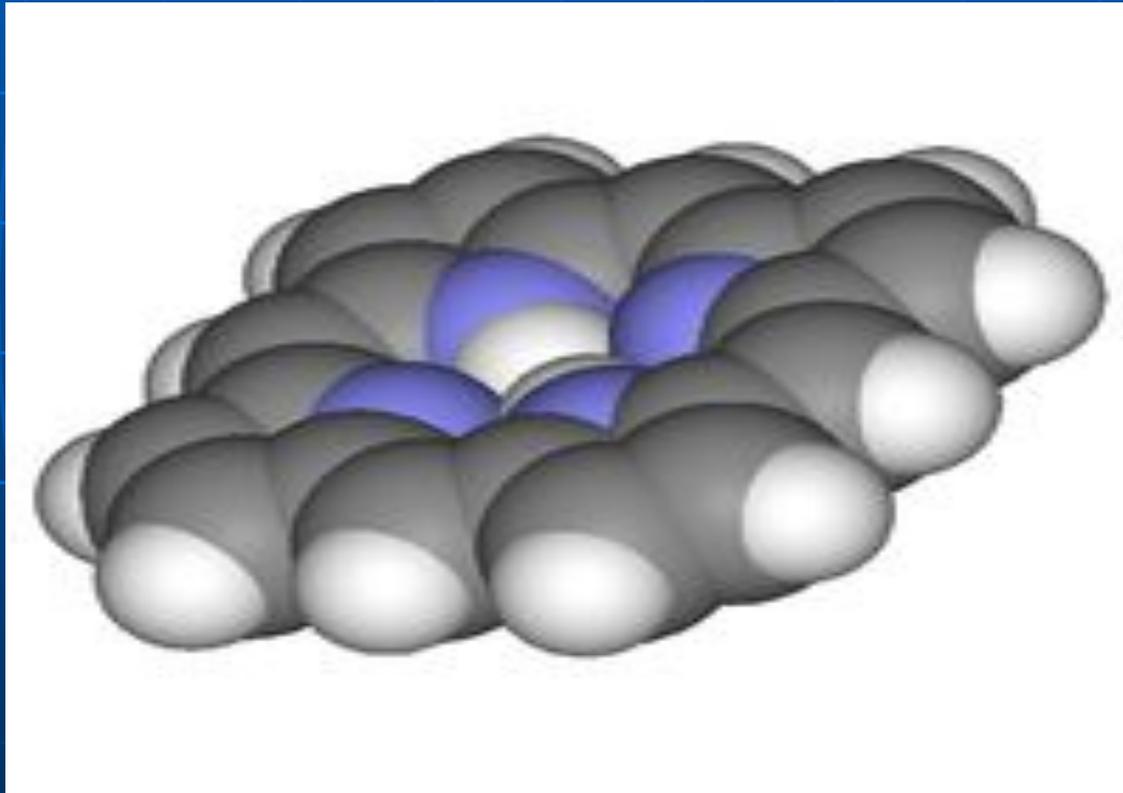
Современная классификация:

- I Эритропоэтические порфирии
- 1. Эритропоэтическая уропорфирия (врожденная эритропоэтическая порфирия, или болезнь Гюнтера)
- 2. Эритропоэтическая протопорфирия:
 - - манифестная форма
 - - латентная форма
- 3. Эритропоэтическая копропорфирия
- II Печеночные порфирии
- 1. Пирролопорфирия (острая перемежающаяся порфирия, доминантная порфирия шведского типа):
 - - манифестная форма
 - - латентная форма

- 2. Протокопропорфирия (варигатная, или смешанная порфирия, доминантная порфирия южноафриканского типа):
 - - кожная форма;
 - - острая форма без кожных проявлений;
 - - комбинированная форма с кожными и острыми проявлениями;
 - - латентная форма.
- 3. Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия):
 - - манифестная приобретенная (симптоматическая) форма (развивается при интоксикациях гексахлорбензолом, опухолях печени и других патологических состояниях);
 - - манифестная наследственная форма (развивается у лиц с наследственной предрасположенностью);
 - - латентная наследственная форма (выявляется у родственников больных).
- 4. Наследственная копропорфирия.

- *III* Неклассифицированные порфирии:
- 1. Неклассифицированная печеночная порфирия.
- 2. Гепатоэритропоэтическая порфирия.
- 3. Неклассифицированная печеночная порфирия, протекающая с клиническим синдромом световой оспы.
- 4. Патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и нарушениями порфиринового обмена печеночного типа.
- Все эти формы сопровождаются специфическими изменениями ферментов и обмена порфиринов. Трансформации одной формы в другую не описаны. Имеется и клиническая классификация, которую также

3. Обмен порфиринов. Порфирии как болезни обмена.



- Порфирины являются промежуточными продуктами на пути биосинтеза важных биохимических субстратов. В разных соединениях с железом, магнием, кобальтом и другими металлами они широко распространены в животном и растительном мире. Синтез порфиринов происходит в каждой клетке живого организма. Эти соединения и их специфические комплексы появились на самых ранних стадиях эволюции жизни на земле.
- В живом организме порфирины могут быть в свободном и связанном состоянии. Образую комплексы с ионами железа, порфирины входят в состав простетических групп сложных белков – хромопротеидов (гемоглобина, миоглобина, каталазы, пероксидазы, цитохромов). Кроме этого, существуют комплексы порфиринов с медью, ванадием, цинком, марганцем, кобальтом, никелем, оловом, алюминием, серебром, натрием, калием. Наиболее важной функцией, выполняемой порфириновыми комплексами, является их участие в таких сложных процессах метаболизма, как биологическое окисление, транспортировка кислорода и фотосинтез.

- В каждой живой клетке порфирин содержится в том или ином виде. В норме порфирины обнаруживаются даже в тех участках центральной нервной системы, в которых физиологически отсутствует цитохромный аппарат. При гипоксии количество порфиринов увеличивается, и они могут выполнять функцию цитохромного аппарата, осуществляя окислительно-восстановительные процессы в тканевых и клеточных структурах различных органов и систем.
- Необходимый для окисления молекулярный кислород транспортируется от органов дыхания к тканям гемоглобином, простетической группой которого является железопорфириновый комплекс-гем. Миоглобин – это гемопротеид, функция которого состоит в накоплении кислорода в клетках мышц. Эритрокруорины являются также гемопротеидами, переносящими кислород в тканях беспозвоночных животных.

- Между обеспеченностью кислородом тканей и порфириновым обменом существует тесная связь. Многие биокаталитические процессы приводят к образованию в клетках перекиси водорода, сильного мутагена и клеточного яда. Универсальным защитным ферментом, разрушающим перекись на воду и кислород, является каталаза, которая представляет собой комплекс железопорфирина со специфическим белком. Группа содержащих железопорфирин ферментов, так называемых пероксидаз, окисляет некоторые субстраты метаболизма, используя перекись как окислитель.
- Один из этапов синтеза ДНК и многие другие биохимические реакции осуществляются при участии производных витамина В₁₂, в состав которого входит и является его активной частью кобальтовый комплекс порфириноподобного пигмента.
- Металлопорфиринами являются также многие пигменты животных и растений. В организме животных и человека могут быть порфирины экзогенного и эндогенного происхождения. Первые попадают в организм вместе с пищей, вторые образуются из

- Предполагают, что порфирины синтезируются в печени или в поджелудочной железе, тканях нервной системы, в клетках костного мозга.
- Порфирины представляют собой промежуточные продукты на пути синтеза гемма. В состав гемоглобина, миоглобина. Цитохромов, каталазы, пероксидаз, фактически всех существующих в природе гемопротеинов входит протопорфирин IX. Порфирины, в том числе и протопорфирин IX, образуются из одних и тех же начальных продуктов – глицина и янтарной кислоты, их синтез протекает через соответствующие промежуточные пути.
- Механизм синтеза порфиринов во всех клетках одинаков; это не относится к скорости образования и продолжительности их существования. Последнее зависит от функциональных способностей конечных продуктов синтеза порфиринов – гемопротеинов.
- В нормальных условиях различные порфирины могут выделяться с мочой, желчью и калом, что связано с фильтрационной особенностью почек и способностью их всасываться в кишечнике.

