

ОБМЕН ПОРФИРИНОВ И ЖЕЛЕЗА ПРИ ПОРФИРИЯХ И ИХ СВЯЗЬ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПЕЧЕНИ

Д.А. Байтаева¹, С.С. Бессмельцев²

¹*Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
им. Б.А. Эйвазова, г. Баку.*

²*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург
E-mail: retopop@yandex.ru*

Резюме

Значительной проблемой в диагностике порфирий, особенно при острой перемежающейся порфирии (ОПП) и поздней кожной порфирии (ПКП) является полисиндромность клинической симптоматики, затрудняющей проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями. В работе у 48 больных с наследственными и приобретенными порфириями выполнено изучение основных параметров порфиринового обмена в сочетании с обменом железа. Результаты наследственных изменений в гемобразовании сопоставлялись с вторичными приобретенными порфириями. Установлено, что нарушения в порфириновом обмене сочетались с синдромом перегрузки организма больных железом. На основании полученных данных, предложен алгоритм обследования больных, с нарушенной функцией печени, который включает, наряду с печеночными трансаминазами, обязательное определение основных параметров обмена порфиринов и железа.

Ключевые слова: порфирии, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, аминолевулиновая кислота, порфобилиноген, уропорфирин, копропорфирин, протопорфирин, порфобилиноген-деаминаза.

PORPHYRINE AND FERRUM METABOLISM AND THEIR INTERACTIONS WITH HEPATIC FUNCTIONAL STATUS

Baytayeva D.A., Bessmeltsev S.S.

*Azerbaijan Institute of Scientific-Researching of Hematology and Transfusiology, Baku city
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

Summary

The polysyndromial clinical symptomatology makes the problem of differentiating of porphyria especially acute intermittent porphyria and porphyria catenae tarda with other diseases very complex. We studied the main parameters of porphyries' and ferrum metabolism in 48 patients with inherited and acquired porphyria and compare the results of haemoformation in patients with inherited and secondary acquired porphyria. We find that disorder in porphyrine metabolism was associated with ferrum overload syndrome. The algorithm of studing of patients with hepatic dysfunction has been developed. The algorithm includes the studying of hepatic transaminases and basal parameters of porphyrine and ferrum metabolism.

Key words: porphyria, acute intermittent porphyria, porphyria cutanea tarda, aminolevulinate acid, porphobilinogen, uroporphyrine, coproporphyrine, protoporphyrine, porphobilinogen-deaminase.

Порфирины составляют основу гема и синтезируются во всех клетках организма [1-5]. Однако основное количество порфиринов продуцируется в костном мозге и печени, в которых они используются для образования гемоглобина и ферментов. Если в костном мозге порфирины используются для образования гемоглобина (Hb), то в печени в основном для синтеза цитохромов, каталазы, пероксидазы и других ферментов [6,7]. Порфирины участвуют в биологических процессах, так как вовлечены во многие реакции, связанные с утилизацией, транспортом и хранением кислорода. Поэтому, отклонения в обмене порфиринов приводят к развитию тяжелых заболеваний, которые могут быть как наследственными, так и вторичными приобретенными [8-10]. Последние чаще всего развиваются при хронических заболеваниях печени, способствуя формированию ее функциональной недостаточности. Среди наследственных печеночных порфирий внимания заслуживают острая перемежающаяся (ОПП) и поздняя кожная порфирия (ПКП). Они развиваются вследствие дефектов в генах ферментных систем биосинтеза гема [11-13]. Основной причиной ОПП является генетический дефект фермента порфобилиноген-деаминазы (ПБГ-Д), а ПКП - поражение фермента уропорфириноген-декарбоксилазы (УПГ-Д). Ухудшение экологии и связанное с этим увеличение числа мутаций одна из причин участвовавших случаев ОПП. Заболевание может протекать в

острой и латентной формах и выявляться на высоте криза, после приема провоцирующих лекарственных препаратов [14]. Если у больных с ПКП в клинике преобладают кожные изменения, то при ОПП нарушения со стороны центральной и периферической нервной систем [15].

