

Раздел V

---

---

# **НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

---

---



**Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина**

**Аутоиммунные  
гемолитические анемии**

Руководитель протокола

**Н. В. Цветаева**  
тел. +7 (495) 612-4402  
ntsvet@blood.ru

Координационный центр

**ФГБУ ГНЦ МЗ РФ**

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. АИГА встречается с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

Первые описания АИГА относятся к концу XIX века [1]. W. Dameshek и G. Schwartz (1938) впервые получили экспериментальную иммунную гемолитическую анемию. Важнейшими этапами в изучении АИГА стали разработка R. A. Coombs с соавт. (1945) метода выявления фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов — прямого антиглобулинового теста, названного пробой Кумбса, а также работы J. V. Dacie, прояснившего многие клинические и лабораторные проблемы. В нашей стране внедрению представлений о диагностике, клинике и лечении различных вариантов АИГА в повседневную клиническую практику способствовали исследования И. А. Кассирского, Ю. И. Лорье, Л. И. Идельсона и их последователей.

## Классификация

АИГА разделяют на *первичные (идиопатические)* и более распространенные *вторичные*, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с лимфоцитарными опухолями, системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным полиартритом, а также с неспецифическим язвенным колитом, врожденными иммунодефицитами, раком толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

По механизму разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный, внутрисосудистый и смешанный вариант гемолиза.

*Серологические свойства аутоантител* легли в основу деления АИГА на четыре формы: 1) с неполными тепловыми агглютинидами (80% всех больных); 2) с полными холодовыми агглютинидами (12—15% всех случаев); 3) с тепловыми гемолизинами; 4) с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната—Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях). Тип антител во многом определяет клинические проявления гемолиза, выбор лечения и прогноз.

*Причина развития АИГА* — срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам. Механизм этого процесса до сих пор не изучен. Поскольку АИГА редкое заболевание, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена теми или иными генетическими дефектами Т-лимфоцитов. Показано, что при АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т-лимфоцитов, что способствует увеличе-

нию популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает. В качестве примера обычно приводят отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0. Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины. Имеются сведения о выявлении антилимфоцитарных антител и антилимфоцитотоксинов при различных аутоиммунных заболеваниях. При В-клеточных опухолях аутоантитела — продукт опухолевого клона.

Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА. Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде. Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из-за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и прежде всего — свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени. Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны. Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в последующем приводит к аутосенсibilизации.

Наиболее часто в развитии АИГА принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. IgM-антитела активно фиксируют комплемент, при этом, как правило, прямая проба Кумбса отрицательная. У данной категории больных спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени.

## Клинические и лабораторные проявления АИГА

Основные клинические и лабораторные проявления АИГА — нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки. Спленомегалия у пациента старше 50—60 лет, как правило, заставляет думать о вторичной АИГА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием. При холодовой гемагглютининовой болезни степень анемии колеблется в широком диапазоне, но, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания эритроцитов, что затрудняет прове-

дение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозов и бронхоспазма.

Лабораторное обследование выявляет снижение уровня гемоглобина, от умеренного до 26—36 г/л, и соответствующее уменьшение количества эритроцитов при высоком ретикулоцитозе. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, но при интенсивном гемолизе возможны лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови, как правило, — сочетание микросфероцитов с крупными ортохромными эритроцитами, но в зависимости от свойств антител могут быть холодовая агглютинация и, иногда, шистоциты. Ключевые изменения биохимических показателей крови: гипербилирубинемия (преобладает непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2—8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

Информативен практически забытый показатель (предшественник креатинина сыворотки) — повышенный средний уровень креатина эритроцитов, характеризующий степень их омоложения. Прямая проба Кумбса в большинстве случаев положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия), положительные ауто- и перекрестные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37°C в течение 24—48 ч может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина—Майера). В таких случаях с помощью проточной цитометрии необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию: ПНГ-клон эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов (приобретенный дефект клеточной мембраны, лишаящий ее защиты от мембраноатакующего комплекса комплемента, — определяется по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флуоресцентным аэролизинном [FLAER]). Имеет значение «снижение» гаптоглобина сыворотки. Этот феномен обусловлен тем, что гаптоглобин, уже перенасыщенный гемоглобином из разрушенных эритроцитов, перестает связывать добавленный в пробирку меченый гемоглобин. Изменены биофизические свойства эритроцитов, их деформируемость (пластичность), плотность (фильтруемость) и электрофоретическая подвижность. К сожалению, эти простые тесты, очень информативные для диагностики разных анемий и контроля эффективности лечения, редко входят в арсенал клинических лабораторий.

## Дифференциальный диагноз и обследование

На первых этапах обследования необходимо определить — острая или хроническая форма АИГА у данного больного. Важны анамнестические

данные, позволяющие исключить наследственную и вторичную гемолитическую анемию. Дифференциально-диагностический план обследования:

- общий анализ крови, включая число тромбоцитов и ретикулоцитов (не менее трех раз);
- биохимический анализ крови, включая:
  - фракции билирубина;
  - активность ЛДГ;
  - активность аминотрансфераз;
  - общий белок;
  - свободный гемоглобин плазмы и гаптоглобин;
- прямая проба Кумбса;
- титр холодowych агглютининов;
- непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);
- общий анализ мочи (обязательна визуальная оценка цвета мочи);
- определение гемосидерина, а также железа, меди и гемоглобина в моче;
- пункция костного мозга (гиперплазия и морфология эритроидного ростка, количество и морфология лимфоцитов, комплексы метастатических клеток);
- трепанобиопсия (при необходимости);
- иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе периферической крови и удаленной селезенке);
- витамин В<sub>12</sub>, фолат и гомоцистеин сыворотки;
- показатели обмена железа (в том числе трансферрин, ферритин сыворотки и эритроцитов);
- развернутая коагулограмма + волчаночный антикоагулянт;
- ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипиновому антигену);
- иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;
- рентгенография легких (при необходимости КТ);
- эзофагогастродуоденоскопия;
- ирригоскопия/ректороманоскопия/колоноскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы;
- при необходимости — гормоны щитовидной железы и ТТГ, простатический специфический антиген, онкомаркеры.

Частота ошибок при диагностике АИГА превышает 30% (данные ГНЦ).

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с другими заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза:

- В<sub>12</sub>-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;



- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);
- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции).

## Клинические проблемы и терапия

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинами. Основное содержание данного раздела касается именно этой формы. Сведения о других, более редких, серологических формах АИГА разрозненны и противоречивы. В то время как перечень используемых лекарственных препаратов не имеет существенных различий, эффективность терапии при АИГА, вызванных гемолизинами и холодовыми агглютинами, меньше, поэтому эту информацию мы не стали выделять в отдельный раздел.

### Глюкокортикоидная терапия

На протяжении полувека независимо от формы АИГА первой линией терапии оставались глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолон). При этом начальная доза преднизолонa зависела, как правило, от остроты процесса. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут). Увеличение дозы преднизолонa до 2 мг/кг/сут (90—160 мг/сут) не улучшает результатов лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. Первый гемолитический криз, как правило, удается купировать. В течение двух недель прекращается падение гемоглобина, исчезает гипертермия. Через 3—4 недели уровень гемоглобина может достигнуть нормы. Стремление к быстрому уменьшению дозы с момента нормализации гемоглобина из-за побочного действия ГК (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертензия, угревая сыпь с формированием гнойничков на коже, бактериальные инфекции, сахарный диабет, остеопороз, венозные тромбозы) всегда приводит к рецидиву гемолиза. Снижать дозу преднизолонa начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25—30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее — по 2,5 мг за 5—7 дней. После достижения дозы ниже 10—15 мг

темп отмены должен быть еще больше замедлен. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев.

При меньшей продолжительности поддерживающей терапии рецидив гемолиза практически неизбежен. Стойкой ремиссии достигают только у 7—22% пациентов [2]. При большей длительности лечения число клинических ремиссий может увеличиться, но нарастают и нежелательные явления. Повторные курсы ГК нередко дают меньший эффект, в то время как осложнения превращаются в терапевтическую проблему, конкурирующую с самой АИГА. Основной причиной смерти таких больных является не гемолиз, а тромбозы, тромбоэмболии, бактериальные и грибковые инфекции (пневмония, уросепсис, септический эндокардит). Диагноз рецидивирующей формы АИГА, а точнее резистентности к первой линии терапии, фактически формируется после первого же рецидива гемолиза. При АИГА с холодовыми агглютинидами ГК, как правило, малоэффективны, а необъяснимые колебания уровня эритроцитов и гемоглобина, чаще технические, корректируются при 37°C (пример: эритроциты —  $0,7 \times 10^{12}/л$ , после согревания кюветы —  $2,9 \times 10^{12}/л$ , что предотвратило необоснованную трансфузию эритроцитов).

В литературе мало сведений о *пульс-терапии метилпреднизолоном* (10—30 мг/кг/сут) или *дексаметазоном* (40 мг/кг/сут) при АИГА [3, 4], но такой подход используют при СКВ и других коллагенозах. Метилпреднизолон обычно вводят по 1000 мг/сут в течение 2—5 дней (как правило, 3 дней). В мировой практике пульс-терапию, как правило, применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному пероральному приему ГК, описанному выше. Результаты, полученные в ФБГУ ГНЦ у 28 пациентов (от 18 до 72 лет), показали, что многократные пульсовые трехдневные введения метилпреднизолона значительно увеличивают частоту ремиссий и уменьшают риск осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии (табл. 1 и 2). Кроме того, собственные наблюдения выявили, что мониторинг таких показателей, как нормализация фракции незрелых ретикулоцитов (IRF — Immature Reticulocyte Fraction), среднего уровня креатина в эритроцитах, фильтруемости и распределения эритроцитов по плотности или электрофоретической подвижности, наряду с восстановлением уровней гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и активности ЛДГ

**Таблица 1.** Результаты лечения больных АИГА пульс-терапией метилпреднизолоном (данные ГНЦ)

Диагноз	Количество больных	Ремиссия	Частичная ремиссия	Отсутствие ремиссии
АИГА с тепловыми агглютинидами	25	10	14	1
Синдром Фишера—Эванса	1	—	1	—
АИГА со смешанным типом аутоантител	2	1	—	1

**Таблица 2.** Сравнительный анализ осложнений при разных режимах глюкокортикоидной терапии (данные ГНЦ)

Осложнения	Стандартная терапия (n = 28)	Пульс-терапия (n = 28)	
		Утяжеление имеющихся	Появление новых
Кушингоид	100%	—	—
Ожирение	100%	—	—
Сахарный диабет	25%	—	—
Гипертоническая болезнь	45%	—	—
Бактериальные, грибковые инфекции	10%	—	—
Пиодермия	20%	—	—
Остеопороз	25%	—	—
Синдром отмены	3,5%	—	17%

дает более строгие критерии полной ремиссии. Перечисленные дополнительные показатели активности гемолиза достигали нормы только после 6—8 курсов пульс-терапии.

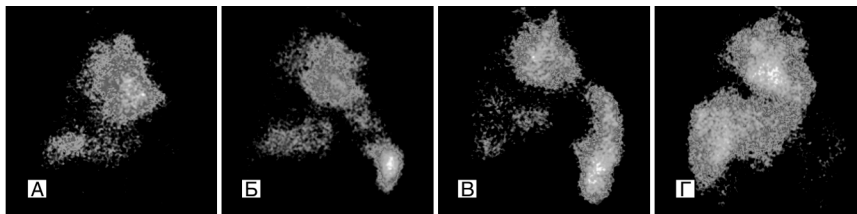
## Вторая и третья линии терапии

### Спленэктомия

Удаление селезенки в качестве второй линии терапии проводят больным как с идиопатическими, так и со вторичными формами АИГА, которые более 4 месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1—2 лет при других видах лечения. Длительную ремиссию получают более чем в 60% случаев, и лишь остающаяся слабоположительной прямая проба Кумбса не позволяет считать этих больных выздоровевшими. В отличие от АИГА с неполными тепловыми агглютининами, при холодовой гемагглютининовой болезни и гемолизинных формах АИГА с участием в гемолизе компонента вероятности безрецидивного течения очень мала. В 20% случаев удается достичь уменьшения тяжести гемолитических кризов и объема медикаментозной терапии.

Определение места преимущественного разрушения эритроцитов, меченных  $^{51}\text{Cr}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Теоксимом, повышает *объективность показаний* к спленэктомии. Последний метод сопряжен с меньшей лучевой нагрузкой и занимает всего 1—2 дня, что приемлемо в неотложной ситуации.

Спленэктомия, как правило, эффективна при повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и малоперспективна при активной фиксации метки в печени, свойственной холодовым АИГА (рис. 1).



**Рисунок 1.** Метка аутоэритроцитов  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксимом при различных формах гемолиза для определения места их секвестрации. А. Норма. Б, В. Разрушенные эритроциты в селезенке. Г. Секвестрация эритроцитов в печени.

*Показания к спленэктомии*

- Верифицированный диагноз рецидивов АИГА.
- Противопоказания к назначению ГК (сахарный диабет, остеопороз).
- Не только лечебная, но и диагностическая цель операции.
- Высокая секвестрация эритроцитов в селезенке и отсутствие ее в печени.

*Противопоказания к спленэктомии*

- Выраженная секвестрация эритроцитов в печени.
- Длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения.
- Инфекционные осложнения.
- Высокий тромбогенный риск (комплекс неблагоприятных полиморфизмов генов системы свертывания, антифосфолипидный синдром, возраст более 60 лет, тромбоз эмболии в анамнезе, мерцательная аритмия).
- Комплексная соматическая патология.

*Предоперационная подготовка* при острых формах АИГА требует заместительных трансфузий отмытых эритроцитов. При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда надо проводить индивидуальный подбор донорской крови. Вопреки бытующему мнению, заместительные трансфузии эритроцитов, как правило, не сопровождаются осложнениями, если это не холодовая АИГА.

В *послеоперационном периоде* частым осложнением является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6–21-му дню ( $500\text{--}1800 \times 10^9/\text{л}$ ). Персистирующий тромбоцитоз отмечается у всех пациентов с сохраняющейся анемией и зависит ( $P < 0,001$ ) от ее тяжести [5]. Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и тромбоз эмболии легочной артерии. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.

*Факторы риска тромбозов:*

- продолжающийся гемолиз;
- пожилой возраст;

- острые инфекции с лейкоцитозом;
- маркеры антифосфолипидного синдрома;
- неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови (ингибитора активатора плазминогена, фактора V Лейден, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (Тромбо АСС, 100 мг в сутки, и/или Плавикс, начиная со 150—300 мг в сутки в течение 3 дней, затем 37,5—75 мг в сутки), так и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Длительная субфебрильная температура, не реагирующая на антибиототики, — частый спутник нераспознанного венозного тромбоза. При диагностике тромбоза портальной системы (доплерография сосудов брюшной полости) или другого венозного тромбоза рекомендуется круглосуточное введение гепарина со скоростью 1000 ед/ч (24 000 ед/сут) инфузозоматом, под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч. Введение непрерывное, в течение 3—4 недель. При рассасывании тромбов (контрольная доплерография сосудов портальной системы) осуществляют переход на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—80 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО.

При тяжелой анемии, слишком длительной терапии преднизолоном и у пожилых пациентов в послеоперационном периоде нередко возникает ателектаз левого легкого с последующей нижнедолевой пневмонией. Для исключения поддиафрагмальной гематомы или абсцесса используют УЗИ.

В последние годы, с внедрением эндоскопической хирургии, неэффективность спленэктомии, обусловленная присутствием добавочной селезенки, стала редкостью. Тем не менее необходимо всегда оценивать лабораторные артефакты, свойственные периферической крови: тельца Жолли, фрагментированные эритроциты и мелкие дефекты на их мембране, ядросодержащие клетки красного ряда, сидероциты.