- Нарушение обмена порфиринов лежит в основе заболеваний, объединенных названием «порфирии».
- Порфирины представляют собой органические соединения из группы тетрапирролов. Основу их молекулы составляет кольцо порфина, включающее в свою очередь 4 пиррольных кольца, соединенных друг с другом метиновыми группами. Порфин в организме человека не встречается.
- У здорового человека в плазме крови обнаруживается только копропорфирины (до 0,01 г/л), другие фракции порфиринов или отсутствуют, или определяются в следовых количествах. В эритроцитах уровень протопорфина колеблется в широких пределах – от 0,05-0,07 до 0,4-0,6 г/л, а содержание копропорфина обычно не превышает 0,02-0,04 г/л. Уропорфин в эритроцитах или не обнаруживается, или его средний уровень составляет не более 0,01 г/л.
- Содержание уропорфина в моче у здоровых людей колеблется от 0 до 40 мкг/сут. Нормальное количество в моче составляет 20-30 мкг/сут. На содержание порфиринов в кале влияет пол, возраст и характер питания, жизнедеятельность кишечной бактериальной флоры и действие на нее медикаментозной терапии (особенно антибиотиков), скрытые желудочные или кишечные кровотечения и др. Содержание копропорфина в кале у здоровых людей по данным многих авторов колеблется от 0 до 50 мкг/г, а протопорфина – от 0

- Оценивая результаты исследования необходимо обращать внимание не только на количественную характеристику получаемых данных, но и на качественный состав порфиринов и соотношения между их фракциями. По данным большинства авторов у здоровых людей соотношение между копро- и уропорфинами в суточной моче составляет в среднем $4,3 \pm 1,0$, а между прото- и копропорфинами в кале – $2,2 \pm 0,5$. Если эти соотношения нарушены, то это свидетельствует о скрытых сдвигах порфиринового обмена.
- Основные показатели порфиринового обмена в большинстве лабораторий изучают с помощью спектрофотометрии. Количественный расчет на заключительном этапе проводят по формуле с учетом коррекционных коэффициентов. Необходимо также определять стандартные кривые содержания метаболитов обмена порфиринов, чтобы избежать действия таких факторов, как методика исследования, тип спектрофотометра, качество и стабильность очистки

- На обмен порфиринов в организме могут влиять многие факторы. Вторичные или симптоматические порфиринурии обусловлены нарушениями их обмена и повышенным выделением их с мочой и калом. Первичные порфиринурии обусловлены патологией в различных органах и системах организма (порфирии врожденные, приобретенные и др.). Большинство вторичных порфиринурий возникает как следствие различных форм анемий. В последние годы увеличилась заболеваемость порфиринуриями, обусловленные действием свинца, фосфора, талия, фтора и других тяжелых металлов.
- Также нарушает порфириновый обмен гексахлорбензол, гексахлоран, седормит и другие хлорорганические соединения, которые, прежде всего, действуют токсически на печень.
- Оказывают действие на обмен порфиринов и некоторые медикаменты: препараты барбитуровой кислоты, противомаларийные, гризеофульвин, контрацептивы и др.
- Показаны негативные влияния на обмен порфиринов сульфата магния, цинка, глюконата кальция,

- В группу веществ, провоцирующих печеночные порфирии, отнесен алкоголь, синтетические противомаларийные препараты и препараты барбитуровой кислоты.
- Данные о провоцирующем действии алкоголя на нарушенный порфириновый обмен дают возможность правильно оценить роль этого вещества в патогенезе поздней кожной порфирии. Алкоголь не обладает признаками истинного печеночного порфириногена, поэтому в условиях хронической и острой алкогольной интоксикации он не может вызвать глубоких качественных нарушений порфиринового обмена. В этом заключается причина того, что абсолютное большинство алкоголиков и лиц, длительное время употребляющих алкоголь, не страдают поздней кожной порфирией. Алкоголь является провоцирующим печеночным порфириногеном, поэтому это заболевание у лиц, употребляющих алкоголь, протекает более тяжело.

4. Эритропоэтические порфирии.

(этиология, патогенез, клиника)



- В практике эритропоэтические порфирии встречаются значительно реже, чем печеночные. Как правило, процесс начинается в раннем детстве и обусловлен генетическими ферментопатиями. Основные нарушения порфиринового обмена происходят в эритроблестах костного мозга. В эритроцитах периферической крови – повышенное содержание порфиринов

■ А) Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера).

- Это заболевание впервые выделил *H. Gunter* в 1911 году. К настоящему времени в мировой литературе описано около 100 случаев этого заболевания.
- Клинико-генеалогические исследования показали, что это заболевание регистрируется в семьях только среди братьев и сестер одного поколения. У родителей больных не обнаруживается ни клинических, ни биохимических признаков болезни, также как у детей больных. Чаще всего болезнь начинается в 1-5 лет. Заболевание наследуется как аутосомно-рецессивное, больные с этой формой порфирии гомозиготны, тогда как их родители и часть клинически здоровых родственников гетерозиготны по отношению к патологическому гену. У последних действие рецессивного мутантного гена полностью подавляется нормальным доминантным.
- У больных врожденной эритропоэтической порфирией имеется генетически обусловленный дефицит косинтетазы уропорфириногена III, который сосредоточен в патологической популяции эритробластов. Благодаря этой ферментативной

- Выделяют шесть основных признаков, характеризующих врожденную эритропоэтическую порфирию:
- - Развитие повышенной чувствительности к солнечному свету в раннем детстве с появлением пузырей на открытых участках кожи.
- - Отсутствие абдоминальных и первых симптомов, типичных для острой перемежающейся порфирии.
- - Выделение мочи, окрашенной в красный цвет, которая содержит в избыточном количестве порфирины, сразу же после рождения.
- - Розовато-коричневое окрашивание зубов.
- - Повышенно развитый волосяной покров.
- - Увеличение селезенки с гемолитической анемией.
- Проявляются с возраста 1 года либо все признаки, либо отдельные из них.
- Одинаково часто встречаются и у мужчин, и у женщин.
- Самый первый признак – красная моча, что заставляет родителей обратиться за медицинской помощью.

- Поражения кожи возникают ранней весной после явлений общей слабости и снижения диуреза. На лице, ушных раковинах, тыле кистей и стоп, на предплечьях и голенях после инсоляции возникает зуд и покраснение кожи, позднее – буллезные элементы с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. В пузырьной жидкости обнаруживают следы порфиринов. Кожа чувствительна к механическим воздействиям, которые способствуют появлению пузырей, эрозий. При присоединении вторичной инфекции появляются пузыри, которые изъязвляются и заживают с образованием рубцов. Рубцы чаще видны на лице и тыле кистей. Кожа неровная, ощущения стягиваемости, а кисти приобретают когтеобразный вид.
- У части больных при хроническом течении заболевания разрушаются ушные раковины, наступает мутиляция конечных фаланг с нарушением функции кистей. Дистрофия ногтевых пластинок (деформация, утолщение, помутнение и могут отторгаться). При *R*-графии – искривление и заострение эпифизов фаланг, остеопороз, частичная или полная контрактура суставов в дистальных отделах конечностей.
- Возможны рубцы конъюнктивы, помутнение роговицы и хрусталика, развивается симблефарон. Общее истощение, слабое физическое развитие, бледность кожи, гиперпигментация.
- Окраска зубов – от розово-желтой до пурпурно-коричневой. Кости скелета также буровато-коричневого цвета. Это все результат отложения порфиринов.

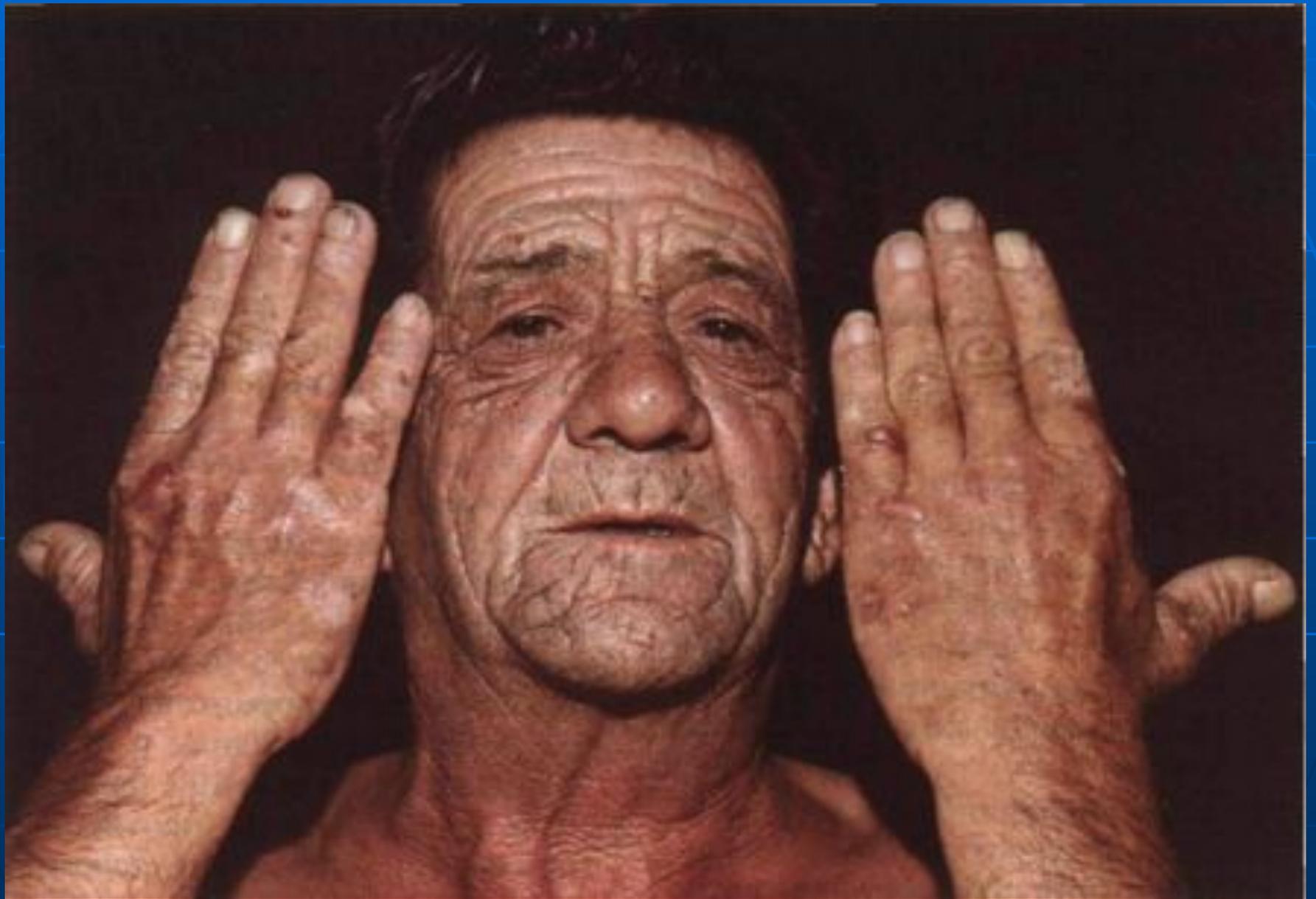
- Гипертрихоз выражен на лице (лоб), у них густые брови и длинные ресницы. Селезенка увеличена, развивается анемия.
- В периферической крови – пойкилоцитоз, анизоцитоз, сфероцитоз и тромбоцитопения, дефицит фолиевой кислоты и недостаточность дегидрогеназы глюкозо-6 фосфата эритроцитов.
- Прогноз сомнительный, при лечении получить стойкий клинический эффект не удастся.
- В моче, кале, эритроцитах и в плазме – высокое содержание уро-, копро- и протопорфирина. Доминирует уropорфин, особенно в костном мозге и селезенке.
- В моче за сутки выделяется до 140-160 мг уropорфирина, копропорфирина – до 30-52 мг/сут. Такой высокий уровень порфиринов характерен только для этой формы порфирии, и не бывает при печеночной. Содержание копропорфирина I в кале может достигать 135 мг/сут., суммарный уровень порфиринов (уро+копро+протопорфирины) в эритроцитах 7742 нмоль/л и в плазме крови – 1267 моль/л.

