**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Харківський національний медичний університет**

**«ПОРФІРІЯ»**

**Методичні вказівки з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти.**

**Затверджено**

**Вченою радою ХНМУ**

**Протокол № від 25.10.2018**

**Харків**

**ХНМУ**

**2018**

Порфірія: метод. Вказ. з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти / упор. О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, С.В. Білецька та ін. – Харків: ХНМУ, 2018. – 26 с.

Упорядники О.Я. Гречаніна,

Ю.Б. Гречаніна,

С.В. Білецька

Л.В. Молодан,

О.П. Здибська,

О.В. Бугайова,

О.А. Єфремова.

**І. Паспортна частина**

* 1. **Порфірія**

**1.2 Шифр МКХ-10:**

Порушення обміну порфірину та білірубіну (E80)

Включені: дефекти каталази і пероксидази

E80.0 Спадкова ерітропоетіческая порфірія

Вроджена ерітропоетична порфірія. Ерітропоетична протопорфірія

E80.1 Порфирія шкірна повільна

E80.2 Інші порфірії

Спадкова копропорфірія. Порфирія гостра переміжна (печінкова). При необхідності ідентифікувати причину використовують додатковий код зовнішніх причин (клас XX).

E80.3 Дефекти каталази і пероксидази

Акаталазія

E80.4 Синдром Жильберта

E80.5 Синдром Кріглера-Найяра

E80.6 Інші порушення обміну білірубіну

Синдром Дубіна-Джонсона. Синдром Ротора

E80.7 Порушення обміну білірубіну неуточнене

**1.3 Для кого призначений протокол (потенційні користувачі)**

Лікарі та медсестри ХМСМГЦ-ЦР(О)З

**1.4 Ціль протоколу:**

*Виявлення та корекція метаболічних порушень при порфірії*

**1.4 Дата складання: лютий 2017 р.**

**1.5 Дата перегляду:**

**1.6 Наказ ХМСМГЦ-ЦР(О)З по розробці локальних протоколів:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**1.7 Состав робочої групи по розробці локального протоколу «Порфірія»**

|  |  |
| --- | --- |
| П.І.Б. | Посада |
| Гречаніна Олена Яківна | Генеральний директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор |
| Гречаніна Юлія Борисівна | Заведуюча кафедрой медичної генетики ХНМУ, д.мед.н., професор |
| Молодан Людмила Володимирівна | Директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, к.мед.н., доцент |
| Нагієва Камілла Феліксівна | Лікар-генетик ХМСМГЦ-ЦР(О)З |

**1.8 Медико-технологічна документація галузевого рівня, на основі якої розроблений локальний протокол:**

- Наказ МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров’я України»;

- Наказ МОЗ України № 641/84 від 31.12.2003 «Об усовершенствовании медико-генетической помощи в Украине»;

Перелік скорочень:

|  |  |
| --- | --- |
| ХМСМГЦ-ЦР(О)З | Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань |
| ЛПМД | Локальний протокол медичної допомоги |
| ОМГЦ | Обласний медико-генетичний центр |
| ММГК | Міжрайонний медико-генетичний кабінет/консультація |
| ГС | Гострі порфірії |
| ГПП | Гостра переміжна порфірія |
| СКП | Спадкова копропорфірія |
| ВП | Варіегатна порфірія |
| ПБГ | Порфобіліноген |
| АЛК | Амінолевулінова кислота |
| HCV | Вірусний гепатит С |
| HВV | Вірусний гепатит В |
| ШКТ | Шлунково-кишковий тракт |
| АГ | Артеріальна гіпертензія |
| ГД | Гемодіаліз |
| НПЗЗ | Нестероїдні протизапальні засоби |
| CMV | Цитомегаловірусна інфекція |
| ПА | Плазмаферез |
| ГнРГ | Гонадотропін-рилізинг гормон |
| ГДН | Гостра дихальна недостатність |
| ТБД | Трахеобронхіальне дерево |

**ІІ. Загальна частина**

**2.1** **Медичні послуги, що надаються**

Центр є унікальним функціональним об’єднанням: Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфаних) захворювань, Український інститут клінічної генетики, кафедра медичної генетики Харківського національного медичного університету, асоціації спеціалістів та сімей, які мають спадкову патологію:

* Українська асоціація лікарів ультразвукової діагностики в перінатології, генетиці та гінекології;
* Асоціація лікарів–генетиків та сімей, які мають дітей з фенілкетонурією;
* Харківський благодійний фонд «Муковісцидоз» (асоціація батьків дітей–інвалідів, хворих на муковісцидоз);
* Фонд «Майбутнім поколінням»;
* Асоціація сімей, які мають дітей з хромосомними особливостями.

Основні завдання ХМСМГЦ-ЦР(О)З:

* організація надання спеціалізованої за напрямками медико-генетичної допомоги;
* проведення трьох рівневої профілактики вродженої та спадкової патології;
* впровадження сучасних засобів профілактики, діагностики та лікування вродженої та спадкової патології за напрямками;
* аналіз причин перинатальної та дитячої смертності від хвороб відповідно до напрямку спеціалізації та розробку профілактичних заходів (генетичний моніторинг);
* статистична звітність із узагальненими регіональними показниками за встановленими зразками, систематичний аналіз діяльності;
* забезпечення наступності у роботі із закладами охорони здоров'я у питаннях профілактики, діагностики та лікування вродженої і спадкової патології за напрямками;
* розробка питань щодо соціальної реабілітації хворих за напрямками;
* забезпечення зворотного зв'язку з ОМГЦ та ММГК з питань своєчасного виявлення, якості диспансерного спостереження та лікування хворих з вродженою та спадковою патологією за напрямками;
* визначення стратегії і розробка комплексу заходів щодо функціонування та подальшого розвитку визначеного напрямку медичної генетики на основі сучасних досягнень медичної науки і практики;
* надання консультативної допомоги, науково-практичної та організаційно-методичної підтримки закладам медико-генетичної служби різних рівнів;
* розробка базової нормативної документації за визначеним напрямком: сучасні стандарти якості проведення клінічних та лабораторних генетичних обстежень, критерії оцінки патології;
* здійснення контролю якості проведення клінічних та лабораторних генетичних обстежень за напрямками діяльності;
* надання пропозицій органам охорони здоров'я щодо удосконалення відповідного напрямку діяльності медико-генетичної служби;
* підвищення кваліфікації співробітників закладів охорони здоров'я різних рівнів за напрямками спеціалізації центру.

