

НАРУШЕНИЕ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА. ПОРФИРИИ

**Зав.кафедрой клинической
лабораторной диагностики,
профессор
КОНТОРЩИКОВА К.Н.
2017**

- **Порфирины** – промежуточные продукты синтеза гема.
- Гем представляет собой комплексное соединение двухвалентного железа с порфирином

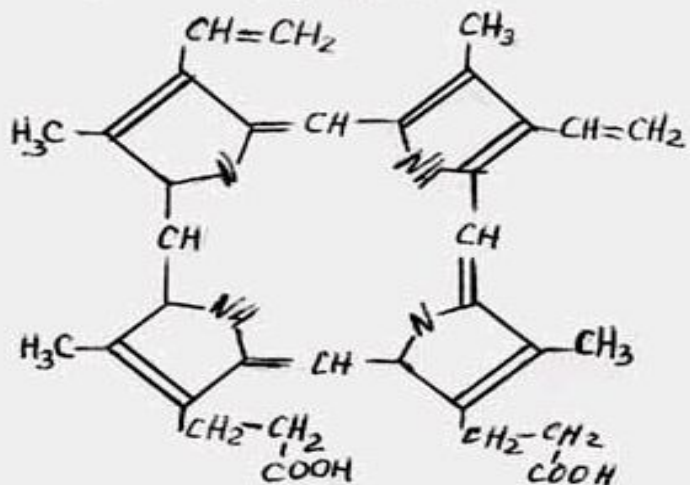
Порфирины – циклические соединения, образованные 4 пирольными кольцами, связанными между собой метиленовыми мостиками, синтезируются из глицина и сукцинил-СоА

формулы каждого из этих соединений:

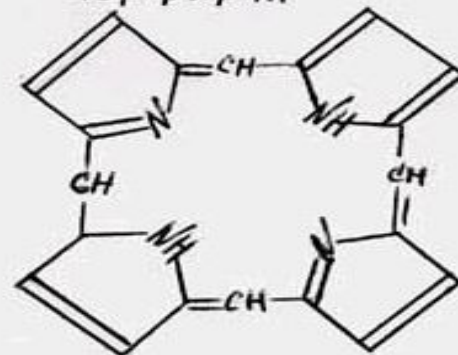
Пиррол



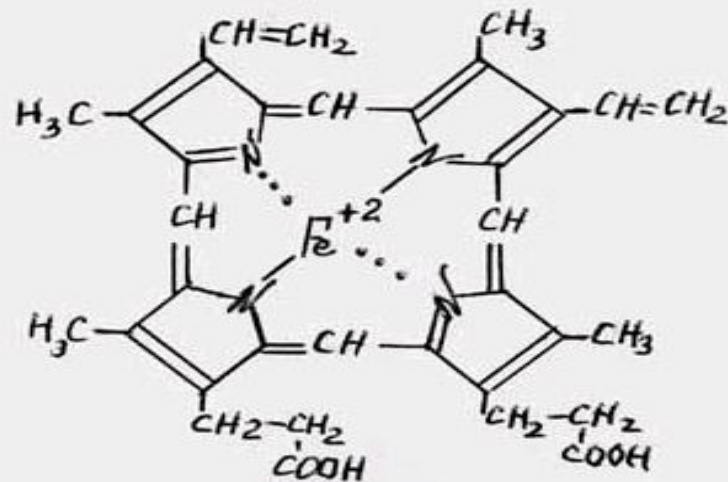
Протопорфирин

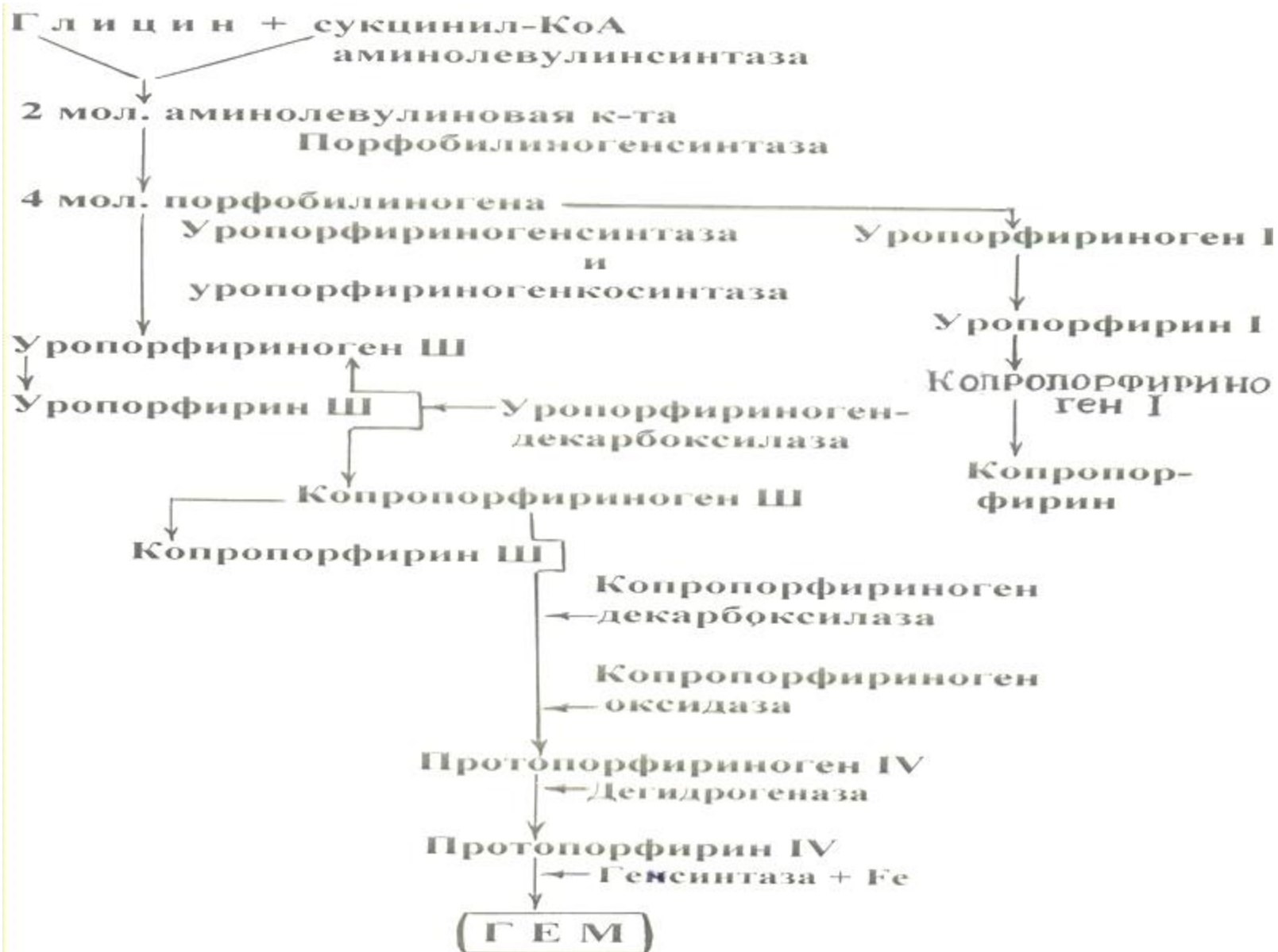


Порфирин



Гем





- Порфирины являются сильными фотосенсибилизирующими веществами. Спектр поглощения порфиринов включает два диапазона: 400-410 нм и 580-660 нм

Порфирии

- Группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гема с повышением содержания порфиринов в крови и тканях



- **Классификация**

- Классифицируют П. в соответствии с основными местами синтеза гема, в которых проявляются «ошибки» метаболизма. Первичное нарушение может возникать в печени (печеночная порфирия (hepatic porphyria)) или в костном мозге (эритропоэтическая порфирия (erythropoietic porphyria)); иногда оно может развиваться в обоих этих органах.

- 1. Печеночные порфирии:
- порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы аминолевулиновой кислоты;
- острая перемежающаяся порфирия;
- наследственная копропорфирия;
- вариегатная порфирия;
- поздняя кожная порфирия.

- 2. Эритропоэтические порфирии:
- врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера);
- эритропоэтическая протопорфирия.