### ***Иммуносупрессивная терапия***

*Иммунодепрессанты* и цитостатические препараты назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Частота ответа составляет 17—50%, но в нашей клинике мы не получали таких результатов. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодовой АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с ГК, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель. Оптимальные режимы и длительность терапии не определены.

Циклофосфамид обычно назначают в дозе 400 мг в день или через день. Есть единичные сообщения об успешном использовании высоких доз этого препарата (10 мг/кг/сут в течение 10 дней или 50 мг/кг/сут в те-

чение 4 дней): ремиссия была продолжительной и длилась 4—29 мес [6]. Мы не имеем аналогичного собственного опыта.

Азатиоприн назначают при уменьшении степени анемии в дозе 1—2,5 мг/сут на длительный период (4—6 мес). Поддерживающая терапия (25 мг через день) в последующем может продолжаться от 4 месяцев до 5—6 лет, однако, по нашему опыту, этот препарат приходится отменять из-за нарушения функции печени.

*Внутривенный иммуноглобулин и плазмаферезы* оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4—2 г/кг в сутки в течение 3—5 дней. Продолжительность ответа составляет 10—14 дней, редко более 3 недель и в большинстве случаев вряд ли оправдывает стоимость данного вида терапии. Показанием к такой терапии может быть только тяжелая инфекция или ее профилактика у детей. Проведение плазмаферезов наиболее принято при холодовой гемоглутиновой болезни, однако полностью ликвидировать симптомы болезни не удается никогда, а уменьшение титра холодовых агглютининов сохраняется не дольше месяца. Во время процедуры необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы избежать агглютинации эритроцитов. У таких больных наряду с противозитроцитарными выявляются активные антилимфоцитарные аутоантитела, направленные против Т-лимфоцитов.

Иногда плазмаферез сочетают с лимфоцитаферезом.

### **Новые препараты**

*Циклоспорин* (Сандимун Неорал) может приводить к развитию ремиссий у ранее резистентных больных [7—9]. Однако число описанных случаев невелико — около десяти. Препарат назначали либо в виде монотерапии, либо в сочетании с преднизолоном или даназолом, при этом начальные дозы существенно различались. При низкой поддерживающей дозе циклоспорина в течение длительного времени выраженные побочные явления отсутствовали. Emilia с соавт. лечили трех пациентов, начиная с 5 мг/кг/сут в 2 приема. Через 6 дней дозу циклоспорина снизили до 3 мг/кг/сут, далее поддерживали в крови концентрацию 200—400 нг/мл. Литературные данные свидетельствуют о возможности длительных ремиссий (1—2 года) у ранее резистентных больных, в том числе при вторичных и гемолитических формах АИГА, а также синдроме Фишера—Эванса. Требуется продолжительная поддерживающая терапия. Однако же были и неудачи.

*Даназол* в практике лечения АИГА так и не нашел широкого применения. Этот препарат назначали на длительный период в дозе 200 мг/сут с последующим ее увеличением до 400 мг/сут и более при хорошей переносимости. Часто это была не монотерапия. Несмотря на то что сообщалось о достижении ремиссии продолжительностью до 5 лет у резистентных больных с идиопатической формой АИГА в 77% случаев и с вторичной формой АИГА — в 60% случаев [10], даназол мало используют в лечении АИГА. За последние 10 лет были единичные публикации [11]. Тем не менее интерес к препарату пока полностью не утрачен.

**Ритуксимаб** (Мабтера) — рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (анти-CD20) — стали использовать в лечении сначала резистентных вторичных, а затем идиопатических АИГА только в последние 5—10 лет. Частота ремиссий достигает 55—80%, причем они отмечаются не только при АИГА с тепловыми агглютинами, но и при холодových формах АИГА. Первоначальный режим терапии — 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель. Однако ремиссию удается получить после двух введений (1-й и 8-й дни курса), как это доказано в исследованиях ГНЦ (табл. 3 и 4). В последнее время возросло разнообразие режимов лечения по кратности и дозам.

**Таблица 3.** Характеристика больных ГНЦ с резистентной формой АИГА до лечения ритуксимабом

Анализируемые данные	Резистентные формы АИГА
Количество больных	20
Возраст, годы (двое умерли от разрыва аневризмы аорты и осложнений сахарного диабета)	22—68
Длительность заболевания до лечения, годы	1—9
Предшествующая терапия	Преднизолон, пульс-терапия, спленэктомия, циклофосфамид, азатиоприн
<b>Режим лечения:</b> ритуксимаб, 375 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни (если количество В-лимфоцитов на 8-й день < 1%); в 1, 8, 15 и 22-й дни (если количество В-лимфоцитов на 7—8-й день > 1%)	

**Таблица 4.** Результативность ритуксимаба у 20 больных с резистентной АИГА (данные ГНЦ с 2004 г.)

Результаты лечения	Количество больных (%)	Продолжительность ремиссии, месяцы
Первая полная ремиссия	13/20 (65%)	3—52 (медиана 13)
Частичная ремиссия	7/20 (35%)	2—21 (медиана 13)
Продление ремиссии (с помощью повторных курсов) <sup>1</sup>	10/10 (100%)	10—48 (медиана 21)

<sup>1</sup> Повторные курсы проводились 10 больным из 20.

В экспериментах и клинической практике, в том числе нашей собственной, было показано, что число В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> в периферической крови уже после первого введения препарата резко снижается и нередко они вообще перестают определяться. Восстановление начинается через 4—6 месяцев, возвращение к норме происходит через 9—12 месяцев после завершения терапии, что не всегда совпадает с рецидивом гемолиза.

Некоторые положительные стороны действия ритуксимаба при аутоагрессивных заболеваниях начинают проявляться только сейчас, по мере



накопления длительных и моноцентровых клинических наблюдений (число больных — более 1000). Преимущество терапии ритуксимабом заключается в возможности прекращения поддерживающего лечения. Значимых осложнений при введении препарата не наблюдали. Кроме того, у взрослых пациентов не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений, хотя описаны единичные случаи тяжелых обострений вирусных гепатитов В и С. Нетяжелые бактериальные инфекции возникали только у 16% наших пациентов и всегда купировались назначением антибиотиков, а у детей, согласно мировой практике, — введением иммуноглобулина.

Надо помнить, что ритуксимаб проникает через плаценту и в полной мере воздействует на В-лимфоциты плода.

*В период беременности акушерами разрешены, помимо преднизолона, только два иммунодепрессанта — азатиоприн и циклоспорин.*

## Оценка эффективности лечения

Правильная и своевременная диагностика АИГА с неполными тепловыми агглютинами обеспечивает адекватную тактику лечения и восстановление гематологических показателей через 3—5 недель. Признаки улучшения состояния больного, уменьшение «анемических» жалоб наблюдаются в течение первой недели лечения, повышение уровня гемоглобина — только через 7—10 дней. Адекватность терапии можно оценить по нормализации уровней гемоглобина, ретикулоцитов, билирубина, активности ЛДГ. Кроме того, после стабилизации показателей гемограммы желательнее выбрать для мониторинга один или несколько дополнительных показателей активности гемолиза: фракцию незрелых ретикулоцитов (IRF) (при наличии клинического анализатора), средний уровень креатина эритроцитов, а также показатели биофизических свойств эритроцитов — деформируемости, фильтруемости, электрофоретической подвижности. В процессе лечения контрольные исследования гемограммы и биохимических показателей проводят не реже 3 раз в месяц, после достижения ремиссии — каждые 1,5—2 месяца.

## Критерии ответа

- Критерии ремиссии: полное восстановление показателей гемограммы (гемоглобин  $> 120$  г/л, ретикулоциты  $< 20\%$ ), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев.
- Критерии частичной ремиссии: гемоглобин  $> 100$  г/л, ретикулоциты менее двух норм, уровень непрямого билирубина  $25$  мкмоль/л и ниже продолжительностью не менее 2 месяцев.
- Отсутствие ответа на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе на терапию продолжительностью менее 1 месяца.



При достижении клинической ремиссии полный клинический анализ крови необходимо делать ежемесячно; определение уровня билирубина, активности ЛДГ, мониторинг фильтруемости и деформируемости, креатина эритроцитов и/или иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов — каждые 2 месяца; прямую пробу Кумбса — каждые 3—6 месяцев.

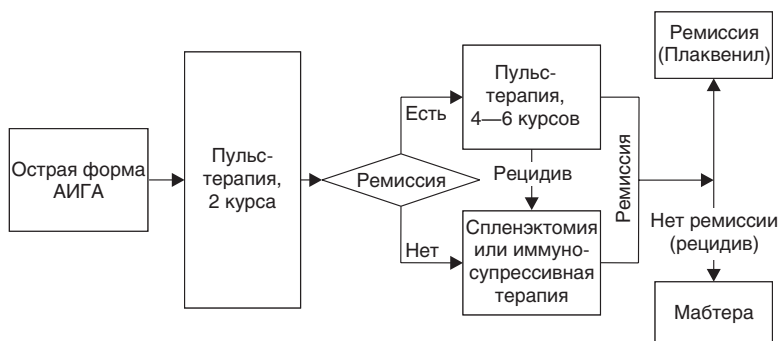
### **Ошибки и необоснованные назначения**

- Гипердиагностика АИГА при отрицательной пробе Кумбса, когда диагноз устанавливают только по высокому содержанию иммуноглобулинов на поверхности эритроцита, выявленному иммуноферментным методом (при инфекциях и механическом гемолизе тест может быть положительным).
- Назначение преднизолона при гемолитической анемии с недоказанной аутоиммунной природой. Наиболее часто эта ошибка встречается при ПНГ и  $V_{12}$ -дефицитной анемии.
- Проведение пробного курса до начала обследования больного, неадекватно низкие дозы и длительная бесконтрольная терапия преднизолоном и иммунодепрессантами.
- Упорное лечение преднизолоном более 4—6 месяцев при отсутствии ремиссии.
- Отсутствие контроля за числом тромбоцитов и учета тромбогенного риска (в том числе генетических факторов тромбофилии) после спленэктомии.
- Необоснованное назначение при холодовых формах АИГА ГК и спленэктомии, которые редко оказываются эффективными.
- Недооценка возможности возникновения при ремиссии АИГА другой распространенной анемии (например, железодефицитной или  $V_{12}$ -дефицитной).

### **Программа терапии АИГА, разработанная в ФГБУ ГНЦ МЗСР**

В ГНЦ в течение многих лет существовала клиничко-лабораторная группа, обеспечивающая дифференциальную диагностику гемолитических анемий. Был не только накоплен опыт верификации диагноза АИГА, но и разработаны новые программы контроля активности гемолиза и лечения больных с резистентными формами АИГА, вызванными тепловыми агглютинидами. Расширение спектра лабораторных исследований, используемых для оценки результата лечения, открыло возможность выявлять предвестники рецидива АИГА и проводить предупредительную терапию, не допуская гемолитического криза. Такой подход восстанавливает качество жизни больных и обеспечивает их социальную адаптацию.

Алгоритм ведения больных с острыми и резистентными формами АИГА представлен на рис. 2.



**Рисунок 2.** Схема лечения больных с АИГА.

*Первая линия терапии* впервые выявленной АИГА, в том числе с острым течением, или повторного гемолитического криза — пульс-терапия метилпреднизолоном.

Выбор дозы препарата (5—10 мг/кг) определяется остротой развития гемолиза, степенью анемии, наличием сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет, инфекционные осложнения), возрастом, а также осложнениями ранее проводимой глюкокортикоидной терапии.

Метилпреднизолон вводят в дозе 500 мг (редко 1000 мг) внутривенно капельно (1,5—2 ч) в течение 3 дней, иногда 4—5 дней. В начале лечения проводят два курса пульс-терапии с интервалом 5—10 дней, не допуская усиления гемолиза.

*Эффект первых двух курсов определяет дальнейшую тактику лечения.*

1. При подавлении гемолиза проводят еще 4—6 аналогичных курсов. В отсутствие признаков возобновления гемолиза перерыв между последующими курсами последовательно увеличивают до 2, 3 и 4 недель.
2. При некупируемом гемолизе после двух начальных курсов метилпреднизолон ставят вопрос о проведении спленэктомии с учетом прогноза ее эффективности или другой альтернативной терапии.

У больных с сопутствующими заболеваниями — сахарным диабетом, артериальной гипертензией — показана коррекция дозы сахароснижающих, гипотензивных препаратов. В качестве сопроводительной терапии показано применение препаратов калия (Аспаркам, Панангин, по 1—2 таблетке 3 раза в день),  $H_2$ -блокаторов; при повышении уровня мочевой кислоты назначают аллопуринол, 100—200 мг в сутки.

Одно из наиболее распространенных и серьезных *осложнений после проведения спленэктомии* — аспленический тромбоцитоз. Поэтому в зависимости от степени риска тромбозов проводится профилактика дезагрегантами и/или низкомолекулярными гепаринами, как указано выше. При тромбоцитозе более  $1500 \times 10^9/л$  возможно назначение гидроксимочевины, 1000—1500 мг/сут, под контролем гемограммы 2 раза в неделю.

При резистентности к спленэктомии или альтернативной терапии показана терапия ритуксимабом (Мабтерой).

*Показания для назначения ритуксимаба:*

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- неперспективность спленэктомии — выявление повышенного печеночного индекса секвестрации эритроцитов (рис. 1, Г);
- пожилой возраст с высокой степенью риска осложнений первой и второй линий терапии.

*Противопоказания к назначению ритуксимаба:*

- непереносимость препарата;
- активный гепатит В и С;
- острая вирусная или бактериальная инфекция.

*Обоснование курсовой дозы ритуксимаба (Мабтеры)*

В основе лежит общепринятый четырехнедельный курс Мабтеры с разовой дозой 375 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 и 22-й дни. До начала курса и на 7—8-й день курса проточной цитофлуориметрией определяют процент В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> в периферической крови. При снижении этого процента до уровня менее 1% на 7—8-й день терапии курс ограничивают двумя введениями препарата. Если процент В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, снизившись от исходного уровня, все же остается более 1%, курс лечения включает все четыре введения ритуксимаба.

Основанием для *повторного курса ритуксимаба* являются доклинические признаки рецидива гемолиза, определяемые по динамике стандартных лабораторных показателей — гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, ЛДГ, билирубина, а также по результатам приняты в ГНЦ более чувствительных методов мониторинга — распределению эритроцитов по плотности, их деформируемости, фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) и/или среднему уровню креатина эритроцитов, количеству иммуноглобулинов на мембране эритроцитов.

Если после проведения пульс-терапии, спленэктомии или иммуносупрессивной терапии достигнута ремиссия, показана длительная поддерживающая терапия вплоть до подтверждения ремиссии дополнительными методами контроля гемолиза (прием Плаквенила, 200—400 мг в сутки, не менее 6 месяцев). После достижения эффекта терапии ритуксимабом все ранее резистентные больные АИГА не требовали какой-либо поддерживающей терапии. При возникновении угрозы рецидива АИГА повторное введение ритуксимаба всегда оказывалось эффективным и нередко давало более продолжительный ответ, чем при первом курсе.

## Заключение

Разработанная в ГНЦ программа лечения АИГА, вероятно, в дальнейшем претерпит определенные изменения и может оспариваться. Но на данном этапе очевидны ее преимущества по сравнению с ранее используемыми стандартами.

Представленная модифицированная первая линия терапии АИГА в виде пульс-терапии метилпреднизолоном обладает следующими преимуществами:

- данный режим лечения не уступает по эффективности стандартной терапии (37% полных ремиссий против 7%);
- уменьшается частота осложнений, свойственных глюкокортикоидной терапии;
- оперативность решения об изменении тактики терапии в отсутствие эффекта от 2—3 курсов пульс-терапии.