При проведенні медико-генетичного консультування лікар-генетик дотримується правил біоетики і деонтології. Відповідно до чинного законодавства інформація про спадковий характер захворювання у пробанда чи у родині є конфіденційною і надається особі, яка консультувалась. Медичними спеціалістами забезпечується право пацієнта щодо необхідності інформування інших членів родини про виявлену патологію.

У випадку, коли пробандом виступає дитина або людина зі зниженим розумовим розвитком, результати генетичних досліджень у вигляді висновку видаються батькам або особам, що їх замінюють, відповідно до чинного законодавства.

**Порядок роботи:**

1. Для консультації в ХМСМГЦ-ЦР(О)З направляються пацієнти з підозрою на метаболічні порушення.
2. Обстеження проводиться після збору скарг, анамнезу хвороби та життя, побудови родоводу і проведення клініко-генеалогічного анализу, опису фенотипу лікарем-генетиком та проведення синдромологічного анализу, оформлення генетичної карти.
3. Тривалість первинної консультації сім'ї становить 1,5 години.
4. Нормативна документація оформлюється згідно вимогам наказів МОЗ України.

**Лікар-генетик ХМСМГЦ-ЦР(О)З:**

Гречаніна О.Я. – генеральний директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, лікар-генетик вищої категорії

Гречаніна Ю.Б. – зав. отд. онкогенетичної консультації, д.мед.н., професор, лікар-генетик вищої категорії

Молодан Л.В. – директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Здибська О.П. – завідувач метаболічним центром, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Бугайова О.В. – завідувач центром сполучної тканини, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Гуленко І.І. – завідувач відділення генетичного моніторингу, лікар-генетик вищої категорії

Білецькая С.В. – зам. директора ХМСМГЦ-ЦР(О)З з медичної частини, лікар-генетик другої категорії

Красов А.В. – заступник директора ХМСМГЦ-ЦР(О)З з організаційно-методичної роботи, лікар-генетик

Адамян Л. М. – лікар-генетик

Вернігор О.Ю. – лікар-генетик

Гринюк А.В. – лікар-генетик першої категорії

Грінченко Ю.Н. – лікар-генетик

Євстигнєєва О.В. – лікар-генетик

Єлісєєв В.М. – лікар-генетик

Єлькова О.А. – лікар-генетик

Забєліна О.А. – лікар-генетик

Максютіна І.А. – лікар-генетик

Нагієва К.Ф. – лікар-генетик

Хміль О.Б. – лікар-генетик

Яновська Г.О. – лікар-генетик першої категорії

* має діючий локальний протокол
* отримує інформаційну згоду пацієнта на проведення медико-генетичного консультування та обстеження
* проводить кваліфіковане медико-генетичне консультування
* проводить еффективне консультування по результатам проведеного обстеження, надає інформацію пацієнту про стан його здоров’я з рекомендаціями щодо немедикаментозного і медикаментозного лікування, тактики поведінки при раптовому погіршенні перебігу захворювання в усній формі та у вигляді заключення
* веде список пацієнтів з порфірією для проведення диспансерного нагляду; список включає наступну інформацію: ПІБ, дату народження (у форматі дд.мм.рррр), адресу реєстрації та проживання, контактний телефон, діагноз відповідно до останнього формулювання, примітки (додаткова інформація)

**Медична сестра ХМСМГЦ-ЦР(О)З:**

* запрошує сім'ю до кабінету для проведення медико-генетичного консультування
* обробляє поверхні, кушетку дезінфікуючим засобом
* виписує направлення на проведення медико-генетичного консультування відповідно до вказівок лікаря-генетика
* заповнює статистичний талон на кожного пацієнта
* викликає на огляд пацієнтів з диспансерної групи за вказівкою лікаря

**2.2 Діагностика:**

Лікар-генетик:

* збирає скарги, анамнез;
* проводить клініко-генеалогічний аналіз;
* проводить оцінку фенотипу;
* проводить синдромологічний аналіз;
* направляє на лабораторні обстеження, проводить оцінку (інтерпретацію) лабораторних обстежень;
* направляє на інструментальні методи обстеження, проводить оцінку (інтерпретацію) даних;
* проводить диференційну діагностику;
* виставляє діагноз.

Медична сестра:

• виписує направлення на обстеження відповідно до призначень лікаря;

• щодня о 9.00 годині забирає результати аналізів;

• щодня інформує лікаря про зміни (якщо вони є) в роботі ключових пунктів надання медичної допомоги.

**III. Клінічне положення**

**3.1 Визначення:**

Порфирія - це група спадкових захворювань, в основі яких лежить порушення біосинтезу гема, що приводить до надмірного накопичення в організмі порфіринів і їх попередників, а саме, порфобіліногена (ПБГ) і δ-амінолевулінової кислоти (АЛК). Надлишок цих речовин надає токсичну дію на організм і зумовлює характерну клінічну симптоматику. Причиною подібного порушення є мутація гена, відповідального за активність одного з ферментів, які беруть участь в багатостадійному синтезі гема.

