

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01154&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 01154. Порфірії

Автор: Raili Kauppinen
Редактор оригінального тексту: Anna Kattainen
Дата останнього оновлення: 2018-04-10

Основні положення

- Порфірії є спадковими метаболічними захворюваннями, що спричинені порушенням утворення гему в печінці й кістковому мозку. Симптоми проявляються у вигляді гострих нападів або фоточутливості шкіри.
- На початковій стадії гострого нападу більшість пацієнтів скаржиться на сильний біль у животі й легкі психічні розлади, а також симптоми вегетативної нейропатії, такі як блювання, закріп, серцебиття та гіпертензія.
- Легкі симптоми можна пом'якшити за допомогою симптоматичного лікування, проте при тяжких проявах необхідна госпіталізація й лікування з використанням геміну.
- Гострі напади можна попередити шляхом уникнення факторів, що стимулюють синтез гему, таких як алкоголь, лікарські засоби й голодування. Будь-який запальний процес вимагає адекватного лікування, а також необхідно забезпечити належне харчування.
- Типовими симптомами порфірії є поява пухирів і рубців на фотосенсибілізованій шкірі. Їхнє лікування відрізняється залежно від типу порфірії.
- Гострі порфірії зустрічаються рідко і, як правило, успадковуються аутосомно-домінантним шляхом. Щоразу, коли виявляють новий випадок захворювання, членів сім'ї пацієнта також слід перевірити на його наявність.

- Існують різні типи порфірії. Дана стаття присвячена типам порфірії, що є найбільш поширеними у Фінляндії. Знайдіть інформацію щодо поширеності різних типів порфірії у вашій місцевості.

Патогенез

- Під час гострих нападів фермент АЛК синтаза-1, який регулює синтез гемму в печінці, активується тригерними факторами, і токсичні попередники гемму (порфобіліноген, амінолевулінова кислота) накопичуються в організмі. Як нейротоксичні сполуки вони спричиняють вегетативну й сенсомоторну нейропатію, а також симптоми з боку ЦНС.
- Шкірні симптоми обумовлені фототоксичними реакціями у стінках судин верхніх шарів дерми в результаті комбінованої дії сонячного світла й циркулюючих печінкових або еритропоетичних порфіринів. Порфіринове кільце являє собою тетрапірол, що найбільш інтенсивно поглинає енергію світла з довжиною хвилі 400-410 нм, тобто у фіолетовому спектрі. Його реакція з киснем призводить або до негайної шкірної фотореакції, представленої болісним набряком і еритемою, або до повільної фотореакції, що проявляється підвищеною вразливістю шкіри, появою пухирів та рубцюванням шкіри, залежно від циркулюючих порфіринових комплексів.

Класифікація та спадковість

- Існують різні типи порфірії. Таблиця [табл. T1] нижче описує найбільш поширені типи порфірії, що зустрічаються у Фінляндії. Найбільш поширеними типами порфірії у Фінляндії є гостра інтермітуюча порфірія (ГП), що викликає раптові напади порфірії, та варієгатна порфірія (ВП). Більш повну класифікацію див. [веб|<http://porphyria.eu/en/c...>].
- Близько в половини пацієнтів виявляють шкірні симптоми. Вони виникають при пізній шкірній порфірії (ПШП), варієгатній порфірії (ВП) та еритропоетичній протопорфірії (ЕПП).
- Порфірії як правило успадковуються аутосомно-домінантним шляхом. Щоразу, коли виявляють новий випадок хвороби, членів сім'ї пацієнта одразу слід перевірити на наявність захворювання шляхом генетичного тестування у первинній медичній допомозі.
 - Вже під час діагностики слід старанно виявляти симптоми, що свідчать про порфірію у будь-якого члена сім'ї, в якого було виявлено ген порфірії під час генетичного тестування.

Для визначення активності захворювання слід взяти аналіз на порфірини та їх попередників. Цю процедуру можна виконати у спеціалізованому медичному закладі.

