

Поздняя кожная порфирия у пациентов на гемодиализе: литературный обзор и клинический случай

Л.И. Аниконова, В.Ю. Ряснянский, Г.Д. Шостка, Д.В. Павленко
Кафедра внутренних болезней и нефрологии ФГБУ ВО Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
ул. Кирочная, д. 41, С. Петербург, 191015, Российская Федерация

Porphyria cutanea tarda in hemodialysis patients: review and a case report

L.I. Anikonova, V.Y. Rysnyanskiy, G.D. Shostka, D.V. Pavlenko
Department of Internal Diseases and Nephrology, State Institute of higher education "Mechnikov North-Western State Medical University", 41 Kirochnaya str, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Ключевые слова: поздняя кожная порфирия, гемодиализ, буллезный дерматоз, железо

Резюме

Поздняя кожная порфирия (ПКП), наравне с псевдопорфирией, самый частый светочувствительный буллезный дерматоз у больных на гемодиализе. ПКП обусловлена нарушением синтеза гема в результате снижения активности печеночной уропорфириногендекарбоксилазы (УРО-Д). Расстройства в биосинтезе сопровождаются накоплением промежуточных метаболитов (порфиринов) в печени, плазме и коже. Основные проявления ПКП связаны с накоплением светочувствительных порфиринов в коже. У пациентов, получающих диализ, среди множества факторов, ассоциированных с развитием ПКП, наиболее актуальны вирусный гепатит С, перегрузка печени железом, подавляющие активность УРО-Д и нарушение клиренса порфиринов. Диагностика ПКП основана на характерной клинической картине и выявлении повышенного уровня порфиринов в плазме крови, а также в кале. Лечение направлено на исключение предрасполагающих факторов, уменьшение запасов железа и удаление порфиринов из печени и крови. Представлен случай ПКП у пациентки через 8,5 лет от начала хронического гемодиализа и перенёсшей ещё 2 обострения в течение последующих 7,5 лет. Взаимосвязь обострений с активностью вирусного гепатита С, показателями запасов железа прослеживалась не всегда. В связи с коморбидностью проведение терапевтических кровопусканий было проблематично. Для купирования кожных симптомов ПКП с успехом применялся гидроксихлорохин в сочетании с гемодиализацией.

Abstract

Porphyria cutanea tarda (PCT) and pseudoporphyria are most frequent photosensitive vesiculobullous skin disorder in hemodialysis patients. PCT is a disorder in the heme biosynthesis that results from a reduction in the activity of the hepatic enzyme uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D). The abnormal heme biosynthesis produces a pathogenic accumulation of intermediary metabolites (porphyrins) in the liver, plasma and skin. The symptoms of PCT occur because of the accumulation of photosensitizing porphyrins in the skin. In patients receiving dialysis, PCT has several linked pathogenic mechanisms. The most relevant factors are viral hepatitis C, hepatic iron overload and impaired clearance of porphyrins. Diagnosis of PCT is established by identification of characteristic symptoms and finding a substantial elevation in the level of porphyrins in plasma; fecal porphyrins are also increased. Primary management of PCT involves removing susceptibility factors, depletion of iron stores, and reducing porphyrin levels in the liver and blood.

Адрес для переписки: Аниконова Людмила Ивановна
Тел.: +7 (921) 963-99-22 e-mail: anikonovaspb@mail.ru

Corresponding author: Ludmila I. Anikonova
e-mail: anikonovaspb@mail.ru

We report a case of PCT that developed in a patient on maintenance HD for 8.5 years; 2 more exacerbations were observed in the next 7.5 years. The diagnosis of PCT was confirmed by the detection of a substantial elevation of porphyrins in plasma. The relationship between exacerbations with viral hepatitis C activity, iron levels was not always observed. Because of comorbidity, therapeutic phlebotomy was problematic and treatment modality was combination of hydroxychloroquine and haemodiafiltration.

Key words: *Porphyria cutanea tarda, hemodialysis, bullous skin disorder, iron*

Введение

Порфирии – это группа болезней, в основе которых лежит недостаточность одного из 8 ферментов, последовательно включающихся в биосинтез гема. В результате нарушенного гемового синтеза гиперпродукция и аккумуляция промежуточных метаболитов (порфиринов и/или их предшественников) приводит к симптоматике связанной с поражением нервной системы и/или кожи. Свое название порфирии (греч. *Porphoros* – багряный, пурпурный) получили из-за появления у пациентов мочи пурпурного цвета, вызванной выделением избытка порфиринов.

Вид порфирии определяется дефицитом конкретного фермента, возникающего в результате генетических мутаций (табл. 1), и профилем накопленных порфириновых метаболитов, зависящим от места блокирования синтеза. Гем необходим для продукции различных гемопротеинов, включая гемоглобин, миоглобин, дыхательные цитохромы, цитохромные ферменты P450. На синтез гемоглобина в эритроидных клетках приходится около 85% синтезируемого за сутки гема. Значительная часть остального гема синтезируется в печени, включаясь в гемсодержащие ферменты, прежде всего в цитохромы P450, выполняющие множество функций.

В зависимости от первичного места нарушения биосинтеза гема порфирии традиционно классифицируются как печеночные и эритропоэтические. При печеночных порфириях перепроизводство и первоначальное накопление порфириновых предшественников (δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена) и/или порфиринов происходит в основном в печени, а при эритропоэтических порфириях – в костномозговых эритроидных клетках [1].

Термин "острые порфирии" используется для обозначения печеночных порфирий, которые клинически проявляются внезапными приступами абдоминальных болей (вовлечение абдоминальных вегетативных сплетений) и другими неврологическими симптомами (параличи, судороги, психозы и др.), вызываемыми поражением нервной системы, что связано с токсичностью δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена.

С учетом клинических особенностей и для диагностических целей удобно деление порфирий на три группы: острые печеночные порфирии, кожные печеночные порфирии, эритропоэтические кожные порфирии (табл. 1) [2].

ПКП – единственная печеночная порфирия, не сопровождающаяся вовлечением в процесс нервной системы. ПКП является наиболее распространенной в популяции формой порфирии и, кроме

Таблица 1 | Table 1

Классификация порфирий в соответствии с основными клиническими проявлениями и поражением в результате генетических мутаций специфических ферментов

Classification of the Porphyrrias in accordance with Major Types of clinical manifestations and Specific Enzymes Affected by Mutations Clinical Features

Группа	Вид порфии	Фермент, участвующий в патогенезе порфии
1. Острые печеночные порфии	Острая перемежающаяся порфия, ОПП	Порфобилиногендезаминаза, ПБГ-Д
	Наследственная копропорфия, НКП	Копропорфириногеноксидаза, КП-О
	Вариегатная порфия, ВП	Протопорфириногеноксидаза, ПП-О
	Порфия вследствие дефицита АЛК-дегидратазы, АДП	Дегидратаза δ -аминолевулиновой кислоты, АЛК-Д
2. Кожные печеночные порфии	Поздняя кожная порфия, ПКП*	Уропорфириногендекарбоксилаза, УРО-Д
	Гепатоэритропоэтическая порфия, ГЭП	
3. Эритропоэтические кожные порфии	Врожденная эритропоэтическая порфия, ВЭП (болезнь Гюнтера)	Уропорфириноген III – синтетаза, УРО-С
	Эритропоэтическая протопорфия, ЭПП	Феррохелатаза, ФЕ-Х
	Эритропоэтическая – X-связанная порфия, X-СП	Синтаза-2 δ -аминолевулиновой кислоты (эритроидспецифическая форма), АЛК-С2

Примечание: * ПКП в большинстве случаев (~80%) является спорадической.

того, ПКП – это самый частый (наравне с псевдопорфирией), светочувствительный буллезный дерматоз у больных на гемодиализе [3, 4].

Патогенез поздней кожной порфирии

ПКП впервые описана Вальденстромом в 1937 г., как заболевание с множеством кожных проявлений, в том числе характерных зудящих везикул, возникающих на участках кожи, открытых солнцу (лицо, руки), дебютирующее в середине или конце жизни. Поражения кожи сочетаются с разнообразной (обычно легкой и умеренной) печеночной патологией и связаны с накоплением в коже порфиринов – промежуточных гемовых метаболитов, не использованных для биосинтеза из-за недостаточности фермента уропорфириногендекарбоксилазы (УРО-Д).