Біосинтез гема або метаболізм порфіринів. Спочатку терміном "порфірос" позначалося не захворювання, а блискучі пурпурово-червоні кристалічні порфіріни, які отримали свою назву від грецького «porphyros» (пурпурний). Порфірини - це циклічні тетрапірроли з різними кінцевими групами. Основною особливістю цієї складної кільцевої групи є здатність пов'язувати метали, важливими з яких є залізо і магній (найвідомішими металлопорфирин є гем і хлорофіл). В основному біосинтез гема є етапи метаболізму порфіринів, починаючи з реакції гліцину з сукцинил-коензимом А і закінчуючи освітою протопорфирина.

**3.2 Класифікація:**

Порфирія підрозділяються на ерітропоетичні та печінкові форми в залежності від тканини, де відбувається переважне порушення метаболізму порфіринів.

Печінкові форми порфірії:

- Порфірія, обумовлена дефіцитом дегідратази δ-аминолевулиновой кислоти;  
   - Гостра переміжна порфірія;

- Спадкова копропорфірія;

- Варіегатную порфірія;

- Пізня шкірна порфірія.

Ерітропоетичні форми порфірії:

- Вроджена ерітропоетична порфірія (Хвороба Гюнтера);

- Ерітропоетична протопорфірія.

За клінічним перебігом захворювання порфірії ділять на гострі форми і форми, що протікають з клінікою переважного ураження шкірних покривів.

У клініці гострих порфірій домінують важкі неврологічні порушення, що зачіпають всі відділи нервової системи. Як випливає з назви, для них характерно гостре, рідше підгострий початок хвороби.

Цю групу складають:

- Порфірія, обумовлена ​​дефіцитом дегідратази δ-аминолевулиновой кислоти;

- Гостра переміжна порфірія;

- Спадкова копропорфірія;

- Варіегатную порфрірія.

До групи порфірій, що протікають з явищами ураження шкіри відносяться:

- Вроджена ерітропоетична порфірія;

- Ерітропоетична протопорфрія;

- Пізня шкірна порфірія.

**3.3 Епідеміологія**

Гострі порфірії не є ендемічними захворюваннями і з приблизно однаковою частотою зустрічаються у всіх регіонах земного кулі. Частота тієї порфірії, що зустрічається, має таке співвідношення:

Пізня шкірна порфірія: 15-20: 100000

Гостра переміжна порфірія: 5-10: 100000

Спадкова копропорфірія: 3-5: 100000

Варіегатна порфірія: 2-3: 100000

Наведена статистика вірна для випадків, проявилися на клінічної стадії. Говорячи про ендемічность порфирій, необхідно прийняти до уваги можливі особливості, властиві для даного географічного регіону.

**3.4 Етіопатогенез**

Розвиток різних форм порфірій пов'язане з порушеннями в циклі біосинтезу гема і має загальні риси. В основі розвитку кожної форми порфірії лежить генетично обумовлене зниження або відсутність активності певного ферменту в ланцюга біосинтезу гема, в внаслідок чого відбувається надлишкове накопичення продуктів порфіри нового обміну перед ступенем, де знаходиться дефектний ензим. При токсичних концентраціях проявляється клініка хвороби. Гени ферментів розташовані на різних хромосомах і не мають груповий сцепленністі. Зниження активності ферменту до 50% від норми може не мати клінічних проявів.

**3.5 Індукційні чинники і їх роль**

При ОП реалізувати генетичне носійство і спровокувати клінічну маніфестацію захворювання можуть індукувати (порфіріногенні) чинники. До ним відносяться:

* алкоголь
* лікарські препарати (НПЗЗ, барбітурати, цефалоспорини, сульфаніламіди і ін.)
* менструальний цикл, вагітність (у жінок)
* інсоляція
* бактеріальні і вірусні інфекції (особливо HCV, HBV, CMV)
* гіпоглікемія

Перераховані чинники призводять до підвищеного споживання кінцевого продукту циклу біосинтезу - гема (наприклад, активація системи цитохрому Р-450), або здійснюють безпосереднє стимулюючий вплив на активність першого ферменту циклу біосинтезу синтетази δ-АЛК, що призводить до підвищенню її активності (наприклад дія прогестерону), в внаслідок чого прискорюється синтез всіх проміжних продуктів метаболізму порфірінів. На етапі участі дефектного ферменту починається надлишкове накопичення метаболітів в токсичних концентраціях, що призводить до загострення  
захворювання. При ОП надлишкове накопичення δ-АЛК і ПБГ в тканинах призводить до сегментарної деміелінізації нервових волокон з порушенням нервової провідності. До токсичного впливу схильні усі відділи нервової системи людини.