■ Б) Эритропоэтическая протопорфирия.

- Она была описана в 1953-1954гг (*Kosenov W., Treib A.*). Отличительные особенности этой порфирии: выраженные симптомы фотосенсибилизации, высокое содержание протопорфирина в кале и наличие флюоресцирующих эритроцитов в периферической крови. Последнее авторы предложили в качестве диагностического теста для дифференциации от полиморфных фотодерматозов неизвестной этиологии. Это – генетически обусловленное заболевание (описано несколько семей) с высоким уровнем протопорфирина в эритроцитах. Наследуется по аутосомно-доминантному типу и протекает в манифестной и латентной формах. К настоящему времени в мировой литературе описаны более 300 больных. По сравнению с другими формами порфирий эритропоэтическая протопорфирия не имеет четко очерченной клинической картины и протекает по типу солнечной крапивницы, пруриго-экзематозных фотодерматозов и световой оспы, поэтому вполне возможно, что больные наблюдаются дерматологами с другими диагнозами. Первые признаки болезни проявляются в детском возрасте (3-8 лет и более), чаще у мужчин. Она характеризуется хроническим рецидивирующим течением, обострение в весенне-летнее время и повторяется ежегодно, особенно после солнечного облучения. Улучшение – осенью и зимой. Рецидив начинается с острой стадии сразу же после облучения солнцем, но если больной устраняет облучение, то явления эти исчезают и наступает ремиссия. Повышенная чувствительность к

- Кожные проявления можно разделить на 2 группы: 1) симптомы острой и подострой стадий болезни, развиваются сразу же после инсоляции; 2) стойкие вторичные изменения кожи, которые обнаруживаются у больных любой стадии, даже при ремиссии.
- Первая группа симптомов состоит из ощущения жжения облученных участков, иногда – зуд, чувство покалывания или пощипывания, боли. У детей – плач, двигательная реакция и нервное возбуждение. Затем – диффузный отек через 2-3 часа после облучения, максимум – через 5-10 ч., эритема, уртикароподобные элементы. У отдельных больных – только субъективные ощущения.
- В дальнейшем появляются экземоподобные изменения кожи, пурпура, пузыри (типа световой оспы). Появляются буллезные элементы с геморрагическим содержимым, напоминают пеллагроид, глубокие эскориации.

- Вторичные дерматологические признаки проявляются у больных в период ремиссии: кожа вокруг рта и глаз, на крыльях и спинке носа, на тыле кистей утолщена, грубовата и уплотнена. У отдельных больных такие изменения обнаруживают на задней поверхности кожи шеи, на локтевых сгибах и на тыле стоп. Носогубные складки подчеркнуты, вокруг рта – радиальные борозды. На губах – гиперкератоз, трещины. У половины больных – атрофические рубцы округлой или продолговатой формы (имеет зернистый вид). Рубцы напоминают оспенные метки. Имеются нарушения пигментации в виде ограниченных светло-коричневых пятен на открытых участках кожи, более выражены в летний период. Отсутствуют полулуния на ногтях кистей.
 - Выделяют несколько клинических форм эритропоэтической протопорфирии: стертая, уртикароподобная, отечно-эритематозная, экземоподобная, буллезно-геморрагическая.
- Прогноз при этом процессе – сомнительный







- Типичным биохимическим признаком является повышенное содержание протопорфирина в эритроцитах (*4000-15800 нмоль/л*).
- Также отмечается повышенный уровень протопорфирина в плазме, копропорфирина – в эритроцитах. Уровни протопорфирина и копропорфирина прямо зависимы от особенностей клинических проявлений заболевания.
- Биохимический синдром латентной формы эритропоэтической протопорфирии наблюдался в различных сочетаниях признаков этого заболевания: повышенное содержание протопорфирина и копропорфирина только в эритроцитах; повышенное содержание протопорфирина и копропорфирина только в кале; повышенное содержание протопорфирина и копропорфирина в эритроцитах и кале; повышение уровня порфиринов преимущественно за счет фракции протопорфирина в плазме крови, эритроцитах и кале. Большое значение в диагностике латентной формы эритропоэтической протопорфирии имеет определение коэффициента соотношения прото- и копропорфирина в кале (*5,6±1,43*

■ В) Эритропоэтическая копропорфирия

- Эта форма выделена как самостоятельная в 1964 году *L.Heilmeyer* и *R.Clotten*. Это генетически обусловленная форма с возможным аутосомно-доминантным типом наследования. Она характеризуется резким увеличением содержания порфиринов в эритроцитах за счет копропорфирина. Это создает повышенную чувствительность кожи к солнечным лучам.
- Эритропоэтическая копропорфирия не сопровождается патологией внутренних органов и нарушением гемопоза. По кожным симптомам (жжение, зуд, эритема и отек кожи после солнечных облучений) ее практически невозможно дифференцировать от эритропоэтической протопорфирии и прурито-экзематозных фотодерматозов неизвестной этиологии. При этой форме в 5-10 раз увеличен порфирин в эритроцитах, преимущественно за счет фракции копропорфирина, также выявляются в крови эритроциты с красной флюоресценцией. Диагноз устанавливается на основании повышения копропорфирина в эритроцитах, при норме – в моче и кале. Допускается

5. Печеночные порфирии

- Они распространены более широко, чем эритропоэтические. Среди них выделяется поздняя кожная, острая перемежающаяся, смешанная или варигатная, порфирии и наследственная копропорфирия.

■ А) Поздняя кожная порфирия (ПКП)

- Она является формой наиболее дискуссионной и интересной в нозографическом отношении. Впервые предложил это название в 1937 году *J. Waldenstrom*.
- Это хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена порфиринов. В последние годы частота регистрации увеличилась. Проблема порфирии в настоящее время приобретает большое значение, так как охватывает многие социально-гигиенические вопросы: влияние на организм человека профессиональных вредностей, бытовых факторов, вредных привычек ит.д., что вызывает значительный интерес многих клиницистов и исследователей.

- Чаще поражаются мужчины в возрасте 30-50 лет, женщины составляют 5-6%, дети – менее 1%. Чаще болеют жители городов (75-80%), особенно с развитой химической промышленностью. Это в основном шоферы, трактористы, автомеханики и т.п., поскольку оказывают вредное влияние источники света, тепла, загрязнения атмосферы на производстве и особенно химические факторы, вызывающие нарушение функции печени. Имеет значение контакт с нефтепродуктами, бензином, солнечное облучение, ветер, при нарушении режима питания. Также неблагоприятно влияют на обмен порфиринов соли тяжелых металлов. При этом особое значение имеет предрасположенность к такому нарушению: врожденный дефект ферментов при

- Также указывают на роль гексохлорана, ди- и три-хлорфенола, гексохлорбензола.
- Поэтому эти профессии, связанные с облучением солнцем, переохлаждением, тяжелой физической работой и воздействием вредных химических факторов, следует считать как группы повышенного риска (подсобные, строительные, железнодорожные, сельскохозяйственные разнорабочие). Особенно важно в развитии порфирии наличие врожденной предрасположенности.
- 70-75% больных ПКП в прошлом перенесли болезнь Боткина, заболевания ЖКТ, травмы головы, контакт с бензином, алкоголизм и т.д.