УРО-Д – пятый фермент на пути биосинтеза гема, декарбоксилирует уропорфириноген (имеет 8 карбоксильных групп) до копропорфириногена (4 карбоксильные группы) [5]. Когда печеночная УРО-Д глубоко подавлена, порфирины (окисленные порфириногены) с 4-8 карбоксильными группами в большом количестве сначала накапливаются в печени, затем с плазмой крови распространяются в другие органы. Порфирины с высоким содержанием карбоксильных групп (уропорфирин и 7-карбоксилпорфирин) являются водорастворимыми, выделяются преимущественно с мочой, а 4-карбоксильные порфирины (копропорфирин и изокопропорфирин) – главным образом с калом [6, 5, 7, 8].

Будучи фотоактивными молекулами, порфирины, накопившиеся в коже, активно поглощают энергию в спектре солнечных лучей длиной волны 400-410 нм. Фотохимические реакции в порфиринах сопровождаются генерацией реактивных форм кислорода, которые вызывают повреждения дермы.

Выделяют спорадическую (или приобретенную) форму ПКП – тип 1 и семейную (или наследственную) – тип 2, которые не отличаются по клиническому течению. Спорадическая форма является преобладающей – наблюдается у 80% больных. При ПКП 1 типа отсутствуют мутации гена УРО-Д и семейный анамнез; сниженную активность УРО-Д находят только в печени. Причина семейной формы ПКП – мутация в гене УРО-Д. У гетерозиготных лиц, имеющих дефектный ген, активность УРО-Д уменьшается на 50 % от нормы во всех тканях с момента рождения [9]. Эта мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако пенетрация дефекта низкая, и у большинства лиц болезнь не развивается. Известно более 105 различных мутаций гена УРО-Д.

Гепатоэритропоэтическая порфирия – гомозиготная (или гетерозиготная мутация обоих генов) форма наследственной ПКП (тип 2); наследуется по аутосомно-рецессивному типу [2]. Отсутствие фермента при мутации обоих генов смертельно в раннем

неонатальном периоде жизни; у больных ГЭП определяется ~3-10% активности УРО-Д [5].

Чтобы проявились клинические симптомы при 1 и 2 типе ПКП, активность УРО-Д в печени должна упасть не менее чем на 20% от нормы. Иммунохимическим методом показано, что у больных ПКП 2 типа в период обострения количество белка фермента УРО-Д в печени остается на прежнем генетическом уровне (~ 50%), но каталитическая активность фермента снижается до $\leq 20\%$ от нормальной [3]. Этот факт указывает на появление ингибитора УРО-Д.

Показано, что ингибитором, снижающим активность печеночного фермента, является уропорфометин – продукт частичного окисления уропорфириногена (субстрата УРО-Д), обнаруженный в печени мышей, гетерозиготных по мутации УРО-Д, гомозиготных по мутации гена гемохроматоза – HFE (C282Y) и спонтанно развивающихся уропорфирино [10]. На этой мышинной модели было показано, что условием для окисления уропорфириногена в уропорфометин является присутствие в гепатоцитах избытка железа, который катализирует образование окислительных ингибиторов активности фермента УРО-Д [11].

Механизмы, которые вызывают ПКП, сложны и разнообразны, однако имеется немало доказательств, что у большинства людей накопление железа в печени играет центральную роль. Так, гемосидероз печени в различной степени присутствует у большей части пациентов с ПКП, клинические симптомы часто коррелируют с аномально повышенными уровнями железа в печени, а дефицит железа в эксперименте защищает от развития ПКП [12, 13, 14, 10]. К развитию ПКП предрасполагают мутации HFE, сопровождающиеся низким уровнем гепсидина, который является важным регулятором метаболизма железа в организме, в том числе отрицательным регулятором всасывания его в кишечнике и депонирования в печени; от 10 до 20 % пациентов с ПКП могут быть гомозиготами по мутации HFE-C282Y [15, 16].

Однако точная взаимосвязь между накоплением железа и ПКП не понята, поскольку не определен уровень железа печени, который коррелирует с заболеванием ПКП (например, у некоторых людей с симптомами ПКП нормальный уровень железа).

При исследовании 143 пациентов с ПКП наиболее частыми провоцирующими факторами были этанол, курение, HCV-инфекция и наследственный гемохроматоз [17]. Распространенность хронического гепатита С (ХГС) у больных с ПКП варьирует от 21 до 92 % в разных странах [12]. К факторам, предрасполагающим к развитию ПКП, относят так-же эстрогены, применяемые с лечебной целью, ВИЧ-инфекцию, коморбидность (сахарный диабет, системная красная волчанка, неалкогольная жировая болезнь печени, миелофиброз), токсины, индуцирующие активность цитохромов P450 [18, 12]. Большинство лиц с ПКП имеют три или более

предрасполагающих факторов. Исследователи считают, что повышенный окислительный стресс в гепатоцитах, связанный с перечисленными факторами риска, снижает печеночную экспрессию гена, кодирующего гепсидин, что сопровождается увеличением всасывания железа в кишечнике [13].

В действительности взаимосвязь большинства предрасполагающих факторов с развитием симптомов при ПКП не ясна. Например, алкоголь явно способствует развитию расстройства в некоторых случаях, но ПКП не распространена у алкоголиков [6, 19]. В некоторых случаях ПКП развивается при отсутствии известных факторов, что указывает на наличие пока еще нераспознанных факторов риска. Также до конца не ясен основной фактор подавления активности УРО-Д при спорадической форме ПКП [6].

Связь поздней кожной порфирии с гемодиализом

О связи между ПКП и длительным гемодиализом известно давно [4, 20- 26]. Частота ПКП у пациентов на гемодиализе колеблется от 1,2 до 18% (высокие цифры наблюдались до появления препаратов эритропоэтина) [7].

Основной причиной ПКП у пациентов на диализе считают подавление активности печеночной УРО-Д вследствие перегрузки железом из-за частых гемотрансфузий, либо прямых инфузий железа с целью лечения анемии [7, 4]. Однако у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом хронического гемодиализа (ХГД), имеются и другие возможные пути патогенеза ПКП, в частности неэффективная элиминация порфиринов при стандартном интермитирующем гемодиализе [27]. Так, у пациентов с ПКП клиренс порфиринов через мембрану диализатора в 100 раз меньше клиренса порфиринов здоровыми почками [28].

Клиническая картина

ПКП дебютирует во 2-й половине жизни и в настоящее время поражает одинаково часто мужчин и женщин [29]. Преобладающими клиническими проявлениями, независимо от этиологии ПКП, являются появление кожных поражений и признаки печеночной патологии. Неврологические и абдоминальные симптомы отсутствуют.

Классические симптомы включают повышенную ранимость кожи и образование везикул и пузырей на открытых солнцу частях тела, чаще на тыльной стороне кистей рук, покрывающихся корками после вскрытия, плохо заживающие эрозии, гиперпигментацию и гипертрихоз на лице, особенно заметный у женщин, милиумы [30]. Менее распространенные, но характерные проявления включают склероподобные изменения кожи, волдыри на лице, рубцовую алопецию, фотоонихолизис [30, 14]. Обострения

обычно наблюдаются в весенне-летнее, летне-осеннее время года [31]. Пациенты с ПКП на гемодиализе часто отмечают зуд пораженной кожи. Хотя многие больные, получающие ХГД, жалуются на хронический зуд кожи, ПКП усиливает этот симптом. ПКП у пациентов на диализе может протекать тяжело [30].

Биопсия кожи при ПКП проводится редко, хотя гистологическая картина позволяет отличить ПКП и псевдопорфирию от других везикуло-буллезных заболеваний кожи. Для светооптической картины характерно наличие щелей или пузырей под эпидермисом с дном, образованным разрыхленными сосочками дермы, минимальная воспалительная инфильтрация, скопление PAS (+) материала по ходу сосудов и в дермоэпидермальном соединении, которое по результатам иммунофлуоресцентного исследования представлено отложениями IgG, C3 и фибриногена. Отмечается повреждение базальной мембраны (расслоение) сосудов верхней дермы, связанное с образованием пузырей под эпидермисом [7, 8].

Большинство пациентов с ПКП имеют признаки умеренно повышенных запасов железа. Легкое/умеренное повышение активности АЛТ, АСТ и ГГТП, гипергаммаглобулинемия присутствует почти во всех случаях. Ассоциацию ПКП с HCV-инфекцией в разных популяциях находят в 20-90% случаях (другие вирусы гепатита не ассоциируются с ПКП) [30, 14]. Обследование на гемохроматоз может продемонстрировать положительные результаты, учитывая сильную связь между наследственным гемохроматозом с мутациями гена HFE и ПКП [18, 30].