**3.6 Клінічні прояви**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Форма порфірії | Ознаки | Тип спадкування | Дефект ферменту |
| Ерітропоетична уропорфірія (вроджена порфірія, або порфірія Гюнтера) | ураження шкіри, гемолітична анемія з внутрішньоклітинним гемолізом, відкладенням в шкірі, еритроцитах і виділенням з сечею I ізомеру уропорфіріна. Хвороба може проявлятися у новонароджених (сеча у них має червоний колір). Через кілька тижнів або місяців після народження на різних ділянках тіла дитини з'являються бульбашки, які нерідко виразкуються. Виразки погано гояться, приєднується вторинна інфекція. Характерно значне потемніння зубів у дитини, червонувате світіння їх при УФ-опроміненні. У хворих спостерігається збільшення розмірів селезінки. Відзначаються типові ознаки гемолітичної анемії, що протікає з внутрішньоклітинним гемолізом. | аутосомно-рецесивний | підвищення активності ферменту синтази δ-амінолевуліновой кислоти і невелике зниження активності ферменту косінтази уропорфіріноген III. |
| Ерітропоетична протопорфірія | характеризується підвищеною чутливістю до сонячного опромінення. На відкритих частинах тіла через кілька хвилин перебування на сонці з'являється набряк, почервоніння, свербіж, нерідко підвищується температура тіла. При тривалому перебуванні на сонці спостерігаються геморагічні висипання. Зрідка утворюються бульбашки, які виразкуються і залишають в подальшому дрібні рубці. | аутосомно-домінантний | порушення синтезу гема в ерітрокаріоцітах, а також збільшення в них синтезу δ -амінолевуліновой кислоти |
| Ерітропоетичнакопропорфірія | подібні до ерітропоетичної протопорфірії |  | Зміст протопорфірину в еритроцитах підвищується в 30-80 разів у порівнянні з нормою. Зміст порфіринів в сечі підвищується незначно, в основному за рахунок копропорфіріна. |
| Гостра переміжна порфірія | біль у животі, яка може локалізуватися в різних його ділянках. Поразка нервової системи проявляється важким поліневритом; може розвинутися тетрапарез, надалі можливий параліч дихальної мускулатури. Іноді відзначаються епілептиформні припадки, а також галюцинації, марення. Загострення хвороби провокується вагітністю, пологами, прийомом ряду лікарських препаратів (наприклад, барбітуратів, транквілізаторів, сульфаніламідів, естрогенів). Сильні загострення бувають після оперативних втручань, коли для премедикації використовують тіопентал-натрій. Після розвитку важких загострень може наступити спонтанна ремісія з повним відновленням всіх функцій. | аутосомно-домінантний ген картирован на рівні 11q 23.3 | порушення активності ферменту синтази уропорфіріноген-I і підвищення активності ферменту синтази δ-амінолевуліновоїкислоти. Клінічні прояви обумовлені накопиченням в нервових клітинах δ-амінолевулінової кислоти, що призводить до гальмування активності натрій, калійзалежної аденозінфосфатаз і порушення транспорту іонів через мембрани, тобто до порушення функції нервового волокна. Розвивається його демієлінізація, аксональна невропатія. |
| Спадкова печінкова копропорфірія | за клінічними проявами нагадує гостру переміжну порфірію, проте неврологічна симптоматика менш виражена. Найбільш частий симптом - болі в животі, іноді виявляються психічні розлади, парези, які не так виражені, як при гострій переміжної порфірії. Може підвищуватися артеріальний тиск, можлива тахікардія. У частини хворих є ознаки буллезного фотодерматиту. |  |  |
| Копропротопорфірія (варієгатна порфірія) | характеризується як ознаками гострої переміжної порфірії, так і шкірними проявами, які частіше зустрічаються у чоловіків. Неврологічні розлади бувають дуже важкими; на відміну від гострої переміжної порфірії іноді розвивається ниркова недостатність. | аутосомно-домінантний | порушення активності ферменту протопорфіріногена-оксидази. Крім того, за рахунок підвищення активності синтази δ-амінолевулінової кислоти підвищений синтез δ-амінолевулінової кислоти. |
| Честерська форма порфірії | нагадує гостру переміжну порфірію з важким перебігом. Іноді спостерігається ниркова недостатність. |  |  |
| Урокопропорфірія (пізня шкірна порфірія) | Характеризується вираженою шкірною симптоматикою, яка з'являється частіше в осіб старше 40 років. Її основні ознаки: підвищена чутливість до легкої механічної травми і сонячного опромінення, гіпотрихоз, порушення пігментації. Бульбашки, що виникають в результаті впливу сонячних променів, зазвичай локалізуються на тилу кистей і обличчі. Характерно збільшення розмірів печінки, часто з функціональними порушеннями. |  | Знижена активність ферменту уропорфіріногендекарбоксілази печінки |

Клінічні варіанти течії

Течія ОП можна поділити на:

• класичне, ступеневу

• атипове

• моносимптомне

В більшості випадків (до 85%) симптоматика ОП розвивається поетапно. Розвиток симптомів в такому випадку прив'язано до певним тимчасовим стадіям, визначаючи деяку «ступенчатость» еволюції хвороби. Можна говорити про ранній і пізній етапи. Оцінюючи соматичний статус пацієнта, можна уявити ступінь прогресії хвороби, оцінюючи сукупність симптомів і час їх появи і запропонувати адекватний об`єм медичної допомоги. До 10% пацієнтів мають, так званий атиповий розвиток (як правило, швидко развиваючийся), коли симптоми просунутих етапів хвороби можуть зустрітися в дебюті і немає описаної вище наступності. Ще складніше верифікувати ОП при моносимптомній течії, наприклад, проявляється змінами поведінкових реакцій (~ 1-5%).

Алгоритм відбору хворих при підозрі на ОП:

• емоційна лабільність

• тахікардія, артеріальна гіпертензія

• гіпонатріемія

• абдомінальний синдром

• зміна забарвлення сечі

• блювота, запори

• епіприступи, парези

Підозрюючи у хворого гостру порфірію, до моменту виключення діагнозу, лікар повинен утриматися від призначення лікарських засобів і виконання процедур (в тому числі операцій), здатних пошкодити йому. В більшому кількості випадків діагноз порфірії не буде підтверджений, але певні тести повинні бути пророблені.

Поліневропатії при порфіріях мають ряд особливостей:  
  
- Переважання вегетативного компонента на початку атаки у вигляді виражених пекучих болів в животі, попереку, кінцівках, кардіоваскулярних та гастроінтестинальних розладів, дизурії, дисфункції сфінктера жовчного міхура.  
- При тяжких атаках приєднується симетрична моторна поліневропатія, частіше з переважним ураженням проксимальних відділів кінцівок, а в подальшому і дихальної мускулатури з розвитком дихальної недостатності. Рідше зустрічається асиметрична або фокальна поліневропатія. Можливе залучення черепних нервів.

