

11. Meyer T., Stockfleth E., Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(Suppl. 2): 1-7.
12. Streilein J.W. Lymphocyte traffic, T-cell malignancies and the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71(3): 167-71.
13. Bos J.D., Zonneveld I., Das P.K., Krieg S.R., van der Loos C.M., Kapsenberg M.L. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1987; 88(5): 569-73.
14. Kozlova N.N., Prokopenko V.D. The skin as an immune organ. *Immunopathology, Allergology, Infectology (Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya)*. 2006; 4: 34-40. (in Russian)
15. Simon J.C. The skin – an immunocompetent organ. *Fortshr. Med.* 1994; 112(20-21): 293-5.
16. Baker B.S. *Skin immune mechanisms in health and disease*. Garner Press; 2006: 309.
17. Borovik T.E., Makarova S.G., Darchiya S.N., Gamaleeva A.V., Gribakin S.G. Skin as an organ of immune system. *Pediatrics (Pediatriya)*. 2010; 89(2): 132-6. (in Russian)
18. Mizutani H., Miwa N., Mizutani T., Kupper T.S. Melanocytes produce IL-1 beta and contain an IL-1beta convertase activity – a potential in vivo mechanism for paracrine conversion of keratinocyte pro-IL-1beta (Abstr). *J. Invest. Dermatol.* 1990; 94(4): 556.
19. Zachariae C.O., Thestrup-Pedersen K., Matsushima K. Expression and secretion of leukocyte chemotactic cytokines by normal human melanocytes and melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97(3): 593-9.
20. Picut C., Meunier J., Lee C., Lewis R. Expression of HLA-DR and OKT6 antigens on keratinocytes and dendritic cells in pemphigus. *Arch. Dermatol. Res.* 1987; 279 (8): 516-20.
21. Schmitt D. Immunité cutanée et environnement. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1991; 118(12): 931-5.
22. Konstantinova N.A. *Immune complexes and tissue damage*. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russian)
23. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology*. London—Tokyo: Mosby; 1998. ISBN 0-7234-2918-9
24. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. The excretory function of skin in relation to immune complexes. *Journal of dermatology and venerology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2002; 4: 4-9. (in Russian)
25. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Skin immunomorphology in norm and pathology. In: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatovenerology*. National manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 48-61. (in Russian)
26. Beletskaya L.V., Danilova T.A. Immunofluorescence method in immunopathology. In: Levina E.N., ed. *Immunoluminescence in medicine*. Moscow: Meditsina; 1977: 145-83. (in Russian)
27. Raznatovskiy I.M., Beletskaya L.V., Petrova I.V. General histopathology and immunopathology of skin. In: Skripkin Yu.K., ed. *Skin and venereal diseases*. Moscow: Meditsina; 1995. vol. 1: 71-122. (in Russian)
28. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. The expression of early complement components in the structure of the epidermis at immunopathological skin condition. *Journal of dermatology and venerology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2008; 2: 52-63. (in Russian)
29. Beletskaya L.V., Dmitriev A.A., Petrova G.N., Bukhova V.A., Mudrenko I.Yu., Bektimirov R.A. Immunopathology of skin and hemosorption. *Journal of dermatology and venerology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1985; 5: 15-8. (in Russian)
30. Beletskaya L.V., Dmitriev A.A., Petrova G.N., Bukhova V.A., Mudrenko I.Yu., Bektimirov R.A. Immunopathology of skin and hemosorption. *Journal of dermatology and venerology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1985; 5: 15-8. (in Russian)
31. Beletskaya L.V., Makhneva N.V. Marked antibodies in normal and pathological morphology (atlas). Moscow: MNPI; 2000. (in Russian)

Поступила 21.12.15
Принята к печати 20.01.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-008.939.797.33-06:616.36-002.2-022

Теплюк Н.П., Вертиева Е.Ю., Игнатъев Д.В., Джавахишвили И.С.

