

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Е 80.1:

#### 1. Порфирия кутанеа тарда (Porphyria cutanea tarda, PCT)

*Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.*

### Определение на заболяването

**КРАТКА ДЕФИНИЦИЯ НА БОЛЕСТТА:** Порфирия кутанеа тарда (Porphyria cutanea tarda, PCT) представлява хронична метаболитна хепатопатия, която протича и с изявена извън чернодробна (кожна) симптоматика.

### ЕТИОЛОГИЯ:

Известни са фамилна и спорадична форма на PCT. От фамилната форма страдат около 25% от болните. Дължи се на автозомно-доминантно предаване в гена на УРО-Д, водеща до около 50% снижение на ензима не само в черния дроб, но и във всички клетки на организма, вкл. еритроцитите. От спорадичната форма на PCT боледува само един член от семейството. Вроденият ензимен дефект при фамилната форма в големия брой случаи не е достатъчен за клиничната изява на болестта. За отключването на патогенетичните механизми и при фамилната, и при спорадичната форма е необходимо въздействието на допълнителни фактори. Най-честият от тях (в над 80% от случаите) е системната, продължаваща с години употреба на алкохол. Вторият по честота екзогенен фактор е хроничната хепатит С вирусна инфекция. . От значение е и употребата на естрогени, вкл. орални контрацептивни средства. Погрешното прилагане на желязотерапия при анемии, които не са желязодефицитни не е чест, но е мощен фактор, отключващ заболяването. Обикновено PCT се развива след 30-годишна възраст (най-често през петото и шестото десетилетие). Много по-честа е у мъже. При някои случаи с фамилна форма е възможно и по-ранно развитие (вкл. у деца, макар и рядко).

### КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

PCT протича клинически с два основни синдрома – дерматологичен и хронично чернодробно увреждане.

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕН СИНДРОМ.** Натрупаният в черния дроб уропорфирин по кръвен път достига до кожата и се отлага субепидермално. Симптоматика се дължи на т. нар. фотодинамичен ефект. Обикновено болните биват насочвани от

личния лекар първо към дерматолог. Фотодерматозата при РСТ е от ерозивно-булозен тип. Само по откритите части на тялото – гърба на китките, дланите и пръстите, лицето, ушите и врата – се появяват:

Ерозии - бавно зарастващи повърхностни ранички, получени след минимално одраскване или лек удар.

Мехури с различна големина – от просено зърно до такива с диаметър от няколко сантиметра (були). Пълни са с бистра течност. Нямаат възпалителен вал и не са болезнени. Възможно е да загнойт. Рядко биват хеморагични. Разкъсват се или спонтанно, или от самите болни, при което остават ерозии. Ерозиите бавно се покриват с кафеникави корички. Те също отпадат бавно. На мястото им остават морави белези, които още по-бавно изсветляват и стават белезникави.

В малко по-късните етапи се явяват т. нар комедони (черни точки от запушени отвори на мастни жлези) и милиа (белезникави просевидни образувания, представляващи повърхностни мастни кисти). Кожата става атрофична – гладка, тънка и лъскава.

По скулите и около орбитите се появява хипертрихоза.

Кожата по откритите части на тялото е хиперпигментирана и контрастира с с осветлия цвят на закритите от дрехите части.

Всички гореспоменати промени често се установяват едновременно. Те са много по-изразени през сезоните с усилено слънчево облъчване. Възможно е през зимата да остане само лесна кожна ранимост, но през пролетта и лятото другите симптоми се възобновяват.

**ХРОНИЧНО ЧЕРНОДРОБНО УВРЕЖДАНЕ.** Уропорфиринът се натрупва в цитоплазмата на хепатоцитите и в Купферовите клетки. Той има фиброзиращ ефект (дори при отсъствие на светлина), а вероятно притежава и провъзпалително действие. Бавно напредващите хепатологични промени дълго време остават незабелязани. Нерядко те се откриват при случайно изследване на кръвта по друг повод.

Чернодробното увреждане минава през постепенното развитие на стеатоза и хроничен хепатит и често завършва с цироза. В по-напредналите стадии на хроничната чернодробна болест пациентите се оплакват от отпадналост, тежест в дясното подребрие и подуване на корема. Нерядко се развива първичен рак на черния дроб.