- Сенсорні розлади можуть супроводжувати моторну нейропатію, проявляючись ділянками парестезій, дизестезії, анестезій, які часто не вкладаються в будь-які анатомічні рамки. Характерно переважання суб'єктивних розладів чутливості над об'єктивними і якісних над кількісними.

- За даними електронейроміографії (ЕНМГ), виявляється аксонопатия або поєднання аксонопатии з миелінопатією.

- За даними патоморфології, в першу чергу страждають короткі рухові аксони (на відміну від інших дисметаболічних аксонопатій, коли раніше уражаються довгі рухові нерви).

- Поліневропатія зазвичай поєднується з пігментуріей.

- На тлі поліневропатії можуть з'являтися ознаки центральних розладів.

- З'являються незрозумілий лейкоцитоз, помірне підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ЛДГ, можливі дізелектролітні порушення.

- У цереброспінальній рідині зміни не виявляються.

Крім того, можлива хронічна психоневрологічна симптоматика у вигляді депресії, тривоги, диссомнії, ілюзій, апато-абуличних розладів, деменції і т.д. Ці симптоми можуть зустрічатися і при інших психічних захворюваннях, однак при порфіріях частіше спостерігається лікарська рефрактерність, циклоїдні загострення на тлі menses або після прийому алкоголю.

Повторювані епілептичні припадки можуть бути симптомом гострої порфірії, при цьому вони не обов'язково свідчать про атаку порфірії. У разі якщо епілептичні припадки є симптомами атаки порфірії, вони поєднуються або їм передують один або декілька з нижчеперелічених симптомів: болі або дискомфорт в області живота, попереку, кінцівок, рідше блювота, і т.д.

**3.7 Діагностика**

|  |  |
| --- | --- |
| Форма порфірії | Лабораторна діагностика |
| Ерітропоетична уропорфірія (вроджена порфірія, або порфірія Гюнтера) | При біохімічному дослідженні виявляється велика кількість I ізомеру уропорфіріна і в значно меншій мірі - I ізомери копропорфіріна в сечі, велика кількість I ізомеру уропорфіріна в еритроцитах. |
| Ерітропоетична протопорфірія | підвищення вмісту протопорфірину в еритроцитах; значно збільшено кількість протопорфирина і копропорфіріна в калі. |
| Ерітропоетична копропорфірія | подібна до ерітропоетичної протопорфірії |
| Гостра переміжна порфірія | виявлення в сечі підвищеного вмісту попередників синтезу порфіринів - порфобилиногена і δ-амінолевулінової кислоти |
| Спадкова печінкова копропорфірія | у період загострення в сечі виявляється підвищена кількість δ -амінолевулінової кислоти і порфобіліногена, яке буває нижче, ніж при гострій переміжної порфірії. У сечі та калі різко збільшено кількість копропорфіріна. Зміст уропорфіріна в сечі і протопорфирина в калі в межах норми. У період ремісії зміст порфобилиногена і δ -амінолевулінової кислоти може бути нормальним при підвищеному вмісті копропорфіріна в сечі і калі. |
| Копропротопорфірія (варієгатна порфірія). | характерно постійне значне збільшення кількості протопорфирина в калі. Зміст δ-амінолевулінової кислоти і порфобилиногена в сечі збільшується в період загострення і може стати нормальним в період ремісії. |
| Честерська форма порфірії |  |
| Урокопропорфірія (пізня шкірна порфірія) | Протягом усього життя у хворих кількість порфіринів в калі підвищена. При зміні функціонального стану печінки під впливом алкоголю, гепатотоксичних отрут, порушується процес виведення надлишкової кількості порфірінів з жовчю, вони відкладаються в шкірі, виділяються з сечею. У сечі різко збільшений вміст уропорфіріна і в меншій мірі копропорфіріна. |

При підозрі на атаку гострої порфірії необхідно виконати якісну реакцію з реактивом Ерліха, чутливу до підвищення рівня порфобилиногена (ПБГ) сечі більш ніж в 5 разів вищий за норму, що відповідає критеріям атаки гострої порфірії, і кількісно визначити рівень кожного порфіріна в сечі. Підвищений вміст порфіринів дозволяє поставити діагноз «гостра порфірія».

Заключним етапом діагностики порфірій у хворих і, в особливості, у безсимптомних носіїв є проведення ДНК-аналізу.

**3.8 Ускладнення і гострі стани**

*3.8.1. Гостра дихальна недостатність (ГДН).*

Одне з самих грізних ускладнень порфірійного поліневриту – порушення іннервації діафрагми і скелетної дихальної мускулатури. В розвитку клініки дихальної недостатності парез діафрагми з'являється раніше парезу міжреберної скелетної мускулатури. В формуванні дихальної недостатності грають важливу роль три компонента:

- парез дихальної мускулатури

- обструкція дихальних шляхів

- альвеолярна недостатність

Розвиток парезу дихальної мускулатури є проявом полінейропатії при ОП і може початися вже наприкінці першого місяця хвороби. Прискорити прогресію цього механізму ГДН можуть:

• продовження впливу на організм хворого порфіріногенного агента (наприклад, вагітність або менструальний цикл, прийом порфіріногенних лікарських препаратів).

• хірургічне втручання (травматизація тканин) в поєднанні з використанням заборонених засобів загального наркозу може привести до фульмінантного розвитку ГДН.

В розвитку обструкційного механізму ГДН важливу роль грають інфекції трахеобронхіального дерева (ТБД) і ослаблення кашльового поштовху. В патогенезі обструкції ТБД грають роль наступні елементи:

• парез діафрагми

• парез скелетної мускулатури

• парез м'язів черевної стінки

• незмикання голосових зв'язок (внаслідок бульбарного синдрому)

• парез реснитчатого епітелію бронхів.