Целью представленной работы явилось обоснование роли железопорфиринового метаболизма и функционального состояния печени в определении степени тяжести течения ПКП и ОПП, а также проведение анализа диагностической значимости отдельных показателей комплекса в дифференциальной диагностике наследственных и приобретенных порфирий.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 48 больных с наследственными и приобретенными порфириями, поступивших на обследование и лечение в Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии из различных районов республики, в период с 2003 по 2009 гг. Среди них было 33 пациента с порфириями в возрасте 11-39 лет (медиана - 24 год); мужчин было 21, женщин - 12. Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 20 больных с поздней кожной порфирией, 2-ю – 13 – с острой перемежающейся порфирией. Учитывая то, что при железодефицитной анемии (ЖДА), наряду с нарушениями в обмене железа, наблюдаются изменения в синтезе основных показателей порфиринового метаболизма, а именно: повышение в эритроцитах свободных форм копро- и протопорфиринов и снижение уропорфирина, которые в норме выявляются в следовых количествах, 3 группа была представлена 15 пациентами с ЖДА со вторичной приобретенной формой порфирии, в возрасте от 19 до 32 лет (медиана - 24 года, мужчин - 3, женщин – 12). Группу контроля составили 30 здоровых лиц.

Диагноз в обследуемых группах больных основывался на подробном сборе семейного анамнеза и клинико-лабораторных данных. У пациентов с поздней кожной порфирией (ПКП) развитие заболевания подтверждалось сниженной активностью промежуточного фермента уропорфириноген-декокарбоксилазы (УПГ-Д), которая образуется преимущественно в печени и участвует в синтезе порфиринового кольца на этапе образования копропорфириногена-III (КПГ-III) из уропорфириногена-III (УПГ-III). В норме его активность составляет 90-100%. У 16 больных с ПКП отсутствовали генетические отклонения, то есть заболевание носило приобретенный характер, о чем свидетельствовала незначительно сниженная активность УПГ-Д (76-82%). Это послужило основанием считать, что обнаруженный дефект в выработке УПГ-Д находился вне

биосинтетического пути гема и был связан с функциональным состоянием печени, работа которой определялась глубоко нарушенной, из-за развития у этих больных портального цирроза печени, вследствие перенесенной в прошлом малярии и/или инфекционного вирусного гепатита С. В 4-х случаях выявленная ПКП носила семейно-наследственный характер и подтверждалась сниженной активностью фермента УПГ-Д до 32-36%. Из 20 больных с ПКП у 4-х заболевание сочеталось с гетерозиготной формой β -талассемии и в 2-х - с наследственным гемохроматозом (подтвержденным в том числе антигенами HLA). При ПКП с β -талассемией HbA₂ равнялся 3,7-4,2% и HbF 2,5-2,7%, что указывало на гетерозиготную форму патологии. В результате наступившего сбоя в гемпродуцирующем механизме в организме больных с ПКП накапливались порфирины с гепатотоксическими свойствами. Заболевание имело выраженную кожную симптоматику. Вследствие повышенной фотосенсибилизации при ПКП отмечалась гиперпигментация кожи с поражением кистей рук, шеи, лица, а у больных с наследственной предрасположенностью - со следами расчесов и рубцовых изменений на открытых участках тела. Видимые слизистые определялись субиктеричными. Наряду с увеличением размеров печени, регистрировались положительные печеночные пробы, у 12 пациентов наблюдалась спленомегалия, в том числе у 7 с синдромом гиперспленизма. На коже передней брюшной стенки у 9 больных с ПКП определялась расширенная сеть подкожных сосудов, а в 11 случаях на нижних конечностях имелись отеки, в брюшной полости - асцит.

В лечение больных с ПКП применяли делагил либо хлорохин, сеансы лечебного плазмафереза (до 3 раз в месяц), гепатопротекторы (гептрал, редутокс, эссел форте), витамины группы В и С, растворы бикарбоната Na и селимина Нера, десферал, солнцезащитный крем. Общий курс лечения больных с ПКП в стационаре составлял от 1,5 до 2 месяцев.