- Организация правильного режима труда и всей жизни играет очень большую роль в профилактике этого заболевания. Необходимо создание практических рекомендаций, издание памяток для больных. Особое значение приобретает искоренение вредных привычек (алкоголизм, курение, наркомания), оказывающих пагубное влияние на организм человека в целом и являющихся серьезными провоцирующими факторами в развитии поздней кожной порфирии.
- На развитие и течение ПКП оказывает влияние климат и сезоны года. Возникновение заболевания и его рецидивы возникают в летние или осенние месяцы, особенно при

- Выделяют три типа ПКП по их течению:
- - осенний (40,1%), более благоприятный, когда ПКП возникает осенью или весной, но обострение ежегодно один раз в августе или сентябре;
- - осеннее-весенний (34,4%) – двухфазный, обострения два раза в год: весной и осенью;
- - внесезонный, который имеет два вида:
 - а) часто обостряющийся, многофазный, 4-5 раз в год, ремиссии короткие и не зависят от инсоляции;
 - б) торпидный, протекающий почти без ремиссий.

- Этиология и патогенез ПКП до конца не выяснены. Среди причин, вызывающих порфирии – это те, которые нарушают обмен порфиринов. В основе различных форм порфирий лежит генетический механизм, т.е. существует врожденная неполноценность ферментов (энзимопатия), участвующих в биосинтезе порфиринов в организме.
- Стойкие изменения в структуре энзиматических систем, ответственных за синтез порфиринов в печени, следует считать основным морфологическим изменением в этом органе у всех больных ПКП. Функциональным отражением этих изменений является накопление порфиринов в гепацтоцитах, экскреция их в желчь и последующее выведение с мочой и калом. При этом можно предполагать 3 варианта патогенетических механизмов:
 - 1. нарушения порфиринового обмена могут развиваться в условиях отсутствия выраженных патоморфологических изменений в печени;
 - 2) нарушения порфиринового обмена могут развиваться в условиях различных патоморфологических изменений печени, сформировавшихся под действием различных гепатотропных факторов;
 - 3) нарушение порфиринового обмена, как и всякое другое дистрофическое изменение в гепацтоцитах, может способствовать развитию цирроза, особенно при наличии

- При обсуждении патогенеза ПКП нельзя не сказать о роли профессиональных факторов. Однако, нельзя считать ПКП профессиональным заболеванием, в то же время нельзя исключать влияние профессиональных вредностей, как дополнительных факторов в патогенезе ПКП
- Издавна считалось, что алкоголь является гепатогенным фактором, т.е. обладает токсическим действием на печень, вызывая ее поражение, и не случайно в литературе существовал и до сих пор сохранился термин «алкогольный цирроз печени». Многочисленные исследования показали, что алкоголь сам по себе не приводит к патологическим изменениям печени. При хроническом употреблении алкоголя нарушается усвояемость питательных веществ и развивается ожирение печени (жировая дистрофия), присоединяется гепатит. Считается, что алкоголь способствует развитию цирроза, так как он приводит к неуравновешенному питанию. Алкоголь сам по себе не оказывает влияния на печень, но отягощает уже имеющееся поражение печени. Большинство больных циррозом не являются алкоголиками, а преобладающее число алкоголиков не заболевает циррозом, даже при

- ПКП связывается с солями тяжелых металлов (мышьяк, свинец, кобальт, уран, фосфор, фтор), которые вызывают нарушения в обмене порфиринов. Поэтому чаще болеют ПКП водители, автомеханики, красильщики, лаборанты, работники химической промышленности (особенно контакт с ди- и три-хлорфенолом).
- Известна роль многих медикаментов (барбитураты, антималярийные препараты, гризеофульвин, производные мышьяка, фенотиазин, сульфаниламиды, анестезирующие средства, эстрогены, контрацептивы), которые могут играть провоцирующую роль в возникновении и

- ПКП нередко сочетается с манифестным или латентным сахарным диабетом, что, возможно, патогенетически связано, поскольку при сахарном диабете наблюдаются нарушения обмена производных уксусной кислоты, т.е. тех метаболитов, которые участвуют в биосинтезе порфиринов.
- Многочисленные данные свидетельствуют о существовании при ПКП наследственной предрасположенности, для реализации которой требуются дополнительные токсические факторы внешней среды и которая наследуется как несцепленный с полом доминантный признак. Наследственная предрасположенность может определять «специфический» характер действия неспецифических гепатотоксических факторов, следствием чего является развитие «специфического» порфиринового гепатита с клиническим и биохимическим синдромом поздней кожной порфирии.

- Современные данные свидетельствуют, что для ПКП характерна различная локализация ферментных дефектов в системе биосинтеза гемма. Наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается при блокировании уropорфириноген-*I*-декарбоксазы, более легкое – при нарушениях в ферментативной системе гептакарбоксил-порфириноген-*III*-декарбоксилаза и уropорфириноген-*III*-косинтетаза.
- Также установлено наличие у больных ПКП в печени дефект фермента уropорфириноген-*III*-декарбоксазы, а также аналогичный дефект установлен в

- **Клиническая характеристика** проявлений ПКП характеризуется **тремя ведущими дерматологическими симптомами: пигментация, пузыри и гипертрихоз.**

Пигментация обычно возникает на открытых участках кожи (лицо, шея, верхняя часть груди, тыл кистей), она носит диффузный характер; цвет - от землисто-серого до красновато-синюшного и бронзового оттенка. Это зависит от индивидуальных особенностей больного, сопутствующих заболеваний и от влияния внешних факторов (климатических, профессиональных и др.). Вначале она носит красноватый оттенок, особенно на груди, которую расценивают как сосудистую реакцию кожи в ответ на токсические продукты нарушенного обмена порфиринов. Такая реакция возникает только на местах облучения, и ее расценивают как фотодерматоз, который устраняется, если нет облучения. Она усиливается летом и исчезает зимой. Затем пигментация становится более интенсивной, приобретает стойкий характер, мало изменяется в

- **Пигментация** более выражена у брюнетов, меньше – у блондинов.
- У женщин часто красновато-бурая пигментация бывает в периорбитальной области.
- Пигментация более выражена у больных, работающих на открытом воздухе и на предприятиях химической промышленности.
- Иногда пигментация бывает, как моносимптом. В дальнейшем пигментация становится неравномерной, возникают участки депигментации, напоминающие витилиго. Иногда даже развивается атипичная форма ПКП-склеро-витилигинозная.

- **Пузырная реакция** – классический признак порфирии, но вначале возникает легкая ранимость кожи (лицо, тыл кистей). Даже легкая травма вызывает появление эрозий. Отмечается своеобразный эпидермолиз, обусловленный глубокими обменно-дистрофическими изменениями в самой коже, что связано с отложением порфирина в коже. Как правило, зимой пузыри отсутствуют. Весной и летом пузырная реакция увеличивается. У отдельных больных в зависимости от района проживания обострение наступает осенью.

- Пузыри размерами от просяного зерна до горошины и крупнее. Пузыри появляются на видимо неизменной коже, округлой или овальной формы, вокруг пузыря нет воспаления, покрышки плотные, содержимое вначале серозное, а затем мутнеет, становится гнойным. Нередко содержимое пузырей серозно-геморрагическое. Вначале пузыри появляются в местах травмы, а в дальнейшем спонтанно, самопроизвольно вскрываются. На местах пузырей образуются эрозии с неправильными очертаниями, затем – атрофия, особенно на лице (оспеповидная).
- Локализация – тыл кистей, лицо, ушные раковины, шея, реже – на предплечьях, губах, в/ч головы. У женщин пузыри располагаются атипично – на голених, бедрах, спине, т.е. на закрытых участках кожи.
- Пузырная реакция длится от 7-10 дней до 2-3 мес. и зависит от климато-географических факторов, возраста и др.
- При присоединении вторичной инфекции развивается лимфаденит и лимфангит.

- Гипертрихоз встречается у 70% больных ПКП. Описан и у мужчин, и у женщин. Иногда он бывает первым признаком порфирий.
- Помимо этих трех основных симптомов следует отметить, что кожа преждевременно стареет, усиливаются складки, возникают морщины. Больные выглядят старше своих лет, иногда появляются *cutis rhomboidea*.
- Развиваются милиумподобные элементы белесоватого цвета, плотные, чаще в области бывших пузырей и эрозий.
- Ногти теряют блеск, деформируются, становятся матовыми, развивается подногтевой гиперкератоз. Вначале изменяется один ноготь, а затем – остальные. Часто ногти имеют вид часового стекла, иногда они отслаиваются.
- Ногти чаще всего изменяются в летний период.