Изменения в печени обычно легкие и умеренные (гистологическая картина стеатоза, гемосидероза, гепатита с минимальной активностью, перипортального фиброза), но иногда печеночная патология прогрессирует до цирроза и гепатоцеллюлярного рака, риск которого повышен при ПКП, особенно у пациентов с более продолжительным заболеванием, циррозом или другими факторами риска, такими как хронический гепатит С (ХГС) или алкогольная болезнь печени [31-33]. На частоту печеночных проявлений при ПКП влияет и то обстоятельство, что поражения печени, такие как ХГС, злоупотребление алкоголем, гемохроматоз являются триггерами ПКП.

Дифференциальная диагностика

ПКП дифференцируют с эритропоэтическими кожными порфириями (врожденная эритропоэтическая порфирия, эритропоэтическая протопорфирия), двумя острыми порфириями (вариегатная порфирия и наследственная копропорфирия), гепатоэритропоэтической порфирией, а у больных на гемодиализе – чаще всего с псевдопорфирией, внешне не отличимой от ПКП [4-6]. При наличии кожных повреждений необходимо исключить у пациента другие дерматологические заболевания (буллезный

пемфигонд, буллезная медикаментозная сыпь, буллезная красная волчанка и др.) [4-6].

Диагноз ПКП основан на идентификации характерных симптомов, детальной истории болезни, тщательной клинической оценке и различных специализированных тестах.

Эритропоэтические кожные порфирии, как правило, проявляются в грудном возрасте или раннем детстве и отличаются более тяжелой кожной фотосенсибилизацией.

Эритропоэтическая протопорфирия является наиболее распространенной эритропоэтической порфирией и самой распространенной порфирией у детей [1, 2, 5]. Тяжелая фоточувствительность кожи обычно начинается в раннем детстве и проявляется по типу солнечного ожога, возникающего в считанные минуты после воздействия солнечного света. Развивающаяся жгучая боль может быть мучительной и не купируется наркотическими анальгетиками. Эритема исчезает через несколько часов или суток, не оставляя рубцов. Везикулярные поражения, гиперпигментация, повышенная ранимость, гирсутизм, склеродермоподобное уплотнение кожи не характерны. Хронические изменения включают шелушение, атрофию кожи, образование морщин на тыльной поверхности кистей ("старческая кисть"), на лице – особенно на носу, щеках, вокруг губ. Гемолиз и анемия, как правило, отсутствуют. Характерны печеночные осложнения, так как порфирины после гиперпродукции в клетках костного мозга появляются в плазме и захватываются печенью, чтобы быть выделенными с желчью и фекалиями, однако избыточные количества порфиринов образуют кристаллы в клетках печени, препятствуя оттоку желчи.

Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) – дебютирует уже в грудном возрасте (красные пятна на пеленках вследствие мочи красного цвета) и связана с анемией вследствие неэффективного эритропоэза и гемолиза эритроцитов, сопровождается спленомегалией, а также тяжелой кожной фотосенсибилизацией и светобоязнью [1, 2, 5]. Кожные везикулы, возникающие на открытых свету участках кожи, лопаются и затем вторично инфицируются; в деструктивный воспалительный процесс вовлекаются хрящи, кости, что приводит к обширным рубцам, увечьям ушей и носа, утрате пальцев рук. Накопление порфиринов в зубах проявляется красновато-коричневым цветом зубов, которые флюоресцируют при воздействии ультрафиолетового света.

Гепатоэритропоэтическая порфирия – чрезвычайно редкое заболевание, характеризующееся тяжелым дефицитом фермента УРО-Д [1, 2, 5]. Клинические проявления напоминают болезнь Гюнтера, с возникновением пузырей, гипертрихоза, рубцов и красной мочи в младенчестве или детстве.

Примерно в 20% случаев вариегатной порфирии и наследственной копропорфирии, которые

являются острыми порфириями, бывают кожные поражения, идентичные тем, которые характерны для ПКП (повышенная фоточувствительность, эритема, эрозии, пузыри). Однако основные проявления этих порфирий – острые приступы, включающие симптомы поражения всех отделов нервной системы:

- 1) вегетативная нейропатия: абдоминальные боли, тошнота, рвота, тахикардия, артериальная гипертензия;
- 2) периферическая полинейропатия: боли в спине и конечностях, мышечная слабость, переходящая в парезы и параличи;
- 3) психические нарушения: неадекватное поведение, галлюцинации, истерия, психозы.

Острые порфирии дебютируют сразу после полового созревания; чаще болеют женщины. Многие лекарственные средства провоцируют приступы болезни (боль в животе, неврологические и психические расстройства), но не высыпания на коже [1, 2, 5].

Псевдопорфирия представляет собой фоточувствительный буллезный дерматоз (без гипертрихоза и гиперпигментации на лице), который клинически и морфологически может быть не отличим от ПКП, но не сопровождается повышенным уровнем порфиринов в крови, моче и фекалиях [4, 7]. Псевдопорфирия может возникнуть в любом возрасте, вызывается использованием потенциально фотосенсибилизирующих препаратов (например, напроксен, тетрациклин, фторхинолоны, амиодарон, циклоспорин), часто связана с терминальной почечной недостаточностью и гемодиализом – первоначально описана как "буллезный дерматоз гемодиализа" [34, 4]. Женщины страдают чаще, чем мужчины.

Для подтверждения диагноза порфирии и верификации ее формы применяются специальные тесты.

Специфическая диагностика порфирий

Уровень порфиринов исследуется в моче, плазме, эритроцитах периферической крови и фекалиях. На первом этапе в зависимости от симптомов используются различные скрининговые методы выявления порфиринов (табл. 2), а затем – количественные тесты на порфириновые метаболиты для уточнения конкретной формы порфирии.

При наличии светочувствительных кожных поражений скрининговым методом является определение общих порфиринов в плазме крови [35]. Уровень общих порфиринов повышен при всех кожных порфириях и нормален при острых порфириях, за исключением вариегатной порфирии.

Скрининговым тестом для разделения ПКП и кожных эритропоэтических порфирий может служить определение общих порфиринов в эритроцитах; при эритропоэтических порфириях их уровень будет значительно повышен, а при ПКП – нормальный или слегка повышен. Немаловажным являются и клинические особенности, описанные выше.

Таблица 2 | Table 2

Скрининговые тесты для дифференциальной диагностики порфирий

Screening tests for the differential diagnosis of Porphyrrias

Вид порфирии	Общие порфирины плазмы	Общие порфирины в эритроцитах	Тест на содержание в моче (суточной или разовой) δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфобилиногена (ПБГ) или тест с реактивом Эрлиха
<i>Острые порфирии</i>			
Острая перемежающаяся порфирия	N или слегка повышены	N	+
Вариегатная порфирия	Высокие	N	+
Наследственная копропорфирия	N или слегка повышены	N	+
Порфирия вследствие дефицита АЛК-дегидратазы	N или слегка повышены	N	+ (только ПБГ)
<i>Печеночные кожные порфирии</i>			
Поздняя кожная порфирия и гепатоэритропоэтическая порфирия	Высокие	N или слегка повышены	отрицательный
<i>Эритропоэтические кожные порфирии</i>			
Врожденная эритропоэтическая порфирия	Высокие	Повышены	отрицательный
Эритропоэтическая протопорфирия	Высокие	Повышены	отрицательный

Для вариегатной порфирии – единственной формы среди острых порфирий, при которой повышен уровень общих порфиринов в плазме, характерно наличие нейровисцеральных симптомов, индивидуально симптоматика может сильно варьировать. Скрининговым и высокоспецифичным тестом, отличающим острые порфирии от всех других форм, является выявление в моче предшественников порфиринов – порфобилиногена (ПБГ) и δ-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК). Содержание ПБГ заметно увеличено у всех пациентов во время острых атак, что не встречается при ПКП (уровень δ-АЛК бывает чуть повышен) [1,7]. В клинической практике может быть использован качественный скрининг-тест с использованием реактива Эрлиха [35]. Этот простой метод позволяет выявить в моче избыток ПБГ и заподозрить или отвергнуть у больного диагноз острой порфирии, наиболее опасной, требующей срочных лечебных мероприятий.

Диагноз ПКП подтверждается высоким уровнем в моче уропорфирина и гептакар-боксилатпорфирина, а в кале – изокпропорфирина III; последний анализ остается наиболее точным тестом у пациентов с почечной недостаточностью, так как анализы мочи не являются надежными из-за низкого почечного клиренса, даже при наличии диуреза [1, 8, 7, 3].