СРАВНЕНИЕ ТИПОВ ПОРФИРИЙ

	Дефект фермента	Локус мутации ^а	Начало болезни	Частота встречаемости
1. Порфирия, вызванная дефицитом аминолевулинат-дегидратазы	АЛК-дегидротазы ~ 5% нормы	АР 9 q34 7 мутаций	вариабельно	описано лишь несколько случаев
2. Острая перемежающаяся порфирия	ПФБ-дезаминаза, 50% нормы	АД 11q23.3 >227 мутаций	редко до зрелого возраста	Лапландия 1:1000, везде 1,5:100000
3. Врожденная эритропоэтическая порфирия	уропорфирино-ген-3-косинтаза	АР 10 q25.2-26.3	в утробе и при рождении	< 200 описанных случаев
4. Кожная порфирия	уропорфириноген дакарбоксилаза	приобретенная также АД 1p34	30-40 лет	часто в США и Европе
5. Гепатоэритропоэтическая порфирия	уропорфириноген дакарбоксилаза	АР	до 2 лет	< 20 описанных случаев
6. Наследственная копропорфирия	копропорфириногенаоксидаза, 50% нормы	АД 3 q12 36 мутаций	в любой период	< 50 описанных случаев
7. Смешанная порфирия	протопорфириногенаоксидаза, 50% нормы	АД 1q22 120 мутаций	обычно в 15-30 лет	Южная Африка 3:1000, в других регионах редко
8. Эритропоэтическая протопорфирия	феррохелатаза	АД 18 q21.3	1- 4 года	< 50 описанных случаев

АР- аутосомно-рецессивный, АД – аутосомно-доминантный, ^а - количество известных мутаций

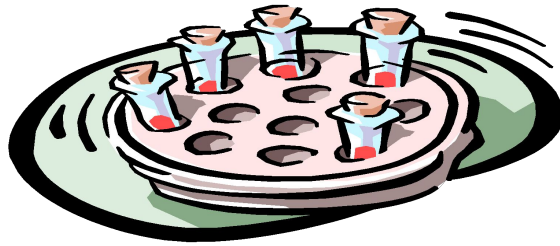
Порфирия острая интермиттирующая

- **Диагностические признаки:** увеличение экскреции порфобилиногена, симптомы поражения ЦНС, вегетативная дисфункция
- **Клиническая характеристика:** болезнь протекает в латентной форме в течение всей жизни или проявляется в виде приступов.
- **Провоцирующие факторы:** лекарственные препараты (барбитураты, сульфаниламиды, гризеофульвин, фенитоин), половые гормоны (эстрогены, прогестерон, в некоторых случаях – пероральные контрацептивы), инфекции, голодание.

- **Симптомы повреждения вегетативных отделов нервной системы** включают абдоминальные боли, запоры (иногда поносы), тахикардию, слюнотечение, преходящую артериальную гипертонию, ортостатическую гипотонию, спазм артерий сетчатки, сосудистый спазм в коже конечностей.
- Иногда наблюдаются полиневрит, вялая тетраплегия, расстройства чувствительности

- **Расстройства со стороны ЦНС :**
бульбарные параличи,
- мозжечковые нарушения,
гипоталамическая дисфункция,
- острые и хронические психозы,
- кома

Вовлечение межреберных и диафрагмальных нервов может приводить к **дыхательному параличу – наиболее частой причине смерти**



- Отмечаются гипонатриемия, гипомагниемия, обычно вызывающая тетанию,
- повышение уровней холестерина (у 40-50% больных).
- **На свету моча окрашивается в красный цвет**
- В моче повышен уровень предшественников – порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты.
- Снижена активность фермента **уропорфириногенсинтетазы.**

- **Популяционная частота – 1: 66 000**
- **Тип наследования- аутосомно-доминантный**

- У больных обеими формами поздней кожной порфирии кожа открытых участков тела очень нежная и ранимая: после незначительных травм остаются болезненные эрозии, особенно на тыльной поверхности кистей, тыльной поверхности предплечий, носу, ушных раковинах.
- Характерны везикулы и пузыри, при вскрытии которых образуются мокнущие эрозии. Заживают они медленно, с образованием шловых атрофических рубцов. Возможны гипертрихоз, неравномерная гиперпигментация, склеродермоподобное уплотнение кожи.
- Для подтверждения диагноза определяют концентрацию порфиринов в моче и плазме и измеряют активность уропорфириногендекарбоксилазы.