ПОЗДНЯЯ КОЖНАЯ ПОРФИРИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Порфирии относятся к группе редких метаболических заболеваний, связанных с нарушением ферментов биосинтеза гема, что приводит к накоплению порфиринов в тканях организма. Заболевание встречается редко и зачастую поздно диагностируется. Наиболее часто встречается поздняя порфирия кожи. Все больные данным дерматозом должны быть тщательно обследованы на вирусные гепатиты и на гемохроматоз. Приводим случай клинического наблюдения больного поздней порфирией кожи, ассоциированной с приемом алкоголя и вирусом гепатита С.

Ключевые слова: порфирии; поздняя кожная порфирия; нарушение синтеза гема.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Вертиева Е.Ю., Игнатъев Д.В., Джавахишвили И.С. Поздняя кожная порфирия на фоне хронического гепатита С. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(1): 17-20. DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-17-20

Tepluyk N.P., Vertieva E.Yu., Ignatyev D.V., Dzhevakhishvili I.S.

PORPHYRIA CUTANEA TARDA CONCOMITANT WITH CHRONIC HEPATITIS C

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Porphyrias form a group of rare metabolic diseases associated with disorders in the heme biosynthesis enzymes, leading to porphyrin accumulation in tissues. The disease is rare and is often diagnosed too late. The most incident is porphyria cutanea tarda. All patients with this condition should be tested for viral hepatitis and hemochromatosis. A clinical case is presented: a patient with porphyria cutanea tarda associated with alcohol abuse and viral hepatitis C.

Key words: porphyrias; porphyria cutanea tarda; heme synthesis disorders.

For citation: Tepluyk N.P., Vertieva E.Yu., Ignatyev D.V., Dzhevakhishvili I.S. Porphyria cutanea tarda concomitant with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2016; 19(1): 17-20. (in Russian). DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-17-20

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 23 November 2015

Accepted 20 January 2016

Для корреспонденции:

Вертиева Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: ivertieva@gmail.com.

For correspondence:

Vertieva Ekaterina Yu., Candidate of Medical Sciences, Research Officer of I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow. E-mail: ivertieva@gmail.com.

Information about authors:

Olisova Olga Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Scopus Author ID: 55829948600.

Tepluyk Natalya P., <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

Порфирии – гетерогенная группа преимущественно наследственных заболеваний. В основе заболевания лежит нарушение одного из 7 ферментов цепи, что ведет к накоплению порфиринов и их предшественников в организме (**рис. 1**). В связи с редкостью и разнообразием клинических проявлений, данную группу заболеваний часто поздно диагностируют [1, 2].

Роль порфиринов в организме различна. Они являются медиаторами окислительных реакций, участвуют в метаболизме гормонов, лекарственных препаратов, газовом обмене. Наиболее важным порфирином является гем. Благодаря ему осуществляется связывание кислорода и его транспортировка в организме. Он входит в состав различных белков (гемоглобин, миоглобин, цитохромы), выполняет функцию ко-фермента для каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы. 85% синтеза гема происходит в ретикулоцитах костного мозга и идет на создание гемоглобина. Гем, синтезированный в печени (15%) используется для цитохромов, в частности цитохрома P450. Именно ферменты системы цитохрома P450 играют ведущую роль в окислительных реакциях, метаболизме гормонов, желчных кислот, расщеплении ксенобиотиков. Источником железа для синтеза гема является ферритин [2–4].

Наиболее часто заболевания этой группы являются генетически детерминированными, однако, есть и спорадические случаи. Существует большое количество факторов, провоцирующих порфирии. К ним относят некоторые лекарственные препараты, эстрогены, алкоголь, инфекции, некоторые наркотические вещества (**табл. 1**) [1].

Среди всех перечисленных факторов особое место отведено алкоголю. К. Франке и Р. Фикентчер впервые описали ассоциацию биосинтеза гема с этанолом еще в 1935 г. – прием алкоголя приводит к экскреции порфиринов с мочой [5]. В дальнейшем разные авторы неоднократно указывают на этанол как «порфириногенное» вещество [6, 7]. В 1980 г. К. Маккоэл и соавт. [8] продемонстрировали зависимость концентрации АЛК-синтазы от приема

алкоголя. Активность АЛК в лейкоцитах у пациентов в состоянии острого алкогольного опьянения соответствовала таковой у больных хроническим алкоголизмом. Прием 200 мл 69,5% алкоголя приводит к повышению активности АЛК синтазы на 110%. Такие же изменения наблюдаются у хронических алкоголиков. Повышение активности АЛК-синтазы также отмечается при циррозе печени, однако, ее концентрация не достигает достаточных значений для развития порфирии [9].

