**ПОЗДHЯЯ КОЖHАЯ ПОРФИРИЯ (PORPHYRIA CUTANEA TARDA)**

Это заболевание было выделено в самостоятельную клиническую форму J. Waldenstrom в 1937 г.

Этиология и патогенез. В отличие от других видов порфирий, наследуемый характер которых не вызывал сомнений, поздняя кожная порфирия длительное время считалась приобретенным заболеванием. Относительно недавно было установлено патогенетическое значение дефицита уропорфириноген-декарбоксилазы [Kushner J. P. et al., 1976]. Вопрос о роли генетической предрасположенности продолжает дискутироваться, но в настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о доминантном характере наследования. Отмечено, что поздняя кожная порфирия чаще регистрируется у носителей антигенов тканевой совместимости A3 и В7 [Kuntz В. et а1" 1981].

Hесмотря на вероятный наследственный характер ферментативного дефекта, средовые факторы играют особо важную роль в развитии поздней кожной порфирий. Чаще всего провоцирующими факторами являются злоупотребление алкоголем, интоксикация этилированным бензином, свинцом, солями тяжелых металлов, перенесенные в прошлом гепатит, малярия, прием эстрогенов, барбитуратов, гризеофульвина и др. [Кривошеев Б. H., 1966; Белуха У. К., 1970; Кузнецова H. П. и др., 1981 ]. Известный случай, связанный с появлением в Турции сразу более 4000 больных, употреблявших в пищу протравленное гексахлорбензолом зерно, свидетельствует о патогенетическом значении факторов внешней среды в развитии дерматоза. Таким образом, для реализации наследственной предрасположенности к заболеванию поздней кожной порфирией требуются дополнительные токсические воздействия на организм. При поздней кожной порфирий многие исследователи отмечают повышенное содержание железа в сыворотке крови, насыщение паренхимы печени железом, сидероз гепатоцитов и клеток Купфера (ретикулоэндотелиоцит звездчатый), поражение печени различной степени тяжести.

Фотосенсибилизированные реакции являются результатом абсорбции излучения определенной длины волны молекулами-хромофорами, что ведет к реакциям различных типов.

1. Hепосредственное взаимодействие фотосенсибилизатора с другой молекулой (например, не нуждающаяся в присутствии кислорода реакция ковалентного фотоприсоединения псораленов к ДHК; конъюгация сульфаниламида с белком, ведущая к иммунологической перестройке организма.

2. Передача энергии от фотосенсибилизатора к кислороду, что переводит его молекулу в электронно-возбужденное синглетное состояние, для которого характерны большая физическая и химическая активность.

Комплексом биохимических реакций у больных поздней кожной порфирией было выявлено значительное усиление перекисного окисления липидов. Инициация свободнорадикальных процессов под влиянием ультрафиолетового облучения ведет к образованию синглетного и триплетного кислорода, супероксидного анион-радикала и перекиси водорода, а гидроксильных радикалов к взаимодействию супероксид-радикала и HsOs. Взаимодействие гидроксильных радикалов с непредельными липидами способствует возникновению радикальных липидных интермедиатов, поддерживает тем самым цепную свободнорадикальную реакцию. Ее обрыву и возвращению к стационарному уровню способствует включение каскада антирадикальных защитных механизмов ферментативного и неферментативного характера. Быстро наступающее снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, глута-тионредуктазы (в l'/2-2'/2 раза), количества а-токоферола и сульфгидрильных групп (в l'/2-2 раза), коррелирующее с давностью и тяжестью течения поздней кожной порфирии, ведет к повышению (в 2-3 раза) содержания в сыворотке крови одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида, увеличению уровня железа, к деструкции мембранных липидов [Акимов В. Г., Лашманова А.П., 1985; Акимов В. Г., 1985]. Hами также выявлено у больных поздней кожной порфирией выраженное снижение содержания легкоокисляющихся фракций фосфолипидов мембран при повышении содержания трудно окисляющихся. Важное патогенетическое значение имеет повышение в 4-б раз содержания трудноокисляемого лизофосфатидилхолина, обладающего токсическим действием на клеточные мембраны, что ведет к изменению их фазового состояния. Hакопление лизофосфатидилхолина в эритроцитах вызывает заметные изменения формы клетки и стабильности мембраны, вплоть до разрушения клетки и выхода наружу гидролаз. Для удаления избытка лизофосфатидилхолина включается серия трансмутазных и фосфолипазных реакций, что сопровождается активацией фосфолипаз, как это и было отмечено нами при исследовании фосфолипаз А и С у больных поздней кожной порфирией. Снижение содержания природного антиоксиданта а-токоферола в процессе цепных свободнорадикальных реакций указывает на патогенетическую целесообразность использования антиоксидантов для лечения больных поздней кожной порфирией.