■ К атипичным дерматологическим проявлениям относятся

склеродермоподобная, склеровитилигинозная, склеролихеноидная, меланодермилпорфирия, инфильтративно-бляшечная, или так называемая порфирия по типу красной волчанки, и, наконец, порфириновый хейлит, что составляет в общей группе ПКП 8-9%. Эти формы сложные в диагностическом плане. Наиболее часто встречается склеродермоподобная ПКП, которая характеризуется

- а) поражением открытых участков кожи, если пальцев рук - склеродактилия и даже мутиляция;
- б) выраженной дисхромией, т.е. чередование гипер- и депигментации с уплотнением кожи, а затем атрофией;
- в) диффузным поражением с типичным для склеродермии восковидным блеском кожи, беловато-желтой окраской. Иногда поражение имеет вид склеродермоподобных бляшек или полос;
- г) обострениями в весенне-летний период с высыпанием пузырей на пораженных участках кожи;
- д) легкой повреждаемостью кожи на открытых участках кожи;
- е) наличием высокого содержания уропорфиринов.

- У больных с тяжелой формой диффузной склеродермии могут выявляться нарушения порфиринового обмена, но по типу вторичной порфиринурии в основном за счет фракций копропорфирина.
- При склеродермоподобной форме ПКП отсутствуют истончение губ и сужение рта. Поражения напоминают диффузную склеродермию, и встречается эта атипичная форма у одной трети больных ПКП. Склеродермоподобные изменения кожи развиваются чаще у больных при формировании глубоко залегающих пузырей. Заживление с образованием рубцов приводит к развитию склеродермоподобных изменений. Такие изменения чаще локализуются на нижней части шеи, кожа при этом желтоватая, утолщена, консистенция плотная. Эту форму ПКП часто связывают с органическими изменениями в печени, многие связывают ее с патологией центральной нервной системы. Ряд авторов считает, что это сочетание ПКП и склеродермии.

- Витилигинозная или склеровитилигинозная форма встречается у 3% больных и характеризуется появлением обширных депигментированных пятен, возникающих на месте бывших пузырей на открытых участках кожи, чаще на лице. Нередко очаги депигментации сочетаются с выраженным уплотнением, что дало основание выделить склеровитилигинозную форму. Эти поражения кожи возникают при тяжелом течении заболевания, чаще возникают на лбу, в височных и скуловых областях. Эти формы сопровождаются резким похудением больных, появлением атрофии. Иногда эти формы сочетаются.

- Поражение по типу красной волчанки характеризуется появлением эритемы в виде «бабочки» с чешуйками, но без атрофии (3,1%). Эритема была по краю инфильтрированной, в центре – поверхностная атрофия.
- В то же время ПКП может сочетаться с красной волчанкой.
- Атипичная форма порфирии в виде эрозивного порфиринового хейлита встречается у 10,7% больных и локализуется в области красной каймы нижней губы с отеком кожи, шелушением и эрозиями.
- Описана ПКП в виде папулезных образований на лице в области носогубных складок или по ходу лицевого нерва, которые могут сочетаться с пигментацией и гипертрихозом.
- ПКП может сочетаться с псориазом, красной волчанкой, склеродермией, злокачественными новообразованиями печени, желудка, саркоидозом легких, гемахроматозом, миеломной болезнью.

- Патогистологические исследования дают возможность проследить определенную фазовость в развитии морфологических изменений при ПКП и связать их с тяжестью заболевания. Следует считать первичным поражение сосудов дермы с последующим развитием периваскулярного инфильтрата, состоящего вначале из лимфоцитов, которые затем замещаются фибробластами.
- При сопоставлении особенностей течения воспалительной реакции с тяжестью заболевания и показателями неспецифического иммунитета, обращает на себя внимание растянутый характер воспалительной реакции, большая продолжительность фаз, в отличие от обычного течения воспалительного процесса. Особенности морфологических изменений в коже у больных ПКП возникают, как следствие фотохимических реакций и обусловлены, возможно, аутоиммунными процессами, развивающимися в результате действия ультрафиолетового излучения.

- Функциональное состояние кожи у больных ПКП нарушается, из-за изменений в сосудистой системе кожи открытых участков. В период обострения заболеваемость кожи повышается (проба Мак Клюра и Олдрича), а при нарастании дистрофических изменений в коже проницаемость понижается, что зависит от длительности заболевания, распространенности и тяжести кожного процесса. У большинства больных ПКП до лечения с помощью пробы с флюоречином отмечено уменьшение времени флюоресценции, что свидетельствует о повышении проницаемости. Об этом свидетельствуют данные, полученные с помощью метода радиоактивной индикации с помощью *Na 131*.
- Проба Кавецкого была снижена у большинства больных ПКП, что свидетельствует об угнетении функционального состояния активной мезенхимы, что коррелировало с тяжестью течения заболевания.

- У больных порфирией отмечена повышенная чувствительность к УФО из-за наличия фотосенсибилизатора порфирина. При облучении УФЛ происходит расщепление денатурированного белка и образуется аминокислота гистидин, которая декарбоксилируется и превращается в амин-гистамин. Количество гистамина увеличивается после облучения в несколько раз. Он расширяет сосуды и повышает проницаемость капиллярной крови. Кроме того, он усиливает деятельность симпатико-адреналовой системы, что приводит к увеличению количества адреналина и норадреналина в коже, в результате чего образуется меланин, который обуславливает пигментацию кожи. Однако появление новых пузырей на пигментированной коже у больных ПКП свидетельствует, что пигментация не обеспечивает должной защиты.
- У больных ПКП возникает асимметрия температуры кожи, изменение ее показателей в различных областях. При ПКП порог теплоощущения совпадал с термоболевым. Больные теряли чувство теплоощущения, которое заменялось парестезиями

- Из внекожных проявлений порфирии следует отметить поражение нервной системы.
- При ПКП выделяют следующие синдромы:
- 1. **Вегетативная дистония**, характеризующаяся симптомами, указывающими на сердечно-сосудистый или желудочно-кишечный «невроз».
- 2. **Астено-вегетативный** с трофическими нарушениями, который проявляется выраженными вегетативными нарушениями на фоне астенического состояния (общая слабость, нарушения сна, головные боли, патологические вегетативные пробы, гипертрихоз, дистрофия ногтей, нарушения потоотделения, терморегуляции и т.д.).
- 3. **Полиневротический** со значительной атрофией мышц кисти, лица и плечевого пояса в сочетании с вегетативными нарушениями гипоталамического генеза.

- Черепно-мозговая травма, которая часто встречается в анамнезе больных ПКП, инфекции нервной системы и интоксикации могут стать причинами нарушения нейрорегуляторных механизмов гомеостаза.
- Рассматривая ПКП как эндогенный токсикоз, связанный с нарушением обмена порфиринов, нельзя исключить токсического действия продуктов нарушенного обмена на нервную систему и в первую очередь на гипоталамус, являющийся, как известно, одним из высших вегетативных центров, что может обуславливать

- Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются по немногочисленным данным брадикардией, тахикардией, стенокардией, повышением АД. Эти изменения возникают в результате токсического действия порфиринов на центральную и вегетативную нервную системы, а также проводящую систему сердца. Обычно больные ПКП жалуются на общую слабость, потливость, неприятные ощущения и боли в области сердца, сердцебиение и одышку. При объективном исследовании выявляются увеличение границ, приглушение тонов сердца, акцент II тона на аорте. В дальнейшем изменяется ритм сердечной деятельности и нарушение проводимости. В основе дистрофических изменений миокарда лежат как нарушения обмена порфиринов, так и влияние токсических факторов (алкоголь, бензин и др.). Многие авторы отмечали при ПКП стойкие морфологические изменения

- Довольно выраженные нарушения функции печени и желудочно-кишечного тракта обнаруживали многие исследователи у больных ПКП. Поражение печени при ПКП проявляется следующими клиническими симптомами: болезненность при пальпации в правом подреберье или эпигастальной области, увеличение печени, появление пигментированных, с грязно-серым оттенком, пятен на открытых участках кожи, расширение мелких капилляров в области груди, придающее пигментации красновато-багровый оттенок, особенно при длительном течении заболевания. Более редкие изменения – звездчатые или рубиновые ангиомы, наличие «барабанных палочек», эритема ладоней

- В анамнезе у многих больных – болезнь Боткина, малярия, дизентерия, бруцеллез, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта. У больных ПКП часто выявляется хронический гепатит, гепатохолецистит, холангит, цирроз печени, хронический гастрит, дуоденит, перидуоденит, хронический колит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Выявляли у этих больных нарушения белковообразовательной и гликогенообразовательной функции печени.
- Хронический гепатит у больных ПКП имеет малосимптомное течение. Можно предполагать два возможных пути развития поражения печени при ПКП: первый - развитие хронического диффузного гепатита; второй – медленное, постепенное развитие дистрофических изменений в печени типа жировой или амилоидной дистрофии.