Порфирия эритропоэтическая (болезнь Гюнтера)

- **Диагностические признаки:**
- **увеличение уропорфирина в моче**
- **появление в крови нормобластов**
- **увеличение уровня уропорфирина в эритроцитах**
- **фотодерматоз**
- **аномальная окраска зубов**





- На открытых участках имеются области гиперпигментации и депигментации.
- В большинстве случаев наблюдается **гемолиз**.
- **Во время гемолиза:**
 -
 - повышено содержание уробилиногена в кале
 - нормобластическая гиперплазия костного мозга
 - циркуляция нормобластов в крови

- Зубы окрашены в желто-коричневый, красно-коричневый или фиолетовый цвет.
- Эмаль и дентин содержат порфирин.
- В крови и моче определяются уропорфирин I и уропорфирин III .
- В основе заболевания недостаточность **уропорфориноген III -синтетазы**
- Тип наследования –аутосомно-рецессивный



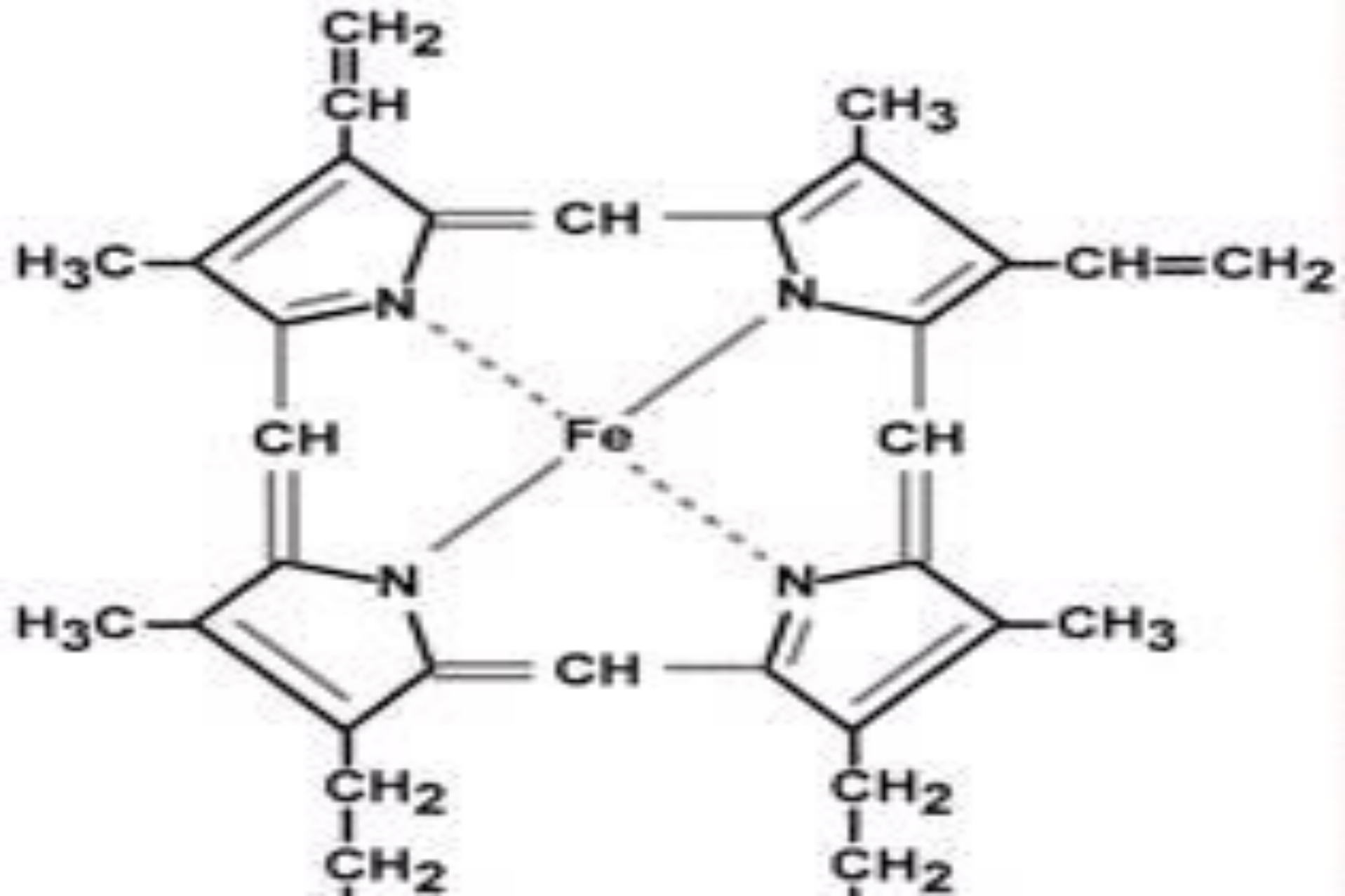


- **О наследственности венценосных особ**
- В 1998 г. английское издательство «Bantam Press» опубликовало книгу Дж. Рёля(историка), М. Уоррена (биохимика) и Д. Ханта «Пурпурная тайна: Гены, безумие и королевские дома Европы», исследовавших роль порфири в генеалогическом лабиринте королевских династий.
- Острой перемежающейся порфирией страдал король Англии [Георг III](#) однако позже, когда обнаружили указания на повышенную чувствительность кожи короля к солнечному свету, диагноз уточнился на вариегатную порфирию.
- Именно этим можно объяснить почти непрерывные физические и психические страдания и эмоциональные неуравновешенности последней императрицы России [Александры](#) (внучка [королевы Виктории](#)), которые так трагически влияли на ее мужа, Николая II.

**Влад III, Цепеш, Дракула
(1431-1476), господарь Валахии Резиденция
Дракулы располагалась в Тырговиште**



ГЕМ



ЖЕЛТУХИ

- Симптом различных заболеваний: окрашивание в желтый цвет слизистых оболочек, склер и кожи, обусловленное отложением в них желчных пигментов.
- Все виды желтух объединены одним признаком – **гипербилирубинемией**. Пожелтение склер и кожи начинается с концентрации билирубина в крови 26 мкмоль/л и требует времени 5-8 дней