- Надання пацієнту рекомендацій зменшить кількість випадків загострення захворювання шляхом уникнення провокуючих факторів.
- Одужання відбувається швидко, якщо захворювання вчасно діагностували і було проведено відповідне лікування.
- Рекомендації щодо лабораторних методів дослідження див. у системі European Porphyria Network [[веб|http://porphyria.eu/](http://porphyria.eu/)] > Спеціалізовані центри порфірії [[веб|http://porphyria.eu/en/c...](http://porphyria.eu/en/c...)]: обрати на карті > ваша місцевість.

Таблиця Т1. Порфірії, що поширені в Фінляндії

Порфірія	Основний симптом	Аналіз	Фермент, якого не вистачає	Тип успадкування і пенетрантність	Кількість пацієнтів у Фінляндії (на 5,5 мільйонів жителів)
Гостра інтермітуюча порфірія (ГІП)	Гострий напад	Порфобіліноген сечі 5-амінолевулінова кислота сечі Плазмові порфірини Еритроцитарна порфобіліноген деаміназа ДНК тестування на ГІП	Порфобіліноген деаміназа	Симптоми виникають протягом життя у близько 20-50% носіїв аутосомно-домінантної мутації.	Близько 200
Варієгатна порфірія (ВП)	Фоточутливість: поява пухирів та рубцювання шкіри Гострий напад	Порфірини плазми Копропорфірини Порфобіліноген сечі 5-амінолевулінова кислота сечі ДНК тестування на ВП	Протопорфіріноген оксидаза	Аутосомно-домінантний Симптоми виникають протягом життя у близько 30-40% носіїв усіх мутацій.	Близько 150
Пізня шкірна порфірія (ПШП)	Фоточутливість: поява пухирів та рубцювання шкіри Гепатопатія	Нічна порфіринурія Порфірини плазми Еритроцитарна уропорфіріногендекарбоксилаза ДНК тестування на ПШП	Уропорфіріноген декарбоксилаза	Аутосомно-домінантний або набуте захворювання (симптоми провокують негенетичні фактори)	Близько 100
Еритропоетична протопорфірія (ЕПП)	Фоточутливість: болісний набряк і шкірна еритема Мікроцитарна	Порфірини крові Порфірини плазми Лімфоцитарна ферохелатаза ДНК тестування на ЕПП	Ферохелатаза	Аутосомно-рецесивний або домінантний, у випадку якого	Близько 50

Порфірія	Основний симптом	Аналіз	Фермент, якого не вистачає	Тип успадкування і пенетрантність	Кількість пацієнтів у Фінляндії (на 5,5 мільйонів жителів)
	анемія та гостра печінкова недостатність			фенотип залежатиме від поліморфізму нормальної алелі Симптоми виникають близько у 50% носіїв мутації.	

ПБГ = порфобіліноген сечі
 АЛК = амінолевулінова кислота
 ПБГД = порфобіліноген деаміназа
 ППБГО = протопорфобіліноген оксидаза
 УПГД = уропорфіриноген декарбоксілаза
 ФХ = ферохелатаза

Гострі напади: провокуючі фактори

- Гострі симптоми починаються після пубертатного віку.
 - Більшість симптомів виникають у жінок віком 20-40 років внаслідок гормональних змін.
 - Більше половини носіїв мутації не мають симптомів і лише в 5-10% виникають повторні напади.
 - Решта пацієнтів протягом життя мають легші симптоми або одиничні напади, які потребують стаціонарного лікування.
- Найбільш поширеними провокуючими факторами є менструації, голодування, інфекції, алкоголь і лікарські засоби.
 - Найбільш поширеними лікарськими засобами, що провокують симптоми, є сульфаніламід, фенітоїн, карбамазепін і його похідні, вальпроатова кислота (вальпроат натрію) і топірамат.
- Більшість сучасних препаратів є безпечними: анальгетики, антимікробні засоби, серцеві та антигіпертензивні препарати, цитотоксичні та седативні лікарські засоби.
 - Більш повну інформацію про безпечні препарати та ті, яких слід уникати, див. [\[веб|http://www.drugs-porphyr...\]](http://www.drugs-porphyr...).
 - Будь-який із нещодавно призначених препаратів слід відмінити, якщо він викликає симптоми, що свідчать про порфірію; слід взяти аналізи на порфобіліноген сечі (ПБГ) та

амінолевулінову кислоту (АЛК) для виявлення підвищення синтезу гему. Будь-яку іншу необхідність лікування слід оцінювати для кожного випадку окремо.