- У больных ПКП в печени обнаруживают повышение уropopфиринa III и копропорфиринa *III*, которые, воздействуя на ткань печени, вызывают гепатит.
- Поражение печени часто влечет за собой изменения со стороны желчевыводящей системы, в желчи увеличен уровень уropopфиринa и копропорфиринa, что приводит к появлению неинфекционного холецистита.
- Порфирины влияют на состояние желудочно-кишечного тракта. Действие продуктов нарушенного обмена порфиринов вызывает дискинетические расстройства, которые в свою очередь лежат в основе желудочно-кишечных

- Офтальмологические нарушения у больных ПКП проявляются расширением сосудов конъюнктивы и склеры, конъюнктивитом, малиновой дегенерации конъюнктивы. Описаны перистая и кольцевидная пигментация глазного дна, сужение артерий глазного дна, атрофия сосочков зрительного нерва, спазм и поражение сосудов сетчатки. Отмечали у таких больных расстройство цветоощущения.
- Наиболее характерно изменение роговой оболочки глаза: возникновение тонкостенных пузырьков серовато-желтого цвета с прозрачным содержимым размерами до 3 мм, которые располагаются у края нимба. Вокруг пузырьков – множественные мелкие петлистые новообразованные сосуды. На местах пузырьков в дальнейшем образуется

- Другим признаком поражения глаз при ПКП является своеобразная пигментация конъюнктивы и склеры (40% больных) в области нимба. Пигментация образуется в виде кольца или полукольца, состоящая из вертикально идущих тонких полос («полисад»). Иногда они имеют вид «булыжной мостовой». Иногда пигментация переходит на конъюнктиву и склеру.
- У больных порфирией наблюдается малиновая дегенерация конъюнктивы в виде пингвенулы, на которой потом образуются ксеротические бляшки в виде белых пятен с сосудами.
- У этих больных возможен диссеминированный хориоидит, связанный с нарушением обмена порфиринов, расширение вен глазного дна, гиперемия или пигментация дисков

- Поражение ЛОР-органов характеризуется фазовостью. При легком течении заболевания возникает вазомоторный ринит, при более тяжелом – дистрофические изменения слизистых оболочек носа и зева, которые прогрессируют при неблагоприятном течении основного заболевания.

- Клиническая классификация выделяет три стадии заболевания (Н.П.Кузнецова, 1974, 1976):

- Стадия I (легкая). На первый план выступают кожные проявления, обратимые изменения внутренних органов и нервной системы. Преобладают воспалительные изменения, появляются пузырьные элементы, сосудистые реакции («игра» вазомоторов лица и груди, акроцианоз). У некоторых больных меняется настроение, нарушается сон, появляется раздражительность. У них легко вызывается красный стойкий дермографизм, нарушаются вегетативные рефлексы, появляются нейровегетативные сдвиги. Отмечается увеличение количества капилляров и наличие перикапиллярного отека. Эти изменения обратимы и в период ремиссии слабо выражены. Отмечается небольшое повышение t_0 в дистальных отделах рук, нарушение функциональной способности печени.

- Для II стадии характерно распространенное поражение кожи, пузыри осложняются вторичной инфекцией, развивается астено-вегетативный синдром, трофические нарушения, нередко выраженный полиневротический синдром (гиперестезия на тыле кистей, снижение или отсутствие корнеальных или конъюнктивальных рефлексов), развивается полиневротический синдром. Отмечается похудание лица, кистей со снижением мышечной силы, проявляется гипертрихоз, дистрофия ногтей, усиление естественных складок, образование

- Отмечается наличие дистрофических изменений в миокарде, перегрузка правого желудочка и нарушение атриовентрикулярной проводимости. Отмечается снижение тонуса сосудистой стенки, повышается АД, расширяются капилляры с увеличением их количества, изменением формы и появлением артериовенозных анастомозов. Эти изменения более стойкие и они не исчезают при ремиссии. Развиваются органические изменения печени (увеличение печени, желтуха), изменение окраски падоцей папыцы в виде

- У этих больных угнетается антитоксическая функция печени, гликогенообразование, повышение сахара в моче. Отмечается прецирроз и цирроз печени, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. Появляются боли в кишечнике, метеоризм, повышение порфиринов в дуоденальном содержимом, дискинетические расстройства ЖКТ, холецистит.
- Выраженные воспалительные и дегенеративные воспаления глаз (расширение сосудов, ксеротические бляшки, пузырьки и очаги помутнения на роговой оболочке, пигментация типа «булыжной мостовой» или «палисада»). На глазном дне – расширение вен, гиперемия диска зрительного нерва, отложение пигмента. Изменяется течение ЛОР-патологии (отит, неврит, атрофия слизистых оболочек), развивается гипертрофия сосочков языка, трещины, желтушность мягкого неба, пародонтоз, эксфолиативный специфический хейлит.

- В III стадии изменения кожи такие, как и во II стадии. Появляется похудание мышц лица, кистей и плечевого пояса со снижением мышечной силы, вегетативно-трофические расстройства, нарушение сна, аппетита, развивается депрессия, что приводит к потере трудоспособности.
- У больных выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости, периферические сосуды расширены, расширение капилляров с изменением их формы (размытые точки, запятыя) с выраженной стойкостью.
- Отмечается увеличение печени, боли в подреберье, развивается гепатохолецистит, цирроз печени. Страдают все функции печени.
- Наблюдаются дегенеративные изменения конъюнктивы и роговой оболочки. Усугубляется атрофия слизистых оболочек носа, зева, гортани, тонзиллит, невриты слуховых нервов.
- Отмечается пародонтоз и желтушность неба.

- В зависимости от преобладания поражения кожи, внутренних органов и нервной системы выделяются четыре клинических варианта:
недифференцированный или условно-кожный; кожно-нервный, кожно-висцеральный и смешанный.
- **Недифференцированный** или условно-кожный характеризуется симптомами, характерными для *I*, иногда и для *II* стадий заболевания.
- **Кожно-нервный** вариант характеризуется симптомами *II* и *III* стадий ПКП.
- **Кожно-висцеральный** вариант характеризуется симптомами *II* и особенно *III* стадий.
- **Смешанный** вариант – начинается с поражения кожи, а потом присоединяются поражения нервной системы и печени, что характерно для *III* стадии, реже - *II* стадия заболевания.

- В развитии клинических вариантов большое значение имеют провоцирующие факторы (болезнь Боткина, алкоголизм, различные нарушения диеты, травмы головы).
- Типы течения ПКП выделены в соответствии с сезонностью обострений: первый – осенний однофазный; второй – осенне-весенний двухфазный; третий – внесезонный, который в свою очередь подразделяется на два вида: а) часто обостряющийся многофазный; б) торпидный.

- Таким образом, литературные данные позволяют рассматривать ПКП как полисистемное заболевание со сложным патогенезом и многообразной клинической картиной. Полисистемность этого заболевания проявляется в поражении нервной, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, слуха, кожи, слизистых оболочек. Патологический процесс носит фазовый характер. Возникающие вначале заболевания функциональные или воспалительные обратимые изменения в дальнейшем нередко сменяются дистрофическими необратимыми. Выделенные клинические варианты поздней кожной порфирии формируются в зависимости от предшествующих заболеваний и провоцирующих факторов.

**Б) Острая перемежающаяся
порфирия.**

- Эта форма порфирии встречается в Украине крайне редко. Это моногенное аутосомальное доминантное врожденное заболевание, при этом способ передачи его потомству не всегда является регулярным. Значительно чаще встречается у женщин. Следует отметить, что некоторые препараты обладают выраженным порфириногенным действием и они противопоказаны больным с перемежающейся порфирией: алкоголь, барбитураты, хлордиазепоксид, глутетимид, гризеофульвин, мепробамат, эстрогены, оральные противозачаточные средства, серебро, свинец, цинк, спорынья, толбутамид, сульфаниламиды. Эти соединения могут перевести латентные формы энзимонатипа в состояние недостаточности энзима и затем в клинически манифестные формы.
- Беременность у большинства больных бывает причиной обострений болезни и даже вызывает смертельный исход. Большую роль в провоцировании болезни играет различная инфекция.

- Выделяют несколько групп симптомов наиболее характерных для острой перемежающейся порфирии.
- 1. Боли в животе, тошнота, рвота, запоры, диарея. Абдоминальные боли носят коликообразный, реже - постоянный характер и продолжаются несколько часов или дней. Боли иногда очень интенсивные и локализуются в разных отделах живота, или диффузно. Иногда ошибочно ставится диагноз острого аппендицита, непроходимости, перфоративной язвы и др.
- 2. Неврологические симптомы – вялые параличи, порезы, полиневрит, бульбарные и сенсорные нарушения, дисфагия, диплопия, афония, порез лицевого нерва, недержание мочи и кала, нарушения чувствительности.
- 3. Психические нарушения – хроническая бессонница, эмоциональная лабильность, депрессивные и истероидные компоненты. Реже – спутанность сознания и дезориентация, зрительные и слуховые галлюцинации.

- 4. Сердечно-сосудистые нарушения – синусовая тахикардия и гипертензия, изменения ЭКГ.
- 5. Эпилептиформные припадки и развитие коматозного состояния – во время острых приступов и наблюдается у 60%, олигурия, уремия, рвота.
- Регистрируются диффузная темная окраска кожи, веснушки, хлоазмы.
- Биохимические изменения: высокая экскреция АЛК и порфобилиногена с мочой, незначительное повышение уро- и копропорфирина в моче, зависящие от клинических проявлений, обострения заболевания. Порфирин в эритроцитах и в кале – нормальный.