Обективно се установява хепатомегалия. Ехографията показва дифузно повишена ехогенност. Находките при чернодробна биопсия зависят от фазата, в която се намира увреждането и варират от лека стеатоза до различни степени на възпалителна активност и фиброза. По-изразени са перипортално. Нерядко архитектурата е променена циротично. При спорадичната форма на РСТ се открива повишено отлагане на желязо в хепатоцитите и Купферовите клетки. При облъчване на чернодробен биоптат с УВ-светлина се наблюдава червена флуоресценция в отделни мозаечно разположени участъци. Дължи се на отложения

уропорфирин.

Важен белег на нелекуваната РСТ е силно червената урина. Цветът се дължи на многократно увеличения уропорфирин.

**ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:** Целта на генетичната консултация е да установи 1) дали болният страда от по-рядката фамилна форма и 2) ако тази форма е налице, да бъдат изследвани неговите кръвни роднини за латентно носителство. Съществуват два подхода за изследване на отговорният за заболяването ензим УроД: биохимично определяне ензимната активност на УроД в еритроцитите и търсене на генна мутация в ДНК на същия ензим чрез молекулярно генетично изследване.

#### **ЛЕЧЕНИЕ:**

Въпреки наличието на неотстраним генетичен дефект при фамилната РСТ, и двете форми на заболяването подлежат на много успешно терапевтично повлияване. Най-напред трябва да бъдат спрени основните екзогенни пускови фактори – алкохолна консумация, употреба на естрогени и железни препарати. Изследват се маркерите на хепатитните вирусни инфекции. Установяването на хепатит С доизяснява етиологията. Възможността за провеждане на антивирусна терапия трябва да бъде обсъдена конкретно при всеки болен, т.е. да се прецени има ли противопоказания или други ограничения. Чернодробното увреждане се лекува съобразно неговата изразеност. Приложение намират различни хепатопротектори. Временно трябва да се избягва слънчевото облъчване и работата, водеща до травми (вкл. микротравми) на ръцете. В слънчеви дни е уместно носенето на шапка с широка периферия и дори тънки ръкавици. Мазилата с протективни фактори са неефективни.

За специфично лечение на РСТ при новооткритите случаи с успех се прилагат два алтернативни патогенетични метода: А. Масивни кръвопускания и Б. Ниски дози хлороквин. Нивото на уропорфирина в плазмата или урината се използва като основен критерий за мониториране на лечението.

*Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.*

#### **Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

E 80.1

Късна кожна порфирия

1. Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

**Код на заболяването по Orpha code:****ORPHA code 101330**

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложението за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Порфирия кутанея тарда е рядко заболяване, за което липсват надеждни данни за действителната му честота. От 1965 г. до сега са диагностицирани, лекувани и дълготрайно проследявани 238 болни с РСТ от Лабораторията по порфирии и Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София. Около 25% от тях са с фамилната, а останалите със спорадичната форма на заболяването.

Поради автозомно-доминантното предаване на фамилната форма на болестта, РСТ не подлежи на окончателно излекуване, всички диагностицирани и лекувани пациенти остават на безсрочно наблюдение от експертното звено, а 50% от поколението на всяко семейство се очаква да носи дефектния ген.

Данните за заболяемост и болестност са както следва:

След 1990 год. болните насочвани към нас започнаха прогресивно да намаляват, за да се стигне до стойности от 0,25/1 год./1 милион за заболяемост и 5,7/1 милион за болестност през периода 2010-2014 год. За сравнение през периода 1976 -80 год заболяемостта при диагностицираите от нас случаи с РСТ беше 1.32/1 год./1 милион, а болестността 29/1 милион. Налице е 5-6 кратно намаление на потока болни, насочвани към единственото в страната звено за диагностика и лечение на порфириите. За отбелязаното намаление липсват каквито и да са обективни условия от медицинско естество. В страната продължават да действат в пълна сила двата основни фактора, отключващи развитието на РСТ – значителната алкохолна консумация и хроничната HCV инфекция.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Данните за епидемиологията са изчислени на базата на наличната документация и архив на Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на вирусни чернодробни заболявания като единственото функциониращо звено в страната, обединяващо диагностиката, лечението и проследяването на болни с порфирия.
2. Проф. Д-р Димчо Аджаров, доц. Д-р Анета Иванова. Porphyria cutanea tarda. Лекарска практика, бр.1/2015 г.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Според наличните в литературата данни честотата на PCT се колебае между 1:25 000 до 1:10 000. От европейските страни конкретни данни за разпространение на PCT открихме само за Норвегия и Швеция. Болестността в тези две страни е около 100 на 1 милион.