- **Билирубин** образуется в ретикулоэндотелиальной системе, особенно в селезенке и купферовских клетках печени при распаде железосодержащих белков: гемоглобина, каталазы, миоглобина, цитохромов.

- В течение суток распадается от 6 до 8 г гемоглобина и образуется около 240-430 мг желчных пигментов.
- **Билирубин** плохо растворим в воде, является токсическим веществом.
-
- **Билирубин**, попадая из клеток РЭС в сыворотку крови, электростатически взаимодействует с альбумином и транспортируется в печень.
- Эта фракция носит название **неконъюгированный (свободный)** билирубин.
- Лабораторное название такого билирубина – **непрямой**.
Это обусловлено тем, что билирубин связан с альбумином и для его определения необходимо предварительно провести реакцию депротеинизации.

- Гепатоциты активно захватывают билирубин из крови – за 18 минут из крови исчезает 50% экзогенного билирубина.
- Поглощение гепатоцитами из крови неконъюгированного билирубина – активный процесс, в котором принимают участие лиганд и специфический белок протеин Z.

- В гепатоцитах карбоксильные группы билирубина взаимодействуют с гидроксильными группами углеводов (глюкуроновые кислоты), формируя эфиры, преимущественно диглюкурониды билирубина (**конъюгированный билирубин**).
- Образование эфирной связи между билирубином и 2 молекулами глюкуроновой кислоты катализирует фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза.

Полярные молекулы конъюгированного

- **(связанного) билирубина растворимы в воде. Конъюгированный билирубин экскретируется с желчью, накапливается в желчном пузыре, затем выделяется в тонкую кишку, где при действии микробной флоры восстанавливается с образованием бесцветных пирролов.**

В норме конъюгированный билирубин составляет менее 1/5 содержания пигмента в сыворотке крови, неконъюгированный – 4/5

Лабораторное название конъюгированного билирубина – прямой,

- В сыворотке крови содержится билирубин, связанный с глюкуроновой кислотой (прямой)
- и билирубин, не связанный с глюкуроновой кислотой (непрямой).