Диагноз ОПП устанавливался на основании определения в эритроцитах активности другого промежуточного фермента, участвующего в синтезе порфиринового кольца гема гемоглобина – порфобилиноген-деаминазы (ПБГ-Д). Основная причина развития заболевания была связана с генетическим дефектом фермента и со сниженной его активностью. Уровень фермента ПБГ-Д в эритроцитах был низким ($0,87 \pm 0,07$ мЕД/г). По сравнению с ПКП заболевание протекало тяжелее, с частыми кризами. Три пациента с ОПП наблюдались в остром периоде после стрессовой ситуации или после приема веществ с порфириногенным эффектом. Клинические проявления заболевания у них характеризовались поражением центральной и периферической нервной системы.

Больные поступали в стационар на высоте криза с сильными приступообразными болями в животе, с деформацией мышц конечностей, с артериальной гипертензией и гепатоспленомегалией. У остальных 10 пациентов с ОПП наблюдалась латентная форма патологии (без клинической симптоматики). У 8 пациентов с латентной формой был выявлен вирус гепатита С. У пациентов с ОПП, как правило, определялась моча насыщенно красного цвета, связанная с присутствием в ней различных форм порфиринов.

В лечение 3 больных с ОПП ведущим препаратом являлся нормосанг, а в остальных случаях применялась симптоматическая терапия, которая включала в себя рибоксин до 10 мл в сут., гептрал 800 мг либо редутокс 600 мг 3 раза в неделю, бикарбонат Na, витамины группы В и С, антиоксиданты, седативные и антигистаминные препараты. Курс лечения составлял 1,5-2 месяца.

Диагноз железодефицитной анемии у больных 3-й группы подтверждался соответствующими лабораторными показателями, характеризующими метаболизм железа. В стационаре больным с железодефицитной анемией, осложненной присоединением вторичной приобретенной порфирии, когда нарушалась работа печени, после устранения причины хронической кровопотери, назначались препараты железа (сантафер, феррипрозет в сочетании с максифолом). Курс составлял 1-1,5 месяца. После достижения эффекта больных переводили на поддерживающую терапию препаратами железа.

После выписки из стационара все обследуемые больные брались на диспансерный учет. У них параметры периферической крови, биохимические тесты, а также основные показатели железопорфиринового комплекса исследовались 1-2 раза в месяц.

Активность фермента ПБГ-Д в эритроцитах определялась методом С. Magnussen et al. (1974) (норма > 2 мЕД/г Hb). На первом этапе обследования, больным с подозрением на порфирию проводился качественный скрининговый тест-метод флуоресценции порфиринов (экспресс диагностика). При его положительных результатах переходили на количественное определение порфиринов в крови, моче и в кале. Содержание свободных форм порфиринов в эритроцитах – уропорфирина (УП), копропорфирина (КП) и протопорфирина (ПП) определяли по методу Т. Dressel и J.Falk (1956), а определение δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфобилиногена (ПБГ) в моче осуществлялось методом ионообменной хроматографии по D. Mauzerall и S. Granick (1956). Экскреция уропорфирина (УП) с мочой изучалась по W. Reinkingh и E. Van Kampen (1964), а копропорфирина (КП) по S. Schwarts et al. (1951) в модификации P. Koskelo (1956).

Степень экскреции протопорфирина (ПП) и копропорфирина (КП) с калом изучалась по методу G. Holti (1958).

Содержание сывороточного железа (СЖ) и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС) определяли по методу R.J. Henry (1958). Полученная норма 12,5-29,0 мкмоль/л и 45-74 мкмоль/л соответственно. Сывороточный ферритин (СФ) исследовался плащечным иммуноферментным методом с применением наборов DRG (CIF). В норме он равнялся 40-180 нг/мл. Проводился десфераловый тест (ДФ, норма - 0,79-1,63 мг/сут) и определялись растворимые трансферриновые рецепторы (рТФР, норма - 1,6-2,9 мкг/л). В костном мозге осуществлялся подсчет сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ). В норме их содержится 23-27% и 1,5-4%, соответственно. При выпадении положительной осмотической резистентности эритроцитов и при наличии в периферической крови гипохромных эритроцитов с мишеневидностью у больных определялись HbA, HbA₂ (метод Marengo-Row, 1965) и фетальный гемоглобин –HbF (по методу Betke et al., 1959). Диагноз β-талассемии подтверждался при уровне HbA₂ больше 3,5% и повышенном содержании HbF.