Необходимо продолжить накопление положительного опыта применения ритуксимаба в качестве терапии второго-третьего ряда у больных с *резистентными формами АИГА*, учитывая перспективность полученных результатов.

*Ритуксимаб отличают:*

- достижение полных ремиссий без поддерживающей терапии при резистентных АИГА;
- хорошая переносимость;
- отсутствие иммуногенности;
- возможность получения не только быстрого (2—3 недели), но и отсроченного эффекта через 2—3 месяца;
- воспроизводимая эффективность — повторные курсы так же успешны, как первый;
- повторный эффект может быть более длительным;
- возможная альтернатива脾эктомии у пожилых;
- перспектива стать новым стандартом лечения холодовых АИГА;
- отсутствие увеличения частоты бактериальных и герпесвирусных инфекций у взрослых.

Таким образом, ритуксимаб занял свою нишу в лечении резистентных форм АИГА и холодовых АИГА. При АИГА с холодовыми антителами, возможно, это будет препарат первого ряда.

Мониторинг активности гемолиза дает, во-первых, уверенность в достижении ремиссии, во-вторых, возможность распознать приближение рецидива и прервать начинающийся гемолиз. В итоге тактика ведения больных в ремиссии меняется — появилась возможность не догонять, а предупреждать развитие гемолитических кризов, сохраняя и возвращая качество жизни пациентов.

## Литература

1. Pirofsky B. The hemolytic anaemias — historical review and classification // Pirofsky B, ed. Autoimmunsation and the Autoimmune Hemolytic Anaemias. — Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1969; p. 3—20.
2. Руководство по Под ред. Воробьева АИ. — М.: Ньюдиамед, 2005.
3. Ozsoylu S. High dose intravenous methylprednisolone (HIVMP) in gematologic disorders. Hematol Rev 1990; 4:197—207.

4. Meyer O, Stahl D, Beckhove P et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 1997; 98:860–862.
5. Hersh J, Dacie JV. Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thrombo-embolism: a consequence of continuing anaemia. *Br J Haematol* 1966; 12:44–53.
6. Moyo VM, Smith D, Brodsky I et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704–706.
7. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93:341–344.
8. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol* 1991; 86:200–202.
9. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisolone. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:156–159.
10. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990; 84:122–129.
11. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1993; 83:343–345.



**Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева**

**Болезнь Гоше: диагностика,  
лечение и мониторинг**

Руководитель протокола

Е. А. Лукина  
тел. +7 (495) 612-0923  
lukina@blood.ru

Координатор

Е. П. Сысоева  
тел. +7 (495) 612-4332  
selena@blood.ru

Ответственные соисполнители

О. С. Гундобина  
тел. +7 (495) 967-1420  
olgound@yandex.ru

Е. Ю. Захарова  
тел. +7 (495) 324-2004  
labnbo@medgen.ru

Н. А. Финогенова  
тел. +7 (499) 236-1596

Л. Я. Фетисова  
тел. +7 (499) 237-0298

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ



Болезнь Гоше (МКБ 10: E 75.5) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше [1].

## Эпидемиология

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [1, 2].

## Этиология и патогенез

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) сопровождается снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным «сморщенным» или полосатым видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [2—6].

## Классификация

В соответствии с наличием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше [1—3]:

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейропатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);

- тип III (хронический нейропатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

## Клинические признаки

Основные клинические проявления болезни Гоше:

- спленомегалия;
- гепатомегалия;
- цитопении;
- поражение костей.

*Спленомегалия* — увеличение объема селезенки выше нормального. Селезенка может быть увеличена в 5—80 раз по сравнению с нормой.

*Гепатомегалия* — увеличение объема печени более чем в 1,25 раза выше нормального. Размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз.

*Тромбоцитопения* проявляется спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются *анемия* и *нейтропения*.

*Поражение костей* варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими костными кризами — эпизодами сильнейшей оссалгии, сопровождающимися лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба [6, 7].

*Симптомы поражения ЦНС* наблюдаются только при нейропатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазо-двигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.

*Поражение легких* встречается у 1—2% больных, преимущественно у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

*Тип I* является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных

в момент манифестации заболевания составляет от 30 до 40 лет [8—10]. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и глубокими, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него [11]. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

При болезни Гоше *типа II* основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

При болезни Гоше *типа III* неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

## Диагностика

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

*Определение активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы* в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диаг-

ноз подтверждается при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, является значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке.

*Молекулярный анализ* для выявления двух мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше.

*Морфологическое исследование костного мозга* позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше — и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (Гоше-подобные) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфо-пролиферативных заболеваниях.

*Рентгенография костей* необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза.

*Денситометрия и МРТ* — более чувствительные методы, позволяющие выявить поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

*УЗИ и КТ печени и селезенки* позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходные объемы органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.

## Лечение

Цели лечения:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат: детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов [7—9]. У детей ЗФТ начинают в стационаре.

Содержимое каждого флакона Церезима растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят

0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1,5—2 часов; частота введения — 2 раза в месяц. Не следует вводить Церезим одновременно с другими лекарственными средствами.

Церезим обычно хорошо переносится. Изредка отмечаются побочные реакции в виде тошноты, рвоты, диареи, головной боли, головокружений, повышения температуры, кожных высыпаний. Симптомы повышенной чувствительности развиваются приблизительно у 3% больных и проявляются в виде генерализованного зуда, «приливов», ангионевротического отека, одышки и бронхоспазма. Возможно появление дискомфорта, зуда, жжения, отека в месте венопункции.

*У взрослых больных с болезнью Гоше типа I* начальная доза имиглюцеразы составляет 30 ед/кг на одно введение (60 ед/кг в месяц). Препарат вводится внутривенно капельно 2 раза в месяц. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей, поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза имиглюцеразы может быть повышена до 60 ед/кг на одно введение (120 ед/кг в месяц). После достижения поставленных целей лечения у взрослых доза имиглюцеразы постепенно снижается до поддерживающей — 15—30 ед/кг в месяц (пожизненно).

*У детей с болезнью Гоше* начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при типе I, протекающем без поражения трубчатых костей скелета, — 30 ед/кг на одно введение (60 ед/кг в месяц);
- при типе I, протекающем с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей), — 60 ед/кг на одно введение (120 ед/кг в месяц);
- при типе III — 120 ед/кг на одно введение (240 ед/кг в месяц).

При болезни Гоше типа II ЗФТ не эффективна.

## Прогноз

При болезни Гоше типа I прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых повреждений костно-суставной системы показано ортопедическое лечение. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

## Ошибки и необоснованные назначения

*Проведение спленэктомии.* У больных с гепатоспленомегалией и цитопенией неясного происхождения в качестве дифференциального диагноза

следует рассматривать болезнь Гоше и до принятия решения о необходимости脾эктомии определять активность β-глюкоцереброзидазы.

*Повторные пункции костного мозга* и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны.

Крайне опасно *оперативное лечение костных кризов*, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита.

Противопоказано *назначение глюкокортикоидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

Не обосновано *назначение препаратов железа* больным с развернутой картиной болезни Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер анемии воспаления.

## Обследование пациентов с болезнью Гоше

### I. Первичное обследование

1. Сбор анамнеза и жалоб.
2. Клинический осмотр.
3. Лабораторные исследования.
4. Инструментальное обследование.
5. Дополнительные исследования — по показаниям.

#### 1. Сбор анамнеза и жалоб

Обращают внимание на наличие:

- предшествующей脾эктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря веса);
- отягощенного семейного анамнеза (наличие脾эктомии или вышеперечисленных симптомов у родных братьев и сестер).

#### 2. Клинический осмотр

Осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

#### 3. Лабораторные исследования

- *Энзимодиагностика* — определение активности *кислой β-глюкоцереброзидазы* в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи.

- *Молекулярный анализ* на наличие мутаций гена глюкоцереброзидазы.
- *Морфологический анализ костного мозга* (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга): у взрослых — обязателен для исключения опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови; у детей — по показаниям.
- *Общий анализ крови и мочи.*
- *Биохимический анализ крови*, в том числе:
  - рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
  - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
  - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин);
  - сывороточные показатели содержания витамина  $B_{12}$  и фолатов (у взрослых).
- *Исследование коагулограммы* (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов).
- *Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С* (HBsAg и антитела к ВГС).
- *Иммунохимическое исследование белков сыворотки* с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов.

#### **4. Инструментальное обследование**

- Регистрация электрокардиограммы.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- Допплеровское исследование сосудов портальной системы.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Рентгенография бедренных костей, тазобедренных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника (боковая проекция).
- МРТ бедренных костей ( $T_1$  и  $T_2$ ).
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов ( $см^3$ ).
- Денситометрия костей скелета (стандарт — поясничный позвонок и шейка бедренной кости).

#### **5. Дополнительные исследования**

- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомия.
- Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.
- Рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах.
- Осмотр ортопеда.
- Осмотр окулиста.



- Осмотр невролога.
- Осмотр гинеколога.

## II. Исследования, необходимые для контроля за течением болезни Гоше и оценки эффективности ЗФТ

### 1. Осмотр общетерапевтический (см. выше)

### 2. Лабораторные исследования

- Общий анализ крови и мочи.
- Биохимический анализ крови:
  - рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
  - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
  - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержания витамина  $B_{12}$  и фолатов.

### 3. Инструментальное обследование

- Регистрация электрокардиограммы.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- Рентгенография пораженных участков скелета (бедренных костей или других отделов скелета).
- МРТ бедренных костей.
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов ( $см^3$ ).
- Денситометрия костей скелета (стандарт — поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

Схема мониторинга взрослых пациентов представлена в табл. 1.

### 4. Дополнительные исследования (по показаниям)

- Морфологический анализ костного мозга — при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии.
- Исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) — при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома.
- Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С (HBsAg и антитела к ВГС) — при наличии признаков дисфункции печени.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов — для контроля за динамикой гипергаммаглобулинемии и парапротеинемии.



**Таблица 1.** Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

	Больные, не получающие ЗФТ		Больные, получающие ЗФТ			
			Цели лечения не достигнуты		Цели лечения достигнуты	В период изменения дозы или развития клинических осложнений
	Каждые 12 мес	Каждые 12–24 мес	Каждые 3–6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 12–24 мес	
Осмотр	X		X		X	X
Анализ крови	X		X		X	X
Биохимия	X		X		X	X
Хитотриозидаза	X		X		X	X
Обмен железа + витамин В <sub>12</sub>		X		X	X	X
Объем селезенки (МРТ или КТ)		X		X	X	X
Объем печени		X		X	X	X
МРТ бедренной кости		X		X	X	X
Рентгенография костей		X		X	X	X
Денситометрия костей		X		X	X	X

- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомию.
- Эзофагогастродуоденоскопия — по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии).
- Рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах.
- Осмотр ортопеда.
- Осмотр окулиста.
- Осмотр невропатолога.
- Осмотр гинеколога.

### Особенности мониторинга болезни Гоше у детей

Контроль за течением болезни Гоше у детей осуществляется в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (ICGG). Клинический осмотр педиатром проводят 2 раза в месяц, перед каждым введением Церезима. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше на фоне ЗФТ представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Схема мониторинга детей с болезнью Гоше

	Больные, получающие ЗФТ										В период изменения дозы или развития клинических осложнений	
	Больные, не получающие ЗФТ	Первый год наблюдения				После года наблюдения				Каждые 12 мес		
		Каждые 12 мес	Каждый месяц	Каждые 3—4 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3—4 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес				
Осмотр гематолога	X	X				X						X
Анализ крови	X	X				X						X
Биохимия	X	X						X				X
Хитотриозидаза	X					X						X
Обмен железа + витамин В <sub>12</sub>	X					X						X
Объем селезенки (МРТ или КТ)	X					X						X
Объем печени	X					X						X
МРТ бедренной кости	X										X	X
Рентгенография костей	X									X (при очагах деструкции)	X	X
Денситометрия костей	X										X (по показаниям — чаще)	X

## Литература

1. Краснополяская КД. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. — М.: Фохат, 2005.
2. Воробьев АИ, Бриллиант МД, Лукина ЕА. Болезнь Гоше // Руководство по гематологии / Под ред. АИ Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003; том 2, стр. 202—205.
3. Лукина ЕА. Болезнь Гоше // Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / Под ред. АИ Воробьева. — М.: Литерра, 2009; стр. 563—566.
4. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18:221—225.
5. Mistry PK. Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. *J Hepatol* 1999; 30:1—5.
6. Poll LW, Terk MR. Skeletal aspects of Gaucher disease. *Brit J Radiol* 2002; 75(Suppl 1):A1—A42.
7. Zimran A, Kay A, Beutler E et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71:337—353.
8. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93:1211—1218.
9. Gaucher Disease. Eds AH Futerman, A Zimran. — Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007.
10. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:177—217.
11. Weinreb NJ. Type I Gaucher disease in elderly patients. *Gaucher Clinical Perspectives* 1999; 7:1—8.



**Я. С. Пустовойт**

**Протоколы лечения  
порфирий**

Руководитель протокола

Я. С. Пустовойт  
тел. +7 (916) 545-6984  
yaroslav@blood.ru

Координаторы

В. Л. Сурин

Я. С. Пустовойт

Исполнители

Ю. А. Лучинина

И. В. Карпова

К. В. Яцков

С. А. Махиня

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

## Определение

Порфирии — группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема. В результате дефекта активности одного из ферментов цикла происходит частичное блокирование определенного этапа синтеза гема, которое сопровождается накоплением в токсических концентрациях метаболитов порфиринового обмена, приводящим к поражению всех отделов нервной системы и развитию анемии (рис. 1).



**Рисунок 1.** Схема биосинтеза гема и формы порфирий, обусловленные нарушениями активности отдельных ферментов. Нозологические формы обозначены арабскими цифрами: 1 — порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, отравление свинцом; 2 — острая перемежающаяся порфирия; 3 — врожденная эритропоэтическая порфирия; 4 — поздняя кожная порфирия, печеночно-эритропоэтическая порфирия; 5 — наследственная копропорфирия, отравление свинцом; 6 — гардеропорфирия; 7 — вариетатная порфирия; 8 — протопорфирия, отравление свинцом.

## Эпидемиология

Порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с одинаковой частотой встречаются во всех регионах земного шара. Распространенность острых форм порфирий (ОП), по различным оценкам, составляет 7—12 случаев на 100 000 здоровых людей. В то же время распространенность бессимптомного носительства генетических дефектов, приводящих к острым порфириям, составляет  $\approx$  50—100 случаев на 100 000 человек.

## Классификация

Порфирии подразделяются на печеночные и эритропоэтические в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов (рис. 2, классификация I) [1]. Вместе с тем существует клиническая классификация, согласно которой порфирии подразделяются на формы с поражением кожных покровов и острые провоцируемые формы (рис. 2, классификация II). Острые порфирии, такие как порфирия, связанная с дефицитом дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты, острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия (НКП), вариегатная порфирия (ВП), характеризуются симптомами-

### I

#### Печеночные порфирии

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Поздняя кожная порфирия

#### Эритропоэтические порфирии

- Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Эритропоэтическая протопорфирия

### II

#### Острые порфирии

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия

#### Порфирии, протекающие с поражением кожных покровов

- Поздняя кожная порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Эритропоэтическая протопорфирия

Рисунок 2. Классификация порфирий.