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Singal AK. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by NORD (USA). See references dated 2010-2012.
2. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by Medscape (Drugs, Disease and Procedures) (USA). Updated March 20,2015.
3. Liu LU, Phillips J and Bonkovski H. Porphyria cutanea tarda. Type II. Online review issued by NCBI Bookshelf (National Library of Medicine), NIH,USA. Updated August 22,2013.
4. Mukletun M,Aarsand AK, Stelle E et al. Porphyria in Norway. Tidsskr. Nor. Lægeforen 2014;134,№8,831-836.

*Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Цитираните данни за заболеваемост съответстват на дефиницията, дори за периода 1976-80 год. когато честотата е била 5 пъти по-голяма.

*Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.*

**Критерии за диагностициране на заболяването**

Диагнозата се поставя въз основа на описаната полиморфна дерматологична картина, характерните за PCT промени в порфириновата обмяна и клиничните и параклинични изследвания от страна на черния дроб.

**I. Анамнестични и клинични критерии за диагнозата.**

**1. Кожните симптоми по правило предхождат чернодробните.** Болните се оплакват от много лесна кожна ранимост по откритите части на тялото - гърба на китките, дланите и пръстите, лицето, врата и ушите. На същите места се явяват разнокалибрени мехури (от просено зърно до були с големина 3-4 см), които нямат възпалителен вал и се пълни с бистра течност. В някои случаи тя има хеморагичен характер. Мехурите обикновено се разкъсват спонтанно. Разкъсаните мехури и получените от лесната ранимост ерозии бавно се покриват с кафеникави корусти, след отпадането на които остават хиперпигментирани (морави) цикатрикси. Последните бавно се депигментират

и стават белезникави. Кожата по откритите части на тялото е по-тъмно пигментирана. Често по зигоматичните области и параорбитално се появява хипертрихоза. Комедоните и милиум-подобните кисти по откритите части са честа находка. При по-голяма давност на промените кожата придобива склеродермоиден характер. Гореписаните проблеми са по-изразени през сезоните с по-усилено слънчево облъчване, а през зимата намаляват.

2. Оплакванията от страна на черния дроб зависят от степента на изразеност на хроничното му увреждане. В редица случаи те са минимални (слабо изразена тежест в дясното подребрие) или дори липсват. Понякога, при изследване по друг повод, се откриват влошени чернодробни лабораторни показатели. При

напреднало увреждане са налице оплаквания както при оформена чернодробна цироза.

3. При мнозинството случаи се установява продължителна и системна употреба на алкохолни

напитки. Често е налице хронична инфекция с хепатит С вирус. В някои случаи има предшестващо лечение с железни препарати и/или кръвопреливания. Употребата на естрогени (вкл. орални контрацептиви) също може да бъде отключващ фактор. При някои случаи има данни за фамилност, но и при тях споменатите екзогенни фактори често играят пускова роля. Нерядко болните са забелязали, че урината им е червена.

4. Диабетът и язвената болест често придружават РСТ.

**II. Физикална находка при прегледа** и данни от инструменталните и общи лабораторни изследвания.

1. По откритите части на тялото се установяват споменатите вече кожни промени, като едновременно

са налице различни техни фази - пресни мехури, ерозии, крусти, хипер- и депигментирани цикатрикси, хиперпигментация и хипертрихоза (зигоматично и параорбитално). Нерядко са налице комедони и милиум-подобни кисти. Прави впечатление контрастът между тъмния цвят на лицето и по-светлата кожа на торса.

2. Почти винаги е налице различно изразена хепатомегалия. Чернодробното увреждане бива в различни фази - от лека стеатоза, през стadiите на хроничен хепатит, до напреднала цироза.

**III. Лабораторни изследвания.** Хемоглобинът и еритроцитите са с горногранични стойности. Серумното желязо често е леко повишено. Насищането на трансферина е с леко или умерено повишени стойности (над 45%), но не достига срещаните при идиопатичната хемохроматоза 90 - 100%. Феритинът в серума при някои от болните е повишен дву- или трикратно. Чернодробните ензими в серума (АСАТ, АЛАТ и ГГТ) са разностепенно увеличени. При декомпенсирана цироза показателите за белтъкосинтезната функция на черния дроб клонят към намаление.

Въпреки повишената ГГТ, липсват данни за изразена холестаза. Уробилиногенът в урината нерядко е повишен. Липсват явления на остър порфиричен пристъп.