С целью выявления перегрузки железом печени больным проводилась пункционная биопсия, наличие железа подтверждалось качественной реакцией. При высоком уровне сывороточного ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом, сывороточного железа, либо сидеробластозе, в тех случаях, когда ПКП сочеталась с β-талассемией, проводили количественное определение содержания железа в печеночной ткани. Установленный норматив содержания железа в печеночной ткани не превышает 1 мг/г сухого вещества печени.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований установлено, что выявленные нарушения основных показателей железопорфиринового комплекса при наследственных формах порфирий различались между собою, а также от аналогичных параметров в группе больных ЖДА, у которых наблюдалась вторичная приобретенная порфирия (см. табл. 1). Степень обнаруженных изменений зависела от функционального состояния печени, что усугублялось сформировавшимся хроническим вирусным гепатитом С. Особенно часто он выявлялся среди больных с ПКП, что подтверждалось соответствующими маркерами заболевания. В момент госпитализации в стационар больные с порфириями в лечении инфекционного вирусного гепатита С (не активен) не нуждались, но у них независимо от формы основной патологии наблюдались более

отчетливые изменения в обмене порфиринов и железа, по сравнению с неинфицированными, и такие пациенты, как правило, трудно поддавались лечению.

Таблица 1

Показатели обмена порфиринов при наследственных и вторичных порфириях.

Показатели		Период определ ения	П О Р Ф И Р И И			Группа контроля n=30
			ОПП, n=13	ПКП, n=20	ЖДА, n=15	
ЭРИТРОЦИТЫ	УП, мкмоль/л	д/леч.	0,2±0.01	0,45±0.03**	0,15±0.01	0,2±0.01
		п/леч.	0,29±0.02	0,50±0.03**	0,18±0.01	
	ПП, мкмоль/л	д/леч.	3,4±0.25	2,5±0.22*	9,7±0.6	4,3 ±0.3
		п/леч.	3,8±0.3	5,4±0.3	7,3±0.5	
	ПБГ-Д, мЕД/г	д/леч.	0,87±0.07	2,42±0.4	2,6±0.3	➤ 2
МОЧА	АЛК, мкмоль/ 8,8 ммоль креат.	д/леч.	66,1±3,7**	6,4±0.9	25,4±1.3**	8,62±0,74
		п/леч.	53,2±3,1**	9,3±1.3	16,3±0,12**	
	ПБГ, мкмоль/ 8,8 ммоль креат.	д/леч.	50,4±2,9	1,7±0,09	7,5±1,15	2,06±0,34
		п/леч.	34,7±2,3	2,3±0,08	6,4±1,1	
	УП, нмоль/ 8,8 ммоль креат.	д/леч.	16,3±1,4	104,2±5.6*	7,8±0.7	8,9±0,51
		п/леч.	14,6±1.2	76±4,8	6,3±0,5	
	КП, нмоль/ 8,8 ммоль креат.	д/леч.	171±6,3	347±8,9	84,1±4,3	69,3±4.6
		п/леч.	146±5,1	314±7,4	77,3±4,1	
КАЛП	КП, нмоль	д/леч.	58,2±3.4	16±0,5	27±2,5	19,8±1.5
		п/леч.	47,8±2,5	34,4±1.7	20±1,7	
	ПП, нмоль	д/леч.	97,3±5,3	37,3±1.8	49±2,8	43,8±2,6
		п/леч.	81,2±4.3	53,1±2.2	42±2,3	

Примечание. * - $P < 0,05$ достоверность различий у больных до и после проведенного лечения; **
- $P < 0,05$ - достоверность различий показателей больных и показателей контрольной группы.