Механизм действия этанола на синтез гема до конца неясен. Существует несколько теорий данного процесса: индукция активности АЛК-синтазы; алкогользависимое подавление синтеза промежуточных ферментов цепи (феррохелатаза, АЛК-дегидрогеназа); повышение потребности печеночных клеток в геме под воздействием этанола; прямой порфириногенный эффект алкоголя и метаболитов (ацетальдегид, ацетат).

Существуют данные о зависимости порфирий и концентрации железа. В связи с этим у больных гемохроматозом [1]. Взаимосвязь данной группы заболеваний с вирусом гепатита С дискуссионна, и вероятно связана только с гепатотоксическим действием вируса.

По современной классификации порфирии делят на эритропоэтические, печеночные и смешанные. Наиболее полезной является деление на острые и неострые (**табл. 2**) [10, 11].

Для дерматологов интерес представляют формы, сопровождающиеся фотосенсибилизацией. Повреждение кожи возможно только при образовании предшественников порфиринов с фотосенсибилизирующим действием. К ним относят уро-, копро- и протопорфирины. В результате действия солнечных лучей происходит переход этих порфиринов сначала в кратковременное синглетное, а затем в продолжительное триплетное состояние. Именно эти формы порфиринов обладают цитотоксическим эффектом. Повреждения кожи характерны для поздней порфирии кожи (ППК), врожденной эритропоэтической

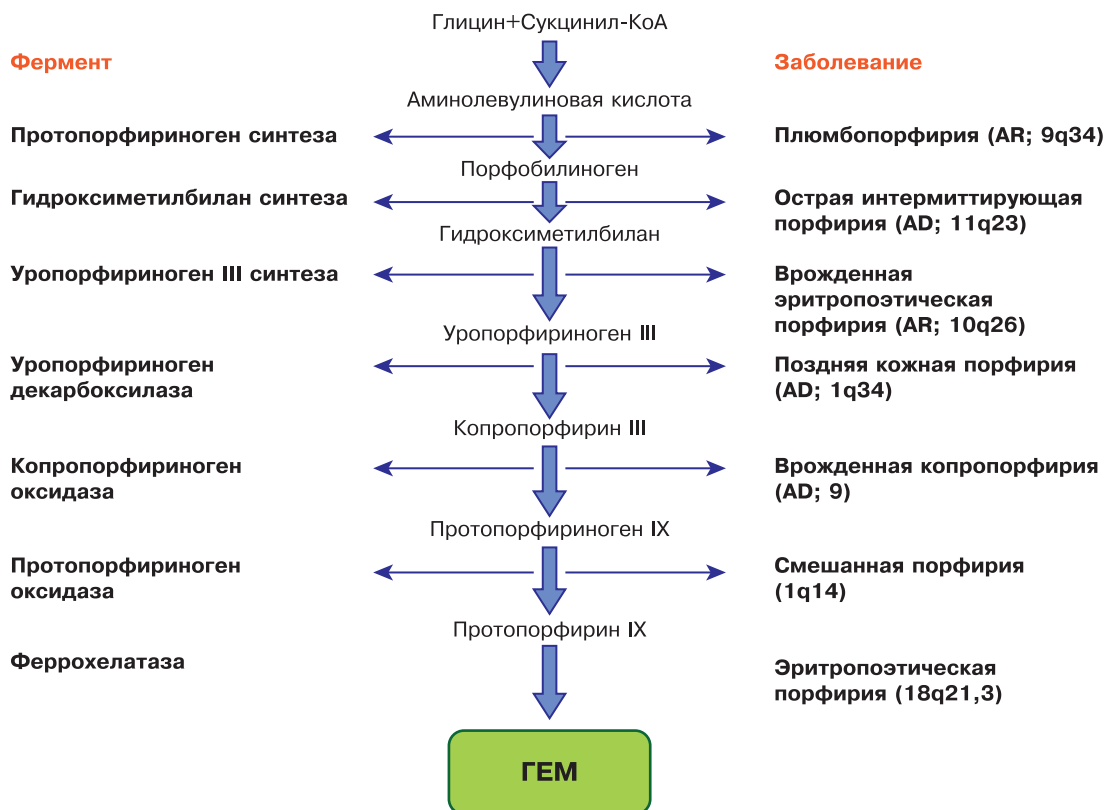


Рис. 1. Патогенез порфирии.