Семейная форма ПКП может быть диагностирована путем биохимического тестирования фермента УРО-Д в эритроцитах (обычно уменьшено на 50%) или путем молекулярно-генетического тестирования гена УРО-Д. Однако проведение количественной биохимической диагностики, молекулярных методов

анализа возможно только в хорошо оборудованных, специализированных лабораториях и под силу крупным областным, краевым и республиканским медицинским центрам.

Нормальный уровень общих порфиринов в плазме на этапе скрининга исключает диагноз всех кожных порфирий, однако у диализных пациентов с псевдопорфирией из-за низкого клиренса может наблюдаться умеренное накопление порфиринов, что осложняет дифференциальный диагноз [26, 4]. Анализ ферментов печени у лиц с псевдопорфирией чаще всего нормален [4].

Лечение

Лечение ПКП высокоэффективно (что отличает ее от других порфирий) как при наследственной, так и приобретенной форме, но специфично, и поэтому должно быть начато только после подтверждения диагноза. В ряде случаев достаточным и обоснованным является начало терапии после скрининга плазменных порфиринов и исключения вариегатной порфирии и псевдопорфирии [5]. Лечение включает устранение воздействия триггеров, истощение запасов железа в организме, удаление из крови порфиринов [4-6].

Исключение триггеров. Важно выявление у пациента всех возможных триггеров ПКП, включая алкоголь, курение, прием эстрогенов, ХГС, ВИЧ-инфекцию, мутаций HFE и наследственный дефицит УРО-Д. Пациентам следует строго рекомендовать прекращение употребления алкоголя и курения.

Важно исключить действие таких провоцирующих факторов, как фотоэкспозиция и гепатотоксичные препараты, обеспечить полноценное питание, богатое антиоксидантами. Лечение инфекции (в случае её выявления), должно быть частью плана лечения. Удаление одного или нескольких предрасполагающих факторов может привести к исчезновению симптомов, но без кровопусканий или низких доз гидроксихлорохина восстановление является непредсказуемым или медленным [5].

Уменьшение запасов железа. Кровопускание является предпочтительным методом лечения ПКП в большинстве центров, независимо от того, была ли подтверждена перегрузка железом [6, 36, 37]. Эффект кровопусканий связан с уменьшением содержания железа в печени, что нормализует синтез гема путем увеличения активности фермента УРО-Д, который ингибируется в присутствии железа [37].

Обычно удаляют ~ 450 мл крови с интервалами в 2 недели [4-6]. В среднем для индукции ремиссии требуется 5-4 кровопусканий, но для пациентов с высокими уровнями ферритина сыворотки, сопутствующим гемохроматозом может потребоваться больше (суммарное количество удаленной крови колеблется от 1,5 л до 16 л) [4].

При проведении кровопусканий ориентируются на уровни гемоглобина 100-110 г/л, которые являются безопасными (но не целью терапии), однако учитываются исходное значение, возраст и клиническое состояние пациента. Терапевтической целью является достижение уровня ферритина сыворотки около 15 нг/мл, что близко к нижней границе нормы и истощению запасов железа, но достаточно для эритропоэза.

Плазменные порфирины обычно снижаются до нормальных значений в течение нескольких недель после завершения кровопусканий. После ремиссии продолжение кровопусканий, как правило, не проводят [5]. Могут возникать рецидивы с потребностью в новом курсе кровопусканий.

У диализных пациентов с терминальной почечной недостаточностью, пока гемоглобин сохраняется в пределах целевых значений, первой линией терапии также являются кровопускания [4, 5, 6, 37, 38]. Однако большинство диализных пациентов из-за хронической анемии не в состоянии выносить стандартный протокол удаления крови, поэтому рекомендуется проведение малообъемных кровопусканий с удалением 100-350 мл каждые 2-3 недели. Как стандартный объем, так и малообъемные кровопускания вызывают клиническую ремиссию у пациентов с ПКП, ассоциированной с хронической болезнью почек [24, 36-38]. Поскольку само по себе удаление 50-150 мг железа каждые 2-3 недели нельзя считать достаточным, в этих случаях, вероятно, имеет место сочетание терапевтических факторов, как связанных непосредственно с кровопусканием, так и не связанных с ним, на фоне неизбежных кровопотерь

у пациентов на гемодиализе. Добавление к кровопусканиям рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) дополнительно мобилизует железо из печени, снижает риск падения гемоглобина [36-38]. Монотерапия эритропоэтином у больных ПКП на гемодиализе также может быть успешной [39].

Лечение **хелатором железа** дефероксаминном (десферриоксамин, десферал), образующим водорастворимые комплексные соединения с железом, менее эффективно, чем кровопускания, однако у пациентов с тяжелой анемией или непереносимостью кровопусканий, применение дефероксаминна является альтернативой. Лечение дефероксаминном (40 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю) описывают как успешный метод лечения диализной ПКП, когда применение методов первой линии невозможно [40, 41],

Удаление порфиринов. Низкие дозы 4-аминохинолиновых противомаларийных препаратов гидроксихлорохина или хлорохина могут быть также эффективны, как и кровопускания, в регрессии симптомов у больных ПКП, и считаются отличной альтернативой кровопусканиям, особенно, когда последние противопоказаны или плохо переносятся [3-6]. Такое лечение предпочитают в некоторых центрах, потому что оно более удобно и дешево, но отношение к использованию этих препаратов при ПКП неоднозначное [4, 5, 6, 22, 42].

Дозы хлорохина и гидроксихлорохина, стандартно используемые для лечения других состояний (например, гидроксихлорохин 200-400 мг в день), могут причинить парадоксальный вред пациентам с ПКП из-за прямой гепатотоксичности и высвобождения печеночного порфирина [23]. При их назначении отмечается повышение уровня порфиринов в плазме и усиление фоточувствительности (даже известно о выявлении ранее нераспознанной ПКП), ухудшение функциональных печеночных тестов; сведения о мобилизации печеночного железа противоречивые, но концентрация ферритина в сыворотке существенно не меняется во время лечения [4-6, 50]. Существует также небольшой риск ретинопатии, который ниже при лечении гидроксихлорохином. Побочные эффекты, специфичные для ПКП, полностью обратимы, однако их следует избегать [4-6].

В этой связи рекомендуется назначать низкие дозы препаратов: гидроксихлорохин 100 мг или хлорохин 125 мг (по 1/2 стандартной таблетки) 2 раза в неделю в течение 8-18 мес (или до нормализации порфиринов плазмы и мочи) [4-6]. Недавнее проспективное исследование показало, что лечение гидроксихлорохином в низких дозах приводило к биохимической ремиссии в сроки, близкие по времени наступлению ремиссии при курсе кровопусканий [42]. Однако часть пациентов плохо отвечает на такую схему лечения и нуждается в дальнейшем в больших дозах или кровопусканиях [5]. В ретроспективном исследовании низкие дозы хлорохина были неэффективны у пациентов, гомозиготных по мутации C282Y гена

НФЕ, что свидетельствует о том, что степень избытка железа в печени может влиять на ответ на это лечение, поэтому авторы не рекомендуют назначать хлорохин пациентам с высокой концентрацией ферритина [43]. Эти препараты также противопоказаны людям с прогрессирующим заболеванием печени, злоупотребляющим алкоголем.

Механизм действия 4-аминохинолинов не вполне ясен. Считается, что они присоединяются к избытку порфиринов в лизосомах и других внутриклеточных органеллах и способствуют мобилизации порфиринов посредством процесса, который включает кратковременное повреждение клеток, с последующим выведением хлорохин-порфириновых комплексов с мочой и частично – с желчью. Понятно, что у пациентов с ХБП на диализе, эти комплексы не могут быть эффективно выведены из организма, что может снижать эффективность терапии [4, 22, 37].

Ряд исследователей отмечали отсутствие эффекта при монотерапии антималярийными препаратами, однако добавление гидроксихлорохина к другим методам лечения способствовало ремиссии ПКП [21-23]. Комбинация противомаларийных препаратов с кровопусканиями может быть удачной, в случаях, когда пациент, например, не в состоянии перенести полный курс кровопусканий. Сообщается о разрешении буллезного дерматоза и снижения уровня порфиринов сыворотки у больного ПКП на гемодиализе после 2 месяцев лечения малообъемными кровопусканиями (1 раз в 2 нед.) в сочетании с низкими дозами гидроксихлорохина внутрь, высокопоточным гемодиализом и стандартными дозами эритропоэтина [23].