- Продукти естрогену можуть викликати симптоми, пов'язані з порфірією, близько в 5% пацієток, але вони також можуть і полегшувати ці симптоми, особливо якщо напади пов'язані з менструальним циклом.
 - Більшість пацієток можуть приймати сучасні контрацептиви та замісну терапію естрогенами без проблем.
- Симптоми під час вагітності є рідкісними і виникають впродовж першого триместру або післяпологового періоду, коли відбуваються найбільші зміни маси тіла й гормонального фону.
- Зловживання алкоголем є найбільш поширеною причиною гострих нападів серед чоловіків.
 - Пацієнти, як правило, нормально переносять вживання алкоголю у невеликих кількостях, але якщо споживання алкоголю спричиняє симптоми, характерні для порфірії, слід уникати його вживання.
- Слід відмовитися від куріння, оскільки воно впливає на активність захворювання шляхом втрати маси тіла.
- Необхідно уникати надмірного зниження маси тіла, слід забезпечити регулярне поступлення енергії до організму. Контрольоване зниження маси тіла є можливим.

Симптоми гострого нападу та діагностика

- Часто напади починаються з легких психічних симптомів (занепокоєння, безсоння) з болями в животі та вегетативною нейропатією (блювання, закреп, серцебиття, гіпертензія).
- Майже всі пацієнти скаржаться на біль у животі. Він є сильним (за шкалою з оцінки болю (VAS) становить 8-10 балів), пацієнти звертаються за допомогою до лікарні, оскільки ефекту від звичайних анальгетиків вже немає. Часто живіт чутливий до пальпації у всіх відділах, проте передня черевна стінка залишається м'якою.
- Якщо симптоми є тривалими, у пацієнтів часто з'являється біль у спині або кінцівках, головний біль, сенсомоторна полінейропатія та симптоми з боку ЦНС (такі як судоми, сплутаність та зниження рівня

свідомості, галюцинації) та гіпонатріємія (синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, СПАДГ). Може виникати рабдоміоліз.

- КТ або МРТ під час нападу може показати синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ) з або без гіпертензивного кризу.
- Периферична моторна нейропатія (м'язова слабкість, параліч), порушення дихання, аритмії та бульбарні симптоми (дисфагія, дисфонія і дизартрія) вказують на прогресування нейропатії. 10% гострих нападів є летальними, зокрема у випадках, коли хворобу не діагностували.
- Напади як правило тривалі та ускладнюються застосуванням порфіриногенних лікарських засобів, недостатністю харчування або інфекціями, тому їх слід лікувати належним чином.
- За підозри на гострий напад слід взяти аналіз на порфобіліноген сечі (ПБГ).
 - Для цього існує швидкий тест. Якщо тест явно позитивний, швидше за все порфірія підтверджена і можна розпочинати лікування.
 - Діагноз слід завжди підтверджувати кількісним методом, одночасно з забором аналізу сечі на амінолевулінову кислоту (АЛК). Зразок сечі слід старанно захищати від світла.
- Діагностичними критеріями є типова клінічна картина та значно підвищений рівень екскреції порфобіліногену (більше ніж в 4 рази від нормальних значень).
 - Завжди слід виключати інші причини гострого живота, оскільки в пацієнтів з ГП рівень порфобіліногену та виділення амінолевулінової кислоти, як правило, постійно є вищими ніж в нормі, навіть на безсимптомній стадії захворювання.
 - Амінолевулінова кислота сечі (АЛК) та спектр порфіринів плазми є більш точними маркерами гострого нападу порфірії, ніж порфобіліноген.