- Предложена подробная классификация латентных форм болезни:
- 1. Скрытое носительство мутантного аллеля – вероятное гетерозигтное состояние при отсутствии клинических признаков болезни.
- 2. Здоровое носительство мутантного гена – наличие минимальных биохимических признаков при отсутствии клинических симптомов.
- 3. Латентная форма – наличие стертых клинических симптомов. В сочетании с выраженными нарушениями порфиринового обмена (Л.И.Идельсон, Г. П. Коростова, 1971)

- Латентная форма острой перемежающейся порфирии клинически характеризуется периодически возникающими болями в животе, мышечной слабостью, бессонницей, гипертонзией, синусовой тахикардией и психологическими изменениями личности. Такое состояние наблюдается у больных манифестной формой болезни в периоды ремиссий.

- Выделяют несколько вариантов течения манифестной острой перемежающейся порфирии:
- 1. Легкая форма: периодически возникающие непродолжительные острые приступы болезни, которые ограничиваются только абдоминальными симптомами и, как правило, заканчиваются благоприятно.
- 2. Тяжелая форма: тяжелые приступы *10-15* дней, до *10* недель. Острая форма сопровождается абдоминальными симптомами, неврологическими нарушениями и психическими расстройствами. Рецидивы повторяются через несколько месяцев или через *1-2* года. Исход сомнительный, может закончиться летально.
- 3. Ступенчатая форма: каждый предыдущий приступ сопровождается более тяжелыми и глубокими общими нарушениями. Рецидивы наступают через *1-2* месяца. Исход неблагоприятный. Третий или четвертый приступ заканчивается летально.
- 4. Острейшая форма: чаще у женщин во время беременности, сопровождается тяжелейшими общими нарушениями и заканчивается летально.

- Прогноз при этом заболевании всегда серьезный (летальность в среднем 24-60%). Тяжело протекает в молодом возрасте с вовлечением черепных нервов. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.
- Изменения крови нестабильные, разнонаправленные и неспецифические.
- Разнообразии клинических проявлений острой перемежающейся порфирии, ее относительная редкость создают определенные трудности в распознавании этого тяжелого заболевания. Затруднения в диагностике острой порфирии значительно легче преодолеваются при условии, если это заболевание рассматривается в процессе дифференциального диагноза. Правильная оценка основных клинических проявлений (абдоминальные и неврологические симптомы, изменения психического состояния), красное окрашивание мочи, исключение гематурии заставляет предполагать возможность приступа острой перемежающейся порфирии. Следует учитывать, что острые приступы порфирии не всегда могут быть тяжелыми, поэтому определение порфобилиногена в моче играет большую роль в

В) Варигатная или смешанная порфирия (Южно-Африканский тип).

- Эта форма распространена в южных районах Африки, а в Европе встречается редко. Клинически проявляется также как острая перемежающаяся или поздняя кожная порфирия. Проявляется только кожными высыпаниями, или только абдоминальными приступами, латентной формой, которая диагностируется у клинических здоровых родственников больных на основании биохимических критериев. Острые приступы наблюдаются чаще у женщин, дерматологические симптомы – у мужчин.
- Дерматологические симптомы появляются за 3-4 года до первых острых проявлений варигатной порфирии в виде пузырей, эрозий, рубцов и пигментации.
- Высыпания на лице и тыле кистей, провоцируется механической травмой и солнечным облучением

- Во время острой фазы болезни в клинической картине доминируют абдоминальные боли, тяжелая рвота и запор, синусовая тахикардия, гипертензия и симптомы полиневрита.
- Болезнь чаще развивается в возрасте до 30 лет и провоцируется барбитуратами, анальгетиками, стрессом, интеркуррентными заболеваниями, беременностью. Чем моложе больной, тем тяжелее протекает заболевание. Заболевание выявляется в семьях у нескольких родственников и никогда не сочетается с другими клиническими вариантами порфирий.

- Клинически поставить диагноз невозможно. Диагноз устанавливается на основании биохимических данных:
- 1. Высокое содержание порфиринов в кале. Фракция протопорфирина доминирует над фракцией копропорфирина. В период острых приступов общее содержание порфиринов в кале повышается, но соотношение между фракциями сохраняется.
- 2. Повышенные экскрецией АЛК и порфобилиногена с мочой во время острой фазы.
- 3. Закономерно преобладание уровня копропорфирина в суточной моче над содержанием уропорфирина. Во время острой фазы болезни общая экскреция порфиринов с мочой увеличивается, но соотношение между фракциями сохраняется.
- 4. Нормальное содержание порфиринов в эритроцитах. Для окончательного диагноза наиболее важно определение порфиринов в кале.

Г) Наследственная копропорфирия.

- Специфичные для наследственной копропорфирии нарушения обмена порфиринов выявляются у лиц различного возраста (от 7 до 75 лет) и регистрируются как у мужчин, так и женщин. У половины больных протекает бессимптомно и диагностируется на основании биохимических исследований. Латентные формы выявляются в семьях среди родственников больных.
- Протекает в виде приступов, которые провоцируются барбитуратами и транквилизаторами. Провоцирующими факторами могут также выступать эстрогены, интеркуррентные инфекции и беременность. Наблюдаются абдоминальные боли, запоры, рвота, доминируют депрессивные и истероидные реакции, встречаются парестезии и гипертензия. У части больных – фотосенсибилизация.

- Напоминают клинически острую перемежающую порфирию. Точный диагноз устанавливается по биохимическим признакам:
 1. Высокий уровень копропорфирина в кале при нормальном уровне протопорфирина. Это постоянные признаки.
 2. Повышенная экскреция АЛК, порфобилиногена и копропорфирина с мочой, но только в период обострения.
 3. Нормальный уровень порфирина в эритроцитах. Увеличенный копропорфирин относится к изомеру *III* типа.
- У части больных выявляют нарушение антитоксической функции печени, повышения глицина в моче. Нарушения порфиринового обмена выявляется только в печени и очень редко – высокий уровень копропорфирина в дуоденальном содержимом.

6. Неклассифицированные порфирии

- Первый выделил эту форму порфирии *M. Variety* в 1960 году. В отечественной литературе первое обобщение о подобных больных сделал Б.Н.Кривошеев (1978).
- Существуют две формы кожных порфирий. Клинический синдром одной из них складывается из ранней манифестной болезни, высыпания буллезных элементов, появления рубцовых и склеродермоподобных изменений кожи, нарушения пигментации, гипертрихоза, дистрофических изменений ногтей, мышц, костей, суставов кистей и общих нарушений в виде слабого физического развития, высокой миопии и эпилептиформных припадков. Биохимические показатели при этой форме: высокое содержание протопорфирина в эритроцитах, плазме крови и кале, повышение содержания уропорфирина в моче, кале, эритроцитах и плазме крови, увеличение фракции копропорфирина в моче, плазме крови и

- Другая форма кожной порфирии по клиническим признакам протекает как *Hydroa vacciniforme* и сопровождается преимущественным повышением уровня уропорфирина в плазме крови, эритроцитах и кале при нормальном уровне порфирина.
- Эти признаки порфирий целесообразно отнести к печеночным порфириям.

- При рассмотрении причинной связи геморрагического синдрома и нарушения порфиринового обмена следует иметь в виду следующее:
 - а) во-первых, образование веществ, повреждающих сосудистую систему и приводящих к нарушению факторов свертываемости крови, происходит на фоне уже нарушенного обмена порфиринов в печени;
 - б) во-вторых, нарушения функций печени и как следствие этого патологически повышенное образование порфиринов в ней развиваются вторично в результате системных нарушений стенок кровеносных сосудов и факторов свертывания крови.
- В пользу генетической природы могут свидетельствовать ранняя манифестация и свойственный генодерматозам синдромный

- Неклассифицированные порфирии характеризуются:
- 1. Начинаются в детские годы.
- 2. Поскольку не всегда бывает полный комплекс симптомов, эти больные не обследуются и классифицируются как фотодерматоз неизвестной этиологии.
- 3. Повышенная экскреция порфиринов с мочой может отсутствовать. Поэтому использование качественных и полуколичественных методов определения порфиринов или неполное обследование имеет относительную ценность.
- 4. Каждый больной с симптомами фотосенсибилизации должен подвергаться углубленному обследованию, включая количественное определение порфиринов по фракциям в моче, кале, плазме крови и эритроцитах.
- 5. Больных с явлениями фотосенсибилизации следует углубленно обследовать и относить к неклассифицированным порфириям, чтобы не создавать путаницу в классификации.

7. Биохимические методы диагностики порфирий.

- Диагноз любой формы порфирии должен быть подтвержден лабораторными исследованиями, как качественными, так и количественными, обнаружением порфиринов в биологических жидкостях и экскретах.
- Результаты использования качественных и полуколичественных методов, свидетельствуя об общем суммарном повышении уровня порфиринов, не позволяют дифференцированно оценить специфичность нарушений порфиринового обмена и не дают точной информации соотношения между фракциями порфиринов, что имеет решающее диагностическое значение. Эти тесты надо оценивать очень осторожно.