Высокопоточный гемодиализ/гемодиализ-афильтрация более эффективны в удалении плазменных порфиринов, чем обычный гемодиализ [44]. Имеется наблюдение, когда уровень порфиринов плазмы снизился на 37% через 4 недели после замены обычного гемодиализа на высокопоточный с использованием диализаторов с полисульфовыми мембранами вместо ацетатцеллюлозных; возвращение к обычному гемодиализу привело к восстановлению прежнего высокого уровня порфиринов плазмы [44].

Плазмаферез успешно применяется для лечения гемодиализ-ассоциированных случаев ПКП. Описан случай, когда после двух процедур с интервалом 48 ч у пациента отмечено снижение уровня порфиринов плазмы и быстрое клиническое улучшение. Ремиссия без дополнительной терапии продолжалась в течение нескольких месяцев [4].

Трансплантация почки. ПКП не является противопоказанием к трансплантации почек и может привести к ремиссии, частично из-за возобновления продукции эндогенного эритропоэтина [5]. Уровень порфиринов в плазме часто особенно высок у этих пациентов, поэтому имеется риск ожога кожи и перитонеального ожога от воздействия операционных ламп [4].

Течение ПКП может улучшиться после лечения сопутствующего ХГС. Однако по нескольким причинам в большинстве случаев, в первую очередь, следует лечить проявления ПКП, а ХГС – позднее. Во-первых, симптомы ПКП обычно более выражены и поддаются лечению быстрее и эффективнее. Во-вторых, лечение ХГС может быть более успешным после удаления избытка железа. В-третьих, лечение интерфероном и рибавирином доступно, но часто неэффективно, обычно вызывает анемию, которая исключает флеботомию для лечения ПКП [5]. Представляют интерес проспективные исследования с использованием новых, более эффективных препаратов лечения ХГС (ингибиторов протеаз), учитывая, что они становятся доступными. Поддержание нормального/сниженного уровня железа в печени уменьшает тяжесть и прогрессирование ХГС и, возможно, риск развития гепатоцеллюлярного рака [12].

Поскольку кожные проявления являются основным симптомом при ПКП, интересен опыт лечения ПКП топическим ингибитором кальцинейрина в виде 1% крема пимекролимуса в сочетании с гидроксихлорохином в низких дозах внутрь, что значительно уменьшило образование светочувствительных везикул у пациента с ПКП и анемией [4].

Описание клинического случая

Женщина Ш., 1950 г.р. в сентябре 2010 г. обратилась с жалобами на появление в течение последнего месяца пузырей, заполненных жидкостью, на тыльной поверхности кистей рук, самостоятельно вскрывающихся через 2-3 дня с образованием корок, истончение кожи на руках, легкое образование болезненных ссадин, землистого цвета лица; симптоматика усиливалась на фоне инсоляции. К тому времени она в течение 8,5 лет получала гемодиализ в диализном центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова в связи с терминальной почечной недостаточностью как исхода хронического гломерулонефрита.

В январе 2002 г. ввод в диализ в связи с уремией; доступ – артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья. В 2003 г. при плановом лабораторном исследовании выявлен хронический вирусный гепатит В (ХГВ), в 2007 г. – ХГС. Гемодиализ проводился в режиме 3 раза в неделю по 4,5 часа. Лабораторные показатели крови на момент появления кожных изменений: лейкоциты – $7,75 \times 10^9$ /мл, эритроциты – $3,39 \times 10^{12}$ /мл, гемоглобин – 117 г/л, железо – 14,8 ммоль/л, трансферрин – 299 ммоль/л, TSAT – 19,80 %, ферритин – 146 нг/мл, АСТ – 112 ЕД/л, АЛТ – 118 ЕД/л, кальций – 2,19 ммоль/л, фосфор – 1,34 ммоль/л, альбумин – 34,2 г/л, ПТГ – 78 пг/мл; spKt/V – 1,73. УЗИ: печень увеличена в размерах (правая доля +4 см, левая +3 см), диффузные изменения паренхимы по типу стеатоза; селезенка не увеличена. ФГДС: атрофический гастрит. Проводимая терапия: эпоэтин бета 6000 МЕ/нед., железа

(III) гидроксид декстран 100 мг/нед., фолиевая кислота 3 мг/сут внутрь, кальция карбонат по 1 ч. л. 2 раза в сутки, курсы адеметионина по 800 мг/сут внутрь.

При осмотре 10.09.2010: на коже тыльной стороны кистей рук единичные корки, шелушение; первое заключение дерматолога: дисгидротическая экзема в стадии разрешения. Назначены глюконат кальция 10% по 10 мл внутривенно, хлоропирамина гидрохлорид 0,25 на ночь внутрь, наружно – фукорцин. В октябре пациентка осмотрена окулистом в связи с жалобами на гиперемию, резь в глазах; диагноз: подострый блефароконъюнктивит обоих глаз. Проводилось лечение тетрациклиновой мазью, глазными каплями тобрекс – с частичным эффектом.

В конце октября пациентка отметила появление новых пузырей на коже кистей рук, проконсультирована на кафедре дерматовенерологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. Заподозрена поздняя кожная порфирия на фоне ХГС и ХГВ. После дополнительного обследования установлена завершившаяся HBV-инфекция [(HBsAg (-), HBcorIgM (-), HBcorIgG(+), HBe Ab(+), ПЦР HBV-ДНК (-)] и ХГС с умеренной биохимической активностью. Тесты на анти-HCVIgG антитела, анализ на HCV-РНК методом ПЦР в сыворотке крови на момент обследования были отрицательными, однако после первого выявления HCV-инфекции в 2007 г. 3 из 8 анализов на анти-HCV антитела были положительными. Пациентке продолжен курс гепатопротекторов. Тесты на ВИЧ-инфекцию были отрицательными, генотипирование на ген гемохроматоза мутации HFE не выявило; пациентка не принимала препаратов эстрогенов, отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем, курение.

Исследование крови на порфирины выполнено в лаборатории ФГБУ "Национального медицинского исследовательского центра гематологии" (НМИЦ) Министерства здравоохранения РФ. **Получены результаты:** содержание общих порфиринов в плазме крови – 1939,6 нм/л (норма до 10 нм/л), содержание общих порфиринов в эритроцитах – 6,9 мкм/л (норма до 1,4 мкм/л); исследование мочи не проводилось в связи со стойкой анурией. Пациентка заочно проконсультирована гематологом отделения ХГЗ и ИТ НМИЦ гематологии; диагноз: поздняя кожная порфирия. Назначен гидроксихлорохин по 200 мг внутрь, проведено переключение режима ГД на гемодиализ. Спустя 1,5 месяца на фоне лечения гидроксихлорохином, гемодиализацией, местной симптоматической терапии отмечалось прекращение образования пузырей, улучшение состояние кожи на руках, цвета лица. Через 3 месяца уменьшила дозу гидроксихлорохина до 200 мг 2 раза в неделю; пациентке рекомендовано защищать кожу от солнечных лучей.

За период 2011-2013 гг. кожные проявления не рецидивировали. Отмечено снижение сухого веса



Рис. 1. Травмированная кожа, напряженные пузыри на тыльной поверхности левой кисти
Fig. 1. Skin fragility and blistering on the dorsal surface of the left hand



Рис. 2. Гипертрихоз лица преимущественно височно-скуловых областей и щёк, гиперпигментация
Fig. 2. Facial hypertrichosis on temples and cheeks, hyperpigmentation

на 8 кг; АД – стойко нормальное; уровень гемоглобина в пределах целевых значений, что достигалась назначением рчЭПО и эпизодическим внутривенным введением препаратов железа, которое на фоне отсутствия лабораторных признаков перегрузки железом продолжалось до февраля 2012 г. Уровень ферритина находился в пределах 146-207, насыщение трансферрина 7,5-60%; отмечались затяжные периоды повышения АЛТ до 290 ЕД/л, АСТ – до 315 ЕД/л, в связи с чем назначался адеметионин по 800 мг/сут внутрь курсами от 1 до 9 мес; в 2013 году – усиление

цитолитического синдрома с эпизодами повышения АСТ до 659 ЕД/л, нормализацией показателей на фоне лечения адеметионином.