Таблица 1

Факторы, провоцирующие развитие порфирий

Провоцирующий фактор	Наименование фактора
Инфекции	Вирус гепатита В
	Вирус гепатита С
	ВИЧ
Лекарственные препараты	Барбитураты
	Сульфаниламиды
	Бензодиазепины
	Системные антимикотики
	Тетрациклины
	Противосудорожные препараты
Алкоголь, наркотические вещества	Антигистаминные препараты
	Этиловый спирт
	Кокаин
	Экстази

порфирии, вариегатной порфирии и врожденной копропорфирии.

Наиболее часто из кожных форм встречается ППК. Выделяют семейную ППК и спорадическую ППК. Семейная форма ППК встречается в 10–20% случаев. Тип наследования – аутосомно-доминантный. В 80% случаев дерматологи сталкиваются со спорадической ППК. Эта форма наиболее часто возникает в позднем возрасте и провоцируется приемом алкоголя, лекарственных препаратов, эстрогенов, а также вирусом гепатита С. Гемохроматозы также способствуют развитию ППК. Причиной данного состояния служит дефект фермента уropорфириногендекарбоксилазы. Заболевание манифестирует после инсоляции. Клинически характерно повышенная ранимость кожи, образование пузырей на открытых участках кожи с исходом в атрофические рубцы, гиперпигментацию [1, 2, 4, 10]. Эрозии и язвенные дефекты регрессируют медленно. У 35% больных ППК возникает цирроз, у 5–10% гепатоцеллюлярная карцинома [12, 13].

Для диагностики ППК характерно повышение уropорфирина в моче при нормальных цифрах аминокислотной кислоты и порфибилиногена. Высокое содержание порфиринов в моче обуславливает ее кораллово-красное свечение в лучах лампы Вуда. В биохимическом анализе крови наблюдают повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и концентрация сывороточного железа [10].

Наиболее важно дифференцировать ППК от острых форм порфирий с кожной симптоматикой (вариегатная и наследственная копропорфирия). В связи с широким спектром клинических проявлений и редкостью заболевания, порфирии часто поздно диагностируются. Наибольшую опасность представляют именно острые формы порфирий. Для них характерна острая боль в животе, тошнота, рвота, артериальная гипертензия, тахикардия, тремор, нарушение мышечной иннервации, в том числе дыхательной мускулатуры

Таблица 2

Классификация порфирий [4, 11]

Тип порфирии	Подтип
Острые	Острая интермиттирующая порфирия
	Вариегатная порфирия (смешанная, протокопропорфирия)
	Наследственная копропорфирия
Неострые	Плюмбопорфирия
	Поздняя кожная порфирия
	Эритропоэтическая протопорфирия
	Врожденная эритропоэтическая порфирия
	Гепатоэтическая порфирия

и иногда фотосенсибилизация. Опасность этих форм связана с тем, что прием ряда лекарственных препаратов, а также общая анестезия, могут привести к развитию тяжелых состояний и летальному исходу [11].

Лечение, как правило направлено в первую очередь на удаление избытка железа и на связывание уropорфириногена. С этой целью используют кровопускание (0,4–0,5 л каждые 2 нед) и длительный прием препаратов хинолинового ряда (хлорохин и гидрохлорохин) в дозе 100–125 мг 2 раза в неделю. Низкая доза обеспечивает связывание уropорфириногена и выведение его из организма, при более высоких дозах эти препараты являются гепатотоксичными.

В связи с редкостью данного заболевания и частыми ошибками в диагностике, приводим собственное наблюдение.

