

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Неврологические проявления порфирии
реферат

Выполнила:
Ординатор кафедры Нервных болезней
с курсом медицинской реабилитации ПО
Еремина Ю.О.

Красноярск

Содержание

Введение

Острая перемежающаяся порфирия. Клиническая картина

Диагностика и дифференциальная диагностика

Лечение порфирии

Особенности применения лекарственных средств при порфирии

Введение

Порфирии - группа гетерогенных, преимущественно наследственных заболеваний, в основе которых лежит нарушение биосинтеза гема и накопление в организме порфиринов и/или их предшественников.

Порфирины (от греч. porphuros - пурпурный) - органические пигменты, имеющие в кислых растворах яркопурпурный, а в щелочных - красно-коричневый цвет. Их химическая основа - тетрапиррольное кольцо, способное образовывать хелатные соединения с ионами различных металлов, в том числе с ионами железа - с образованием гема. Синтез гема напоминает своеобразный конвейер и происходит в 8 этапов. Каждый из этих этапов катализируется особым ферментом. Ключевую роль играет фермент I этапа - синтетаза аминолевулиновой кислоты (АЛК), которая, изменяя свою активность, определяет скорость протекания реакций во всей цепи. Под влиянием индуцирующих факторов активность этого фермента может увеличиваться в пять-шесть раз, а при накоплении конечного продукта - гема - тормозиться (по механизму отрицательной обратной связи). Для каждого вида порфирии характерна недостаточность одного из 8 ферментов цепи, т.е. определенная локализация ферментативного блока («узкого места») в цепи синтеза гема. Вследствие ферментативного блока и относительной недостаточности конечного продукта происходит повышение активности первого скорость-определяющего фермента и накопление перед узким участком цепи специфических для каждой вида порфирии промежуточных продуктов синтеза.

В зависимости от того, где в первую очередь происходит повышенное образование и накопление порфиринов и их предшественников, порфирии подразделяют на печеночные и эритропоэтические. Порфирии также делят на острые (острая перемежающаяся порфирия, вариегатная порфирия, наследственная копропорфирия) и неострые (врожденная порфирия, кожная печеночная порфирия, эритропоэтическая порфирия).

Неврологические проявления возникают только при четырех вариантах острых печеночных порфирий, общей особенностью которых является гиперпродукция предшественников порфиринов - δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) и - при трех из четырех заболеваний - порфобилиногена (ПБГ), что является следствием индукции АЛК-синтетазы экзогенными или эндогенными факторами. Каждый из этих вариантов связан с недостаточностью определенного фермента в цепи биосинтеза гема.

Острая перемежающаяся порфирия. Клиническая картина

В нашей стране чаще всего встречается острая перемежающаяся порфирия (ОПП) - аутосомно-доминантное заболевание, связанное с 50% дефицитом активности ПБГ-дезаминазы. Существует две формы этого фермента: эритроидная и неэритроидная (печеночная), кодирующиеся одним и тем же геном, расположенным на длинном плече 11-й хромосомы (11q24.1-q24.2). К настоящему

времени у пациентов с ОПП выявлено более 60 различных мутаций этого гена, многие из которых уникальны для небольшого числа семей. 50% дефицит фермента характерен для гетерозиготных носителей аутосомно-рецессивных заболеваний, поэтому неудивительно, что примерно у 80% носителей патологического гена ни разу в жизни не возникает каких-либо клинических проявлений. Лишь у 20% носителей патологического гена в течение жизни возникают клинически явные приступы ОПП, сопровождающиеся накоплением и повышенной экскрецией АЛК и ПБГ, характерной нейровисцеральной симптоматикой и разделенные периодами ремиссий. В 70% случаев приступы провоцируются лекарственными или другими экзогенными веществами.

Порфириногенные вещества объединяет способность индуцировать печеночную цитохром Р450-оксидазную систему, что приводит к резкому увеличению расхода гема и, следовательно, потребности в нем. Это сопровождается повышением активности (дерепрессией) гена, кодирующего АЛК-синтетазу, что запускает порочный круг приступа. Перечень лекарств, способных вызвать атаку ОПП, постоянно увеличивается и в настоящее время включает более 100 препаратов. Приступ могут также спровоцировать алкоголь, мышьяк, свинец, гипокалорийная низкоуглеводная диета, инфекции, оперативные вмешательства, эндогенные колебания гормонального фона (менструация, беременность). При одновременном воздействии нескольких факторов риск развития приступа и его тяжесть могут увеличиваться. У большинства пациентов развивается один или несколько приступов, завершающихся в большинстве случаев полным восстановлением. Менее чем у 10 % больных возникают многочисленные приступы - чаще всего они наблюдаются у женщин и связаны с менструальным циклом.