Альвеолярна недостатність розвивається при пневмонії, ателектазах паренхіми, призводить до значного скорочення дихальної поверхні легких, яке характеризується зниженням показника функціональної залишкової ємності, виявляються при спірометрії.

*3.8.2. Бульбарний синдром.* Бульварний синдром виникає при ураженні під'язикового (XII пара), додаткового (XI пара), блукаючого (X пара) і язикоглоткового (IX пара) черепно-мозкових нервів і характерний для запущених випадків ОП. Клінічними симптомами розвитку бульбарного синдрому є: носовий відтінок голосу  - ринолалія, невиразна мова - дизартрія, дисфагія, а також звисання м'якого піднебіння і відсутність його рухливості при фонації.

*3.8.3. Інфекційні ускладнення.*

У більшості хворих до кінця другого, початку третього тижня від дебюту ОП починає формуватися неврологічний дефіцит в вигляді парезів і плегії. Стан хворих погіршують і порушення функції вісцеральних органів. Такі пацієнти паралізовані і лежать в ліжку. Через 1-2 місяці, внаслідок підвищеного катаболізму м'язових білків відбувається втрата маси тіла на 6-15 кілограм і більше. Крім того, завжди з'являються порушення функції тазових органів, ослаблення екскурсії грудної клітини і виражений парез шлунково-кишкового тракту. Наявність цих ускладнень і необхідність тривалого протезування функції різних органів створюють передумови для розвитку характерних для ОП інфекційних ускладнень, які можна, можливо розділити на 5 категорій:

• інфекції дихальних шляхів

• інфекції сечовидільної системи

• інфекції щелепно-лицьових пазух

• інфекції шлунково-кишкового тракту

• інфекції центральних венозних катетерів (ЦВК).

Функціональна недостатність дихальної мускулатури (діафрагма і міжреберні м'язи) призводить до неповної екскурсії грудної клітини з розвитком гіповентиляції переважно базальних сегментів і нижньої частки легенів, що створює передумови для розвитку пневмонії. Парез реснитчатого епітелію бронхів в сукупності з неповним зімкненням голосових зв'язок гортані проявляються вираженими порушеннями евакуаційної функції ТБД. Виникають стази мокротиння з обтурацією дрібних бронхів. Особливо часто це спостерігається у хворих, яким вже проводиться ШВЛ.

Порушення функції тазових органів обумовлено оборотною денервацією сечового міхура. Це призводить до перерозтяження його стінок, підвищенню гідростатичного тиску сечі. Надалі відбувається закид сечі в сечоводи, миски і розвивається піело-венозний рефлюкс.

Інфекції щелепно-лицьових пазух часто спостерігаються у пацієнтів з плегією, які тривалий час знаходяться в вимушеному положенні лежачи. Це порушує природну аерацію порожнин і відтік їх вмісту. Ситуацію погіршують встановлені назо-трахеальні і назо-гастральні вентиляційні трубки і зонди.

У хворих з парезом шлунково-кишкового тракту порушується евакуація шлунково-кишкового вмісту, провокуючи порушення процесів фізіологічного полостного і пристінкового травлення в кишкової трубці, з подальшим формуванням патогенної мікробної флори. Парези сфінктерів шлунка створюють загрозу розвитку аспірації. Виникає необхідність установки назо-ентерального або назо-гастрального зонда для проведення штучного годування. При парентеральному харчуванні відсутність стимуляції Фаттерова соска їжею погіршує евакуацію жовчі з жовчного міхура, провокує перерозтягнення його стінок.

Стаціонарне лікування хворих ОП вимагає установки хворому ЦВК. Погана гігієна хворого, неадекватний догляд за катетером, призводять до інфікування ЦВК.

* + 1. *Хронічна ниркова недостатність.*

Клінічні і лабораторні ознаки розвитку ниркової недостатності більше характерні для хворих, які страждають від повторних нападів ОП протягом тривалого часу (кілька років). Патогенез ураження нирок при повторних нападах ОП до кінця не ясний. Однак, найбільш ймовірно дія декількох етіологічних факторів:

• цитотоксичний і вазоспастичний вплив на нефрон надлишку порфірінів і їх попередників;

• транзиторна артеріальна гіпертензія з дуже високими цифрами артеріального тиску у час нападів ОП, супроводжується патологічним залученням ниркових артерій з подальшим формуванням артеріоло-нефросклероза;

• нефротоксичність продуктів катаболізму тканин (міоглобін і ін.), внаслідок полінейропатії, виникає при важких атаках ОП.

* + 1. *Сенсорно-моторна полінейропатія.*

Результатом надлишкової секреції порфірінів і їх попередників (ПБГ і δ-АЛК) є їх накопичення у всіх органах і тканинах. Попередники порфірнів, особливо δ-АЛК, мають нейротоксичний ефект і призводять до аксональної сегментарної демієлінізації нервових стовбурів з порушеннями їх провідності і тим самим до розвитку парезів, які мають специфічні особливості у хворих ОП.

До диференціальних діагностичних критерій парезів при ОП відносяться:

• парези завжди симетричні і втягують в рівній ступеня усі кінцівки;

• в першу чергу уражаються проксимальні, а потім дистальні відділи кінцівок;

• парези завжди мають характер млявих;

• парези швидко прогресують без специфічної терапії, спрямованої на придушення синтезу порфірінів.