**Данни от порфириновата обмяна.** Те могат да се получат само в специализирано звено, което

предполага насочването на болния към него при съответно съмнение.

Предварително се извършва надеждно скринингово изследване на единична порция урина. При

наличие на РСТ резултатът от него винаги е положителен, а при отсъствие - отрицателен, което отхвърля

диагнозата РСТ, намираща се в активна фаза. При положителна скринингова проба се

преминава към изследването на порфирините в 24-часова урина, изследване на уропорфирин в кръвна плазма, порфирин-белтъчен комплекс и порфирини в еритроцитите. При изследване на 24-часова урина се установява силно покачване (десетки или стотици пъти) на

уропорфирина при леко до умерено повишение на копропорфирина. 8-

Аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината не се променят.

Еритроцитната активност на ензима уропорфириноген-декарбоксилаза е намалена само при случаите с фамилна PCT и латентните ѝ носители измежду роднините. Липсва корелация между нарушението в порфириновата обмяна и тежестта на чернодробното увреждане.

*Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогастроентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. С. Драгнева, М. Шишка-Нягулов, А.Иванова, Л. Матева. Диагностични различия между фамилната и спорадичната порфирия кутанея тарда. Българска хепатогастроентерология. Г.2014 – Кн. 2 стр.
3. Проф. Д-р Димчо Аджаров, доц. Д-р Анета Иванова. Porphyria cutanea tarda. Лекарска практика, бр.1/2015 г.
4. Singal AK. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by NORD (USA). See references dated 2010-2012.
5. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by Medscape (Drugs, Disease and Procedures) (USA). Updated March 20,2015.
6. Liu LU, Phillips J and Bonkovski H. Porphyria cutanea tarda. Type II. Online review issued by NCBI Bookshelf (National Library of Medicine), NIH,USA. Updated August 22,2013.

*Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

При съмнение за PCT, болният се насочва към специализирано звено, където се следва диагностичен и терапевтичен алгоритъм при порфирия кутанея тарда.

1. Извършва се скринингово изследване на урината за повишен уропорфирин в урината.
3. При положителна скринингова проба в специализираното звено се преминава към изследване на порфирините в 24-часова урина, изследване на уропорфирин в кръвна плазма, порфирин-белтъчен комплекс и порфирини в еритроцитите. Общите порфирини в урината са силно увеличени за сметка на уропорфирина. Повишението на копропорфирина е значително по-слабо. Стойностите на общите порфирини варират при новооткритите случаи от 5 – 10- кратни до 50-кратни повишения. Уропорфиринът е много силно повишен и в кръвната плазма. Флуоресцентното сканиране на нативна кръвна плазма установява много добре изразен емисионен пик на 618nm при възбуждане на 398nm. Активността на УроД в еритроцитите е понижена само при фамилната РСТ и нормална при спорадичната. Общите порфирини в изпражненията са с нормални или леко повишени (2-3 пъти) стойности. Порфирините в еритроцитите не са увеличени. Делта-аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината също са нормални. Качествената пробата на Hoesch за увеличен порфобилиноген в урината е отрицателна. Биохимичните показатели при тях също са строго специфични и се различават от тези при РСТ.
4. Изследва се еритроцитната активност на ензима уропорфириноген-декарбоксилаза (УроД) за доказване на ензимният дефект, характерен за фамилната РСТ.
5. Провеждат се насочени биохимични и молекулярно биологични изследвания при родствениците на болния за установяване на латентно носителство

*Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус).Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. С. Драгнева, М. Шишка-Нягулов, А.Иванова, Л. Матева. Диагностични различия между фамилната и спорадичната порфирия кутанея тарда. Българска хепатогastroентерология. Г.2014 – Кн. 2 стр.



3. Проф. Д-р Димчо Аджаров, доц. Д-р Анета Иванова. Porphyria cutanea tarda. Лекарска практика, бр.1/2015 г.
4. Singal AK. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by NORD (USA). See references dated 2010-2012.
5. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by Medscape (Drugs, Disease and Procedures) (USA). Updated March 20,2015.
6. Liu LU, Phillips J and Bonkovski H. Porphyria cutanea tarda. Type II. Online review issued by NCBI Bookshelf (National Library of Medicine), NIH,USA. Updated August 22,2013.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Алгоритми за лечение на заболяването**