Все клинические проявления приступа ОПП могут быть объяснены дисфункцией периферической или центральной нервной системы. Однако механизмы поражения нервной системы остаются неясными. Среди возможных причин наиболее вероятными являются:

- 1) дефицит в нервной ткани гем-содержащих ферментов, вовлеченных в транспорт электронов и метаболизм многих эндогенных и экзогенных соединений;
- 2) нейротоксическое действие избыточного количества АЛК, ПБГ и их метаболитов (гемопиррола, порфобилина);
- 3) истощение (вследствие повышенного расхода) незаменимых субстратов или кофакторов (пиридоксальфосфата, цинка, глицина и др.).

In vitro АЛК и ПБГ вызывают ингибирование вызванных потенциалов спинальных корешков, деполяризацию мышечных волокон, нарушают высвобождение и обратный захват медиаторов и их взаимодействие с рецепторами в синапсе, что определяется, очевидно, структурным сходством АЛК и ПБГ с ГАМК и глутаматом. Возможно, что АЛК и ПБГ, выполняя роль «ложных медиаторов», могут взаимодействовать с соответствующими рецепторами в коре,

лимбической системе, гипоталамусе, среднем мозге. Именно с этим могут быть связаны характерные для ОПП психопатологические проявления.

Определенное значение в патогенезе имеют сосудистые и нейроэндокринные нарушения. Артериальная гипертензия (связанная с непосредственным тоногенным влиянием АЛК и ПБГ на сосудистую стенку либо с демиелинизацией волокон, проводящих ингибиторные влияния к бульбарному вазопрессорному центру от аортокаротидного синуса), а также локальный спазм сосудов могут приводить к ишемии и сегментарной демиелинизации в периферической и центральной нервной системе. Во время обострения часто происходит повышение содержания в крови катехоламинов. ОПП - одна из частых причин синдрома неадекватной секреции АДГ, который связан с поражением гипоталамуса и приводит к гипонатриемии и гипоосмолярности плазмы и вследствие этого - к выраженным общемозговым проявлениям (угнетению или помрачению сознания, эпилептическим припадкам). Наиболее выраженные морфологические изменения выявляются в периферической нервной системе. Относительную устойчивость центральных структур объясняют плохой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для АЛК и ПБГ.

В основе ведущего неврологического проявления ОПП - полинейропатии - лежит аксональная дегенерация, которой может сопутствовать вторичная сегментарная демиелинизация. Часто отмечается утрата и дистрофические изменения нейронов вегетативных (особенно чревных) ганглиев. Первый приступ обычно развивается в возрасте от 15 до 35 лет (значительно реже у детей или лиц старше 50 лет). У женщин клинические проявления возникают примерно в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. Первым симптомом приступа почти во всех случаях бывает боль в животе. Ее характер и локализация варьируют, чаще она бывает схваткообразной или ноющей и нередко сопровождается умеренной болезненностью при пальпации. Боль может быть слабой и преходящей, но иногда бывает столь сильной, что служит поводом для диагностики острого живота или кишечной непроходимости и проведения лапаротомии. Операция, особенно под барбитуровым наркозом, может приводить к быстрому развитию тяжелой полинейропатии. Боли в животе часто сопутствуют другие проявления дисфункции желудочно-кишечного тракта: более чем в половине случаев - рвота и запоры, примерно в 10 % случаев - диарея. Примерно в четверти случаев отмечаются также боли в пояснице и конечностях, которые часто не укладываются в определенные зоны иннервации. Иногда боли самостоятельно проходят в течение нескольких дней, в других случаях они длятся месяцами. Они могут носить как нейропатический, так и мышечный характер, сопровождаясь болезненными мышечными спазмами. Синусовая тахикардия наблюдается в среднем в 60% случаев и почти во всех тяжелых случаях. Она может служить своеобразным индикатором активности заболевания ее нарастание до 120–160 в минуту обычно предшествует появлению парезов, а ее уменьшение может служить одним из признаков обратного развития обострения. Повышение артериального давления отмечается в 60% случаев и иногда бывает весьма значительным, приводя к острой