кой, в основе которой лежит тяжелое поражение нервной системы. При порфирии, связанной с дефицитом дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты, и ОПП нет кожных проявлений. Это объясняется тем, что активными метаболитами при этих заболеваниях являются предшественники порфиринов ( $\delta$ -аминолевулиновая кислота [ $\delta$ -АЛК] и порфобилиноген [ПБГ]), которые не имеют сродства к тканям дермы. В то же время при снижении активности любого из ферментов на поздних этапах биосинтеза гема, а именно начиная с 4-го этапа, происходит накопление собственно порфиринов. Их избыток в дерме провоцирует явления фототоксичности. Вследствие этого такие формы острой порфирии, как НКП и ВП, могут протекать также и с клиникой кожных поражений.

## Провоцирующие факторы при печеночных порфириях

Факторы, способные реализовать бессимптомное носительство дефектного гена и перевести латентно протекающую порфирию в клиническую стадию, могут быть как экзогенной, так эндогенной природы. К известным в настоящее время относятся следующие:

- голодание;
- инфекции [2];
- алкоголь;
- лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные, барбитураты, некоторые антибиотики, сульфаниламиды и другие, список которых представлен в Приложении);
- циклические изменения гормонального профиля у женщин (менструальный цикл, беременность);
- инсоляция.

Приблизительно в 20% случаев при подробном сборе анамнеза не удается установить причину приступа. Возможно, в данных случаях определенную роль играют до конца не изученные сложные механизмы регуляции экспрессии мутантного и нормального аллелей патогномичного гена, отвечающего за функцию «пострадавшего» фермента.

Необходимо подчеркнуть особую роль половых гормонов в провокации приступов ОП у женщин, так как именно изменение их уровня в организме является наиболее частой причиной приступов острой порфирии [3].

## Синдромы и симптомы при острых печеночных порфириях

В клинической картине острых печеночных порфирий наиболее ярко проявляются симптомы поражения вегетативного отдела центральной нервной системы (ЦНС). Это такие симптомы, как боли в животе, тахикардия, артериальная гипертензия, запоры, тошнота, рвота.

Наиболее частый симптом, с которого, как правило, дебютирует заболевание, — боли в животе (у 89,8% больных\*, по данным ГНЦ, 2010 г.). Абдоминальный синдром является следствием вовлечения в патологический процесс солнечного сплетения, что приводит к парезу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сопровождается тошнотой, рвотой и запорами. В развитии пареза ключевую роль играет вазоконстрикция мезентериальных сосудов с последующей ангинозной ишемией петель тонкого кишечника и нарушением его моторики.

Отличительными чертами абдоминального синдрома при ОП служат: отсутствие четкой локализации болей, вздутие живота во всех отделах за счет паретичных петель кишечника, отсутствие перистальтики, отрицательный или сомнительный симптом Щеткина—Блюмберга.

Рвота и запор сопутствуют абдоминальному синдрому и встречаются соответственно с частотой 67,3\* и 73,5%\*.

Симптомом, отражающим тяжесть острого приступа, является тахикардия. Частота его встречаемости — 93,9%\*. Частота сердечных сокращений достигает 170 в минуту. Во время острых приступов у больных отмечается увеличение уровня катехоламинов в сыворотке в 10—15 раз выше нормы. Развитию тахикардии способствует также ослабление активности блуждающего нерва, что приводит к преобладанию симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему.

Артериальная гипертензия представлена в клинике 71,4%\* острых приступов. Обсуждаются различные механизмы возникновения артериальной гипертензии, среди которых наиболее вероятны основывающиеся на ее нейрогенном или почечном происхождении, артериоспазм, нарушение функции барорецепторов, ведущие к преобладанию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Поражение почек с нарушением их функции развивается в результате цитотоксического и вазоспастического воздействия избытка порфиринов и их предшественников. Повторные эпизоды транзиторной артериальной гипертензии с очень высокими цифрами артериального давления могут являться причиной вовлечения почечных сосудов и приводить к необратимой, прогрессирующей артериальной гипертензии из-за артериолонефросклероза. Этим, очевидно, объясняется развитие хронической почечной недостаточности у больных, длительное время страдающих острыми порфириями.

Одним из наиболее частых проявлений, доминирующим в клинике острых приступов порфирии, является **периферическая полинейропатия**. Выраженные боли в мышцах спины, грудной клетки, шеи, а также прогрессирующая мышечная слабость, достигающая глубины параличей (96,9% случаев\*), служат главными признаками периферической сенсорной и моторной полинейропатии. Парезы и параличи при острых порфириях всегда симметричны, обычно возникают в проксимальных отделах рук и ног и впоследствии распространяются на дистальные. Этот синдром дебютирует в конце второй, в начале третьей недели заболевания. Скорость прогрессии парезов различна и зависит от сроков начала

\* Здесь и далее звездочками отмечены собственные данные автора.

взвешенной адекватной патогенетической терапии, а также от числа врачебных ошибок, заключающихся в назначении порфириногенных лекарственных препаратов. В запущенных случаях ОП отмечаются парез диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры (12,2% случаев). Бульбарный синдром (46,9% случаев) также характерен для поздних стадий ОП, особенно для запущенных случаев, и возникает при поражении подъязычного (XII пара), добавочного (XI пара), блуждающего (X пара) и языкоглоточного (IX пара) черепно-мозговых нервов. Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса — ринолалия, невнятная речь — дизартрия, поперхивание — дисфагия, а также свисание мягкого неба и отсутствие его подвижности при фонации.

Парезы и параличи часто сопровождаются гипо- и гиперестезиями. Чаще всего встречается выпадение кожной чувствительности на латеральной поверхности верхней трети бедер и усиление болевой чувствительности по передней поверхности средней и нижней трети голени. Наиболее вероятной причиной развития парезов считается дегенерация нейронов вследствие сегментарной демиелинизации под действием избытка  $\delta$ -АЛК.

Энцефалопатия, эпилептиформные припадки, интеллектуальные нарушения, неадекватное поведение, галлюцинации и психозы являются симптомами **поражения высших центров нервной деятельности**. Наиболее вероятными причинами этой симптоматики могут быть нейротоксическое действие  $\delta$ -АЛК и нарушение функции нейрона в результате дефицита пула внутриклеточного гема [1].

У больных нередко отмечаются длительный спазм сосудов головного мозга, энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии, тяжелая гипонатриемия, приводящая к отеку ткани головного мозга (как следствие неадекватной секреции антидиуретического гормона [АДГ], гипергидратации, сердечной, почечной или печеночной недостаточности). Достаточно частыми у этих больных являются психические нарушения. Беспокойство, раздражительность и депрессия нетипичны для острого приступа. Но если они возникают на фоне нормального психоэмоционального статуса у пациента с уже поставленным диагнозом, то их целесообразно считать предвестниками надвигающегося приступа заболевания. Нарастание беспокойства, депрессия могут отмечаться при повышении уровня порфиринов в организме. При тяжелых атаках могут возникать паранойя и галлюцинации. Связь между ОП и шизофренией, маниакально-депрессивным синдромом до сих пор четко не установлена, хотя категорически не отрицается.

## **Поражение кожных покровов и повышенная светочувствительность при порфириях**

В клинике ряда нозологических форм, выделенных в отдельную группу (рис. 2, классификация II), нередко встречается поражение кожных

покровов. Наиболее часты, особенно при острых формах порфирий, явления повышенной чувствительности кожи к воздействию солнечных лучей. Она обусловлена фотохимическими реакциями, происходящими под действием ультрафиолетового спектра солнечного излучения (400—410 нм) с избыточным количеством депонированных в дерме порфиринов, что приводит к образованию реактивных частиц, например супероксид-аниона, активирующего ксантиноксидазу, и других метаболитов, повреждающих клетки базальной мембраны. Повторное воздействие активного солнца на кожу приводит к формированию многослойности базальной мембраны, что сопровождается образованием дополнительных кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы. Реактивные кислородсодержащие частицы также могут приводить к высвобождению медиаторов из тучных клеток, усиливая явления фототоксичности. Необходимо заметить, что физико-химические свойства предшественников порфиринов ( $\delta$ -АЛК и ПБГ) не создают предпосылок к фотосенсибилизации.

Наиболее выражены изменения кожи при таких формах порфирии, как поздняя кожная порфирия (ПКП), врожденная эритропоэтическая порфирия (ВЭП) и эритропоэтическая протопорфирия (ЭПП). При этих формах нет острой неврологической симптоматики. Симптомы поражения кожи в меньшей степени, чем при острых порфириях (НКП, ВП), зависят от влияния солнца, то есть от времени года. Это обусловлено особенностями обмена порфиринов, о чем подробнее будет сказано ниже (в разделе «Диагностика»). Существует несколько механизмов, приводящих к стойким изменениям кожных покровов. Продуцируемые тучными клетками протеазы, высвобождаемые в присутствии порфиринов и под воздействием солнечного излучения с длиной волны 400—410 нм, оказывают влияние на происходящие в коже патологические изменения. Уропорфириноген — преобладающий порфирин при поздней кожной порфирии — стимулирует синтез коллагена фибробластами. При поздней кожной порфирии и эритропоэтической порфирии наблюдаются пигментирование кожи и гипертрихоз, преимущественно на лице, в перiorбитальных областях, однако механизм этих изменений до конца не выяснен.

## Клиническая картина

Клиника ОП выразительна и полиморфна. Динамика развития симптомов может иметь различную последовательность и носить характер, маскирующий ОП под другую патологию. Иногда наблюдается атипичное или моносимптомное течение болезни, еще больше усложняющее диагностику. В Российской Федерации время, прошедшее от начала болезни до постановки диагноза и начала лечения, занимает от 30 до 120 дней. Это приводит к развитию большого количества осложнений, определяющих тяжесть состояния больного и заставляющих соответствующим образом переставлять акценты в лечении.

Поздняя верификация диагноза, задержка патогенетической терапии на недели и большое количество ятрогений на диагностическом этапе — причины, определяющие плохие результаты лечения. Их устранение — основная задача настоящей действительности.

### **Острая перемежающаяся порфирия**

ОПП — наиболее тяжелая форма острых порфирий — имеет быстро прогрессирующее течение с симптомами вовлечения всех отделов нервной системы. Болеют преимущественно женщины. Среди наблюдаемых в ГНЦ больных соотношение между женщинами и мужчинами составляет 11:1.

Начало заболевания в подавляющем большинстве случаев острое и связано с воздействием провоцирующих факторов, выявление и устранение которых является первоочередной задачей врача. Для выяснения причины приступа требуется подробный опрос больного. Если упустить из виду провоцирующий фактор, вполне возможно, что его пагубное воздействие на порфириновый обмен будет продолжаться. В этом случае заболевание будет прогрессировать, а эффект от начатого лечения будет минимальным. Например, пациент может принимать антибиотики с высокой порфириногенной активностью, назначенные другим врачом, и не предупредить об этом. Поэтому следует тщательно собирать анамнез, интересуясь сопутствующими заболеваниями и проводимой терапией. Необходимо заменить те лекарственные препараты, которые вызывают сомнения. Другой пример: изменения уровней половых гормонов в рамках менструального цикла могут привести к повторной атаке ОП на фоне начатого лечения и ухудшить состояние больной. В начале лечения приступа женщинам необходимо медикаментозно подавлять функцию яичников.

В дебюте ОПП появляются недомогание, дисфория и сердцебиение. Этот субклинический этап может продолжаться около недели и ничем, кроме тахикардии, себя не проявлять. Тахикардия служит самым ранним диагностическим маркером ОП и важнейшим критерием активности заболевания в динамике. Безусловно, опираться на этот показатель можно, лишь четко дифференцируя прогрессию ОПП от гиповолемии или инфекционных процессов. Увеличение числа сердечных сокращений может отмечаться уже за 7—10 дней до ухудшения самочувствия пациента.

Нередкими симптомами этого периода являются также эмоциональная лабильность, депрессия, плаксивость, раздражительность.

Макроманифестация заболевания чаще начинается с болей в животе, быстро нарастающих по интенсивности. Боли не локализованные и могут мигрировать. Характерно выпирание брюшной стенки за счет паретичных петель кишечника. При осмотре симптом Щеткина—Блюмберга отсутствует или сомнителен. Возможно выполнение глубокой пальпации органов брюшной полости. Нередки и другие диспептические симптомы, являющиеся следствием пареза ЖКТ: многодневные запоры, тошнота, рвота. Диарея крайне редка.

Боли в животе могут быть единственным проявлением болезни в течение 10 первых дней. Именно из-за абдоминального синдрома проис-

ходит подавляющее число госпитализаций больных ОП в хирургические стационары.

Исключительно важным, ухудшающим прогноз фактором является выполнение диагностических лапаротомий. По данным ГНЦ, 43,9% больных\* ОПП на ранних этапах диагностического поиска подверглись лапаротомии. Хирургическая травматизация тканей и использование порфириногенных анестезиологических препаратов провоцируют молниеносное течение болезни, приводя к трагическому ухудшению состояния больного. От хирурга требуются выдержка и критический анализ клинической ситуации. Необходимо обратить внимание на отсутствие при ОПП признаков воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, резко положительные симптомы раздражения брюшины), а также на возможное присутствие не характерных для хирургической патологии тетрапареза, гипонатриемии, артериальной гипертензии и других симптомов. Именно многогранность симптоматики ОПП, не укладывающейся в определенные нозологические формы, должна заставить врача настроиться и помочь ему приблизиться к правильному диагнозу. Начиная со второй недели болезни появляется клиника полинейропатии в виде мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей с постепенным переходом на дистальные отделы. Без лечения глубина парезов достигает степени плегии. Через 30—40 дней больной будет полностью обездвижен. Характерны также нарушения чувствительности по типу гипо- и гиперестезий в области поясницы, грудной клетки, дистальных отделов конечностей. На вершине приступа у больных могут отмечаться психическая лабильность, неадекватность, галлюцинации, судороги. Судороги могут протекать как по типу эпилептиформных, сопровождающихся потерей сознания, так и по типу периферических судорог конечностей. Обязательными симптомами приступа являются постоянная тахикардия до 160 ударов в минуту и артериальная гипертензия до 170/110 мм рт. ст. Величины этих показателей достоверно отражают степень нарушения порфиринового обмена на текущий момент. На поздних этапах ОПП появляются симптомы поражения VII, IX—XII пар черепно-мозговых нервов. Редкий синдром — неадекватная секреция антидиуретического гормона, отраженная в лабораторных показателях в виде снижения содержания сывороточного натрия. При значительном его снижении (до  $\approx 100$ —110 ммоль/л) появляются общемозговая симптоматика, обусловленная отеком мозга, загруженность, дезориентация, судороги и т. д. [4, 5]. Ярким маркером острых порфирий служит выделение разных оттенков красной или бурой мочи «цвета портвейна». Редко отмечается немотивированная субфебрильная лихорадка без признаков локальной или системной инфекции (у 31,6% больных\*) [6]. Прогноз заболевания во многом определяется оперативностью действий врача.

## Наследственная копропорфирия

Клиническая картина заболевания такая же, как при острой перемежающейся порфирии. В клинике НКП доминируют явления полиней-

ропатии. Однако при идентичности симптомов течение врожденной копропорфирии, как правило, не такое тяжелое, как течение ОПП [7], наблюдается меньше осложнений, в том числе инфекционных. Важный признак НКП — фотодерматоз на открытых участках кожных покровов (у 20% больных) [7, 8] в виде эритемы, волдырей, эрозий, трещин. Кожные покровы обладают плохой способностью к репарации.

### **Вариегатная порфирия**

Название этой порфирии происходит от латинского слова «variegata» (пестрая), что отражает многообразие различных симптомов, характерных для ВП. Болезнь может иметь либо неврологическую симптоматику, либо кожную, либо сочетание той и другой. Известны и другие названия: протокопропорфирия и южноафриканская генетическая порфирия. Эта форма болезни встречается наиболее часто у лиц белой расы, проживающих в ЮАР, потомков переселенцев из Голландии в XVII веке. Болезнь поражает как мужчин, так и женщин, при этом кожные симптомы болезни чаще встречаются у мужчин, а признаки острой порфирии — у женщин. Острые проявления болезни напоминают таковые при острой перемежающейся порфирии. Больных беспокоят боли в животе, запоры, тахикардия. Неврологические проявления бывают очень тяжелыми. У больных, живущих в Африке, кожная симптоматика наблюдается в 80% случаев, а у европейцев она встречается гораздо реже и выражена значительно слабее. Провоцирующие заболевание факторы такие же, как при других ОП.