- Более надежным диагностическим критерием является количественное определение порфиринов по фракциям в моче, кале, эритроцитах и плазме крови. Однако эти методы сложные и трудоемкие и не проводятся во всех лабораториях. Методик определения порфиринов много, и каждая из них имеет как положительные, так и отрицательные стороны.
- Эритропоэтические порфирии диагностируются, кроме обычного уровня порфиринов в моче и кале, определением содержания этих веществ в эритроцитах и плазме крови. Используют метод определения порфиринов в плазме крови и эритроцитах (*C. Rimmington, 1963*). Но этот метод сложный и трудоемкий, поэтому можно использовать и качественные методы. Иногда используется проба *C. Rimmington (1962)*, которая является достаточно простой, важно использование также простой пробы с гемолизированной кровью (*Кривошеев Б.Н., 1964*), феномен фотогемолиза, люминесцентное и флуоресцентное микроскопическое исследование

- Проводится исследование копро - и протопорфирина, содержания АЛК и порфобилиногена (ПБГ).
- При поздней кожной порфирии изучают уровень копропорфирина *III* и уропорфирина *III* в моче, раздельное количественное определение порфиринов в моче, при острой перемежающейся порфирии – определение АЛК и ПБГ в моче.

8. Лечение и профилактика порфирий, прогноз.

- В лечении порфирий необходимо учитывать наследственную неполноценность ферментов, участвующих в биосинтезе порфиринов. В связи с этим терапия может быть успешной и радикальной, если она оказывает влияние на генетические механизмы нарушений или исключает возможность действия провоцирующих факторов, способствующих переходу скрытого состояния болезни в стадию клинических изменений.
- Однако нет методов лечения, успешно и эффективно, стойко корригирующих нарушенный метаболизм порфиринов. Поэтому при порфириях чаще всего применяют патогенетические методы терапии, которые облегчают течение заболевания и частично предотвращают развитие тяжелых необратимых изменений внутренних органов. Такая терапия сводится либо к устранению неблагоприятных факторов, провоцирующих обострение, либо к выведению избыточного количества порфиринов и метаболитов, накапливающихся в результате

- Многие методы лечения, из-за слабой изученности этиологии и патогенеза, оказываются малоэффективными.
- **Современное лечение состоит из:**
- 1. Выведение из организма токсических комплексов с ионами тяжелых металлов, которые могут накапливаться в результате интоксикаций или нарушения биосинтеза порфиринов. Это деблокирует системы ферментов, что приводит к частичному корригированию нарушенного метаболизма порфиринов. К этим методам относится применение различных комплексонов.
- 2. Выделение из организма большого избытка порфирина. Используется адсорбирующее действие карболена и холестирамина. Обменное ощелачивание бикарбонатом натрия и назначение синтетических противомаларийных препаратов. Последние энергично выделяются с мочой.

- 3. Восстановление функциональной способности эритропоэтической системы и печени. Сюда относится спленэктомия, разнообразная антицирротическая терапия и применение комплексов витаминов.
- 4. Частичное корригирование нарушенного метаболизма порфиринов (хронически перемежающиеся кровопускания, систематические противомаларийные препараты, витамины, аденозин-5-монофосфат, АТФ и др.)
- 5. Защита кожи от воздействия солнечных лучей для устранения фотодинамического эффекта (внутри бета-каротин, никотиновая к-та, цитохром, наружные фотозащитные, режим).

- Эритропоэтические порфирии.
- Все предлагаемые методы мало эффективны и недостаточно надежны.
- В острой стадии: противовоспалительная терапия, постельный режим, пребывание в темном помещении, исключение солнечных облучений, антигистаминные препараты, седативные средства.
- Для предупреждения обострений - фотозащитные наружные средства, синтетические противомаларийные средства, трудоустройство.
- Назначают аденозин-5-монофосфат, инозин.
- Хронически перемежающиеся кровопускания, удаление селезенки и назначение препаратов железа.
- Хороший эффект дает назначение β -каротина. Диета с большим количеством витамина А, каротина (морковный сок).
- В /мышечно витамины В₁, В₂, В₁₂ и внутрь никотиновая к-та.
- Однако в результате лечения порфириновый обмен не нормализуется.
- Весной и осенью рекомендуют профилактические

Лечение острых порфирий.

- 1. Отмена порфобилиногенных препаратов и диета, богатая углеводами.
- 2. Аргинат гемина (нормосанг)
- 3. Глюкоза в/венно
- 4. Плазмоферез
- 5. Синарел, золадекс (рилизинг–гормон лютенизирующего гормона)
- 6. Пероральные контрацептивы (овиден, региведон)
- 7. Рибоксин, фосфаден
- 8. Назначение сандостатина. гастрин, серотонина.
- 9. Лечебная физкультура, массаж.

Поздняя кожная порфирия.

- Применение комплексонов (БАЛ, ЭДТА, унитиол, пентацин, тетацин-кальция, дезферриоксамин, дизфераль).
- Печеночная диета.
- Кровопускания – флеботомия.
- Гемодиализ.
- Витаминотерапия: В₁, В₂, В₁₂, В₆, ретинол, фолиевая кислота, пиридоксаль-5-монофосфат. Особое место занимает карболен, натрия бикарбонат.
- Синтетические противомаларийные препараты. Иногда назначают кортикостероиды.
- Рекомендуют кокарбоксилазу, аденил, неостигмин, наркотики, аминазин, индерал, обзидан, прозерин, аденозинмонофосфат, гематин, натрий парааминосалицилат.
- Вводится в/вено раствор глюкозы.
- Также назначают средства для улучшения деятельности ЖКТ, гепатопротекторы и ферменты (метиоксин, пепсапон, эссенциале, фестал, панзинорм).

- Острая перемежающаяся порфирия.
- Устранение болевого синдрома (опиаты, салицилаты, нимесулид, олфен и др.).
- Высококалорийный богатый углеводами пищевой рацион.
- Детоксикация (введение полийонных растворов, гемодиализ, обменные гемотрансфузии).
- Корректировка сердечного ритма (индерал, резерпин).
- Борьба с запорами (слабительные).
- Витаминотерапия.
- Глюкокортикостероиды, АТФ.
- Устранение провоцирующих факторов.
- Кетансерин (серефрекс, сурексал, суфроксал).

Профилактика порфирий.

- При эритропоэтической порфирии профилактика сводится к применению фотозащитных средств и проведение профилактических курсов лечения в весенне-летнее время.
- При поздней кожной порфирии – общественная профилактика (профосмотры, особенно среди лиц «повышенного риска» и исследование у тех мочи на содержание порфирина, проф.отбор, трудоустройство, диспансеризация больных, проведение профилактического лечения, ВТЭК, наблюдение врачей других специальностей и своевременная рациональная терапия).
- Также имеет значение и личная профилактика (фотозащитные кремы, шляпы, защитные очки, избегать солнечные облучения, противопоказано санаторно-курортное лечение в летнее время, противопоказан алкоголь, курение).
- Очень важно соблюдение режима питания, прием препаратов, улучшающих функцию печени, стол № 5.

Прогноз заболевания.

- В *I* стадии поздней кожной порфирии прогноз благоприятный, но необходим режим и трудоустройство.
- Во *II* стадии рекомендуется наблюдение за больными и проводить лечение совместно с невропатологами и терапевтами. Прогноз зависит от эффективности лечения, квалификации соответствующих специалистов.
- В *III* стадии больной нуждается не только в трудоустройстве, но и в оформлении инвалидности сроком на 1-2 года, а иногда и более.

- Использованная литература:
- Дерматовенерология. Под редакцией В.П.Федотова и др., Дн-ск, 2011, стр.652
- Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов Г.С. Цераидис, В.П.Федотов, А.Д.Дюдюн, В.А.Туманский, Запорожье-Харьков, 2004, стр.536
- Д.Е.Фитцпатрик, Д.Л.Элинг, 1999
- Рук-во по кожным и вен. болезням под ред. Ю.К.Скрипкина (т.2,), 1995
- Дерматологія. Венерологія. За ред. В.І. Степаненка, Київ, 2012, стр.846

- 6. Дерматовенерология. За ред. М. О. Дудченко.
Полтава, 2011, стр. 319
- 7. В. Савчак, С. Галникіна Хвороби шкіри. ХПСШ, Тернопіль, 2001, стр. 506
- 8. Носатенко В. Е, Гуцу Н. В Цветной атлас кожных болезней. Харьков, 2002, стр. 431
- 9. П. П. Рыжко, Я. Ф. Кутасевич, В. М. Воронцов Атлас кожных и венерических болезней. Харьков, 2008, стр. 206
- 10. В. Г. Радионов Энциклопедический словарь дерматовенеролога. Луганск, 2009, стр. 616
- 11. Skin Disease. Diagnosis and Treatment. Thomas P. Habif. New York. 2005, s. 662

- 12.Dermatologie
E.G.Jung,I.Moll.Thieme,2003,s.506
- 13.Diseases of the
skin.Andrews.London,2000,p.1135
- 14.Dermatology A.B.Fleischer a.al.
New York,2000,p.303
- 15.Запалення шкіри Бочаров В.А.та ін.
Запоріжжя,2011,стр.280

Спасибо за внимание