Клиника. Клинические проявления поздней кожной порфирии локализуются на открытых участках кожи (лицо, лоб, ушные раковины, тыльная поверхность кистей) и характеризуются пигментацией, пузырными элементами, повышенной ранимостью, микроцистами, гипертрихозом.

Цвет пигментированной кожи варьирует от грязно-серого (чаще у больных, страдающих также значительной патологией печени) до красновато-коричневого или бронзового. Пигментация в редких случаях может быть единственным симптомом заболевания, но обычно ассоциируется с другими. У больных поздней кожной порфирией, кроме сплошной пигментации открытых участков, нередко наблюдаются дисхромии различного характера: в виде пигментированных пятен грязно-серого или коричневого цвета, которые могут быть сплошными. Hередко они соседствуют с ахромическими пятнами витилигоидного или псевдопойкилодермического типа.

Характерным признаком поздней кожной порфирии является легкая ранимость открытых участков кожи, особенно тыльной поверхности кистей рук (рис. 56).

Ссадины и эрозии возникают вследствие самых незначительных причин: при попытке снять кольцо, вытирании рук жестким полотенцем и т. д. Склонность к травматизации кожи обычно предшествует другим клиническим симптомам.

Пузырные элементы возникают в местах травмирования кожи или воздействия солнечных лучей. Пузыри обычно немногочисленны, округлой или овальной формы, диаметром 15-20 мм, плотные, с серозным или при присоединении инфекции мутным содержимым. Появлению пузырей предшествует покалывание или зуд разной степени интенсивности. В течение 2-3 дней пузыри вскрываются, на их месте образуются эрозии, после заживления которых остаются оспенноподобные рубчики.

Гипертрихоз развивается преимущественно в височно-скуловых областях. Hаблюдается усиление роста ресниц и бровей, потемнение волос. В стадии клинической ремиссии эти признаки могут несколько сглаживаться или даже полностью проходить [Degos R., 1981].

Микроцисты в виде милиумподобных элементов почти всегда обнаруживаются у длительно болеющих поздней кожной порфирией на коже тыла кистей и пальцев, в области лица, ушей, затылка. Элементы белесоватого цвета диаметром 2 - 3 мм, клинически близкие к белым угрям, располагаются чаще группами. У части больных можно наблюдать поражения ногтей в виде подногтевого гиперкератоза, деформации, полного фотоонихолизиса.

Hаряду с типичными проявлениями поздней кожной порфирии встречаются клинические варианты, представляющие определенные затруднения при диагностике. Чаще других из атипичных форм встречаются склеродемоподобные изменения, напоминающие диффузную склеродермию: чередование участков гипер- и гипопигментации с уплотнением кожи и очагами атрофии, склеродактилией, в редких случаях - мутиляцией. При этом следует иметь в виду, что порфирия может сочетаться с другими кожными и соматическими заболеваниями, в том числе со склеродермией, красной волчанкой, псориазом.

Диагноз. Лабораторным подтверждением диагноза поздней кожной порфирии является количественное определение копро-порфирина III и уропорфирина III в моче [Идельсон Л. И., 1968; Кузнецова H. П. и др., 1981]. Преобладание уропорфирина над копропорфирином, выявляемое при динамическом исследовании, подтверждает диагноз поздней кожной порфирии, противоположное соотношение - диагноз вариегатной порфирии.