### **Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты**

Эта форма порфирии описана не более чем у 20 больных в мире. Клинически значимые признаки заболевания: боли в животе, мышцах ног, парезы, переходящие в параличи, артериальная гипертензия, рвота, запоры. Заболевание протекает приступообразно [1, 7, 8].

### **Поздняя кожная порфирия и гепатоэритропоэтическая порфирия**

Поздняя кожная порфирия — очень часто встречающаяся форма порфирий. Около 60% больных — мужчины. Болеют люди среднего (после 30 лет) и старшего возраста. У этих больных на первый план выходит клиника поражения кожных покровов. Неврологических симптомов нет. Обращает на себя внимание повышенная ранимость кожи с вторичными воспалительными элементами на разных этапах инволюции. Страдает практически вся площадь кожных покровов, но особенно часто — кисти, шея, верхняя часть грудной клетки, спины, то есть области, открытые солнечному излучению. На лице и руках появляются гиперпигментация и склеродермоидные изменения кожи. У части больных отмечается ги-



пертрихоз, особенно заметный у женщин. Большинство обострений приходится на весенне-летний период.

Симптоматика поздней кожной порфирии в большинстве случаев дополняется проявлениями сопутствующих заболеваний. Наиболее часто при ПКП встречаются вирусные инфекции: от 10 до 70% больных — носители вируса гепатита С, стала нередко выявляться ВИЧ-инфекция. Гепатит В и цитомегаловирусная инфекция среди пусковых механизмов этой формы порфирий фигурируют реже. Поздняя кожная порфирия часто сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями [7, 8]. Патогенез этих связей не ясен. У 65% больных повышено содержание железа в паренхиматозных органах, особенно в печени.

### **Врожденная эритропоэтическая порфирия**

Заболевание известно также как болезнь Гюнтера. Заболевание дебютирует в грудном возрасте, и его первым клиническим проявлением обычно бывают разных оттенков красные пятна на детских пеленках. Цвет — это следствие избыточного содержания в моче фракций порфиринов. Эритропоэтическая порфирия также проявляется тяжелой фотосенсибилизацией с поражением кожи на участках, открытых солнечным лучам. Это приводит к развитию на коже эрозий, пузырей, глубоких трещин. В жидкости, содержащейся в пузырях, определяется большая концентрация порфиринов, дающих флюоресценцию в ультрафиолетовом свете. Для больных характерны гипертрихоз лица и конечностей. Они страдают светобоязнью. У детей старше года возникают признаки недоразвития скелета, а отложение порфиринов в дентине приводит к значительному потемнению зубов. В ультрафиолетовом свете такие зубы дают красное свечение. Выраженная анемия у больных — следствие неэффективного эритропоэза и гемолиза, сопровождающегося спленомегалией. В анализах периферической крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов. В мазке крови можно увидеть повышение числа ретикулоцитов. Выраженность ретикулоцитоза варьирует в зависимости от тяжести течения заболевания. В костном мозге — выраженная гиперплазия вместе с явлениями дизэритропоэза. Важными лабораторными находками служат укорочение продолжительности жизни эритроцитов и повышенная концентрация желчных пигментов.

### **Эритропоэтическая протопорфирия**

Первый случай заболевания был описан Магнусом и соавт. в 1961 г. [9]. С тех пор во всем мире наблюдались сотни случаев заболевания. Болезнь возникает в подростковом возрасте, значительно позже, чем врожденная эритропоэтическая порфирия, и характеризуется быстрым развитием острой фототоксичности, включающей в себя неприятные ощущения ожога на участках тела, куда попадает солнечный свет; при этом физических признаков ожога может не быть. В случае длительного пребывания на



солнце появляются покраснение, отек, петехиальные высыпания, чаще на тыльной поверхности рук. Развитие пузырей для эритропоэтической протопорфирии нехарактерно. Частое пребывание на солнечном свете приводит к утолщению кожи на открытых участках, особенно над суставами и на спинке носа. Характерны радиальные и кольцевые трещины на носу и вокруг рта [7]. До 4% носителей имеют признаки печеночной недостаточности, обусловленные избыточным накоплением содержащего протопорфирин пигмента в гепатоцитах, купферовских клетках, портальных макрофагах.

## Диагностика<sup>1</sup>

В клинической практике существуют две основные ситуации, когда требуется проведение исследований для подтверждения или исключения у пациента диагноза порфирия. Каждая из них требует своего специфического подхода, правильный выбор которого зависит от знаний клинической картины.

### Подозрение на острую порфирию

Анализируя течение приступов у разных больных, мы выделили семь специфических и характерных для ранних стадий ОП симптомов. Сочетание трех-четырех из них позволит рядовому врачу с высокой долей вероятности выявить среди обращающихся за медицинской помощью больного с ОП.

#### **Симптомы:**

Эмоциональная лабильность.

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

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

Ключевым тестом в диагностике ОПП, ВП и НКП является исследование мочи на присутствие в ней избытка порфобилиногена. Для этого используют:

- Качественный скрининг-тест свежесобранного образца мочи с реактивом Эрлиха по методу Уотсона—Шварца [10]. При наличии в моче

<sup>1</sup> В написании этого раздела принимала участие И. В. Карпова.

избытка порфобилиногена он вступает во взаимодействие с реактивом и образует окрашенный продукт розово-красного цвета. Этот тест практически всегда положителен во время острых приступов порфирии.

- Количественное определение содержания порфобилиногена в моче. В норме оно не должно превышать 2 мг/л. Больным с высоким содержанием порфобилиногена и наличием клинической симптоматики можно поставить диагноз острой порфирии [11, 12].

При порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты, определяется высокая концентрация  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты в моче при нормальном содержании порфобилиногена.

Дифференциальный диагноз между острой перемежающейся порфирией, вариегатной порфирией и наследственной копропорфирией проводится путем измерения содержания общих порфиринов в кале [11, 12].

В норме концентрация порфиринов в кале меньше 200 нмоль/г сухого веса. Нормальная концентрация общих порфиринов в кале подтверждает диагноз острой перемежающейся порфирии. Повышение концентрации общих порфиринов в несколько раз говорит в пользу врожденной копропорфирии или вариегатной порфирии. Иногда при острой перемежающейся порфирии наблюдается незначительное повышение содержания порфиринов в кале.

Далее проводится оценка содержания различных изомеров порфиринов в плазме. Их соотношение при некоторых нозологических формах имеет диагностическое значение и будет приведено ниже. При исследовании плазмы можно дифференцировать наследственную копропорфирию от вариегатной.

Следующим этапом является определение активности ферментов: порфобилиногендезаминазы в эритроцитах (при ОПП); копропорфириногенаксидазы в лимфоцитах (при НКП); протопорфириногенаксидазы в лимфоцитах (при ВП). Измерение активности ферментов позволяет подтвердить диагноз у больных с клиническими проявлениями заболевания и выявить бессимптомных носителей. При острой перемежающейся порфирии 85—90% больных имеют сниженный уровень активности порфобилиногендезаминазы в клетках всех тканей. Для удобства исследуются эритроциты, где активность этого фермента, как правило, снижена в два раза по сравнению с нормальным уровнем. Примерно у 5% больных она может быть нормальной [13, 14]. В таком случае дефект связан с неэритроидной изоформой порфобилиногендезаминазы, и для установления дефицита активности фермента необходимо исследовать другие клетки (например, лимфоциты, гепатоциты).

Несмотря на распространенность бессимптомного носительства порфирий и удобство его выявления путем оценки активности специфического фермента в клетках, диагностику нельзя считать абсолютно достоверной. Так, при острой перемежающейся порфирии уровни активности

порфобилиногендезаминазы в норме и при патологии перекрываются, и в 10—15% случаях при интерпретации результатов ее измерения можно допустить ошибку, а следовательно, поставить ошибочный диагноз [8, 13].

Поэтому окончательным этапом диагностики у больных и, в особенности, у бессимптомных носителей порфирий является проведение ДНК-анализа [15].

### **Повышенная светочувствительность и кожная симптоматика**

Причиной многих кожных нарушений и острой светочувствительности может быть одна из форм порфирии с поражением кожных покровов (рис. 2). Чтобы исключить другие возможные причины поражения кожи у пациента, следует провести дифференциальную диагностику кожной порфирии с другими дерматологическими заболеваниями.

Эритропоэтическая протопорфирия является очень важной, хотя и малораспространенной причиной острой светочувствительности. Для подтверждения или исключения этого диагноза следует провести ключевой тест по определению общих порфиринов в эритроцитах. При повышенной их концентрации следует измерить соотношение свободного и Zn-связанного протопорфиринов [12]. В случае значительного превышения концентрации свободного протопорфирина подтверждается диагноз эритропоэтической протопорфирии.

Для исключения других форм кожных порфирий нужно провести следующие исследования [11, 12]:

- определение общих порфиринов и их предшественников (ПБГ и  $\delta$ -АЛК) в моче;
- определение общих порфиринов в кале;
- определение общих порфиринов в плазме и исследование спектра ее поглощения при флюоресцентной спектроскопии.

Если результаты всех трех тестов у пациента с активными кожными нарушениями будут нормальными, то маловероятно, что они вызваны порфирией. В случае же получения хотя бы одного или нескольких положительных результатов подтверждается диагноз кожной порфирии, форму которой определяют с помощью дополнительных диагностических тестов [11, 12].

Стратегическая задача в ведении больных порфириями — профилактика повторных приступов при острых формах и ухудшения состояния при вялотекущих формах, преимущественно за счет исключения известных провоцирующих факторов. Для постановки точного диагноза у больных с клиническими формами порфирий обычно бывает достаточно проведения биохимического анализа мочи, кала, плазмы, эритроцитарной массы на содержание в них порфиринов, а также определения активности фермента в эритроцитах или лимфоцитах.

Для больных, уже перенесших хотя бы один приступ, необходимость строжайших мер профилактики ясна. Для решения вопроса о профилактических мерах у кровных родственников больных, которые могут быть

носителями заболевания, необходимо генетическое обследование [11, 15]. У каждого члена семьи больного берут образец венозной крови для выделения из нее геномной ДНК или мРНК. Далее проводят поиск мутаций при помощи прямого секвенирования амплифицированных с использованием ПЦР или ПЦР с обратной транскрипцией фрагментов исследуемого гена или мРНК, содержащих кодирующие последовательности и экзон-интронные сочленения. Используют также различные виды электрического конформационного и рестрикционного анализов [15].

В настоящее время генетические исследования в популяциях активно проводятся в большинстве развитых стран: Финляндии, Швеции [16], Франции [17], Бельгии, Испании [18], США, Аргентине [19], ЮАР и др.

С 1999 г. в ГНЦ проводится молекулярная диагностика острой перемежающейся порфирии, с 2003 г. — наследственной копропорфирии (тяжелых форм острых печеночных порфирий) [15], а с 2011 г. — поздней кожной порфирии.

С целью профилактики острых приступов порфирии в группе кровных родственников больных необходимо создание генетических паспортов в таких семьях.

## Дифференциальная диагностика

Острые порфирии следует дифференцировать со всеми заболеваниями, которые сопровождаются:

- абдоминальными болями;
- развитием симметричных парезов конечностей;
- бульбарными нарушениями;
- выделением мочи измененного цвета;
- энцефалопатией;
- психическими нарушениями:
  - психозами, устойчивыми к терапии;
  - шизоаффективными расстройствами;
  - циклоидным психозом;
  - конверсионными расстройствами;
  - соматизацией и синдромом хронической усталости.

В дифференциальной диагностике ОП с другими заболеваниями существует и обратная проблема. При наличии симптомов недомогания у пациента с уже установленным диагнозом ОП необходимо помнить, что кроме порфирии у него существует риск развития и других болезней. Тенденция все «сваливать» на порфирию грозит потерей времени и резким ухудшением состояния больного. Поэтому при наличии болей в животе помимо немедленного количественного анализа мочи необходимы осмотр хирурга, УЗИ брюшной полости. При потемнении цвета мочи необходимо исключить патологию почек и т. д.

Поражение кожных покровов при порфириях следует дифференцировать с прочими дерматологическими заболеваниями.

## Лечение

### Острые порфирии

Целью терапии является прерывание прогрессии ОП. Это возможно лишь при эффективном подавлении активности фермента синтетазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты. Молодым пациентам необходимо подавить репродуктивную функцию, что связано с высоким риском нового приступа ОП, вызванного функцией яичников. С этой целью используют оральные контрацептивы (Ригевидон), аналоги гонадолиберина (Золадекс), андрогены (Сустанон, Андриол), а в отдельных случаях овариэктомию. Отмена овариосупрессии производится после длительного бесприступного (несколько месяцев и более) периода в течении заболевания.

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

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

- заместительная терапия аргинатом гема;
- углеводная нагрузка;
- элиминация порфириновых метаболитов серий плазмаферезов, иногда гемодиализацией.

Методом выбора, безусловно, служит заместительная терапия аргинатом гема. Более долгосрочные перспективы по получению клинического эффекта имеет углеводная нагрузка, осуществляемая как парентеральными растворами, так и энтеральными смесями в виде искусственного питания. Плазмаферезы дают наибольший эффект при лечении НКП и ВП, где основными метаболитами являются изомеры порфиринов. При ОПП и порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы  $\delta$ -АЛК, отличающихся преобладанием предшественников порфиринов, эффект плазмаферезов значительно менее выражен.

Исключительно полезным плазмаферез может стать в дебюте ОП, при наличии данных о предшествовавших алкоголизации или приеме лекарств. В таких случаях необходимо провести 2—3 сеанса плазмафереза с целью элиминации порфириногенного фактора.

#### ***Патогенетические методы лечения***

- Назначение аргината гема, 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 4—7 дней [20].
- Введение избыточного количества углеводов (200—600 г сухого вещества глюкозы) — глюкоза 40%, 1000 мл в/в капельно 1 раз в сутки в течение 2—4 недель [21].
- Плазмаферезы с объемом эксфузии 1/3 объема циркулирующей плазмы за сеанс. Частота 2—3 раза в неделю. Курс — 10 сеансов.
- Рибоксин 2%, 10 мл в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl, в/в капельно 1—2 раза в сутки в течение 2—4 недель.

- Подавлению вегетативной симптоматики при приступе ОП способствуют инъекции октреотида в дозе 100—300 мкг/сут подкожно 1—3 раза в сутки на протяжении от 3 недель до 6 месяцев, в сочетании с плазмаферезами [22].

### ***Посиндромная терапия***

#### **1. Гиперкинетический синдром**

- Атенолол
- Пропранолол
- Лизиноприл
- Амлодипин

#### **2. Запор**

- Сенна
- Натрия пикосульфат
- Неостигмин

#### **3. Анестезия**

- Прокаин
- Бупивакаин

#### **4. Обезболивание**

- Индометацин
- Тримеперидин
- Фентанил

#### **5. Тошнота и рвота**

- Неостигмин
- Хлорпромазин
- Промазин

#### **6. Психозы и неврозы**

- Хлорпромазин
- Промазин

#### **7. Эпилептиформные припадки**

- Диазепам
- Клоназепам

Успешное лечение больного с приступом ОП предполагает обеспечение достаточного суточного калоража (не менее 3500—4000 ккал в сутки) введением парентеральных и энтеральных смесей.