Второе обострение кожных проявлений ПКП произошло в сентябре 2014 г., когда вновь отметилась появление напряженных болезненных пузырей диаметром до 2,5 см на тыльной поверхности преимущественно правой кисти, усиление пигментации и повышенный рост тонких светлых волос на лице (рис. 1, 2). Пузыри были вскрыты, проводилась местная симптоматическая терапия. Раневая поверхность покрылась сухим струпом с последующим образованием молодого эпидермиса. Продолжался прием гидроксихлорохина 200 мг внутрь 2 раза в неделю; заместительная почечная терапия методом гемодиализа. Симптомы регрессировали в течение месяца; доза гидроксихлорохина уменьшена до 100 мг 2 раза в неделю. Перед обострением порфирии наблюдался резкий подъем ферритина крови (к этому времени пациентка 2,5 года не получала препаратов железа), повышение АЛТ, АСТ (рис. 3). На фоне лечения адеметионином к сентябрю 2014 г. уровни трансаминаз начали снижаться, к ноябрю – до нормальных значений.

2014 год характеризовался также ухудшением общего соматического статуса больной. В апреле у неё диагностирована фибрилляция предсердий;

после обследования (эхокардиография) назначен эгилек 25 мг 2 р./сут внутрь, клопидогрел 75 мг/сут (антикоагулянты не назначались). В том же месяце имел место закрытый перелом левой локтевой кости без смещения; лечение консервативное. В октябре диагностирован перелом правого бедра, 27.11.14 г. проведено эндопротезирование тазобедренного сустава; 07.01.15 вывих головки эндопротеза правого тазобедренного сустава, по поводу чего выполнена операция – открытое вправление головки эндопротеза. Среднегодовые лабораторные показатели были следующие: кальций – 2,18 ммоль/л, фосфор – 0,76 ммоль/л, ПТТ – 254 пг/мл, альбумин – 32 г/л, Кt/V – 1,9. При оценке кальцификации брюшного отдела аорты по методу Каушпила отмечен умеренный кальциноз брюшного отдела аорты, преимущественно по задней стенке. В апреле 2014 г. были отменены препараты рЧЭПО в связи с частыми эпизодами превышения целевых значений гемоглобина (выше 120 г/л).

За период 2015 г. отмечалось прогрессирование пигментации, гирсутизма на лице (рис. 2), периодически усиление кожного зуда. В связи с нарастанием ПТТ до 373 пг/мл в мае 2015 г. к терапии добавлен альфакальцидол 0,25 мкг 3 р./нед. внутрь. В ноябре 2015 г. по поводу катаракты выполнена операция по замене хрусталика правого глаза, через

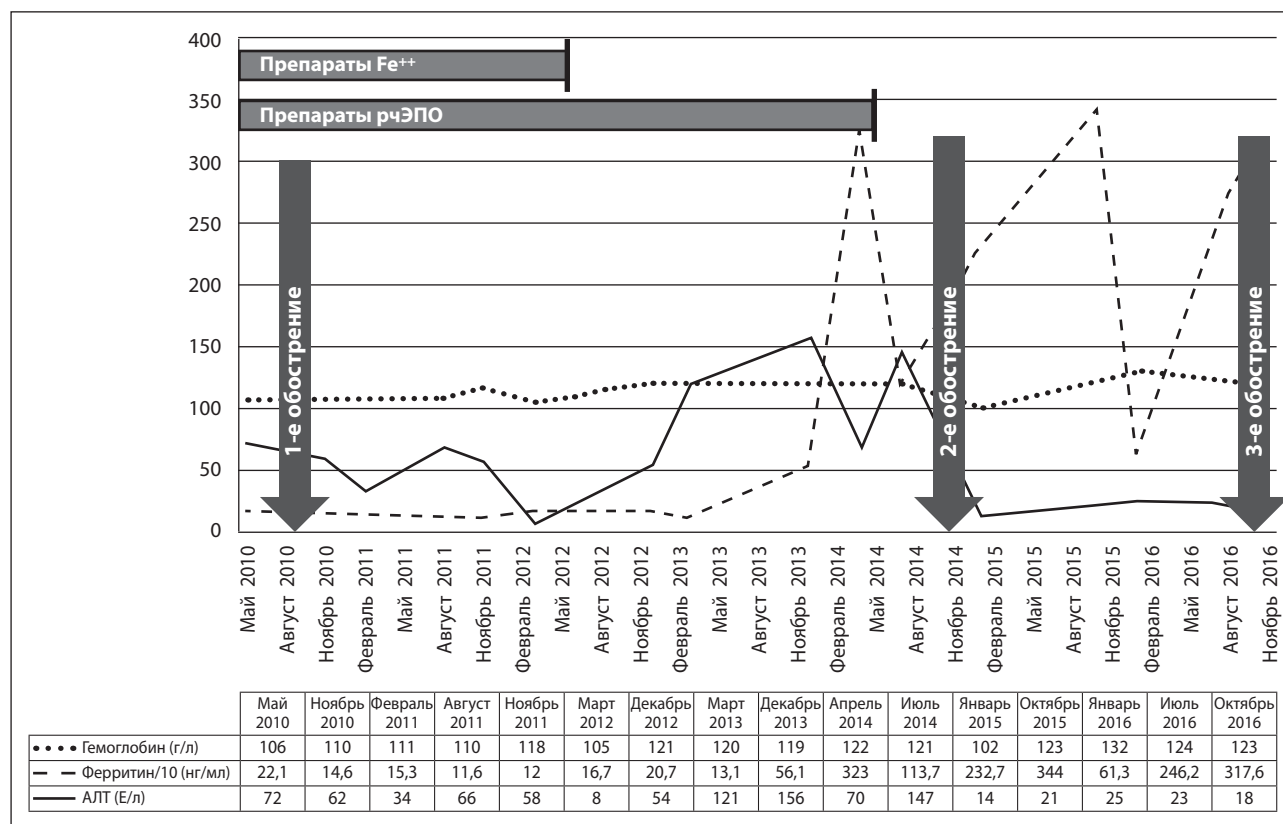


Рис. 3. Обострения поздней кожной порфирии (вертикальные стрелки) и изменения ферритина, АЛТ, терапии препаратами железа и эритропоэтина

Fig. 3. Manifestations of porphyria cutanea tarda (vertical arrows) and dynamics of ferritin, ALT, treatment with iron and erythropoietin

2 месяца – аналогичная операция на левом глазу, после чего отметила значительное улучшение зрения.

В октябре 2016 г. развился 3-й приступ порфирии в виде появления крупных пузырей на коже тыльной поверхности правой кисти, изъязвления после спонтанного вскрытия пузырей покрылись сухим струпом. Кожные симптомы полностью регрессировали в течение месяца на фоне продолжающегося лечения гидроксихлорохином 100 мг 2 раза в неделю, гемодиализацией, местной симптоматической терапией. В том же месяце пациентка перенесла ишемический инсульт. На протяжении 2016 г. диализ у пациентки адекватный, среднегодовое Kt/V – 1,68. АД – стабильно нормальное. Гемоглобин находился в диапазоне 116-134 г/л без препаратов рчЭПО. Концентрация ферритина сыворотки сохранялась высокой (рис. 3); функциональные пробы печени нормальные, за исключением легкого холестаза. Другие среднегодовые лабораторные показатели: кальций – 2,18 ммоль/л, фосфор – 1,07 ммоль/л, произведение $Ca \times P$ – 2,34; отмечался дальнейший рост ПТГ крови – до 830,45 пг/мл, в связи с чем к терапии альфакальцитолом и карбонатом кальция добавлен цинакальцет. В апреле 2017 г. успешно прооперирована по поводу синдрома запястного канала справа, проявления которого появились в феврале того же года.

В 2017 г. колебания гемоглобина в диапазоне 106-140 г/л без назначения рчЭПО, среднегодовые показатели кальция 1,94 ммоль/л, фосфор – 0,69 ммоль, паратгормона – 429 пг/мл, колебания ферритина сыворотки 1491-2039,9 мкг/л, щелочная фосфатаза – 360 ед/л (норма до 135 ед/л), АЛТ, АСТ – стойко нормальные, альбумин 41,5 г/л. УЗИ: печень не увеличена, контуры четкие, ровные, структура неоднородная, равномерное повышение эхогенности; селезенка не увеличена, паренхима однородная. Эластометрия (фиброскан) печени: фиброз 1 степени, стеатоз 2 степени. ФГДС: гастродуоденит. Пациентка осмотрена инфекционистом, диагностирован ХГС с минимальной биохимической активностью, F1 (эластометрия от 2017 г.). С целью решения вопроса о назначении противовирусной терапии проведено молекулярно-биологическое исследование: тесты на HCV-RНК в сыворотке крови методом ПЦР и антитела к неструктурным белкам NS3, NS4 вируса гепатита С были отрицательными. ЭКГ: фибрилляция предсердий, нормосистолия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренная систолическая нагрузка на левый желудочек. Эхокардиография: увеличение левого предсердия, остальные отделы сердца не расширены; глобальная сократимость сохранена; давление в легочной артерии не повышено; нижняя полая вена не расширена. Глазное дно: ангиосклероз сетчатки.