Лікування гострого нападу [доказ 01109] C

- Слід забезпечити адекватне харчування (мінімальна потреба 1 500 ккал/добу) та усунути провокуючі фактори.
 - Легкі симптоми часто зникають після симптоматичного лікування, тому деякі пацієнти справляються з ними амбулаторно.

- Якщо напад не знімається анальгетиками та введенням рідин протягом декількох днів, госпіталізованим пацієнтам призначають 3 мг/кг геміну (Normosang[®]) протягом 3-4 днів.
 - Пацієнтам з тяжкими симптомами слід негайно ввести гемін (Normosang[®]).
 - Біохімічна відповідь на гемін виникає через 1-2 дні, але для полегшення симптомів нейропатії в середньому потрібен один тиждень.

Коментар експерта. Лікарський засіб гемін станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований.

- Дієта має бути збагачена вуглеводами або, якщо у пацієнта блювання, як альтернативу призначають в/в введення 400 г глюкози/день, оскільки голодування слід уникати. Слід звернути увагу на гіпонатріємію.
- Щотижневі інфузії геміну (Normosang[®]) або аналогів гонадотропін рилізінг гормону застосовувалися для попередження повторних нападів і для лікування хронічної нейропатії, проте вилікувати гостру порфірію можна лише шляхом трансплантації печінки. Наразі розробляється лікування шляхом інгібування печінкової АЛК-синтази-1.

Симптоматичне лікування та спостереження під час гострого нападу

- Біль: при легких симптомах - НППЗ, для госпіталізованих пацієнтів, як правило, опіоїди
- Тахікардія: бета-блокатори
- Гіпертензія: бета-блокатори та клонідин
- Психічні симптоми: 5-10 мг діазепаму або 25-50 мг хлорпромазину
- Гіпонатріємія: для пацієнтів із СПАДГ (недостатністю секреції антидіуретичного гормону) інфузія розчину натрію хлориду або обмеження рідини. Слід уникати дегідратації через ризик розвитку ураження нирок.
- Судоми: діазепам, корекція гіпонатріємії та гіпомагніємії
- Затримка сечі: катетеризація сечового міхура
- Зупинка дихання: механічна вентиляція
- Парез: ефективною є фізіотерапія, активна реабілітація

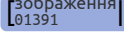
- Моніторинг у палаті
 - Пульс та артеріальний тиск (достатньо добре відображає активність захворювання)
 - Біль (за шкалою VAS)
 - М'язова сила
 - Рівень свідомості
- Аритмії, дихальна недостатність і бульбарні симптоми є ознаками несприятливого прогнозу, в цьому випадку пацієнта слід перевести у відділення інтенсивного нагляду.

Злоякісні новоутворення печінки та інші пізні ускладнення

- Гостра інтермітуюча порфірія (ГП) підвищує ризик виникнення злоякісних новоутворень печінки у більше, ніж у 60 разів і близько 10% пацієнтів помирають внаслідок цього.
 - Якщо пацієнт старше 50 років з гострою порфірією скаржиться на біль у животі - слід розглянути ймовірність наявності злоякісного новоутворення печінки.
 - Для пацієнтів старше 50 років з ГП рекомендоване подальше спостереження із щорічним проведенням візуалізаційних методів дослідження.
 - У пацієнтів з варієгатною порфірією (ВП) або пізньою шкірною порфірією (ПШП), злоякісні захворювання печінки зустрічаються значно рідше і необхідність у подальшому спостереженні відсутня.
- Гіпертензія й ниркова недостатність у пацієнтів з гострою порфірією виникають в молодшому віці і є більш поширеними, ніж у загальній популяції.

Діагностика та лікування порфірії із шкірними симптомами

- У пацієнтів з варієгатною порфірією (ВП), шкірні симптоми з'являються після пубертатного віку і мають легший перебіг, ніж у пацієнтів з пізньою шкірною порфірією (ПШП), у котрих шкірні симптоми проявляються в середньому у віці 50 років.