Профилактика приступов ОП предусматривает ограничение воздействия на организм провоцирующих факторов (см. выше).

### **Поздняя кожная порфирия**

Целью лечения ПКП является предупреждение развития воспалительных изменений кожи.

#### ***Лечение ПКП***

- Использование солнцезащитных кремов.
- При наличии клинико-лабораторных признаков гемосидероза предпочтительны кровопускания по 250—500 мл (или эритроцитаферезы),

проводимые 1 раз в 7—14 дней, с целью достижения уровня гемоглобина 90—100 г/л и удержания его на этих цифрах на срок до 6 месяцев.

- Элиминация порфиринов проведением плазмаферезов с удалением 1—1,5 л плазмы не реже 2 раз в неделю.
- В отсутствие возможности использовать вышеперечисленные методы хороший эффект дает прием хлорохина: начинают с 1/4 таблетки 0,25 мг 1 раз в день и повышают дозу каждые 2 недели (2 недели — 1/4 таблетки, 2 недели — 1/2 таблетки и т. д.) до 0,25 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 месяцев. Затем таким же образом производят снижение дозы. Курс лечения занимает 6 месяцев [7].

При ПКП, ассоциированных с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, проводится комбинированное лечение [23].

- Дефероксамин, 1,5 г, на фоне гемодиализа.
- Эритропоэтин, 20 ед/кг после диализа.
- Кровопускания, по 50—100 мл 2 раза в неделю (при гемоглобине > 100 г/л).

*Профилактика ПКП* предполагает максимальную защиту от солнечного света (одежда, кремы, очки), воздержание от приема алкоголя, гормональных контрацептивов [21] и препаратов железа, исключение воздействия токсичных веществ.

### Эритропоэтическая протопорфирия

Целью лечения является предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

#### *Комплекс лечебных мероприятий при ЭПП*

- Использование ультрафиолетовой лампы TL-01 с узкополосным излучением (311 нм) для облучения кожи больного с целью повышения ее толерантности к ультрафиолету.
- Прием производных β-каротина.
- Прием антигистаминных средств.
- Трансплантация печени (в тяжелых случаях).

*Профилактика ЭПП* — такая же, как профилактика ПКП.

### Врожденная эритропоэтическая порфирия

Целью лечения является предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

#### *Лечение ВЭП*

- Прием активированного угля.
- Применение трансфузий эритроцитарной массы в сочетании с хелаторами железа (дефероксамин).
- Выполнение спленэктомии.
- Прием гидроксимочевины.
- Трансплантация костного мозга [24].

*Профилактика ВЭП* — такая же, как профилактика ПКП.

## Оценка эффективности лечения

Контроль за эффективностью лечения ОП включает мониторинг содержания общих порфиринов, ПБГ и  $\delta$ -АЛК в моче, концентрации натрия в сыворотке. При осмотре больного необходимо акцентировать внимание на наличии тахикардии, артериальной гипертензии, болей в животе и конечностях, на эмоциональном статусе больного. У больных с клиникой поражения кожных покровов обращают внимание на состояние кожи, конъюнктивы. У больных с ПКП, ЭПП, ВЭП нередко страдает печень и требуется мониторинг ее функции (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, УЗИ, биопсия). Кроме того, у больных с ВЭП оценивают выраженность анемического синдрома, явлений гемолиза (ретикулоцитоз, гемоглобин, УЗИ селезенки).

У большинства пациентов и в межприступный период показатели порфиринового обмена могут превышать норму. Особенно это касается ОПП. Эта особенность является своего рода вариантом нормы. Главным в оценке состояния больных остается их самочувствие и соматическое состояние.

## Прогноз

Все порфирии, кроме спорадической формы ПКП, являются наследственно обусловленными. Поэтому полное их излечение невозможно.

Грамотная профилактика приступов ОП позволяет добиваться многолетнего латентного течения болезни. В случае развития приступа ОП ранняя терапия аргинатом гема (Нормосангом) позволяет его купировать и предупредить развитие осложнений. Если у больного отмечаются два-три и более приступа в год, в исходе приступов может сохраниться неврологический дефицит (вялые периферические парезы).

При развитии тяжелых осложнений ОП (бульбарный синдром, паралич дыхательной мускулатуры, гипонатриемия) существует угроза летального исхода. Больных помещают в реанимационные отделения для компенсации дыхательной функции, адекватной заместительной терапии, коррекции метаболических расстройств и терапии Нормосангом.

При порфириях, протекающих с поражением кожных покровов, возможно развитие склеродермоидных процессов.

При тяжелом течении ВЭП показана трансплантация костного мозга.

## Репродуктивная функция женщины и порфириновый обмен

### *Овариосупрессивная терапия*<sup>1</sup>

Одной из важнейших составных частей этиопатогенетического лечения ОП у женщин является овариосупрессивная терапия, направленная на подавление репродуктивной функции.

<sup>1</sup> В написании этого раздела принимала участие Е. В. Игнашина.



У здоровых женщин отмечены значительные колебания уровня синтетазы  $\delta$ -АЛК в лейкоцитах во время менструального цикла, с пиком во время менструации. У женщин с латентным течением ОП колебания активности этого фермента часто приводят к избыточному накоплению промежуточных продуктов порфиринового обмена и возникновению приступа ОП.

Среди 90 пациенток с ОПП<sup>+</sup> пусковыми механизмами приступов служили: менструальный цикл — у 1 больной (38,8%)<sup>\*</sup>, беременность — у 7 (7,7%)<sup>\*</sup>, роды — у 1 (1%)<sup>\*</sup>. Еще у 6 пациенток причинами приступов были сочетанное воздействие менструального цикла и приема лекарств, менструального цикла и инсоляции.

Для сравнения, у 98 больных обоих полов причинами приступов ОПП служили прием лекарственных средств — 14% случаев, инфекции — 5%<sup>\*</sup>, прием алкоголя — 4%<sup>\*</sup>.

Дебюты ОП, связанные с менструальной функцией, в подавляющем большинстве случаев наблюдались в возрастной группе от 21 года до 30 лет (23 пациентки)<sup>\*</sup>. В возрастной группе до 20 лет таких пациенток было 8<sup>\*</sup>, в возрастной группе от 31 года до 40 лет — 10<sup>\*</sup>. Женщин старше 40 лет, пострадавших от спровоцированных менструальным циклом приступов, в выборке больных ГНЦ нет.

У 27 больных<sup>\*</sup> ОПП женщин с приступами, индуцированными менструальным циклом, за десятилетний период наблюдения отмечено от 2 до 15 атак. Эти статистические данные явились серьезным основанием для разработки и внедрения протокола овариосупрессивной терапии.

В настоящее время за рубежом одним из наиболее перспективных направлений в ведении женщин, страдающих ОП, является назначение аналогов гонадолиберина [25—27].

В качестве альтернативной гонадопротективной терапии обсуждается назначение пациенткам с порфирией комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Единого мнения по данному вопросу в настоящее время нет, так как одни авторы имеют отрицательный опыт терапии [28], другие описывают различную толерантность женщин к экзогенным гормонам и делятся удачным опытом назначения низкодозных КОК для предотвращения клинической симптоматики порфирии [29, 30].

Суммируя литературные данные и свой практический опыт, мы считаем целесообразным придерживаться следующей лечебной тактики при ведении пациенток с порфирией.

Если менструации провоцируют у женщины атаку заболевания, необходимо попытаться избежать овуляции с помощью приема КОК по следующей схеме: 63 таблетки препарата в непрерывном режиме, затем предусмотренный семидневный перерыв, во время которого должно произойти менструальноподобное кровотечение. Успешное безрецидивное течение заболевания достигалось назначением КОК, содержащих неселективный прогестаген II поколения — левоноргестрел, 150 мкг, и этинилэстрадиол, 30 мкг (Ригевидон). КОК, имеющий в своем составе селективный прогестаген (дезогестрел), к ремиссии порфирии не привел. Назначая КОК на длительное время, важно регулярно

исследовать функциональное состояние печени, так как помимо возможного влияния стероидов на активность ферментов, участвующих в синтезе гема, они могут непосредственно воздействовать на печеночную паренхиму. Следует помнить о риске развития у пациенток с порфирией, особенно при приеме КОК, гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени [31].

При невозможности назначения пациентке КОК следует рекомендовать терапию аналогами гонадолиберина по стандартной схеме с учетом вида и дозировки препарата. Учитывая выраженные побочные эффекты, такие как приливы, нестабильность АД, диспареунию и остеопороз, лечение можно сочетать с назначением эстрогенсодержащих накожных пластырей и ежедневным приемом 1 г кальция.

Еще одним вариантом овариосупрессивной терапии может служить назначение женщинам препаратов тестостерона [26]. В метаболизме порфиринов он участия не принимает, но эффективно подавляет циклическую активность яичников. Препаратом выбора является Сустанон, который вводится в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в 3—4 недели, или Андриол, по 40 мг внутрь ежедневно или через день. Преимущество фармакокинетики Андриола заключается в том, что он непосредственно всасывается в грудной лимфатический проток, минуя порталный кровоток, чем нивелируется гепатотоксичность. К сожалению, очевидны и недостатки терапии андрогенами: появление брахифонии, гипертрихоза, акне и себореи, специфические изменения мышечной архитектоники у женщин. Дозу препарата следует подбирать индивидуально, останавливаясь на наименьшей, позволяющей избежать атак порфирии и свести к минимуму побочные эффекты.

Относительно использования препаратов 17 $\alpha$ -этилтестостерона собственного опыта у нас не имеется. Результаты зарубежных коллег характеризуют 17 $\alpha$ -этилтестостерон (даназол) как стероидный индуктор печеночной аминолевулиновой синтетазы, вызывающий атаку порфирии [32].

Несомненно, перспективным в дальнейшей терапии может быть назначение ралоксифена — селективного модулятора эстрогенных рецепторов, прежде всего из-за того, что цитохром P450 не принимает участия в метаболизме ралоксифена, и потому активации синтеза порфиринов происходить не должно. В случае неэффективности или невозможности использовать предложенные схемы лечения «терапией отчаяния» может стать двухсторонняя овариэктомия, показания к которой должны быть строго взвешены и оценены.

Зарубежными специалистами до недавнего времени предлагалось проведение овариосупрессивной терапии только женщинам с приступами ОП, которые спровоцированы менструальным циклом [3]. В последние годы при таких приступах все чаще проводят стандартные 4-дневные курсы лечения аргинатом гема, без назначения овариосупрессии. Однако, на наш взгляд, это ошибочная тактика, так как число спровоцированных менструальным циклом приступов не уменьшается и количество введенного препарата может стать избыточным, приведя к гемосидерозу. Опи-

раясь на собственный опыт ведения таких больных, мы предлагаем начинать овариосупрессивную терапию всем женщинам одновременно с началом комплексной патогенетической терапии ОП, независимо от вида порфириногенного фактора, вызвавшего приступ. Овариосупрессивную терапию по предложенному нами протоколу можно начинать при отсутствии противопоказаний к лекарственным средствам. Перед назначением КОК желательнее обследовать пациента на предрасположенность к тромбофилии. При наличии любых гомозиготных мутаций, обуславливающих повышенное свертывание крови, от терапии КОК лучше воздержаться. Если есть противопоказания к назначению оральных контрацептивов, сразу переходят к препаратам второй линии (аналогам гонадолиберина). Если во время лечения репродуктивную функцию не подавлять, у пациентки возобновляются менструации, часто приводя к тяжелым повторным приступам ОП, в чем мы неоднократно убеждались. Повторные приступы нивелируют эффекты терапии, продлевая пребывание в стационаре.

Заканчивать овариосупрессивную терапию рекомендуется в стадии реконвалесценции, после разрешения всех клинических симптомов ОП и при достижении стойкой тенденции к снижению показателей порфиринового обмена. В каждом случае решение принимается индивидуально лечащим врачом.

### ***Беременность при нарушениях порфиринового обмена<sup>1</sup>***

#### ***Острые порфирии***

При начавшемся приступе ОП, спровоцированном беременностью, необходимо срочно начинать терапию аргинатом гема (Нормосанг). Во время беременности приступ будет иметь молниеносное течение, поэтому использование плазмаферезов и углеводной нагрузки, дающих отсроченный эффект, не оправдано: за это время (6—10 дней) беременная и плод могут серьезно пострадать. В отсутствие аргината гема может быть поставлен вопрос о прерывании беременности как провоцирующего фактора. Какая-либо корригирующая гормональная терапия невозможна, так как гормональные препараты опасны для больных ОП. При необходимости искусственного прерывания беременности применение Нормосанга также обязательно, поскольку использование анестетиков и массивная травматизация мягких тканей нередко приводят к атаке заболевания.

Обострение ОП наиболее вероятно у беременной, ранее страдавшей от повторных приступов, спровоцированных менструальным циклом.

Для оценки различных рисков и определения стратегии ведения беременности у конкретной больной следует руководствоваться следующими критериями [33].

<sup>1</sup> В написании этого раздела принимала участие З. М. Федер.

1. Характер течения ОП у больной до наступления беременности. У женщин с частыми (от 2 до 4 раз в год) приступами, спровоцированными менструальным циклом, риск обострения намного выше, чем у женщин, страдающих от приступов ОП редко (1 раз в 2—3 года и реже), особенно если на фоне регулярных менструаций ухудшений не возникает.
2. Вероятность возникновения нового приступа. У больных-реконвалесцентов она значительно выше при воздействии любого порфириногенного фактора, в том числе беременности, чем у пациентов с латентным течением ОП в течение нескольких лет. В период беременности это крайне актуально, поскольку провоцирующий фактор действует на протяжении 9 месяцев. Необходимо регулярно, 1 раз в месяц, проводить оценку состояния порфиринового обмена с помощью количественного анализа экскреции порфиринов и их предшественников с мочой.
3. Срок беременности при возникновении приступа ОП. В первом и последнем триместрах более выражены гормональные изменения, и течение приступа будет более тяжелым.
4. Наличие у пациентки детей. Если у больной есть ребенок, то от новой беременности лучше отказаться. Приступ ОП, спровоцированный беременностью, даже при адекватном лечении Нормосангом может протекать крайне тяжело, и есть риск летального исхода.
5. Наличие у больной ОП сопутствующей патологии. Перед наступлением беременности необходимо провести санацию всех очагов инфекции, включая ротовую полость. Если есть какая-либо соматическая патология, надо постараться ее излечить; особенно это касается гинекологических заболеваний. Во время беременности может произойти обострение любой болезни, что способно как привести непосредственно к приступу ОП, так и заставить врачей начать медикаментозное лечение сопутствующего заболевания, в выборе которого есть ограничения.
6. Срок давности последнего приступа ОП. После приступа с последующим полным восстановлением должно пройти не менее двух лет бесприступного течения ОП. За этот период должно произойти стойкое снижение показателей порфиринового обмена. С этой целью проводится их мониторинг (количественный анализ общих порфиринов, ПБГ и  $\delta$ -АЛК в моче) не реже двух раз в год.

Наступление беременности должно быть планируемым. После констатации беременности необходимо динамическое наблюдение в роддоме, где будет проводиться родоразрешение. Вся лекарственная терапия должна быть согласована между акушерами и гематологами.

Одним из ключевых условий для ведения беременности у таких больных является наличие аргината гема. В отсутствие аргината гема для патогенетического лечения приступов ОП должны использоваться инфузии концентрированных растворов глюкозы и плазмаферезы. Но эффект двух последних методов менее выражен и требует большей затраты времени. На период беременности должно быть зарезервировано не менее

4 ампул аргината гема. При подостром течении ОП у беременных возможно применение терапии углеводами и плазмаферезами.