- **Норма: Общий билирубин**

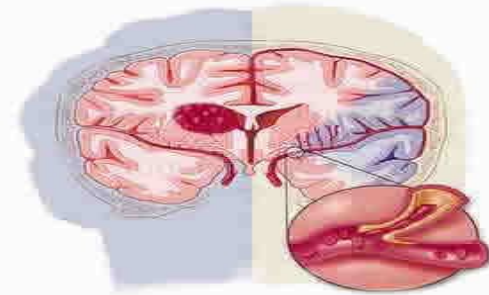
- Новорожденные 1 сут 6,8-68,0мкмоль/л
- Новорожденные 3 сут 17,7-171 мкмоль/л
- Новорожденные 1 мес 5,2-17,1мкмоль/л
- Дети и взрослые 3,4-17,0мкмоль/л
- Билирубин конъюгированный
- (прямой) Взрослые < 5 мкмоль/л

- **Билирубин** обнаруживается в кале при **дисбактериозе** в связи с тем, что восстановление билирубина происходит с участием **дегидрогеназы** микрофлоры кишечника

Токсический эффект избытка билирубина

При избытке содержания билирубина в крови он становится основным повреждающим фактором — ингибирует активность митохондриальных ферментов, нарушает синтез ДНК, блокирует синтез белка и процессы фосфорилирования. Обладая сродством к мембранным фосфолипидам, билирубин замедляет поглощение тирозина, что нарушает процессы синаптической передачи. Билирубин способен блокировать работу ионных каналов, что связывают с нарушением нервной проводимости, особенно в слуховом нерве .

- Билирубин ингибирует ионный обмен и транспорт воды в почках, чем объясняют отек нервных клеток, развивающийся при билирубиновой энцефалопатии.



- **Физиологическая желтуха**
- Обусловлена превышением разрушения эритроцитов над эритропозом.
- Пример: **желтуха новорожденных, м.б. в течение нескольких дней.**
- **Ядерная желтуха.**
- Резко повышен неконъюгированный билирубин.
- Пример: **желтуха новорожденных при резус-конflikте и конфликте по группам крови.**

Гемолитическая желтуха

- Гемолитические анемии острые и хронические
- В12- дефицитная анемия
- Талассемия
- Обширные гематомы

При гемолитической желтухе:

- **Общий билирубин повышен за счет билирубина непрямого**
- **Кал черного цвета**
- **Моча ярко окрашена, в моче билирубина нет**

Механическая желтуха

- **Механическая желтуха** - это такое состояние, при котором происходит нарушение оттока желчи в ДПК. Различают механическую желтуху: подпеченочную (при этом возникает блок внепеченочных желчных протоков), внутрипеченочную (сдавление в паренхиме печени магистральных желчных протоков).
- Среди причин подпеченочной желтухи на первое место выходит холедохолитиаз (35-40%), на втором месте - рак головки поджелудочной железы (30-35%), на третьем месте - рак внепеченочных желчных протоков (10-12%), затем рак фатерова сосочка (1-2%). Более редкими причинами являются: склерозирующий холангит, воспалительные и посттравматические стриктуры холедоха.

При механической желтухе:

- **Общий билирубин повышен за счет прямого билирубина**
- **Кал светлый, почти белый**
- **Моча имеет цвет пива, в моче содержится билирубин**

- Билирубинемия при механической желтухе явление постоянное.
- Снижение содержания билирубина в моче или его полное исчезновение указывает на частичное или полное восстановление проходимости желчных путей.

Паренхиматозная желтуха

- Истинная (печеночная) желтуха возникает при различных поражениях печени.
- Наблюдается при:
 - Острый вирусный гепатит
 - Цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз
 - Амебный абсцесс печени, описторхоз, актиномикоз
 - Сифилис вторичный
 - Цирроз печени, холангит,
 - Первичный рак печени, метастатические поражения печени
 - Первичный билиарный цирроз печени
 - Токсическое повреждение печени: четыреххлористый углерод, хлороформ, трихлорэтилен, алкоголь
 - Лекарственные отравления: парацетамол, изониазид, рифампицин, хлорпромазин

- Вследствие поражения гепатоцитов нарушается поступление в них непрямого билирубина, реакции глюкуронирования с образованием конъюгированного (прямого) билирубина и выделения его в желчные протоки.