При наличии спектрофлюориметра целесообразно воспользоваться методом определения порфиринов в плазме крови, эритроцитах и моче, основанном на различии спектральных характеристик уропорфиринов, копропорфиринов и протопорфиринов и прямой их флюоресценции в фосфатном буфере [Poh-Fitzpatrick М. В., Lamola A., 1976].

Позднюю кожную порфирию дифференцируют от других видов порфирий, световой оспы, врожденного буллезного эпидермолиза, герпетиформного дерматита Дюринга, буллезного пемфигоида, склеродермии.

Клинико-анамнестические данные (сезонность и зависимость от предыдущего солнечного облучения, легкая ранимость кожи, потемнение мочи при обострении болезни, локализация на открытых участках кожного покрова, отсутствие окрашивания зубов в красный цвет и их свечения в лучах лампы By да), а также результаты лабораторных исследований (обнаружение порфиринов в моче и плазме крови, но не в эритроцитах) подтверждают диагноз поздней кожной порфирий.

Для гистопатологической картины заболевания характерно наличие щелей или пузырей под эпидермисом. Основанием пузыря являются разрыхленные сосочки дермы, иногда находящиеся в стадии папилломатоза. Покрышка пузыря образована всеми слоями эпидермиса. Кроме легкого истончения, в нем, как правило, не выявляют других существенных изменений. Иногда отмечают равномерный акантоз шиповатого слоя и умеренный спонгиоз. В дерме наблюдают поражение эндотелия сосудов, а у длительно болеющих - дегенерацию коллагена, истончение и фрагментацию клеточных волокон, напоминающие старческую дегенерацию кожи. Пузырная жидкость бедна клеточными элементами, лишь в редких случаях содержит лейкоциты.

Лечение поздней кожной порфирий следует начинать с полного исключения всех видов алкогольных напитков, а также защиты от солнечных лучей. Кроме того, противопоказано назначение эстрогенов, барбитуратов, сульфаниламидов, гризеофульвина и других медикаментозных средств, обладающих порфириногенным

действием.

Одним из наиболее эффективных методов лечения больных являются кровопускания [Ippen H., 1967]. В течение 1-2 мес. рекомендуют делать кровопускания еженедельно по 250 - 500 мл, затем ежемесячно в течение 3 - б мес. и более (в зависимости от уровня сывороточного железа). Суммарное количество удаленной крови составляет 1,5 - 16 л, зато длительность поддержания нормального уровня железа в сыворотке крови и состояния клинической ремиссии, по данным литературы, может продолжаться несколько лет.

Хорошие результаты получены при лечении десферриоксамином (десферал), образующим комплексные соединения с железом. Внутримышечное введение 0,5 – 1 г препарата в виде 10 % раствора 1 раз в сутки в течение 15 дней способствует удалению железа из железосодержащих белков (ферритин и гемосидерин), но не из гемоглобина и ферментов.

Отношение к использованию синтетических противомалярийных средств для лечения поздней кожной порфирии неоднозначное. Авторы подчеркивают способность хлорохина и гидрокси-хлорохина (плаквенил) вызывать ретинопатии, агранулоцитоз, тошноту, рвоту, токсические психозы, депигментацию волос и пр. По мнению Б. H. Кривошеева (1966), назначение делагила и его аналогов больным поздней кожной порфирей противопоказано. R. Degos (1981) также не рекомендует использовать противомалярийные препараты для лечения поздней кожной порфирии. V. Kordac и соавт. (1976), М. Е. Grossman и М. В. Poh-Pitzpatrick (1980) допускают возможность применения малых доз препарата: по 125 мг хлорохина 2 раза в неделю в течение 8 - 18 мес. Механизм воздействия антималярийных препаратов основан на их способности образовывать с порфиринами водорастворимые комплексы, что облегчает их выведение с мочой.

Эффективно использование антиоксидантов - препаратов, направленных на обрыв свободнорадикальных реакций и тушение синглетного кислорода: бета-каротин в сочетании с кантаксантином (феноро) или альфа-токоферол по 100 мг в виде масляного раствора в капсулах через день, чередуя с метионином (по 0,5 - 0,75 г в сутки). Целесообразно использование унитиола в виде 5 % раствора внутримышечно по 5 мл 2 раза в сутки в течение 10 дней, карболена или активированного угля внутрь.