Пациентка постоянно принимает гидроксихлорохил ½ табл. (100 мг) 2 раза в неделю; заместительная почечная терапия проводится методом гемодиализации.

Обсуждение

Таким образом, женщина пожилого возраста, с тяжелой коморбидностью, получающая ЗПТ в течение 16 лет, последние 7,5 лет наблюдается по поводу рецидивов светочувствительного буллезного дерматоза.

Дифференциальный диагноз в первую очередь, проводился между поздней кожной порфирией и псевдопорфирией – наиболее частыми причинами появления светочувствительных пузырей у больных на гемодиализе. Причиной фотодерматоза у пациентов с псевдопорфирией является использование потенциально фоточувствительных медикаментов (например, НПВП), поэтому следует ожидать, что уровень порфиринов в плазме не повышен. Однако известно, что у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа, уровень порфиринов плазмы может повышаться даже при нормальном биосинтезе гема из-за нарушения выведения порфиринов, затрудняя диагностику.

С целью верификации диагноза было выполнено исследование порфиринов в плазме, показавшее почти двухсоткратное их повышение, что расценено как безусловный признак порфирии. Дополнительными клиническими особенностями, свидетельствующими против диагноза псевдопорфирии, было наличие гирсутизма и гиперпигментации на лице у нашей пациентки – симптомов, не характерных для псевдопорфирии, как и связь с заболеванием печени, избытком железа.

Из характерных особенностей течения ПКП у пациентки можно отметить развитие всех трёх обострений (2010, 2014, 2016 гг.) в летне-осенний период, сочетание кожных изменений с конъюнктивитом, что описано в литературе [45], наличие ХГС, диагностированного за 3 года до появления симптомов порфирии (вирусный гепатит В, который перенесла пациентка, по существующим представлениям, не является фактом риска развития порфирии) [6], признаки перегрузки железом.

Ассоциация с ХГС у больных с ПКП встречается с частотой 25-90% в разных регионах планеты, в том числе в России [14, 30, 46], хотя точно неизвестно, как HCV-инфекция активирует ПКП. У обсуждаемой пациентки ХГС протекал с умеренной биохимической активностью, вирусные антитела HCVIgG (ИФА) определяются непостоянно, в частности, они не выявлялись на момент дебюта порфирии. Нестабильность серологических показателей, связана с низким титром антител к HCV, скорее всего вследствие вторичного иммунодефицита, типичного для пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, низким уровнем репликации HCV-RНК. Отмечается нормальный уровень активности аминотрансфераз в течение 3,5 последних лет, а также

медленное прогрессирование повреждения печени по данным УЗИ и эластометрии.

Противовирусная терапия ХГС должна входить в план лечения больных с ПКП после достижения ремиссии. Целями и задачами ее является ликвидация вирусной репликации, регрессия гепатоцеллюлярного поражения, профилактика цирроза печени, профилактика развития гепатоцеллюлярной карциномы [47]. С учетом минимального фиброза, по данным эластометрии, противовирусная терапия ХГС нашей пациентке ранее не проводилась, а в настоящее время признаков текущей HCV-инфекции по результатам молекулярно-биологического исследования не выявлено.

Существенным фактором предрасположенности развития ПКП у пациентки можно считать избыток железа, первоначально связанный с внутривенными введениями железа с целью коррекции анемии. На сегодняшний день известно, что распространенность выраженной перегрузки железом печени у пациентов на гемодиализе может достигать 30% [48]. Значениями ферритина, ассоциирующимися с перегрузкой железом, являются уровень 150 нг/мл и выше, что, кстати, существенно ниже тех верхних значений, на которые мы ориентируемся в качестве целевых при лечении анемии у пациентов на диализе (до 500 нг/мл). Выраженность гемосидероза печени не всегда четко связана с суммарной дозой препаратов железа. Показано, что риск развития перегрузки начинается при назначении железа в дозе более от 250 мг/мес, однако этот феномен находили и при более низких дозах [49]. Клиническое значение этих находок у большинства пациентов неясно, однако в случае определенной предрасположенности, это может быть существенным, в частности, привести к симптомам ПКП.

В настоящее время мы считаем ошибкой то, что пациентке сразу после подтверждения диагноза не были отменены препараты железа. Это не было сделано, поскольку на тот момент не было признаков сидероза тканей, показатели ферритина не превышали 200 нг/мл, что соответствовало рекомендуемым целевым значениям для лечения нефрогенной анемии. Препараты железа были полностью отменены в феврале 2012 г., а через год после отмены показатели ферритина начали расти, и в феврале 2014 г. превысили 3000 нг/мл (рис. 3). Интересно, что с апреля 2014 г. пришлось отменить препараты рчЭПО в связи с частыми эпизодами превышения целевых значений гемоглобина (выше 120 г/л), несмотря на кровопотери при операции (эндопротезирование тазобедренного сустава). Последние 4 года наблюдения гемоглобин находится в пределах 100-140 г/л без назначения рчЭПО. В это же время отмечаются спонтанные подъемы ферритина до 3230 нг/мл, с эпизодами снижения до 600 мг/мл.

Подобные ситуации обсуждаются в литературе. Объяснением этому считают вероятность того, что накопление порфиринов в гепатоцитах у пациентов

с ПКП вторично подавляет продукцию гепсидина, являющегося отрицательным регулятором всасывания железа в кишечнике [12-14]. У большинства пациентов с поздней кожной порфирией со временем увеличивается нагрузка железом, описаны клинические и биохимические ремиссии железодефицитной анемии [12-14]. Продукция гепсидина гепатоцитами снижается при гемохроматозе, а также у пациентов с ПКП без гемохроматоза, в сравнении с пациентами без ПКП и сопоставимой перегрузкой железа. Предполагается, что снижение экспрессии гена этого пептида имеет важное значение для развития сидероза печени при ПКП [13].

У описываемой пациентки на фоне роста ферритина мы наблюдали стабилизацию показателей гемоглобина на уровне целевых значений, что явилось основанием для отмены рчЭПО. С другой стороны, возможна и обратная связь – рост ферритина был обусловлен отменой рчЭПО и, соответственно, снижением потребности в железе, что, однако, менее вероятно, поскольку не сопровождалось падением гемоглобина, а нарастание ферритина отмечено раньше, причем без введения препаратов железа в течение 2-х лет. Тем не менее, отмена рчЭПО могла быть дополнительным фактором, который спровоцировал второе обострение через полгода после его отмены.

Для купирования симптомов ПКП были выбраны 4-аминохинолиновые противомаларийные препараты в сочетании с гемодиализом. Купирование кожных симптомов происходило в течение 1-1,5 мес. Рецидив кожных проявлений у пациентки наступил через 4 года после 1-го приступа, и через 2 года – после 2-го; после 3-го обострения ремиссия продолжается 1,5 года, кожные симптомы не беспокоят, отмечается улучшение цвета лица.

Учитывая появление признаков перегрузки железа на момент 2-го и 3-го приступов ПКП, вопрос о присоединении малообъемных флеботомий неоднократно обсуждался, однако они не проводились из-за коморбидности. Во время 2-го приступа пациентке выполнялась операция эндопротезирования тазобедренного сустава в связи с переломом бедра, во время 3-го – имел место ишемический инсульт. Наконец, важно то, что у неё наблюдались быстрые ремиссии ПКП на фоне приема гидроксихлорохина, гемодиализа и местной симптоматической терапии; к настоящему времени отсутствуют признаки прогрессирующего повреждения печени и побочные явления терапии.

Также следует учесть, что проведение кровопусканий после достижения ремиссии клинических проявлений ПКП обычно не проводится [4-6]. Продолжение кровопусканий для достижения низкого уровня ферритина и профилактики последующих обострений является спорным, публикаций на эту тему мало. Проведение кровопусканий может потребовать возобновление терапии рчЭПО, однако

следует помнить, что терапия рчЭПО ассоциируется с повышенным риском повторных инсультов. Также трудно предсказать без морфологического исследования, насколько выражен у больной гемосидероз печени, поскольку, как было показано на примере больных с наследственным гемохроматозом, полная корреляция между уровнем сидероза печени и ферритина отсутствует [50].