гипертонической энцефалопатии. Те или иные психические расстройства (тревога, депрессия, гипоманиакальное состояние, нарушения сна и др.) развиваются во время приступа у подавляющего большинства больных ОПП. В тяжелых случаях развиваются делирий и угнетение сознания. Иногда психические расстройства бывают единственными или доминирующими проявлениями приступа ОПП. Зачастую на раннем этапе многим больным с порфирией ошибочно ставят диагноз истерии, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении, деменции. У 5% больных развиваются генерализованные судорожные припадки, которые обычно служат неблагоприятным прогностическим признаком. Их причиной, помимо предполагаемого нейротоксического действия предшественников порфиринов, могут быть острая гипертоническая энцефалопатия или гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной секреции АДГ. Гипонатриемия возникает во время более трети приступов ОПП. В отдельных случаях наблюдаются мигреноподобные головные боли, преходящие нарушения зрения по типу гемианопсии или корковой слепоты.

Но наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, которая развивается в 10–60% приступов, часто через 2–4 дня после появления боли животе или психических расстройств. Полинейропатия имеет преимущественно моторный характер - ее основным проявлением служит нарастающий вялый тетрапарез. Симптомы порфирийной полинейропатии отмечаются вариабельностью и динамичностью. В отличие от других полинейропатий, при порфирии первыми нередко вовлекаются не ноги, а руки. В ряде случаев первым проявлением служит слабость разгибателей кистей и пальцев. В некоторых случаях в большей степени пораженной оказывается конечность, на которую в предшествующий период пришлась более интенсивная нагрузка. В 50% случаев парезы появляются на фоне развития или усиления в конечностях миалгий и крампи. Возможны и другие варианты дебюта: с парестезий в дистальных или проксимальных отделах конечностей, на туловище, лице или шее; с нарушений мочеиспускания. Сухожильные рефлексы, в том числе ахилловы, на ранней стадии могут оставаться сохранными и, более того, иногда кажутся оживленными. Но мере прогрессирования полинейропатии сухожильные рефлексы всё же выпадают, хотя полной арефлексии может не быть. В тяжелых случаях вовлекаются мышцы туловища, в том числе в 10% случаев — дыхательные мышцы. Поражение черепных нервов с развитием бульбарного синдрома, слабости мимических мышц, глазодвигательных нарушений также происходит лишь в тяжелых случаях и обычно на фоне выраженного вовлечения конечностей. Изредка с одной или обеих сторон выявляются разгибательные стопные знаки, указывающие на сосудистое или метаболическое поражение ЦНС. Нарушения чувствительности выявляются лишь у трети больных с полинейропатией и обычно бывают негрубыми, несмотря на то, что именно они иногда бывают начальными проявлениями полинейропатии. Нарушения затрагивают главным образом поверхностную чувствительность и нередко бывают представлены гиперестезией, а не гипестезией. Повторяя

распределение двигательных нарушений, они поначалу иногда бывают более выражены в проксимальных отделах и на туловище, при этом их очертания подчас напоминают «купальник старого покроя» (т.е. нечто прямо противоположное традиционным «чулкам» и «перчаткам»), хотя со временем они всё же начинают «сгущаться» в дистальном направлении. По мере прогрессирования полинейропатии симптомы раздражения вегетативной нервной системы сменяются симптомами выпадения: ортостатической гипотензией, фиксированным пульсом, ослаблением моторики желудочнокишечного тракта, тенденцией к гипогидрозу (иногда с эпизодическим профузным потоотделением), затруднениями при мочеиспускании.