При ПКП и ОПП, из-за присоединения хронического вирусного гепатита С, изменения в работе печени были стойкими и продолжительными. Развитие функциональной недостаточности печени у больных подтверждали положительные печеночные пробы, как до, так и после лечения [аланинаминотрансфераза (АЛТ) при ОПП - $113 \pm 6,5$ и $110 \pm 5,4$ МЕ/л; при ПКП - $134 \pm 10,5$ и $114 \pm 8,1$ МЕ/л; при ЖДА - $12 \pm 1,1$ и $9,0 \pm 0,7$ МЕ/л соответственно. Щелочная фосфатаза (ЩФ) при ОПП - $40 \pm 1,9$ и $30,1 \pm 2,1$ ед.; при ПКП - $67,9 \pm 3,2$ и $61,8 \pm 2,9$ ед; при ЖДА - $10 \pm 0,9$ и $8,0 \pm 0,6$ ед. соответственно. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) при ОПП - $275 \pm 22,3$ и $238 \pm 19,6$ U/I; при ПКП - $337 \pm 18,5$ и $312 \pm 15,7$ U/I; при ЖДА - $175 \pm 6,1$ и $130 \pm 4,5$ U/I соответственно]. При поступлении больных в стационар, анемия различной степени тяжести была постоянным симптомом при ЖДА и ПКП и редко при ОПП. Анемия и функциональная недостаточность печени при ОПП и ЖДА совпадали с нарушенным обменом порфиринов еще на раннем этапе формирования порфиринового кольца, когда синтезировались аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ). Из-за повышенного уровня в организме больных с ОПП этих двух показателей цвет мочи характеризовался насыщенно красным цветом. У пациентов содержание АЛК и ПБГ в среднем, как до так и после лечения определялось высоким (АЛК - $66,1 \pm 3,7$ и $53,2 \pm 3,1$ при норме $8,62 \pm 0,74$ мкмоль/8,8 ммоль креат.; ПБГ - $50,4 \pm 2,9$ и $34,7 \pm 2,3$, при норме $2,06 \pm 0,34$ мкмоль/8,8 ммоль креат.), в несколько раз превышая норму и уровень показателей в 1-й и 3-й группах больных ($p \leq 0,05$). В противоположность этим данным, если при ПКП синтез АЛК и ПБГ до лечения был умеренно понижен, то после проведенного лечения его показатели полностью нормализовались. Следовательно, определение содержания АЛК и ПБГ при ОПП, в плане ранней диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, можно считать высокочувствительными и информативными тестами. Аналогичный вывод можно сделать в отношении синтеза уропорфина (УП) при ПКП. Если у пациентов 1-й и 3-й групп его свободная форма в эритроцитах до и после лечения была не изменена, то у больных с ПКП концентрация вещества в эритроцитах и степень экскреции с мочой в несколько раз превышала норму (УП эритроцитов - $0,45 \pm 0,03$ и $0,5 \pm 0,03$ мкмоль/л; в моче УП - $104,2 \pm 5,6$ и $76 \pm 4,8$ нмоль/8,8 ммоль креат. соответственно, $p \leq 0,05$). Кроме УП в моче больных с ПКП присутствовала другая форма порфиринов – копропорфирин (КП), повышенное выделение которого являлось постоянным и свидетельствовало о глубине нарушения функции печени и процесса гемобразования в костном мозге (до лечения $347 \pm 8,9$ и после лечения $314 \pm 7,4$, при норме $69,3 \pm 4,6$ нмоль/8,8 ммоль креат.). Умеренно

сниженным было содержание КП у больных с ОПП и нормальным при вторичной приобретенной порфирии. До лечения, при низком содержании УП в эритроцитах больных с ОПП наблюдалось повышенное выделение его с мочой, которое снизилось при улучшении функционального состояния печени и общего состояния больных ($p \geq 0,5$). В 3-й группе больных не отмечено существенных нарушений в синтезе и выделении УП с мочой.

Для вторичной приобретенной формы порфирии, которая наблюдалась в группе больных с ЖДА, было характерным высокое содержание свободного протопорфирина (ПП) в эритроцитах, до и после лечения ($9,7 \pm 0,6$ и $7,3 \pm 0,5$ мкмоль/л. соответственно, при норме $4,3 \pm 0,3$ мкмоль/л). Обнаруженный высоким уровень ПП в эритроцитах позволил высказать предположение о его связи с дефицитом железа, либо объяснить его рост сниженной активностью фермента феррохелатазы, обеспечивающей в норме соединение ПП с железом, образование которой связано с функциональным состоянием печени.