Оценка динамики ПБГ играет ключевую роль при назначении аргината гема. Однако необходимо помнить, что у больных, перенесших хотя бы один приступ ОП, показатели обмена порфиринов и их предшественников часто бывают выше нормы даже в латентной стадии заболевания. Если в динамике во время беременности отмечается только некоторое увеличение показателей, следует придерживаться выжидательной тактики. Показанием для назначения аргината гема служит не только значительное нарастание уровней общих порфиринов и ПБГ (по сравнению с предыдущими показателями), но и появление характерных клинических симптомов ОП.

У больных ОП содержание и экскреция продуктов порфиринового обмена всегда повышены, поэтому в той или иной степени снижена функция почек и существует тенденция к вазоконстрикции артериальных сосудов, может быть нарушен маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровотоки. В таких случаях существует угроза развития гипотрофии плода и остановки развития беременности. Необходим регулярный ультразвуковой контроль развития плода и плацентарного кровотока. При признаках неблагополучия могут потребоваться профилактическое введение аргината гема, назначение вазодилаторов, метаболических препаратов.

Несколько слов необходимо сказать о диагностике ОП у детей. Вероятность наследования ребенком ОП составляет около 50% — при условии, что один из родителей является гетерозиготным носителем дефектного гена, а другой носителем не является. Если выяснится, что ребенок является гетерозиготным носителем ОП, появления первых симптомов болезни можно ожидать после окончания полового созревания (у девушек — после 16 лет, у юношей — после 20—22 лет). Клинические случаи болезни у детей — гетерозиготных носителей младше 14—15 лет крайне редки [34, 35]. У гомозиготных носителей дефектного гена (активность фермента — 0—5% нормы) болезнь проявляется с первых месяцев жизни, протекает тяжело и заканчивается смертью.

В детском возрасте диагностику ОП по экскреции ПБГ и  $\delta$ -АЛК проводить нецелесообразно, так как у детей эти показатели редко бывают повышенными [34, 36]. Абсолютно достоверным доказательством наличия у ребенка болезни будут результаты ДНК-анализа, проведенного в возрасте 3—5 лет. Ребенок с подтвержденным носительством ОП должен соблюдать общие рекомендации для этих больных. Они сводятся к профилактическим мерам, позволяющим избегать воздействия на организм порфириногенных факторов.

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

### *Поздняя кожная порфирия*

Избыточное накопление порфиринов в тканях ухудшает их трофику. Это справедливо и для органов репродуктивной системы, что влечет за собой осложнения при развитии беременности. В качестве патогенетической терапии перед наступлением плановой беременности показано проведение плазмаферезов или прием Деллагила для элиминации порфиринов из организма.

Необходимо также помнить о заболеваниях, индуцирующих ПКП (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, гемохроматоз), течение которых также оказывает отрицательное влияние на развитие беременности. При планировании беременности большим с гемосидерозом показан длительный курс терапии эритроцитаферезами, хелаторами железа с целью элиминации избытка железа.

### *Эритропоэтические порфирии*

Врожденная эритропоэтическая порфирия и эритропоэтическая протопорфирия являются тяжелыми заболеваниями, развитие беременности при которых приведет к осложнениям. Четкой концепции ведения беременности у таких больных нет ввиду их малочисленности. По всей видимости, паллиативными могут послужить меры, принимаемые для снижения активности основного заболевания, описываемые в разделах, касающихся ВЭП и ЭПП.

### *Роды*

Выбор способа родоразрешения (хирургическое пособие или самостоятельные роды) осуществляют акушеры, исходя из акушерской ситуации. Родоразрешение проводится по существующим акушерским стандартам. Ограничения коснутся медикаментозной поддержки при необходимости проведения стимуляции родов и анестезиологического пособия согласно существующим спискам лекарственных препаратов для больных с ОП [37]. Врач-анестезиолог должен составить план предстоящего анестезиологического пособия, где будет не менее двух продуманных вариантов анестезии, с учетом возможности развития осложнений в родах. В первые часы послеродового периода необходимо выполнить однократное введение Нормосанга в дозе 3 мг/кг (препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl). Это необходимо в связи с существующим риском приступа, обусловленным травматизацией тканей в родах, гормональным выбросом, кровопотерей [33].

### *Послеродовый период*

В послеродовом периоде родильница с ОП наблюдается согласно существующим акушерским стандартам. В течение первых 2 дней после введения Нормосанга лучше воздержаться от вскармливания ребенка (до полной элиминации препарата из организма матери). При необходимо-

сти назначения дополнительных лекарств их применение обязательно должно быть согласовано со списком разрешенных при ОП лекарственных средств. Ребенок противопоказаний к прививкам не имеет.

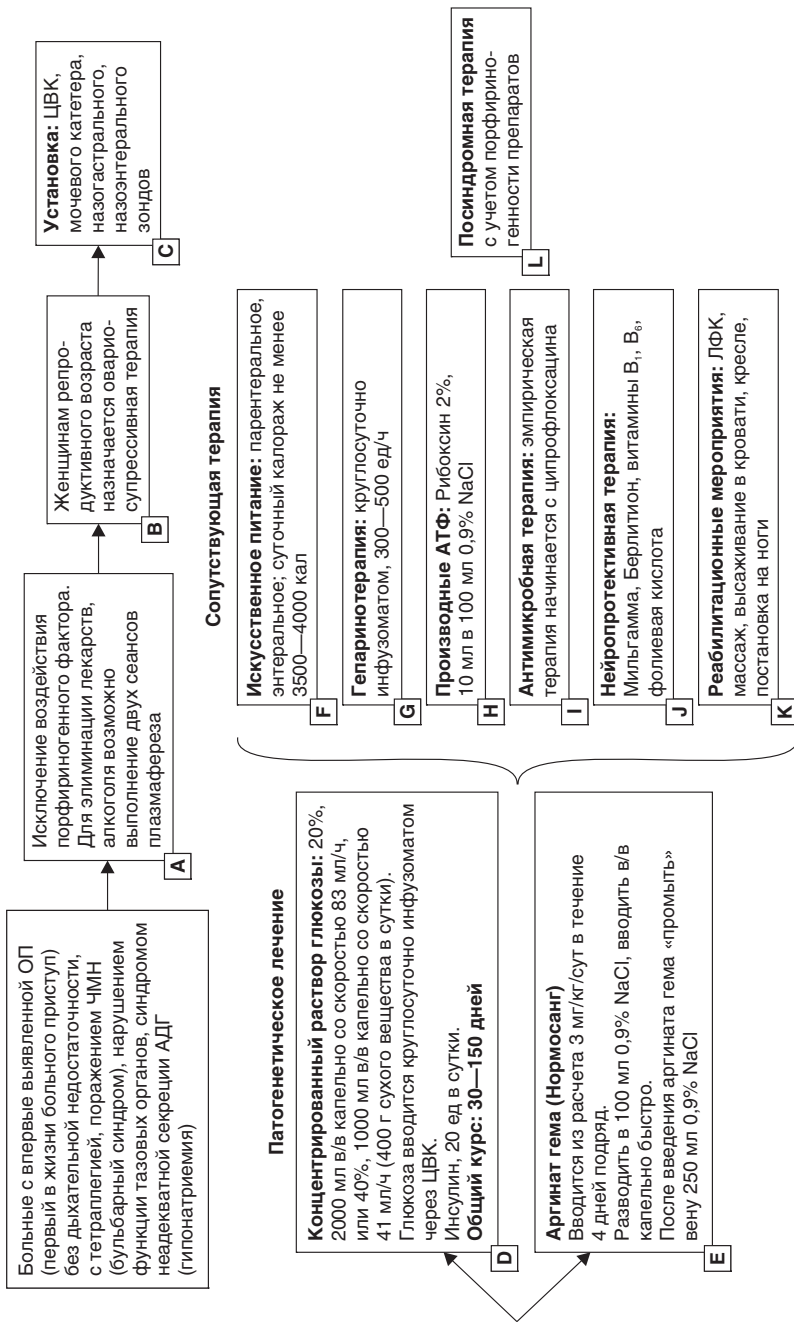
*Протокол обследования первичных больных с нарушениями порфиринового обмена*

- Качественный скрининговый тест с реактивом Эрлиха по методу **Уотсона—Шварца**.
- Количественное определение уровня общих порфиринов, **ПБГ и δ-АЛК** в моче.
- Определение общих порфиринов в кале.
- Определение общих порфиринов в эритроцитах.
- Определение общих порфиринов в плазме.
- Определение активности патогномоничного фермента в зависимости от нозологической формы (порфобилиногендезаминазы — в эритроцитах, копропорфириногенаксидазы — в лейкоцитах, протопорфириногенаксидазы — в лейкоцитах).
- ДНК-анализ ядросодержащих клеток крови.
- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов.
- Общий анализ мочи.
- Проба Зимницкого.
- Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, билирубин, фракции билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты).
- Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген).
- Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи у больных с тяжелым течением ОП.
- Исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис.
- Определение группы крови, резус-фактора.
- Электрокардиография.
- Эхокардиография.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.
- Компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза (по показаниям).
- Компьютерная томография шеи, головы, лицевого скелета (по показаниям).
- Осмотр гинеколога.
- Фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой при наличии видимых изменений (по показаниям).
- Люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ (по показаниям).
- Консультация оториноларинголога при дифференциальной диагностике пареза лицевых нервов.
- Консультация уролога при нарушениях уродинамики.
- Консультация нефролога при почечной недостаточности.



## Приложение

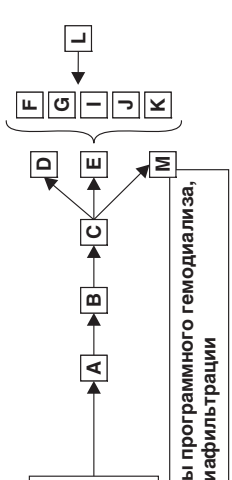
**Стандартная схема лечения острых порфирий (острая перемежающаяся порфирия, вариегатная порфирия, наследственная копропорфирия, порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты)**





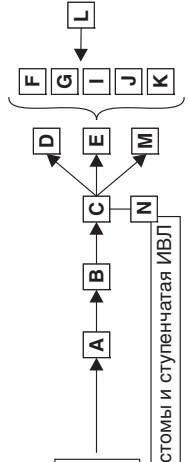
**Больные с длительным и подострым течением ОП, осложнившимся ХПН**

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



**Больные с острой дыхательной недостаточностью**

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



**Женщинам назначается длительная овариосупрессивная терапия 1-я линия терапии:** КОК (Ригевидон) в непрерывном режиме на 90 дней. **Противопоказания:** гиперкоагуляция, заболевания печени, венозная недостаточность, отвод по ряду гинекологических заболеваний. **Примечание:** перед началом приема КОК измеряют уровень пролактина. Если он в норме, начинают прием. Контроль на 90-й день, при повышении уровня пролактина > 2—3 норм — отмена КОК и при необходимости овариосупрессии назначение аналогов гонадолиберина. **2-я линия терапии:** аналоги гонадолиберина (Золадекс, 3,6 мг). Инъекция в параамбигикальную область 1 раз в 28 дней. Анестезия новокаином. Более 3 месяцев использовать препарат нежелательно. **Противопоказание** — остеопороз

Следующий курс терапии аргинатом гема выполняется не ранее чем через 14 дней после окончания предыдущего курса. Показанием к началу служит увеличение показателей общих порфиринов и предшественников в динамике, а также появление симптомов — предвестников обострения (тахикардия, артериальная гипертензия, запоры, эмоциональная лабильность) или макросимптомов приступа.

**B**

**E**

## Комментарии<sup>1</sup>

- Ниже приведены наиболее частые симптомы и синдромы, встречаемые у больных ОП [39].
  1. Тахикардия.
  2. Артериальная гипертензия.
  3. Абдоминальный синдром (острый живот).
  4. Сенсорно-моторная полинейропатия (тетрапарезы и тетраплегии и гиперестезии).
  5. Запоры.
  6. Тошнота.
  7. Рвота.
  8. Выделение темной или красной мочи (обусловленное избытком порфибилиногена).
  9. Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения, энцефалопатия.
  10. Субфебрилитет 37,0—37,5°С.
    - Для продвинутых этапов заболевания характерны следующие симптомы и синдромы.
      1. Нарушение функции тазовых органов.
      2. Эпилептиформные припадки и судороги.
      3. Галлюцинации, бред.
      4. Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции АДГ).
      5. Кома.
      6. Парез VII пары черепно-мозговых нервов (ЧНМ).
      7. Бульбарный синдром (парез IX—XI пар ЧМН) в виде сочетанных или изолированных дисфагии, дизартрии и дисфонии.
      8. Парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы.
      9. Парез межреберных скелетных мышц с развитием клиники острой дыхательной недостаточности (ОДН).
        - Сочетание двух-трех или большего количества этих симптомов редко наводит врача на мысль о возможности ОП, особенно на ранних этапах болезни.
- На сроках заболевания 30—50 дней у всех больных отмечается тяжелое течение ОП с симптомами, характерными для продвинутых стадий болезни, такими как неспецифическая лихорадка, тетраплегия, бульбарный синдром, двусторонний парез лицевых нервов, нарушение функции тазовых органов, парез диафрагмы, дыхательная недостаточность.
- В ГНЦ накоплен большой опыт ведения больных с тяжелым течением острых порфирий и множеством осложнений, тактика лечения которых зависит от ряда факторов. Для выбора лечения пациентов удобно разделить на три группы.
- Больные ОП **первой группы** имеют наименьшую угрозу развития угрожающих жизни осложнений и могут оставаться в терапевтическом от-

<sup>1</sup> В написании этого раздела принимал участие К. В. Яцков.

делении, но должны находиться под наблюдением квалифицированного персонала. Наличие у пациента бульбарного синдрома требует консультации реаниматолога для оценки риска развития аспирационной пневмонии. При наличии дисфонии и/или дизартрии, но сохранении адекватного глотательного рефлекса с переводом на искусственное вскармливание можно повременить. При самостоятельном питании этих больных оптимально использование полутвердой и жидкой пищи. В случае если у пациента отмечается дисфагия, обязателен перевод на парентеральное или зондовое искусственное питание.

- У пациентов ОП *второй группы* часто возникающие инфекционные осложнения нередко усугубляют уже имеющуюся почечную недостаточность, что в любой момент может потребовать заместительной терапии программным гемодиализом. Стационарное лечение ОП у этой категории больных лучше сразу начинать в учреждениях, где имеются отделения, позволяющие проводить экстракорпоральное очищение крови.
- Для больных *третьей группы* с развивающейся дыхательной недостаточностью обязателен немедленный перевод в специализированное отделение реанимации с возможностью подачи кислорода и перевода на ИВЛ.

Далее мы разберем основные осложнения у пациентов с тяжелым течением ОП.

- **Острая дыхательная недостаточность.** Одним из самых грозных осложнений порфирийного полиневрита является нарушение иннервации диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры. В развитии клиники дыхательной недостаточности парез диафрагмы появляется раньше пареза межреберной скелетной мускулатуры. При вдохе больного его брюшная стенка западает. Развивается одышка до 26—35 в минуту. На этом этапе может потребоваться инсуффляция кислорода через носовые катетеры или маску. Хороший эффект оказывают сеансы неинвазивной вентиляции легких, улучшающие проходимость дыхательных путей и предупреждающие спадение альвеол. Необходимо также предусмотреть возможность перевода больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).
- Особенности ИВЛ при ОП заключаются в раннем (в первые дни) наложении трахеостомы, так как восстановление адекватной иннервации дыхательной мускулатуры происходит не ранее чем через 5—6 недель.
  - При восстановлении дыхательных движений в период реконвалесценции важен постепенный переход с контролируемых на вспомогательные режимы ИВЛ. На последних этапах восстановления дыхания используется режим поддержки давлением, который целесообразно чередовать с периодами самостоятельного дыхания, удлинняя их продолжительность в дневные часы. Вспомогательные режимы аппаратной вентиляции целесообразно оставлять на период ночного сна.