Течение приступа ОПП вариабельно. Общая продолжительность приступа колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Полинейропатия обычно развивается остро или подостро. В большинстве случаев симптоматика достигает максимального развития в течение 1–4 недель, но иногда фаза прогрессирования продолжается до 2–3 месяцев. Прогрессирование происходит непрерывно или ступенеобразно. На высоте симптомов в 10–30 % случаев, протекающих с тяжелой полинейропатией, наступает летальный исход. Он более вероятен, если заболевание не было вовремя распознано и назначались порфириногенные препараты. Непосредственными причинами летального исхода бывают внезапная смерть, часто связанная с нарушением иннервации сердца и гиперкатехоламинемией, паралич дыхательных мышц или тяжелый бульбарный синдром. У выживших восстановление начинается спустя 2–3 недели после того, как полинейропатия достигнет максимума. Полное восстановление наблюдается часто, но может растянуться на несколько лет. В основе полинейропатии лежит аксональная дегенерация, соответственно этому протекает и процесс восстановления: парез в дистальных отделах регрессирует дольше, чем в проксимальных, даже если последний был более выражен. Таким образом, раннее вовлечение проксимальных отделов следует, по-видимому, объяснять опережающим поражением более коротких аксонов, что может быть связано как с особенностями метаболического поражения нервных волокон (в частности, повреждением энергетически зависимого аксоплазматического тока), так и с ретроградным аксональным транспортом токсических веществ. Неврологические проявления при других острых печеночных порфириях в основном аналогичны симптомам ОПП, что, по-видимому, отражает их общий патогенез.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Раннее распознавание и правильная терапия способны значительно улучшить прогноз заболевания. Любые необъяснимые боли в животе, психические расстройства, повторяющиеся эпизоды спутанности сознания, эпилептические припадки, полинейропатия, циклические расстройства, связанные с менструальным циклом, но главным образом их сочетание требуют исключения порфирии. Диагноз облегчается при изменении окраски мочи, которое происходит по мере

окисления бесцветных предшественников порфиринов в уропорфирин и другие соединения в мочевом пузыре или вне организма, иногда в течение нескольких часов (свежевыделенная моча может иметь нормальную окраску). При высокой концентрации порфобилиногена в моче он может полимеризоваться с образованием порфобилина, придающего раствору черный оттенок. Окрашивание мочи ускоряется под действием солнечного света, поэтому баночку с мочой следует поставить на подоконник («подоконниковая проба»). Окраска варьирует от розового до насыщенно красного или красно-коричневого цвета («цвет бургундского вина») и зависит от концентрации ПБГ. Отсутствие изменения окраски мочи не исключает диагноз порфирии! Подтвердить диагноз можно с помощью лабораторного исследования. Для качественного определения предшественников порфиринов в моче проводят пробу с реактивом Эрлиха (проба Ватсона-Шварца). ПБГ взаимодействует с реактивом Эрлиха в кислой среде с образованием раствора розово-красного цвета. Тест проводится только со свежесобранной мочой, защищенной от света. Положительный результат пробы должен быть обязательно подтвержден количественными тестами (определением содержания ПБГ и АЛК). Однако и отрицательный результат качественной пробы не может полностью исключить порфирию, поэтому при клинически обоснованном подозрении и в этом случае должна быть в последующем проведена количественная реакция. Содержание АЛК и ПБГ определяют в свежесобранной утренней порции мочи или в суточной моче. Сосуд, в который собирается моча для определения содержания ПБГ и АЛК, должен быть защищен от света (например, с помощью фольги). Экскреция ПБГ обычно увеличивается в большей степени, чем экскреция АЛК. В норме концентрация ПБГ в моче у взрослого не превышает 2 мг/л. Во время приступа в течение первой недели экскреция ПБГ как минимум в 10 раз превышает верхнюю границу нормы. Нормальная экскреция ПБГ на фоне прогрессирования симптомов исключает диагноз ОПП. Однако на поздней стадии содержание ПБГ иногда снижается (хотя симптомы полинейропатии могут сохраняться), но к норме при ОПП возвращается лишь через несколько месяцев. В фазе ремиссии уровень АЛК и ПБГ может возвратиться к норме (лишь у 30 % пациентов он остается повышенным), поэтому диагностика часто возможна лишь с помощью определения активности ПБГ-дезаминазы в эритроцитах либо исследования ДНК лимфоцитов для выявления мутации гена. Эти же тесты помогают выявить латентную (субклиническую) порфирию (асимптомное носительство патологического гена) у родственников больного. При этом следует учитывать, что у 3–5% больных отмечается нормальная активность ПБГ-дезаминазы в эритроцитах. В этих случаях, по-видимому, имеет место дефицит лишь печеночной (неэритроидной) изоформы фермента. В клиническом анализе крови иногда определяется легкий лейкоцитоз. Печеночные пробы обычно не выявляют изменений. В цереброспинальной жидкости может быть несколько повышен белок, однако его содержание редко превышает 1 г/л, цитоз обычно в норме или на верхней ее границе. При ЭЭГ выявляются неспецифические