Аналогичные изменения не наблюдались среди больных с наследственными формами порфирий. При поступлении, у больных с ОПП количество ПП определялось лишь умеренно пониженным, в то время как при ПКП - в 2 раза ниже ($p \leq 0,05$). Это свидетельствовало о том, что при ОПП и ПКП синтезированный ПП, как конечный продукт синтеза порфиринового кольца, при достаточном содержании железа в организме почти полностью используется для образования гема гемоглобина, либо миоглобина и цитохромов. Несмотря на это, после лечения количество ПП в эритроцитах существенно возросло при ПКП ($p \leq 0,05$) и гораздо меньше - при ОПП. У больных к концу лечения уменьшилась тяжесть анемического синдрома, улучшилось общее состояние и качество жизни. Если УП обладает способностью покидать организм через почки, то ПП с помощью кишечника. Из всех обследуемых только при ОПП, как до, так и после проводимой терапии наблюдалась высокая величина экскреции ПП с калом, равная $97,3 \pm 5,3$ и $81,2 \pm 4,3$, при норме $43,8 \pm 2,6$ нмоль. Ниже нормы показатель определялся при ПКП и соответствовал ей у пациентов с ЖДА.

У 12 из 20 больных с ПКП была выявлена высокая концентрация сывороточного железа (средние значения $68 \pm 4,9$ мкмоль/л), что свидетельствовало о значительной перегрузки железом (ПЖ) организма. Применение в лечение больных комплексной терапии с назначением десферала и гепатопротекторов способствовало снижению запасов железа, тем самым уменьшалось токсическое влияние элемента на сердце, печень,

железы эндокринной системы. Гемосидерозу были подвержены все органы и системы, что отражалось на их функциональном состоянии. Глубокие нарушения в обмене железа у больных с ПКП объяснялись и тем, что в 2-х случаях заболевание осложнялось присоединением наследственного гемохроматоза (НГХ) и в 4-х - гетерозиготной формы β -талассемии. При сочетании ПКП с НГХ больные трудно поддавались лечению. Если показания сывороточного железа (СЖ) и уменьшались, то на короткое время. При повторной госпитализации концентрация СЖ вновь значительно увеличивалась, превышая норму и колеблясь в пределах 41-79 мкмоль/л. Наряду с СЖ у всех больных с ПКП определялись высокие запасы железа по данным исследования концентрации сывороточного ферритина (СФ), коэффициента насыщения белка трансферрина железом (КНТ), сидеробластозу и сидероцитозу в костном мозге (СБ, СЦ), а так же данным пункционной биопсии печени, до и после проводимой терапии. Наиболее значительными повышенные показатели отмечены у пациентов ПКП, осложненных НГХ и гетерозиготной β -талассемией. В этой группе больных уровень СФ как до, так и после лечения статистически достоверно превышал норму (2202 ± 112 нг/мл и 1425 ± 95 нг/мл соответственно, при норме $76 \pm 4,9$ нг/мл, $p < 0,001$). У больных белок трансферрин был перенасыщен железом, о чем свидетельствовали данные КНТ. Показатель как до, так после лечения определялся высоким равняясь $83 \pm 2,9\%$ и $74 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$). Наряду с этими параметрами при ПКП в динамике обнаружены низкие показатели рТФР ($0,85 \pm 0,07$ и $1,1 \pm 0,02$ мкг/л, норма - $2,3 \pm 0,3$ мкг/л) и сниженная общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС - $32 \pm 2,1$ и $40 \pm 2,4$ мкмоль/л, норма - $58,6 \pm 1,3$ мкмоль/л). Оба параметра отражали работу печени, ее белково- и пигментосинтезирующую функцию. В процессе проводимой терапии с улучшением общего состояния больных, хотя и в меньшей степени, сохранялись сниженными данные рТФР и ОЖСС в сыворотке крови. Подтверждали перегрузку железом результаты исследования пунктата костного мозга на присутствие СБ и СЦ. При поступлении больных их количество определялось повышенным у всех пациентов и равнялось $47 \pm 2,5\%$ и $32 \pm 1,3\%$; $9,5 \pm 0,25\%$ и $6,2 \pm 0,15\%$ соответственно). В костном мозге встречались «кольцевые» СБ, с преимущественным расположением сидерофильных гранул вокруг ядра клетки. При значительной перегрузки железом костного мозга больных с ПКП в периферической крови число эритроцитов с включениями железа не превышало 1-2 %. Одновременно в биоптате печени определялась положительная качественная проба на железо. У 8-и пациентов количество железа в печеночной ткани составило 4 – 8 мг/г. сух.