А. Масивни кръвопускания. Благоприятният им ефект и при двете форми на РСТ се свързва с намаляване на хепатосидерозата. Нейното отстраняване води до фактическа корекция на ензимния дефект, т.е. до възстановяване първоначалната активност на Урод. Кръвопусканията се извършват по следната схема: по едно кръвопускане от 500ml седмично в 4 поредни седмици, последвани от по едно кръвопускане от 500ml на всеки 4 седмици. Кръвопусканията се преустановяват при спадане на уропорфирина в плазмата под 10 nmol /L или на порфирина в урината под 200 nmol/24h. Обикновено само първото кръвопускане се извършва в клиниката по гастроентерология, където се извършват и допълнителни инструментални изследвания на черния дроб. Следващите кръвопускания се извършват амбулаторно.

Подобрието в обмяната на порфирина се съпътства от изразено подобрене на дерматологичния синдром, достигащо до практическо оздравяване. Значително се подобряват и чернодробните лабораторни показатели.

Ремисия се постига при всички болни лекувани с кръвопускания. Количеството пусната кръв обикновено варира между 2 и 6 L при различните болни (средно 3,5 - 4L, т.е. 7-8 кръвопускания, чието извършване отнема около 3<sup>1/2</sup> - 4 месеца). При някои болни се налагат повече кръвопускания. Кръвопусканията се извършват при минимална стойност на систоличното артериално налягане от 14,6 kPa (= 110 mm живачен стълб). Те не се прилагат при тежка сърдечна или дихателна недостатъчност, нестабилна стенокардия, декомпенсиран диабет, бъбречна недостатъчност и други застрашаващи живота състояния. Грипът и други интеркурентни заболявания представляват временни противопоказания. Кръвопускания в по-ниски дози (200-300 ml) се извършват и при порфирици с хетерозиготна β-таласемия без риск от влошаване на последната.

Б. Ниски дози хлороквин. Между хлороквина и отложените в черния дроб порфирина се образуват водно разтворими комплекси, които лесно преминават от хепатоцитите в плазмата и усилено се отделят с урината. Така черният дроб се отбременява от порфирина и се постига ремисия. Лечението се провежда задължително с много ниски дози - само 2 дни в седмицата по 0.250 g орално при

еднократен дневен прием. По-големите дози могат да доведат до развитие на остра централобуларна хепатонекроза с фатален завършек при някои болни с РСТ. Причина за това е масираното излъчване на споменатите водноразтворими комплекси, което може да увреди хепатоцитната плазмемембрана.

Най-често се прилага хлороквиндифосфат (препарати Resochin и Delagil). Лечението се провежда амбулаторно. При новооткрити случаи то отнема по-дълго време от лечението с кръвопускания (между 5 и 15 месеца). При мнозинството се получава клинична и биохимична ремисия. Неголяма част от болните не отговарят на хлороквиновото лечение. Ефектът на хлороквина върху хепатосидерозата е по-слаб в сравнение с кръвопусканията.

При новооткрити случаи с РСТ предпочитаното лечение е това с кръвопускания, поради получаването на по-бърз терапевтичен отговор с него. При по-тежко засегнатата порфиринова обмяна (плазмен уропорфирин > 100 nmol/l) кръвопусканията се комбинират с ниски дози хлороквин, което ускорява постигането на ремисия. Всички болни са нетрудоспособни през първия месец от лечението. Временната нетрудоспособност при физическите работници и работещите на открито продължава до постигане на дерматологична ремисия.

*Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. Проф. Д-р Димчо Аджаров, доц. Д-р Анета Иванова. Porphyria cutanea tarda. Лекарска практика, бр.1/2015 г.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Поведение при постигане на ремисия.

Далечните резултати от лечението на РСТ зависят от това дали продължава въздействието на факторите, отключващи развитието на клиничните явления (алкохол, носителство на хепатит С

вирусна инфекция, фамиленост). Много от лицата, при които е получена ремисия, получават рецидив след различни срокове. Поради това, след постигната ремисия:

- болните се привикват веднъж годишно на контролно изследване в специализираното звено. Проверява се нивото на уропорфирина в плазмата. При започващ рецидив то се покачва преди да се явят дерматологичните изменения и преди да се влошат чернодробните лабораторни показатели.
- При тези ранни субклинични (или "биохимични") рецидиви се прилага неколкомесечно амбулаторно лечение с ниски дози хлороквин, след което болният отново навлиза в биохимична ремисия. Само при лица, които не отговарят на хлороквиновото лечение се прилагат кръвопускания. Ежегодното контролно изследване е важен фактор за предотвратяване на клиничните рецидиви и по-нататъшното развитие на чернодробното увреждане.
- При порфириците с хепатит С, които са подходящи за интерференово лечение, е желателно

предварително да се постигне ремисия на РСТ чрез кръвопускания, т.е. да се отстрани хепатосидерозата. – При лицата с оформена цироза е необходим редовен ехографски контрол с оглед своевременното установяване на първичен чернодробен рак.