диффузные изменения. Скорость проведения остается нормальной или несколько снижается, притом что амплитуда потенциалов действия бывает низкой, а при игольчатой ЭМГ обнаруживаются признаки денервации. Это указывает на первично аксональный характер поражения. При МРТ головного мозга иногда выявляются гиперинтенсивные (в T2-режиме) зоны в задних отделах больших полушарий, связанные с отеком мозга. Диагностировав порфирию, следует попытаться выяснить причину обострения, т.е. узнать, какие препараты принимал больной, исключить сопутствующую инфекцию, при необходимости — провести тест на беременность и т.д. Необходим тщательный анализ всех химических веществ, с которыми контактировал больной. Порфирию приходится дифференцировать с отравлением свинцом, синдромом Гийена-Барре, наследственной тирозинемией. Отравление свинцом может напоминать атаку порфирии как клинически, так и биохимически. При обоих заболеваниях имеют место боли в животе, запоры, тахикардия, артериальная гипертензия, моторная полинейропатия, психические нарушения. При отравлении свинцом также нарушается обмен порфиринов — снижается активность АЛК-дегидратазы. Опорными моментами в диагностике этого состояния служат увеличение содержания свинца в крови и моче, наличие серо-голубой каймы на деснах, анемия с базофильной зернистостью, резкое увеличение экскреции АЛК с мочой и копропорфирина с калом при незначительном увеличении экскреции ПБГ и уропорфирина. Для синдрома Гийена-Барре не характерны абдоминальные боли, психические расстройства, сохранность ахилловых рефлексов. При исследовании ЦСЖ в этом случае обнаруживается выраженная белково-клеточная диссоциация, не характерная для порфирийной полинейропатии, а при ЭНМГ выявляется резкое снижение скорости проведения по нервам. В тяжелых случаях критически важное значение имеет своевременное помещение больного в отделение интенсивной терапии и обеспечение адекватной дыхательной поддержки и гемодинамики. Необходимо избегать применения порфириногенных препаратов.

Лечение порфирии

Основная патогенетическая задача - подавить избыточную активность АЛК-синтетазы. Для этого применяют углеводы, вызывающие метаболическую репрессию фермента, и препараты гема, подавляющие его активность по механизму отрицательной обратной связи. Глюкозу вводят без инсулина (!) в дозе 400–600 г/сут, первоначально со скоростью 10–20 г/ч энтерально (перорально или через желудочный зонд) либо внутривенно. Во избежание введения большого количества жидкости (при угрозе синдрома неадекватной секреции АДГ) вводят концентрированный (20%) раствор глюкозы в центральную вену. Инфузия концентрированных растворов глюкозы в периферические вены может вызвать флебит. На ранней стадии введение углеводов обрывает приступ, но в тяжелых случаях ее эффект бывает непостоянным.

Препараты гема - гематин, гем-аргинат (нормосанг), гемальбумин - вводят в/в капельно в дозе 3–4 мг/кг (у взрослых в среднем - 250 мг) один, реже - два раза в день в течение 4 дней. Препарат растворяют непосредственно перед инфузией в 100 мл физиологического раствора и вводят в течение 20–30 минут в крупную периферическую или центральную вену. После инфузии вену следует «промывать» физиологическим раствором в течение 10–15 минут. Риск осложнений (в частности, флебита) ниже, если препарат разводить не в физиологическом растворе, а в растворе человеческого альбумина. Препараты гема вызывают быструю нормализацию экскреции АЛК и ПБГ, уменьшение боли, тахикардии, артериальной гипертензии и уменьшают продолжительность приступа. Однако в тех случаях, когда уже развилась полинейропатия, эффект препаратов гема бывает непостоянным. Они способствуют прекращению прогрессирования полинейропатии, но не уменьшают уже имеющийся дефект, поэтому столь важно их раннее назначение. На фоне стабилизации неврологического статуса и возвращения к норме содержания предшественников порфиринов введение препаратов гема нецелесообразно. Если на фоне прекращения введения препарата гема происходит усиление симптомов, необходим повторный курс лечения. После отмены препарата экскреция АЛК и ПБГ может вновь увеличиться, однако повторное назначение гематина требуется лишь при клинически явном ухудшении. В то же время иногда препарат используют и как профилактическое средство - при субклиническом повышении экскреции АЛК и ПБГ.