- В результате в сыворотке крови повышается содержание билирубина (до 50 – 200 мкмоль/л).
- В крови повышается содержание свободного (прямого) билирубина и связанного (непрямого) билирубина.
- Возникает желтушное окрашивание кожи, слизистых оболочек

- Моча приобретает темную окраску цвета пива за счет появления в ней прямого билирубина и уробилина.
- Кал обесцвечивается за счет уменьшения в нем количества стеркобилина. Соотношение количества стеркобилина и уробилиновых тел с мочой при тяжелых поражениях печени достигает 1:1 (норма 10:1 или 20:1)

При паренхиматозной желтухе:

- **Общий билирубин повышен в начале заболевания за счет прямого билирубина, потом повышается непрямой билирубин**
- **Кал сначала нормального коричневого цвета, по мере тяжести заболевания светлеет**
- **Моча сначала имеет цвет пива за счет билирубина, по мере тяжести заболевания в ней появляется уробилиноген**

- **Болезнь или синдром Жильбера** относят к пигментным гепатозам или доброкачественным гипербилирубинемиям, т.е. заболеваниям, связанным с наследственным нарушением обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени, явных признаков повышенного гемолиза (разрушения красных клеток крови) и холестаза (застоя желчи в печеночных протоках).

Болезнь Жильбера названа в честь парижского терапевта Августина Жильбера, впервые описавшего в 1901 году заболевание, которое он наблюдал у группы молодых людей с перемежающейся желтухой.

е.

- Желтушность склер и кожи обычно впервые выявляется в детском или юношеском возрасте, редко бывает постоянной и обычно имеет перемежающийся характер.
- Возникновению или усилению иктеричности могут способствовать нервное переутомление (например во время экзаменационной сессии) или сильное физическое напряжение (кросс, занятия со штангой).
- В числе прочих факторов, усиливающих желтушность, следует назвать простудные заболевания, различные операции, повторную рвоту, голодание, погрешности в диете, прием алкоголя и некоторых лекарств.

- В диагностике синдрома Жильбера ведущим является обнаружение повышенных цифр содержания билирубина в сыворотке крови. Большую пользу в распознавании может принести проведение пробы с голоданием: после 24-часового голодания содержание билирубина в сыворотке крови возрастает в 2 и более раз.
- Прочие диагностические процедуры - ультразвуковая или компьютерная томография печени, определение ферментов печени в сыворотке крови и даже пункционная биопсия мало информативны в плане верификации диагноза.

- **Синдром Криглера — Найяра** — врождённое наследственное нарушение метаболизма билирубина, характеризующееся желтухой и тяжёлым поражением нервной системы.

Гипербилирубинемия является следствием нарушения конъюгации в печени билирубина с глюкуроновой кислотой, обусловленного отсутствием или значительной недостаточностью фермента глюкуронилтрансферазы.

Выделяют два варианта синдрома:

- 1-й тип: полное отсутствие активности глюкуронилтрансферазы — характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием.
- 2-й тип: синдром Ариаса — активность фермента менее 20 % от нормальной, наследование аутосомно-доминантное.

- Желтуха проявляется, как правило, в первые часы или на 1—2 день после рождения.
- Билирубиновое поражение ЦНС — ядерная желтуха — проявляется в виде судорог, опистотонуса. Уровень билирубина, который представлен исключительно непрямой фракцией, может быть в пределах 371—513 мкмоль/л.

В лечении используется фенобарбитал (эффективен при втором типе), гемосорбция, фототерапия, заменное переливание крови.

Желтуха сохраняется в той или иной степени в течение всей жизни.

- **Синдром Дабина-Джонсона** – хроническое наследственное заболевание, проявляющееся непостоянной желтухой.

Причина заболевания обусловлена дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцитов. Задержка билирубина в гепатоцитах связана с извращением в них метаболизма адреналина, в результате чего происходит не только накопление билирубина, но и меланина, с дальнейшим развитием меланоза печени. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, имеет доброкачественное течение. Заболевание наиболее широко распространено на Среднем Востоке.