На пізніх терміни хвороби при відсутності адекватної терапії у хворих парези прогресують до ступеня плегії. Для таких хворих типові наступні ускладнення:

* *тромбоз венозного судинного русла* внаслідок уповільнення кровоточу в непрацюючих кінцівках, поряд з застосуванням лікарських препаратів, сприяють гіперкоагуляції (контрацептиви, препарати гема);
* *утворення шкірно-м'язових дефектів (пролежнів)* з подальшим їх інфікуванням в місцях підвищеного контакту шкірних покривів з твердої поверхнею через порушення мікроциркуляції;
* *формування тугорухливості* зв'язкового апарату кінцівок з анкілозуванням переважно дрібних суглобів;
* *гіперстезії і гіпостезії* як прояв сенсорної полінейропатії;
* *розвиток еріроцитопеніі і анемії* (погіршене порушеним біосинтезу гема);
* *швидка втрата м'язової маси,* викликана переважанням в обміні речовин процесів катаболізму.
  + 1. *Синдром неадекватною секреції антидиуретического гормону (АДГ, вазопресину).*

Досить рідкісним і дуже специфічним для ОП є синдром неадекватною секреції з'являється внаслідок надлишкового накопичення продуктів порфіринового обміну в гіпофізі. Синдром розвивається при надмірному викиді АДГ і збільшенні його концентрації вище 4.0 нг/л в сироватці і проявляється зниженням показників сироваткового натрію. При зниженні рівня натрію в сироватці нижче 120 ммоль/л з'являється клініка загально мозковою симптоматики. При наростанні гіпонатриемії може розвинутися мозкова кома з ризиком летального результату.

* + 1. *Парез шлунково-кишкового тракту. Абдомінальний синдром.*

У переважної більшості хворих, які страждають від нападів ОП, відзначаються болю в животі, зумовлені парезом шлунково-кишкового тракту (спостерігається у  80% хворих з ОП) і запорами. В патогенезі парезу шлунково-кишкового тракту важливою ланкою є розвиток спазму мезентеріальних судин, що супроводжується порушенням моторики петель тонкого кишковника.

**3.9 Вагітність та порфірія**

Метаболіти ендогенних статевих стероїдів збільшують в печінці активність синтетази   - δ-АЛК. Прогестерон індукує активність синтетази  - δ-АЛК як безпосередньо, так і опосередковано через активацію в печінці цитохрому Р-450, що призводить до активації першого ферменту в циклі біосинтезу. Порівняно з іншими статевими гормонами прогестерон володіє більш вираженим впливом в провокації атак ОП. У здорових жінок відзначені значні коливання рівня синтетази δ-АЛК у лейкоцитах під час менструального циклу, з піком у час менструації. У жінок з латентним перебігом ОП, така лабільність активності цього ферменту часто призводить до надлишкового накопиченню проміжних продуктів порфіринового обміну і виникненню нападу ОП. Особливо часто напади виникають в ранні терміни вагітності і в родовому періоді, що пояснюється значними гормональними перебудовами в цей час. Тобто, вагітність є фактором найвищого ризику розвитку нападу хвороби для пацієнток з ОП.

Для визначення стратегії ведення вагітності важливу роль відіграють наступні критерії:

- у хворих ОП після перенесеного нападу з подальшим повним відновленням перед настанням вагітності має пройти не менш двох років бесприступного перебігу ОП для стійкого зниження показників порфіринового обміну;

- перед настанням планової вагітності необхідно провести санацію всіх вогнищ інфекції, включаючи ротову порожнину;

- після настання вагітності, необхідно динамічне спостереження в пологовому будинку, де буде плануватися розродження;

- вся лікарська терапія повинна бути узгоджена між генетиками, акушерами , гематологами і нефрологами;

- аргінат гема повинен бути препаратом вибору для купіювання нападу під час вагітності;

- показанням для призначення аргінату гема є не тільки значне збільшення концентрації загальних порфірінів і ПБГ (по порівняно з попередніми показниками),але і поява характерних клінічних симптомів ОП;

- оцінку стабільності порфіринового обміну необхідно проводити протягом усієї вагітності за допомогою регулярних кількісних аналізів екскреції порфірінів і їх попередників з сечею не рідше одного рази в два місяці;

- ризик виникнення нападу від впливу будь-якого порфіріногенного фактору значно вище у хворих ОП, які нещодавно перенесли «атаку» захворювання, ніж у пацієнтів з латентним перебігом ОП протягом декількох років;

- необхідно орієнтуватися на характер течії ОП до настання вагітності. У жінок з повторними менструало-асоційованими нападами ризик повторного нападу під час вагітності набагато вище;

- в першому і останньому триместрах вагітності більш виражені гормональні перебудови і ризик розвитку нападу більше імовірний.

**3.10 Диференційна діагностика**

Гострі порфірії слід диференціювати зі всіма захворюваннями, які супроводжуються:

* абдомінальними болями
* розвитком симетричних поліневритів кінцівок
* бульбарними порушеннями
* виділенням пофарбованої сечі
* енцефалопатією
* психічними порушеннями: психоз,стійкий до терапії; шізоаффективні розлади;

циклоїдний психоз; конверсійні розлади; соматизація і синдром хронічної втоми.

**3.11 Лікування**

Лікар-генетик:

* роз’яснює пацієнту особливості подальшого розвитку хвороби;
* дає рекомендації по корекції харчування згідно з отриманими результатами обстеження;
* призначає медикаментозну терапію з доведеною ефективністю;
* складає план лікувально-профілактичних заходів для пацієнта;
* узгоджувати з пацієнтом схему та режим прийому лікарських засобів;
* призначає планові візити пацієнта до лікаря з інтервалом у 2 – 3 тижні для контролю стану пацієнта та проведення контрольного обстеження (контроль показників обміну, які були змінені);
* видає заключення з результатами обстеження, заключним діагнозом (у разі встановлення) та рекомендаціями;
* планування консультацій суміжних спеціалістів (інфекціоніст, імунолог, ендокринолог, алерголог, гастроентеролог, нефролог, судинний хірург тощо).