В период обострения у женщин целесообразно подавить менструации с помощью синтетического аналога гонадотропин-рилизинг гормона гозерелина (золадекс - 3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней) или приема метилтестостерона (50 мг под язык 3 раза с последующим переходом на однократный прием).

Иногда дополнительно применяют плазмаферез (с извлечением более 1 л плазмы и возмещением ее 10 % раствором глюкозы и альбумином - два раза в неделю), высокие дозы пиридоксальфосфата, витамина В6, бенфотиамина, бензоата натрия, фолиевой кислоты, фосфадена, цитохрома С, рибоксина, но их эффективность убедительно не доказана.

Многим пациентам необходимо повышенное питание - после приступа больной должен обязательно восстановить свою прежнюю массу тела. Проводя симптоматическое лечение, следует учитывать порфириногенное действие многих широко распространенных лекарственных препаратов.

Для лечения артериальной гипертензии и тахикардии применяют пропранолол (анаприлин) или другие бета-блокаторы, при их неэффективности — симпатолитики (резерпин). Дозу пропранолола следует титровать очень осторожно, поскольку даже минимальные дозы могут спровоцировать тяжелую гипотензию и брадикардию. Обычно применяют небольшие или средние дозы (10–40 мг 3–4 раза в день), однако иногда приходится прибегать и к более высоким дозам. При

нестабильности сердечного ритма показан мониторинг ЭКГ. Одной из наиболее важных задач является лечение болевого синдрома.

Для лечения боли в легких случаях ограничиваются парацетамолом, аспирином или препаратами кодеина в сочетании с некоторыми НПВС (ибупрофен, напроксен, кетопрофен). Анальгетики оказывают более стойкий эффект при внутривенном введении. В тяжелых случаях приходится назначать наркотические анальгетики (морфин, промедол, фентанил и др.). Уменьшению боли, купированию возбуждения, а также тошноты и рвоты способствуют аминазин (12,5–25 мг внутрь или в/м 2–4 раза в сут), прохлорперазин (метеразин) - 5–10 мг 2–3 раза в день. При введении больших доз фенотиазинов может развиваться нейролептический синдром, в этом случае для уменьшения рвоты используют домперидон или антигистаминные средства (димедрол, циклизин). У больных с хронической нейропатической болью можно использовать габапентин или амитриптилин.

При бактериальных инфекциях назначают антибиотики пенициллинового ряда, аминогликозиды, гентамицин.

При аллергических реакциях возможно применение антигистаминных средств (димедрола, супрастина).

При необходимости иммуносупрессии используют кортикостероиды и азатиоприн, для лечения малярии — примахин, пириметамин, хинин.

Не менее важная задача - поддержание водно-электролитного баланса: больным может угрожать как обезвоживание (в результате повторной рвоты и недостаточного поступления жидкости), так и снижение осмолярности плазмы (при синдроме неадекватной секреции АДГ). Поэтому инфузионную терапию следует проводить крайне осторожно. При появлении признаков синдрома неадекватной секреции АДГ следует ограничить жидкость до 500–1000 мл/сут. При тяжелой гипонатриемии необходима ее поэтапная коррекция (до уровня 125 мэкв/л) с помощью изотонического или гипертонического раствора хлорида натрия под контролем содержания натрия в крови. Концентрацию натрия не следует увеличивать быстрее, чем на 12 мэкв/л/ сут. При излишне быстрой коррекции гипонатриемии возможна осмотическая демиелинизация в ЦНС с развитием центрального понтинного миелиолиза и синдрома изоляции. Важно также своевременно выявлять и корректировать дефицит магния. В настоящее время активно разрабатываются методы генетической терапии острых форм порфирии, которые способны предупредить развитие неврологических осложнений.

Для лечения запоров, часто способствующих усилению болей в животе, применяют слабительные (например, сенну) и неостигмин (прозерин). После завершения атаки боли в животе могут сохраняться в течение длительного времени, что может быть связано как с психогенными факторами и изменением личности больного, так и с органическим поражением периферических вегетативных структур.