в-ва печ., свидетельствуя о гемосидерозе органа. Исследования биоптата печени подтвердили наличие фиброзных изменений в печени у 14 больных с ПКП с последующим переходом у 5 в портальный цирроз печени.

Между тем при ОПП обмен железа был нарушен в меньшей степени. Изменения, в основном, касались 9 больных с нарушенной работой печени, осложненной присоединением хронического вирусного гепатита С. В целом по группе до лечения средний уровень СЖ составил $48 \pm 2,1$ мкмоль/л и $43,0 \pm 1,8$ мкмоль/л. Одновременно был выявлен высокий уровень СФ (1029 ± 18 нг/мл). Проведенная терапия с назначенным ДФ уменьшила степень перегрузки железом. Содержание ферритина в сыворотке крови достоверно уменьшилось ($749 \pm 12,6$ нг/мл). Гемосидероз у больных подтверждался высокой концентрацией КНТ ($69 \pm 3,7\%$ и $62 \pm 3,4\%$, ($p < 0,01$)). Количество СБ в костном мозге у 10 пациентов было повышено умеренно (25-38 %). В остальных случаях ОПП число СБ определялось нормальным и поэтому, средняя их величина до лечения составила $30 \pm 2,8\%$. У 12 больных обнаружено повышенное число СЦ. Примечательно, что СБ содержали по 2-3 сидерофильные гранулы. В костном мозге больных с ОПП отсутствовали «кольцевые» СБ, а СЦ содержали до 4-6 и более гранул. Элементы железа скоплениями определялись во внеклеточном пространстве. Этим костный мозг больных с ОПП отличался от пациентов с ПКП.

Для больных с ОПП характерной была повышенная исходная экскреция железа с мочой ($0,46 \pm 0,03$ мг/сут. при норме $0,1 \pm 0,01$ мг/сут), превышающая почти в 2 раза средний его уровень у больных с ПКП ($0,16 \pm 0,01$ мг/сут). Проведение ДФ теста выявило повышенные запасы железа у 8 больных с ОПП (от 2,03 до 3,36 мг/сут). В остальных случаях, несмотря на повышенный уровень СЖ, СФ и КНТ, десфераловый тест равнялся 1,46 - 1,69 мг/сут. Следовательно, при ОПП наблюдается перераспределительная перегрузка железом. В пункционном материале из печени у 8 больных с ОПП качественная проба на железо выпадала положительной. В количественном отношении уровень железа у 4-х больных с ОПП превышал норму, с колебаниями от 3 до 6 мг/г.сух.вещ. печ. До лечения низкие показатели рТФР ($0,55 \pm 0,03$ мкг/л) при высоком содержании СЖ и СФ свидетельствовали о нарушенном синтезе белка трансферрина в печени. За время лечения показатели теста, хотя и повысились, но так и не приблизились к среднему значению нормы ($0,87 \pm 0,05$ мкг/л,) указывая на выраженное поражение печени. Тест совпадал с низким количеством ОЖСС, как до, так и после проводимой комплексной терапии. Пониженным показателям рТФР и ОЖСС сопутствовали

положительные печеночные пробы и высокая величина экскреции КП с мочой, образование которого связано с печенью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наблюдаемые в динамике изменения белково-синтезирующей функции печени при наследственных формах порфирий необратимы.

Развитие ЖДА было связано с хроническими кровопотерями, в связи с чем, у больных наблюдались признаки гипосидеремии различной степени тяжести. Поэтому, из-за сниженных запасов железа, у больных определялась высокая ОЖСС, при нормальном функциональном состоянии печени. Белок синтезировался в необходимом количестве, но он не находил нужного количества железа для полного связывания. Поэтому, элемент в силу перечисленных причин не поступал в необходимом количестве в костный мозг для синтеза молекул гема гемоглобина. В свою очередь, неиспользованный ПП продолжал синтезироваться и накапливаться в клетке в свободном несвязанном состоянии, ища дополнительные пути для своего применения. В процессе лечения, по мере купирования ЖДА, с восстановлением показателей обмена железа количество ПП в эритроцитах еще длительное время превышало допустимый норматив, свидетельствуя о сохранившемся латентном дефиците железа в организме больных. Это повышает диагностическую значимость исследования ПП в эритроцитах наряду с показателями обмена железа, с целью выявления латентных и других форм железodefицитных состояний (ЖДС).