Заходи щодо лікування:

|  |  |
| --- | --- |
| Форма порфірії | Заходи |
| Ерітропоетична уропорфірія (вроджена порфірія, або порфірія Гюнтера) | Певний ефект надає спленектомія |
| Ерітропоетична протопорфірія | Рекомендується захист від сонячного опромінення (носіння капелюхів, рукавичок, застосування сонцезахисних кремів). Прогноз сприятливий. |
| Ерітропоетична копропорфірія | Лікування не розроблено |
| Гостра переміжна порфірія | Рекомендується виключити препарати, що призводять до загострення хвороби. При сильних болях можуть бути застосовані наркотичні анальгетики, аміназин. При різкій тахікардії і підвищенні артеріального тиску (АТ) використовують β-блокатори. Для зменшення вироблення порфіринів вводять глюкозу до 200 г на добу внутрішньовенно або фосфаден (Аден) до 250 мг на добу внутрішньом'язово. У важких випадках призначають препарат гематин; певний ефект надає плазмаферез. При поліпшенні стану для відновлення рухів використовують масаж, лікувальну гімнастику. Прогноз серйозний при важкому ураженні нервової системи. Профілактика полягає у виключенні факторів, що викликають загострення протягом хвороби. |
| Спадкова печінкова копропорфірія | Лікування загострень аналогічно лікуванню при гострій переміжної порфірії. |
| Копропротопорфірія (варієгатна порфірія) | Лікування, прогноз і профілактика такі ж, як при спадкової печінкової копропорфірія. |
| Честерська форма порфірії |  |
| Урокопропорфірія (пізня шкірна порфірія) | Лікування урокопропорфірії неефективно, коли хворий продовжує вживати алкогольні напої. Ефективним засобом є делагіл, який утворює комплекс з порфиринами шкіри і виводить їх з сечею. Препарат призначають в малих дозах по 0,125 г 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів, потім по 0,125 г через день протягом 2 тижнів, при гарній переносимості по 0,125 г щодня протягом 3 міс. До кінця курсу такої терапії у більшості хворих повністю купіруються клінічні прояви хвороби, нормалізується або значно знижується рівень пропорфіріна в сечі. Більш швидкий лікувальний ефект спостерігається при поєднанні делагила з інозином (рибоксином) по 0,2 г 3-4 рази на день протягом 2-3 міс. |

**3.12 Алгоритм лікування гострих приступів**

При констатації нападу необхідно починати патогенетичне лікування, що припускає використання наступних методів:

• замісна терапія аргінатом гема;

• вуглеводне навантаження;

• елімінація порфірінових метаболітів серією плазмаферезу (ПА), іноді гемодіафільтрацію.

Методом вибору, безумовно, служить замісна терапія аргінатом гема. Більш довгострокові перспективи по отриманню клінічного ефекту має вуглеводна навантаження, здійснюваєма як парентеральними розчинами, так і ентеральними сумішами у вигляді штучного живлення. ПА дають найбільший ефект при лікуванні СКП і ВП, де основними метаболітами є ізомери порфірінів. При ГПП і порфірії, обумовленої дефіцитом дегідратази δ-АЛК, які відрізняються переважанням попередників порфірінів, ефект ПА значно менш виражений. Виключно корисним ПА може стати в дебюті ОП, при наявності даних про попередній алкоголізації або прийомі ліків. В таких випадках необхідно провести 2-3 сеансу ПА з метою елімінації пір фіріногенного фактору А. Якщо менструальні цикли часто (три і більше раз в рік) провокують атаки ОП, репродуктивну функцію необхідно пригнічувати. Лікування починають при наявності декількох симптомів ОП і підвищенні показників порфіринового обміну (порівняно з попередніми даними в динаміці). При розвитку гострого нападу необхідний негайний початок патогенетичної терапії для придушення надлишкового біосинтезу порфірінів:

1. Призначення: аргінату гема (Нормосанг\*) 3 мг/кг в/в крапельно 1 раз на день. 4-7 днів поспіль.
2. Забезпечення надлишкового надходження до орагнізму вуглеводів (200-600гр сухої речовини глюкози). 40% - 1000 мл в/в крапельно на добу, щодня, 2-4 тижні.
3. Сандостатин у дозі 100-500 мкг/доб., підшкірно, щодня на впродовж від 4х тижнів до 6 місяців в поєднанні з плазмаферезом, 6-10 сеансів.
4. Рибоксин 2% -10 мл в розведенні на  100-200 мл  0.9% розчину NaCl, в/в крапельно 1-2 рази на добу, щодня 2-4 тижні.

**IV. Диспансерний нагляд**

Диспансерний нагляд проводиться за всіма пацієнтами з порфірією.

Лікар-генетик:

- здійснює регулярне лікарське спостереження:

- призначає планові візити пацієнта до лікаря з метою оцінкипереносимості, ефективності і безпеки лікування;

- контроль виконання пацієнтом отриманих рекомендацій проводить з інтервалом у 2 – 4 тижні;

- після досягнення покращення клінічних проявів та нормалізації біохімічних показників інтервал між плановими візитами становить не більше 3-х місяців;

- контролює виконання рекомендацій, мотивує та корегує рекомендації та призначення;

Медична сестра:

* відповідно до призначень лікаря запрошує пацієнтів на прийом; запрошує за три доби до рекомендованого огляду;
* виписує направлення на обстеження відповідно до призначень лікаря.

Навчальне видання

**«ПОРФІРІЇ»**

**Методичні вказівки з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти.**

Упорядники Гречаніна Олена Яківна

Гречаніна Юлія Борисівна

Білєцька Світлана Вікторівна

Молодан Людмила Володимирівна,

Здибська Олена Пертрівна,

Бугайова Олена Влеріївна,

Єфремова Олеся Адамівна

Відповідальний за випуск О.Я. Гречаніна

Редактор

Коректор

Комп'ютерний набір

Комп'ютерна верстка