Больной М., 39 лет, по профессии дальбойщик обратился в лечебно-диагностическое отделение клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с направительным диагнозом: экзема? фотодерматит? и жалобами на высыпания на коже тыльной поверхности кистей, сопровождающиеся умеренной болезненностью и зудом.

Сопутствующая патология: гепатит С. Аллергоанамнез не отягощен; алкоголь со слов больного, употребляет «только по праздникам», однако толерантность к алкоголю высокая – может выпить за вечер 0,5 л водки.

Считает себя больным около 1 года, когда впервые в летнее время без видимых причин, отметил появление пузырей на коже тыльной поверхности кистей с последующей их трансформацией в эрозии. По поводу этого пациент и обратился к дерматологу по месту жительства, диагноз не был установлен. Было назначено лечение антибиотиками и антигистаминными препаратами



Рис. 2. Больной М. Поздняя кожная порфирия. а – при поступлении; б – после лечения.

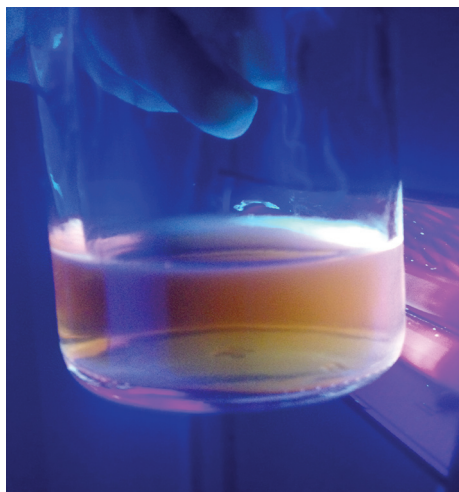


Рис. 3. Свечение мочи в лучах лампы Вуда при поздней кожной порфирии.

ми. Местно: глюкокортикостероидные (ГКС) мази с временным положительным эффектом. Настоящее обострение началось несколько дней назад. Пациент связывает его с употреблением алкоголя. Больной был направлен в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова для уточнения диагноза и подбора терапии.

На момент осмотра процесс локализуется на открытых участках кожного покрова. Высыпания представлены немногочисленными мелкими и средними пузырьками с мутным содержимым, эрозиями с неправильными очертаниями, некоторые из которых, покрыты коричневыми геморрагическими корочками, на фоне ярко выраженной гиперемии. Субъективно – умеренная болезненность и зуд (рис. 2, а). В клинике выставлен предварительный диагноз поздней кожной порфирии?

Для уточнения диагноза больному был проведен скрининг-тест с помощью флюоресценции мочи в лучах лампы Вуда и выявлено типичное кораллово-розовое свечение мочи (рис. 3).

В клинике было проведено обследование. Общий анализ крови: все показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: билирубин общий 40,4 (норма 5–21) мкмоль/л, билирубин прямой 14,1 (норма 0–3,4) мкмоль/л, АСТ 64 (норма 0–45) МЕ/л, АЛТ 107 (норма 0–35) МЕ/л. Остальные показатели – в пределах нормы, в том числе общая железосвязывающая способность сыворотки 58,5 (норма 44,8–76,1 мкмоль/л), железо сыворотки 32,1 (норма 12,5–32,2) мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки 26,4 (27,8–63,6) мкмоль/л, трансферрин сыворотки 2,66 (2–3,6), г/л.

Серологические маркеры инфекций: обнаружены антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), суммарные; антитела к гепатиту С (подтверждающие тест): антитела к структурным белкам вируса гепатита С (Core) 16,09 (норма менее 1) мЕД/мл; антитела к неструктурному белку NS3 вируса гепатита С (NS3) 16,37 (норма менее 1) мЕД/мл; антитела к неструктурному белку NS4 вируса гепатита С (NS4) 16,98 (норма менее 1) мЕД/мл; антитела к неструктурному белку NS5 вируса гепатита С (NS5) 16,21 (норма менее 1) мЕД/мл. Качественное исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус гепатита С: вирус гепатита С тип 1b; вирус гепатита С (HCV) $4,7 \times 10^4$ копий/мл.