Лечение эпилептических припадков, нередко возникающих при порфирии, является весьма трудной задачей. Ни один из традиционных антиконвульсантов не может считаться безопасным, поэтому при эпилептических припадках их назначают лишь при часто повторяющихся припадках. Клоназепам и вальпроевая кислота, не индуцирующие моноаминоксигеназную систему печени, менее опасны, чем, например, фенитоин, карбамазепин или ламотриджин. Из антиконвульсантов нового поколения безопасен габапентин. Для лечения припадков могут также применяться безопасные при порфирии бромиды, однако их эффективность невелика. В резистентных случаях иногда приходится использовать и более опасные средства, но под строгим лабораторным контролем (исследование экскреции ПБГ с мочой). При эпилептическом статусе возможно внутривенное введение диазепама (реланиума), лоразепама, мидазолама или клоназепама, которые в обычных дозах, как правило, не приводят к осложнениям. Альтернатива бензодиазепинам при эпилептическом статусе - хлоралгидрат ректально. Возможно и в/в введение сульфата магния. В отсутствие эффекта показано введение пропофола.

У больных с вялыми парезами восстановлению двигательных функций и предупреждению контрактур способствуют ранняя активная лечебная гимнастика и массаж. Больных и носителей патологического гена нужно проинформировать о факторах, провоцирующих обострение, и снабдить полным списком опасных препаратов. Лицам, страдающим порфирией, не рекомендуется гипокалорийная диета с низким содержанием углеводов.

Если пациенту с порфирией необходима операция, категорически запрещается применять барбитураты. Для наркоза могут использоваться кетамин, пропофол, циклопропан, закись азота, эфир. Для достижения миорелаксации допускается применение тубокурарина и суксаметония. Вместо наркоза иногда можно использовать перидуральную анестезию с бупивакаином. В качестве премедикации применяются атропин и морфин. Во время операции и после нее необходимо дополнительное введение глюкозы.

Рекомендуется избегать гормональных контрацептивных средств (предпочтительнее использовать внутриматочную контрацепцию). У женщин с повторными атаками, возникающими перед менструацией, рекомендуют регулярное введение аналога рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (гозерелина), подавляющего овуляцию. После получения эффекта (в виде прекращения приступов) через несколько месяцев к гозерелину добавляют малые дозы эстрогенов (внутрь или трансдермально), которые корректируют побочные эффекты, связанные со снижением выработки эндогенных эстрогенов. Иногда для подавления циклических атак используют также оральные контрацептивы или андрогены, однако это сопряжено с риском обострения.

При ранней диагностике, соблюдении профилактических мер и раннем лечении приступов больному порфирией может быть обеспечена долгая и полноценная жизнь.