- Типовими симптомами є утворення пухирів і схильність до виразкування ділянок, що піддаються впливу сонячного світла: обличчя, передпліччя, тильна поверхня кистей і гомілок (рисунок  [Porphyrria cutanea tarda ...]).
 - Симптоми з'являються пізнім літом або восени, а виразки загоюються повільно з утворенням рубців.
 - Мілія, посилене оволошіння обличчя та пігментація можуть бути єдиними ознаками під час діагностики.
- Провести диференційну діагностику між шкірними симптомами ВП та ПШП клінічно неможливо. Важливим є визначення типу порфірії, тому що лікування двох різних типів порфірії абсолютно відрізняється.
 - У пацієнтів з ВП шкірні симптоми є більш поширеними, ніж гострі напади і, як правило, вони не виникають одночасно. Обмеження щодо застосування лікарських засобів у пацієнтів з ВП є такими ж, як і в інших пацієнтів з гострою порфірією.
 - У пацієнтів із ПШП не виникає гострих нападів і в них немає обмежень щодо застосування лікарських засобів, окрім препаратів естрогену та заліза.
 - При еритропоетичній протопорфірії (ЕПП) часто вже на перших роках життя одразу ж після впливу сонячного світла виникають пекучий біль, набряк і еритема шкіри. Діти можуть відмовлятися виходити з дому через біль.

Варієгатна порфірія (ВП)

- Пацієнти з ВП і шкірними симптомами мають значно підвищений рівень екскреції фекального протопорфірину, а пік у порфіриновому спектрі плазми знаходиться на довжині хвилі 624 нм.
- Для діагностики наявності мутації у фінських сім'ях з ВП шукають мутації гену протопорфіриноген оксидази.
- Для попередження виникнення шкірних симптомів пацієнтам з ВП слід закриватись від сонця одягом, капелюхами й захисними рукавичками, оскільки специфічного лікування ВП не існує. Можуть бути необхідними добавки вітаміну D.
- Якщо шкірних симптомів немає, захист не обов'язковий.
- Через ризик розвитку гострих нападів дуже важливо встановити правильний діагноз. Навіть якщо в пацієнта ніколи не було гострих нападів порфірії, слід надавати рекомендації щодо їх уникнення.

Пізня шкірна порфірія (ПШП)

- У пацієнтів з ПШП, як правило, розвивається якась форма патології печінки, найбільш поширеною з яких є алкогольна жирова дистрофія.
- Екскреція уропорфіринів (ізомери I і III) та 7-карбоксил порфіринів (pU-Porf) із сечею значно збільшується, а пік у порфіриновому спектрі плазми знаходиться на довжині хвилі 619 нм. У фекаліях можна виявити ізокопропорфірини. Активність уропорфіриноген карбоксилази в еритроцитах може бути як нормальною, так і зниженою, проте активність ферменту в печінці зменшується через надлишок заліза.
- Лише близько 40% пацієнтів з ПШП мають мутацію гену уропорфіриноген декарбоксилази. У пацієнтів з так званою сімейною ПШП естроген, алкоголь і лікування препаратами заліза можуть викликати шкірні симптоми як спорадичну форму захворювання. Мутації, пов'язані з гемохроматозом, хронічним гемодіалізом, ВІЛ і гепатитом С також збільшують ризик розвитку ПШП через надмірну кількість заліза, і після венесекції їх слід ефективно лікувати.
- Як правило, плазмовий феритин і рівень трансферину в плазмі підвищений при всіх типах ПШП, і венесекція є ефективним методом елімінації порфіринів. Пацієнтів з легшими симптомами можна лікувати із застосуванням гідроксихлорохіну в низьких дозах після венесекції на ранній стадії.
- Для профілактики рецидиву ПШП слід припинити вживати алкоголь. Для попередження рецидивів слід виключити й інші фактори, що сприяють виникненню захворювання.
- Після лікування і нормалізації екскреції порфірину, захист шкіри більше не є обов'язковим.