Таким образом, пациентка успешно лечится 4-аминохинолиновыми противомалярийными препаратами (гидроксихлорохин) в сочетании с гемодиализацией и местной симптоматической терапией для купирования кожных симптомов ПКП. В будущем, однако, не исключается в качестве альтернативы малообъемным кровопусканием невозвращение крови из системы после каждого сеанса диализа.

Аниконова Л.И., Шостка Г.Д., Павленко Д.В. не имеют конфликтов интересов

В.Ю. Ряснянский является оплачиваемым лектором компаний Аббви, Амджен, Р-Фарм, Сандоз, Фрезениус Каби

Anikonova L.I., Shostka G.D., Pavlenko D.V. have nothing to disclose

Ryasnyanskiy V.Y. is a speaker honoraria for Abbvie, Amgen, R-Pharm, Sandoz, Fresenius Kabi

Список литературы

1. *Anderson KE, Bishop DF, Desnick RJ.* Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001; 2991-3062.
2. *Balwani M, Desnick RJ.* The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012; 120: 4496-4504
3. *Elder GH:* Porphyria cutanea tarda and related disorders, in *Porphyria Handbook, Part II*, edited by Kadish KM, Smith K, Guillard R. Academic Press, San Diego, 2003. P 67.
4. *DeWitt C.A., Trapp K.M., Muszynski M.A. (2015)* Blistering Disorders (Porphyria Cutanea Tarda and Pseudoporphyria). In: Nunley J, Lerma E. (eds) *Dermatological Manifestations of Kidney Disease*. Springer, New York, NY
5. *Phillips JD, Anderson KE. The Porphyrias.* In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA, eds. *Williams Hematology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2017.
6. Porphyria Cutanea Tarda (PCT). American Porphyria Foundation. <http://www.porphyrifoundation.com/about-porphyrria/types-of-porphyrria/PCT>. Accessed 3/8/2016.
7. *Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Robinson-Bostom L.* Dermatologic conditions seen in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2009; 22(1):45-55
8. *Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ.* Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(6):975-86
9. *Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL.* Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 99-108.
10. *Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP.* A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(12):5079-5084.
11. *Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y.* Iron as a comorbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol*. 2003; 30(2):137-44
12. *Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL.* Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int*. 2012; 32(6):880-893.
13. *Ajioka RS, Phillips JD, Weiss RB, et al.* Down-regulation of hepcidin in porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2008; Dec 1. 112(12):4723-8.
14. *Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, et al.* Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(2):115-20.
15. *Roberts AG, Whatley SD, Nicklin S et al.:* The frequency of hemochromatosis-associated alleles is increased in British patients with sporadic porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1997; 25(1):159.
16. *Young LC.* Porphyria cutanea tarda associated with Cys282Tyr mutation in HFE gene in hereditary hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2007; 80:415-418.
17. *Jalil S, Grady JJ, Lee C, Anderson KE.* Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(3):297-302
18. *Egger NG, Goeger DE, Payne DA, et al.* Porphyria cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(2):419-426.
19. *Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP.* Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism, and hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2004; 73:188-190.
20. *Huang YC.* Porphyria cutanea tarda in a hemodialysis patient. *QJM*. 2013; 106(6):591-2.
21. *Talmaci L, Davenport A, Burns A.* The case. A blistering problem in a hemodialysis patient. *Kidney Int*. 2010; 78(11):1195-6.
22. *Labidi J.* Porphyria cutanea tarda in a chronic hemodialysis patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21(5):919-22.
23. *Tarwater K, Misra S, Misra M.* Type I (sporadic) porphyria cutanea tarda in a hemodialysis patient: a case report. *Hemodial Int*. 2008; 12 Suppl 2:S38-42.
24. *Anderson KE, Goeger DE, Carson RW, et al.* Erythropoietin for the treatment of porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis. *N Engl J Med*. 1990; 322(5):315-7.
25. *Köstler E and Wollina U.* Therapy of porphyria cutanea tarda. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6(3):377-383
26. *Ryali ME, Whittier WL.* Bullous skin lesions in a patient undergoing chronic hemodialysis. *Semin Dial*. 2010; 23(1):83-7.
27. *Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L.* Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. *Semin Dial*. 2012; 25(4):408-18.
28. *Topi GC, Alessandro GL, Cancarini GC, et al.* Porphyria cutanea tarda in a haemodialysed patient. *Br J Dermatol*. 1981;

104(5):579-80

29. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda—when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(5):735-45

30. Munoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(2):69-74.

31. Murphy GM. The cutaneous porphyrias: a review. *The British Photodermatology Group. Br J Dermatol.* 1999; 140(4):573-81

32. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(7):689-92

33. Lee KG, Hyun JJ, Seo YS, Keum B, et al. Liver cirrhosis induced by porphyria cutanea tarda: a case report and review. *Gut Liver.* 2010;4(4):551-5.

34. Suarez SM, Cohen PR, DeLeo VA. Bullous photosensitivity to naproxen: "Pseudoporphyria" *Arthritis Rheum.* 1990; 33:903-8.

35. Porphyrias Consortium. Diagnosis of the Porphyrias. rare-diseasesnetwork.org.

36. Hamzi MA, Alayoud A, Asseraji M, et al. Porphyria cutanea tarda in a hemodialysis patient with hepatitis C virus: efficacy of treatment with multiple phlebotomies and erythropoietin. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24(1):121-3.

37. Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(4):645-52

38. Riccioni N, Donati G, Soldani S, et al. Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with small repeated phlebotomies. *Nephron.* 1987; 46(2): 125-7.

39. Peces R, Enriquez de Salamanca R, Fontanellas A, et al. Successful treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9(4):433-5.

40. Pitche P, Corrin E, Wolkenstein P, et al. Successful treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *Ann Dermatol Venereol.* 2003; 130(1 Pt 1):37-9.

41. Rodrigues N, Caeiro F, Santana A, Mendes T, Lopes L. Porphyria Cutanea Tarda in a Patient with End-Stage Renal Disease: A Case of Successful Treatment with Deferoxamine and Ferric Carboxymaltose. *Case Rep Nephrol.* 2017; 2017:4591871

42. Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, et al. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* Dec 2012; 10(12):1402-1409.

43. Stolzel U, Kostler E, Schuppan D et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 139(3):309, 2003.

44. Carson RW, Dunnigan EJ, DuBose Jr TD, et al. Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in porphyria cutanea tarda associated with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(9):1445-50

45. Монахов С.А. Поздняя кожная порфирия. *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2002; № 5. С. 83-85

Monahov S.A. Pozdnyaya kozhnaya porfirriya. *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2002; 5: 83-85(in Russian)

46. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Противовирусная терапия поздней кожной порфирии, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С. *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2009. № 2. С. 39-45

Krivoshchev A.B., Krivoshchev B.N. Protivovirusnaya terapiya pozdnej kozhnoy porfirii, associirovannoy s hronicheskim virusnym gepatitom S // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2009; № 2. S. 39-45 (in Russian).

47. Добрица В.П., Леонтьева Н.В., Радченко В.П и др. Профилактика заболеваний внутр-рених органов. Под ред. В.Г. Радченко. Санкт-Петербург, 2016; – 400 с.

Dobrica V.P., Leonteva N.V., Radchenko V.P. I dr. Profilaktika zabolevanij vnutrennih organov pod red. V.G. Radchenko. Sankt-Peterburg, 2016; 400 s (in Russian)

48. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Reassessment of Iron Biomarkers for Prediction of Dialysis Iron Overload: An MRI Study. *Barretti P, ed. PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132006. doi:10.1371/journal.pone.0132006.

49. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Maximal Standard Dose of Parenteral Iron for Hemodialysis Patients: An MRI-Based Decision Tree Learning Analysis. *Liu C-H, ed. PLoS ONE.* 2014; 9(12):e115096. doi:10.1371/journal.pone.0115096

50. Сабурова Г.С. Клинико-морфологические особенности течения первичного гемохроматоза, диагностика и лечение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2001; – 19с.

Saburova G.S. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya pervichnogo gemohromatoza diagnostika i lechenie. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Sankt-Peterburg, 2001; 19s(in Russian)

Дата получения статьи: 23.04.2018

Дата принятия к печати: 07.05.2018

Submitted: 23.04.2018

Accepted: 07.05.2018