Таким образом, проведенные исследования состояния железопорфиринового метаболизма у больных с ПКП, ОПП и вторичными приобретенными порфириями позволяют сделать следующие **выводы**:

1. При ПКП и ОПП нарушен обмен порфиринов и железа, синтез промежуточных ферментов и функциональное состояние печени. При возникновении изменений в одном из них появляется сбой в работе других, отражаясь в целом на общем состоянии больных и на результатах проводимой терапии.
2. Наряду с определением активности ПБГ-Д при ОПП дополнительным диагностическим параметром, служит исследование АЛК и ПБГ в моче, которые характеризуют функциональное состояние печени.
3. На фоне глубоких нарушений в порфириновом обмене при ПКП ОПП наблюдаются изменения в обмене железа, что, по всей вероятности, является дополнительным фактором, влияющим на выработку ПБГ-Д и УПГ-Д.
4. Величина исходной экскреции железа с мочой при ОПП в 2 раза превышает его уровень у больных с ПКП, что диагностически важно для этих двух состояний.

5. Низкая величина ОЖСС при ПКП и ОПП, наряду с другими печеночными пробами, отражает функциональное состояние печени.

Полученные результаты позволяют продолжить исследования, с целью выявления латентно протекающих наследственных и приобретенных порфирий среди гематологических больных и доноров крови.

Литература

1. Идельсон Л.И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. Медицина. Ленинградское отделение, 1968. – С. 10-16.
2. Andersson C., Floderus Y., Wikberg A. et al. The W198X and R173W mutations in the uroporphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria have higher clinical penetrance than R167W. A population based study// Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2000. – Vol. 60. – P. 643-648.
3. Grandchamp B., Puy H., Lamoril J. et al. Molecular pathogenesis of hepatic acute porphyries.// J. Gastroenterol. and Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 1046-1052.
4. Henry W. Lim., Gillian M. Murphy.// The Porphyrias. Clin. in Dermatol. – 1996. – Vol. 14. – P. 375-377.
5. Akagi R., Shimizu R., Furuyama K., et al. Novel molecular defects of the δ -aminolevulinic acid dehydratase gene in a patient with inherited acute hepatic porphyria. // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 704-708.
6. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С.// Русский медицинский журнал. – 1997. - № 23. – С. 1-2.
7. Карпова И.В., Сурин В.Л., Тагиев А.Ф. и другие. Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии.// Проблемы гематологии и переливания крови. – 1998. – № 1. – С. 43-47.
8. Meguro K., Fujita H., Ishida N. et al. Molecular defects of uroporphyrinogen decarboxylase in a patient with mild hepatoerythropoietic porphyria.// J. Invest Dermatol. – 1994. – Vol. 102. – P. 681.
9. Moran-Jimenez M.J., Ged C., Romana M. et al. Uroporphyrinogen decarboxylase: Complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria.// J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 712-713.
10. Ершов А.Л. Острая перемежающаяся порфирия в практике врача-реаниматолога.// Анестезиология и реаниматология. – 1999. - № 2. – С. 51-52.
11. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карпова И.В. Клинические проявления и диагностика острой порфирии.// Тер. архив. – 1999. - № 7. – С. 76-80.

12. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Карпова И.В. и другие. Клинический полиморфизм остр перемежающейся порфирии у близких родственников.// Гематология и трансплантация – 1999. - № 4. –С. 32-36.
13. Mendez M., Sorkin L., Rossetti M.V. et al. Familial porphyria cutanea tarda: Characterization of several novel uroporphyrinogen decarboxylase mutations and frequency of common hemochromatosis alleles.// Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 63. – P. 1363-1364.
14. Elder G.H. Porphyria cutanea tarda.// Semin. Liver Dis. – 1988. – Vol. 18. – P. 67-68.
15. Dubart A., Mottei M.G., Raich N. et al. Assignment of human uroporphyrinogen decarboxylase (UROD) to the p34 band of chromosome 1.// Hum. Genet. – 1986. – Vol. 73. – P. 277.