Еритропоетична протопорфірія (ЕПП)

- Пацієнтами з ЕПП зазвичай є діти, а також їхні батьки і/або їхні дідуся та бабусі, у котрих ЕПП не діагностували раніше. Часто діагностика затримується на кілька десятиліть. Тяжкість шкірних симптомів також відрізняється у різних сім'ях, а симптоми часто полегшуються з віком.

- Симптоми (болючість шкіри, набряк і еритема) з'являються після кількох хвилин впливу сонячного світла й тривають протягом 1-2 днів. Оскільки симптоми, як правило, зникають до моменту огляду лікарем, дитині або її/його батькам слід сфотографувати шкірні прояви в гострій стадії.
- У пацієнтів з ЕПП рівень еритроцитарного протопорфірину значно підвищений, а пік порфіринового спектру плазми знаходиться на довжині хвилі 634 нм. Співвідношення цинк-хелатованого протопорфірину до вільного може допомогти розрізнити ЕПП (співвідношення < 1) та X-зчеплену домінуючу протопорфірію (ХЗДПП; співвідношення > 1), причиною якої є генетичний дефект АЛК синтази-2 і для якої характерні майже такі самі симптоми й біохімічні ознаки.
- Для ЕПП, як правило, характерним є аутосомно-домінантний тип успадкування, але для прояву фенотипу захворювання окрім мутації потрібен поліморфізм того ж гену ферохелатази в успадкованій від одного із здорових батьків алелі.
- Пацієнти, як правило, мають мікроцитарну анемію через дефіцит ферохелатази і один з трьох пацієнтів вже у молодому віці матиме транзиторну дисфункцію печінки або камені жовчного міхура. У 5% пацієнтів виявляють внутрішньопечінковий холестааз, який може призвести до гострої печінкової недостатності, що вимагає негайної трансплантації печінки. Якщо трансплантація кісткового мозку не виконана, захворювання, як правило, рецидивує у трансплантованій печінці.
- Лікування ЕПП проводиться шляхом прикривання тіла одягом і використання сонцезахисних засобів. Жовта плівка зменшує кількість видимого світла, що активує порфірини (довжиною хвилі 350-450 нм), така плівка на козирку перед обличчям може полегшити перебування на вулиці. Така ж плівка на вікнах зменшить кількість світла, що потрапляє в дім або в машину. Оскільки більшість пацієнтів ретельно уникають сонячного світла через біль, зазвичай необхідно вживати харчові добавки вітаміну D.
- Бета-каротин приносить полегшення деяким пацієнтам, деяким легше від лікування ультрафіолетовим випромінюванням типу В і від нещодавно розробленого афамеланотиду, який стимулює пігментацію шкіри та збільшує переносимість сонячного світла.

Коментар експерта. Лікарський засіб афамеланотид станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований.

Зображення

- [Зображення 01391](#). Porphyrria cutanea tarda on the backs of the hands.



Автори та власники авторських прав: Raimo Suhonen Duodecim Medical Publications Ltd

Доказові огляди Duodecim

- [Доказовий огляд 01109](#). Hemiarginate in acute porphyria.
Дата оновлення: 2009-02-19
Рівень доказовості: C
Резюме: Hemiarginate may reduce urinary porphobilinogen excretion and it may be fairly effective for the symptoms of acute porphyria.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.
Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.
Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm01154 Ключ сортування: 024.066 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2018-04-10

Автор(и): Raili Kauppinen Редактор(и): Anna Kattainen Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: Hilka Salmén
Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії

EBM Guidelines Internal medicine

Ключові слова індексу

Porphyria Porfyria Porphyrias Porfyrias Acute porphyria Skin porphyria Acute intermittent porphyria AIP
Variegate porphyria VP Porphyria cutanea tarda PCT Erythropoietic protoporphyria EPP
speciality: Gastroenterology speciality: Internal medicine speciality: Endocrinology speciality: Neurology
speciality: Genetics oestrogen hemin haemin hyponatraemia hyponatremia hypertension chlorpromazine
chloroquine muscle weakness muscular weakness myasthenia liver cancer porphobilinogen red urine limb pain
tachycardia sulpha sulfa sulphonamide sulfonamide abdominal pain stomach pain