В моче обнаружено повышение уропорфирина при нормальных показателях аминолевулиновой кислоты и порфибилиногена.

Консультация гепатолога: диагноз хронического гепатита С (HCV-RNA+ $4,7 \times 10^4$ копий/мл). Для определения стадии фиброза и назначения курса противовирусной терапии целесообразно проведение биопсии печени. От проведения диагностической биопсии печени больной отказался.

Таким образом, на основании жалоб больного на высыпания на коже кистей, на основании данных анамнеза (появление элементов в летнее время, наличие гепатита С, употребление алкоголя), клинической картины (наличие пузырей, эрозий неправильных очертаний на фоне плотной гиперемии пораженной кожи),

лабораторных исследований (кораллово-красное свечение мочи в лучах лампы Вуда, повышение печеночных показателей, выявление методом ПЦР вируса гепатита С, положительные реакции на anti-HCV, высокая концентрация уропорфирина в моче) был установлен диагноз поздней кожной порфирии.

Больного направили в ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России для проведения молекулярно-генетического исследования.

В клинике было назначено лечение препаратами хинолинового ряда (плаквенил по схеме $\frac{1}{2}$ таблетки 2 раза в неделю), а также местно крем аргосульфат и гель куриозин. Низкие дозы препаратов хинолинового ряда в лечении данной патологии обеспечивают связывание уропорфириногена и его выведение из организма, тогда как стандартная дозировка в данном случае является гепатотоксичной. На фоне проведенной терапии была достигнута положительная динамика (см. рис. 2, б).

Исходя из нашего опыта, больные ППК часто наблюдаются с диагнозами «дисгидродическая экзема», «фото-дерматит». Доступность и простота скрининг-теста в виде кораллово-красного свечения мочи в лучах лампы Вуда позволяют дифференцировать данное заболевание на раннем этапе. Все верифицированные случаи поздней кожной порфирии должны быть обязательно обследованы на наличие гемохроматозов и на вирусные гепатиты. Данный подход позволяет поставить диагноз на раннем этапе и своевременно назначить адекватную терапию.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Халдин А.А., Олисова О.Ю., Белоусова Т.А. К вопросу о диагностике поздней кожной порфирии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004; 6: 32–6.
- Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.2: 1343–74.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Thadani H., Deacon A., Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7250): 1647–51.
- Haldin A.A., Ollisova O.Y., Belousova T.A. To the question of diagnostic of cutaneous porphyrias tarda. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2004; 6: 32–6. (in Russian)
- Lim H.W. Pathogenesis of photosensitivity in the cutaneous porphyrias. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124(1): 16–7.
- Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.2: 1343–74.
- Franke K., Fikentscher R. Die Bedeutung der quantitativen Porphyrinbestimmung mit der Lumineszenzmessung für die Prüfung der Leberfunktion und für Ernährungsfragen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1935; 82: 171–2.
- Goldberg A., Rimington C. *Diseases of porphyrin metabolism*. Illinois: Thomas Springfield; 1962: 19–20.
- Bloomer J.R. The hepatic porphyrias: pathogenesis, manifestations, and management. *Gastroenterology*. 1976; 71(4): 689–701.
- McColl K.E., Thompson G.G., Moore M.R., Goldberg A. Acute ethanol ingestion and haem biosynthesis in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 1980; 10(2, Pt 1): 107–12.
- Doss M.O., Kuhnle A., Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol Alcohol*. 2000; 35(2): 109–25.
- Balwani M., Desnick R.J. The orphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012; 120(23): 4496–504. doi: 10.1182/blood-2012-05-423186.
- James M.F., Hift R.J. Porphyrias. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85(1): 143–53.
- Palmieri C., Vigushin D.M., Peters T.J. Managing malignant disease in patients with porphyria. *Q. J. M.* 2004; 97(3): 115–26.
- Casanova-Gonzalez M.J., Trapero-Marugan M., Jones E.A., Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *Wld J. Gastroenterol.* 2010; 16(36): 4526–31.

Поступила 23.11.15

Принята к публикации 20.01.16