- Специфической для ОП терапии параэза ЖКТ нет. Симптоматика разрешается при проведении патогенетической терапии аргинатом гема. При наличии неясных болей в животе, клиники динамической непроходимости в сочетании с симптомами ОП необходимо воздержаться от немедленной и угрожающей жизни больных с ОП лапаротомии или лапароскопии до выполнения качественной пробы с мочой пациента и реактивом Эрлиха на повышенное содержание ПБГ. Использование антихолинэстеразных препаратов (Прозерин) для стимуляции кишечника приводит к гиперсаливации.
  - Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса — ринолалия, невнятная речь — дизартрия, поперхивание — дисфагия, а также свисание мягкого неба и отсутствие его подвижности при фонации. Наличие этого синдрома угрожает жизни ввиду возможности обструкции дыхательных путей мокротой, слюной или пищей с развитием обструкционной ОДН или аспирационной пневмонии. В качестве мер профилактики используется установка назогастральных и назоэнтэральных зондов, а также регулярная санация ротоглотки. Несмыкание голосовой щели способствует нарушению кашлевого толчка.
  - Больных с дисфагией необходимо переводить на искусственное питание — парентеральное или энтеральное. Оно не только восполняет энергетические потребности больного, но и представляет собой один из патогенетических методов лечения собственно ОП. Известно, что углеводная нагрузка приводит к подавлению синтеза порфиринов [21]. Для достижения этого эффекта необходим избыток сахаров в пересчете на сухую глюкозу от 400 до 600 г в сутки. У больных с инфекционными осложнениями белково-энергетические затраты выше, что требует адекватного состава питания не только по компонентам (белки, жиры, углеводы), но и по калоражу.
1. Лечебный эффект в виде ингибирования синтеза порфиринов достигается только введением большого количества сахаров (глюкозы, декстрозы и др.). Для обеспечения необходимой углеводной нагрузки парентеральным путем без осложнения гиперволемией необходимо использовать концентрированные (20—40%) растворы.
  2. Концентрированные растворы необходимо вводить в крупные венозные сосуды для сведения к минимуму риска развития флебита. Следовательно, необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК), отвечающего требованиям проведения плазмаферезов.
  3. Искусственное питание, проводимое исключительно за счет парентеральных растворов в течение длительного времени, является очень дорогим.
  4. Искусственное питание, проводимое за счет парентеральных растворов, может привести к гиперосмолярности плазмы, гиперазотемии, трансаминаземии и другим осложнениям [38].
- Больным ОП, нуждающимся в зондовом питании, в ранние сроки госпитализации рекомендуется накладывать гастростому, которая исключает образование пролежней слизистых верхних дыхательных

путей и сводит к минимуму возможность возникновения сфеноидита и гайморита, часто наблюдающихся при использовании зондов.

- Для профилактики и лечения перечисленных осложнений разработан комплекс мер, которые перечислены ниже.
1. Профилактика тромбозов постоянным введением гепарина в дозе 12 000—18 000 ед в сутки под ежедневным контролем АЧТВ. Оптимальная доза гепарина для профилактики — та, которая позволяет поддерживать АЧТВ на уровне 1,5 нормы. Важно также эластическое бинтование ног или использование специальных компрессионных чулок в течение периода адинамии.
  2. Тщательный уход за больным. Пациентов необходимо переворачивать с бока на бок, на спину и живот каждые 3 часа. С самого начала лечения для профилактики пролежней нужно использовать приспособления, позволяющие на время приподнимать участки тела, наиболее активно контактирующие с твердым покрытием. Кожные покровы необходимо регулярно (не менее 2 раз в сутки) обрабатывать растворами, включающими шампунь и этанол.
  3. Большое значение для последующей реабилитации больных имеет раннее использование ортезов и специальных упоров для кистей и стоп, предотвращающих развитие анкилозов в лучезапястных и голеностопных суставах.
  4. Гиперестезии, возникающие у больных, проявляются болями в костях и мышцах тела и конечностей. Боли могут носить очень интенсивный характер, требующий медикаментозного обезболивания (глюкозо-новокаиновая смесь, индометацин, тримеперидин, фентаниловый пластырь, дроперидол).
  5. При стихании болей необходимо как можно раньше начинать лечебную гимнастику. Поскольку из-за слабости мышц объем активных движений может быть сильно ограничен, больным нужно помогать, уменьшая вес их собственных конечностей с помощью рук персонала или путем подбора системы противовесов. Целью гимнастики является самостоятельное выполнение больным активных движений с возможно большей амплитудой. Если больной не способен двигаться, оправдано выполнение пассивных движений его конечностями. Раннее начало кинезиотерапии способствует более полному восстановлению объема движений и нивелирует последствия катаболизма тканей.
- Всем больным, страдающим ОП, до начала специфического лечения желательно провести исследование полиморфизма генов системы гемостаза, что позволит предвидеть и предупреждать тромбообразование. У больных с повышенным риском тромбозов курсы лечения Нормосангом не должны превышать 4 дней. Для овариосупрессии предпочтительно использовать аналоги гонадолиберина (Золадекс), а не комбинированные оральные контрацептивы.
  - Достаточно редким и очень специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции АДГ (отмечен у каждого четвертого пациента с ОП из наблюдавшихся в ГНЦ к 2008 г.) — следствие активности основ-

ного заболевания. Синдром развивается при увеличении концентрации АДГ в сыворотке выше 4,0 нг/л и проявляется снижением уровня сывороточного натрия до 100—125 ммоль/л и общесоматической симптоматикой. При стойком снижении уровня сывороточного натрия ниже 120 ммоль/л в течение нескольких часов может развиваться мозговая кома с риском летального исхода. Для своевременного выявления гипонатриемии необходимо со дня поступления пациента в стационар ежедневно контролировать электролитные показатели и суточный диурез.

*Лечение синдрома неадекватной секреции АДГ включает:*

- 1) временное ограничение суточного потребления жидкости до 1000—1200 мл;
- 2) медленное введение гипертонического раствора NaCl под тщательным лабораторным контролем;
- 3) назначение небольших доз мочегонных средств.
  - Необходимость длительного протезирования функций различных органов создает предпосылки для развития характерных для ОП инфекционных осложнений, которые можно разделить на пять категорий.
    1. Инфекции дыхательных путей.
    2. Инфекции мочевыделительной системы.
    3. Инфекции челюстно-лицевых пазух.
    4. Инфекции желудочно-кишечного тракта.
    5. Инфекции центральных венозных катетеров (ЦВК).
  - При рентгенологических данных, указывающих на пневмонию, ателектазы или плеврит, необходимо выполнить фибробронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж, материал которого направляется на цитологическое и микробиологическое исследование. По их результатам в ранние сроки назначается адекватная антимикробная терапия.
  - При инфекциях мочевыделительной системы развивается пиеловезикулярный рефлюкс. Таким больным необходима установка постоянных мочевых катетеров Фоли для эвакуации мочи. Мониторинг возбудителей инфекции особенно актуален для больных, находящихся на антибактериальной терапии, для своевременной идентификации нового возбудителя и смены лекарственных препаратов. Обязательно использование закрытой дренажной системы с антирефлюксным клапаном и поддержание уровня дренажа ниже уровня мочевого пузыря для исключения застоя мочи.
  - Инфекции челюстно-лицевых пазух часто наблюдаются у пациентов с плегиями, которые длительное время находятся в вынужденном положении лежа. Это нарушает естественную аэрацию полостей и отток их содержимого. Ситуацию ухудшают назотрахеальная интубация и назогастральные зонды. Подтверждением диагноза служит наличие уровня жидкости или гомогенное затемнение полости пазухи. В таком случае необходима консультация отоларинголога для назначения специфической терапии.
  - При парентеральном питании отсутствие стимуляции фатерова соска пищей ухудшает эвакуацию желчи из желчного пузыря, провоцируя

перерастяжение его стенок. Необходим ультразвуковой контроль подпеченочного пространства. Инфекции билиарной системы у больных ОП могут проявляться холециститом, холангитом и эмпиемой желчного пузыря. В ряде случаев может потребоваться пункция желчного пузыря с целью декомпрессии и введения антибиотиков. При длительной антибактериальной терапии у пациентов часто развивается дисбактериоз ЖКТ.

- При подозрении на инфицирование ЦВК выполняют одновременные количественные посевы крови из катетера и периферической вены. При подозрении на катетер-ассоциированный тромбоз делают доплерографию катетеризированной и прилежащих вен для выявления инфицированного тромба. При высокой вероятности или доказанной катетер-ассоциированной инфекции ЦВК удаляют, а новый катетер устанавливают контралатеральным доступом.
- При лечении инфекционных осложнений у больных, страдающих ОП, рекомендуется придерживаться следующих положений.
  1. Назначение антибиотиков должно быть прицельным. Необходимо выполнить посевы крови, мочи, мазка из зева и, по показаниям, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже.
  2. Ожидая результатов бактериологического анализа, эмпирическую терапию необходимо начинать с простых антибиотиков широкого спектра действия (если инфекция не относится к разряду тяжелых). После верификации микробной флоры и определения ее чувствительности к антибиотикам предпочтение следует отдать более простым препаратам, тогда при формировании устойчивости в резерве останутся более эффективные антимикробные препараты.
  3. При локальных инфекциях (пролежни, мочевые пути, инфекции трахеобронхиального дерева) предпочтение следует отдать местному применению антисептиков и антибиотиков, особенно, если они являются порфириногенными. Возможно орошение ими имеющихся ран, а также мочевого пузыря или трахеобронхиального дерева. В частности, такой подход справедлив по отношению к амфотерицину В, крайне порфириногенному препарату, используемому в терапии грибковых инфекций. При местном применении порфириногенные препараты оказывают клинический эффект, мало всасываясь в системный кровоток и почти не влияя на порфириновый обмен.
- Мониторинг инфекций. Своевременность начала антимикробной терапии или замены препаратов очень актуальна, поскольку очередное обострение инфекции может привести к повторной атаке ОП. Приступ не только ухудшает общее состояние пациента, продлевая сроки лечения, но и требует повторного курса терапии аргинатом гема, что делает лечение очень дорогим. Избежать перечисленных проблем можно путем проведения регулярных посевов крови, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, мочи и др. в течение того времени, пока состояние больного трактуется как тяжелое. В первую очередь это касается мониторинга уже сформировавшихся очагов инфекции.



## Литература

1. Kappas A, Sassa S, Galbraith R, Nordmann Y. The porphyrias // In: Scriverer CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. 7 ed. — New York: McGraw-Hill, 1995; p. 2103–2159.
2. Stein J, Tschudy D. Acute intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970; 49:1–16.
3. Anderson KE. LHRH analogues for hormonal manipulation in acute intermittent porphyria. *Semin Hematol* 1989; 26:10–15.
4. Галстян ГМ, Шулуток ЕМ, Буланов АЮ и др. Нетипичные электролитные нарушения у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2000; № 7:63–67.
5. Пустовойт ЯС, Галстян ГМ, Карпова ИВ и др. Клинический полиморфизм острой перемежающейся порфирии у близких родственников. *Гематология и переливание крови* 1999; № 4:32–36.
6. Пивник АВ, Подберезин ММ, Пустовойт ЯС. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение. *Гематология и переливание крови* 1998; № 1:36–43.
7. Lim HW, Murphy GM. The porphyrias. *Clin Dermatol* 1996; 14:375–387.
8. Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:509–540.
9. Magnus IA, Jarrett A, Prankerd TA, Rimington C. Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia. *Lancet* 1961; 2:448–451.
10. De Assis JL. Acute intermittent porphyria: diagnostic value of the Watson-Schwartz test. *Arq Neuropsiquiatr* 1957; 15:35–45.
11. Карпова ИВ, Сурин ВЛ, Тагиев АФ, Пивник АВ. Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1998; № 1:43–48.
12. Zaider E, Bickers DR. Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias. *Clin Dermatol* 1998; 16:277–293.
13. Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol* 1997; 43:29–35.
14. Herrick AL, McColl KEL, Moore MR et al. Acute intermittent porphyria in two patients on anticonvulsant therapy and with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase activity. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 27:491–497.
15. Сурин ВЛ, Лукьяненко АВ, Карпова ИВ и др. Три новые мутации в гене порфобилиногендезаминазы, обнаруженные у больных острой перемежающейся порфирией из России. *Генетика человека* 2001; № 5:1–8.
16. Lundin G, Lee J, Thunell S, Anvert M. Genetic investigation of the porphobilinogen deaminase gene in Swedish acute intermittent porphyria families. *Hum Genet* 1997; 100:63–66.
17. Puy H, Deybach J, Lamoril J et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Amer J Hum Genet* 1997; 60:1373–1383.
18. Solis C, Lopez-Echaniz I, Sefarty-Graneda D et al. Identification and expression of mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene causing acute intermittent porphyria (AIP). *Mol Med* 1999; 5:664–671.
19. De Siervi A, Rossetti MV, Parera VE et al. Identification and characterization of hydroxymethylbilane synthase mutation causing acute intermittent porphyria:



- Evidence for an ancestral founder of common G111R mutation. *Am J Med Genet* 1999; 86:366–375.
20. Laiwah AC, McColl KE. Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 1987; 34:604–616.
  21. Doss M, Verspohl F. The “glucose effect” in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. *Klin Wochenschr* 1981; 59:727–735.
  22. Medenica R, Lazovic G, Huschart T et al. Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyrias. *Cel Mol Biol* 1996; 43:9–27.
  23. Lecha M, Herrero C, Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16:65–72.
  24. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16:57–64.
  25. Andersson K, Spitz J, Bardin W, Kappas K. Gonadotropin-releasing analogue prevents cyclical attack of porphyrias. *Arch Int Med* 1990; 150:1469–1474.
  26. Savage M, Reed P, Orrman-Rossister S et al. Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. *Postgrad Med J* 1992; 68:479–481.
  27. Yamamori J, Asai M, Muramoto A et al. Prevention of premenstrual exacerbation of hereditary coproporphyrinemia by gonadotropin-releasing hormone analogue. *Intern Med* 1999; 38:365–368.
  28. Wetterberg L, Olsson HB, Alm-Avgald J. Estrogen treatment caused acute attacks of porphyria. *Lakartidningen* 1995; 92:2197–2198.
  29. Perlroth MG, Marver HS, Tschudy DP. Oral contraceptive agents and the management of acute intermittent porphyria. *JAMA* 1965; 194:1037–1042.
  30. Gross U, Noncamp M, Daume E, Franc M. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyria. *Horm Metab Res* 1995; 27:378–383.
  31. Andersson K, Bylesjö L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with AIP. *J Int Med* 1996; 240:195–201.
  32. Lamon JM, Frykholm B, Herrera W. Danazol administration to females with menses associated exacerbation of AIP. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:123–126.
  33. Пустовойт ЯС, Федер ЗМ, Карпова ИВ и др. Особенности ведения беременности у женщин, страдающих острыми порфириями. Разбор клинических случаев. *Терапевтический архив* 2007; № 8:62–67.
  34. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A et al. Acute intermittent porphyria in childhood: A population-based study. *Acta Paediatr* 2003; 92:562–568.
  35. Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy: a case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986; 1:38–45.
  36. Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer J Med* 1957; 22:758–773.
  37. Пустовойт ЯС, Пивник АВ. Список безопасных и опасных препаратов для больных острыми порфириями. *Гематология и переливание крови* 2001; № 3:40–44.
  38. Бутров АВ, Попова ТС, Свиридов СВ и др. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. *Методические рекомендации*. — М., 2006.
  39. Пустовойт ЯС, Пивник АВ, Карпова ИВ. *Клиника, диагностика и лечение порфирий. Пособие для врачей*. — М., 2003.