Особенности применения лекарственных средств при порфирии

Группы препаратов	Применение нежелательно	Применение возможно
Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	Амидопирин, Диклофенак, Метамизол, Пентазоцин, Пироксикам	Аспирин, Ибупрофен, Индометацин, Кетопрофен, Напроксен, Наркотические анальгетики, Парацетамол
Антигистаминные средства	Дименгидринат, Клемастин, Пипольфен, Тавегил	Димедрол, Кетотифен, Лоратидин, Супрастин, Циклизин, Меклизин
Антидепрессанты	Имипрамин, Кломипрамин, Мапротилин, Нортриптилин, Тразодон	Амитриптилин*, Миансерин*, Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*
Транквилизаторы	Альпразолам, Гидроксизин, Кларазепат, Нитразепам, Флуразепам, Хлордiazепоксид, Клоназепам	Лоразепам*, Оксазепам*, Темазепам, Триазолам, Хлорметиазол*
Нейролептики	Сульпирид, Тиаприд, Тиоридазин	Галоперидол, Дроперидол, Метеразин, Пипотиазин, Трифтазин, Хлорпропазин
Антиэпилептические средства	Барбитураты, Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Ламотриджин, Окскарбазепин, Примидон, Тиагабин, Топирамат, Фелбамат, Фенитоин, Этосуксимид, Клоназепам	Бромиды, Габапентин, Диазепам**, Клобазам, Лоразепам, Мидазолам**, Хлоралгидрат
Гипотензивные средства	Антагонисты кальция, Дигидралазин, Каптоприл, Клонидин, Лизиноприл, Метилдофа	Бета-блокаторы, Диазоксид, Празозин*, Резерпин, Фентоламин
Диуретики	Спиронолактон, Фуросемид	Амилорид, Ацетазоламид, Тиазиды
Другие средства, применяемые в кардиологии	Амиодарон, Кордиамин	Адреналин, Атропин, Варфарин, Гепарин, Дигоксин, Дизопирамид*, Дипиридамола, Допамин, Клофибрат, Кумарин, Нитроглицерин, Пробукол, Фенофибрат, Хинидин, Холестирамин
Гастроэнтерологические средства	Метоклопрамид	Алюминия препараты*, Домперидон, Лоперамид, Метилурацил, Неостигмин (прозерин), Омепразол, Прозерин, Ранитидин*, Сенна, Сукральфат
Антихолинергические средства	Бутилскополамин, Гиосцин, Скополамин	Атропин, Тригексифенидил
Средства, применяемые в пульмонологии	Бемеград , Теофиллин	Ацетилцистеин, Беклометазон, Сальбутамол
Эндокринологические средства	Андрогены , Глибенкламид, Глипизид, Глютетемид , Даназол, Оральные контрацептивы (содержащие прогестерон), Прогестерон , Толбутамид, Хлопропамид	Адреналин, АКТГ, Бигуаниды, Глюкагон, Глюкокортикоиды*, Гозерелин, Инсулин, Кальцитонин, Кломифен, Левотироксин, Метформин, Окситоцин, Фенформин, Эстрогены*
Антибактериальные средства	Альбуцид, Вибрамицин, Грамицидин, Доксциклин, Изониазид, Клиндамицин, Ко-тримоксазол, Метциллинам, Налидиксовая кислота, Нитрофураны , Пивампициллин, Пиразинамид, Рифампицин, Сульфаниламиды , Хлорамфеникол, Цефалоспорины, Эритромицин	Аминогликозиды, Ванкомицин, Клоксациллин, Ко-амоксиклав, Метронидазол*, Пенициллины, Стрептомицин, Тетрациклины*, Тикарциллин, Флуклосациллин*, Фузидат натрия, Ципрофлоксацин, Этамбутол

Противовирусные средства		Ацикловир, Валацикловир, Ганцикловир, Зидовудин, Оксолин, Фамцикловир
Противогрибковые средства	Гризефульвин , Кетоконазол, Миконазол, Флуконазол	Амфотерицин В
Противомалярийные средства	Хлорохин	Пириметамин, Примахин, Хинин
Средства для наркоза и миоплегии	Барбитураты, Галотан , Кетамин, Пропанидид, Фторотан, Хлороформ	Заись азота, Панкуроний*, Пропол, Суксаметоний, Тубокурарин, Фентанил, Циклопропан, Эфир
Средства для местной анестезии		Аметокаин, Бупивакаин, Лидокаин*, Мепивакаин*, Новокаин, Тетракаин
Цитостатические средства	Метотрексат, Циклофосфамид, Циклоспорин	Азатиоприн, Винкристин*, Доксирубицин, Цисплатин
Другие препараты	Аминофиллин, Баклофен, Бетагистин, Бромкриптин, Дапсон, Дигидроэрготамин, Кокаин, Лизурид, Метамфетамин, Метисергид, Никотинамид, Нисерголин, Оксibuтират натрия, Орфенадрин, Ртути соединения, Спорыньи препараты, Теофиллин, Феноксibenзамин, Циннаризин, Эвкалипта препараты, Эрготамин, Этамзилат, Этанол	Аллопуринол, Аминокапроновая кислота, Аскорбиновая кислота, Бария сульфат, Десферриоксамин, Железа препараты, Иммуноглобулины, Кальция карбонат, Колхицин, Леводопа, Литий, Магния сульфат, Метилфенидат, Метилфенидат, Нафтидрофурил, Окситоцин, Октеотрид, Пеницилламин, Пизотифен, Пирацетам, Пиридоксин, Псевдоэфедрин, Сорбитол, Тиамин, Токоферол, Флумазенил, Фолиевая кислота, Фосфаден, Хлорметиазол, Цинка препараты, ЭДТА, Эритропэтин

Список литературы

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. - Т. 1 / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. - 2-е изд., перераб и доп. - М.: Медицина, 2001. - с. 744.
2. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. – 5-е изд. – СПб.: Политехника, 2007. – 399с.
3. Штульман Д.Р., Левин О.С., Преображенская И.С. Неврологические проявления порфирии // Неврологический журнал. — 1997. — № 2. — С. 40–49.