- Информация за болния.

На болните се съобщава, че страдат от сравнително рядко веществообменно заболяване, което обаче

подлежи на успешно лечение. Набляга се на необходимостта от спиране употребата на алкохолни напитки.

Изтъква се важната роля на годишното контролно изследване за предотвратяване на клиничните рецидиви

*Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Д. Аджаров. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус).Балгарско научно дружество по гастроентерология. Порфирии. Българска хепатогastroентерология. Г.2010 – Кн. 2 стр. 170-183
2. Singal AK. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by NORD (USA). See references dated 2010-2012.
3. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by Medscape (Drugs, Disease and Procedures) (USA). Updated March 20,2015.
4. Liu LU, Phillips J and Bonkovski H. Porphyria cutanea tarda. Type II. Online review issued by NCBI Bookshelf (National Library of Medicine), NIH,USA. Updated August 22,2013.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз*

*с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Няма разработени специфични алгоритми за рехабилитация на болни с РСТ. Поведението зависи от тежестта на хроничното чернодробно заболяване, в това число и трудоустрояване съгласно държавните регламенти.

*Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Профилактичната дейност на специализирания център при болни с РСТ се изразява в инициативи, целящи

1. Откриването на латентни носители измежду роднините на болния, които също са застрашени от клинично развитие на заболяването
2. Предотвратяване на рецидивите след успешно постигане на ремисия.

Ние снабдяваме всички наши болни и латентни носители с книжка, в която на популярен език представяме подробни данни за съответното заболяване и хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван.. Книжката съдържа и подробен раздел за лекарите, в който сме описали симптоматиката и лечението на РСТ.

Освен това чрез ранното лечение на рецидивите се ограничава прогресията в увреждането на черния дроб. Нелекуваната и нередовно лекуваната РСТ често завършва с чернодробна цироза, а понякога и с първиен рак на черния дроб.

Споменатата по-горе единствена в страната лаборатория за изследване на болните с порфирии функционира от 1994г. в УБ „Св. Иван Рилски“. Лабораторията, включвана преди 1994г. в други здравни структури, изпълнява тази роля повече от половин век. Първият индивидуален картон на диагностициран, лекуван и системно проследяван болен е от 1963г.). По настоящем Лабораторията работи в тясно сътрудничество с Клиниката по гастроентерология в същата болница. На

функционален принцип е изграден ефективно действащ експертен център за диагностика, лечение и дълготрайно проследяване на болните с порфирии, който много отдавна покрива изискванията за експертни центрове, заложен в Наредба №16 на МЗ от 30.07.2014г.

*Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. С. Драгнева, М. Шишка-Нягулов, А.Иванова, Л. Матева. Диагностични различия между фамилната и спорадичната порфирия кутанея тарда. Българска хепатогастроентерология. Г.2014 – Кн. 2 стр.
2. Singal AK. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by NORD (USA). See references dated 2010-2012.
3. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda. Online review issued by Medscape (Drugs, Disease and Procedures) (USA). Updated March 20,2015.
4. Liu LU, Phillips J and Bonkovski H. Porphyria cutanea tarda. Type II. Online review issued by NCBI Bookshelf (National Library of Medicine), NIH,USA. Updated August 22,2013.

*Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

През последните две десетилетия установяваме общо намаление на болните, насочвани за евентуално диагностициране и лечение на РСТ към експертното звено по порфирии у нас. При това намаляват пациентите, които по-рано бяха изпращани от дерматолозите, а не тези насочвани от гастроентеролози. Ще бъде погрешно, ако тази тенденция се оцени като положителна. Липсват обективните медицински основания да се очаква намаляване в действителната честота на РСТ, тъй като не се наблюдава никакво снижение в разпространението на основните пускови фактори на РСТ – алкохолната

консумация и хроничния хепатит С. Тази тенденция означава закъснели (или липсващи) диагностика и лечение. Една от възможните причини за това е липсата на национални скринингови програми. Не трябва да се забравя, че недиагностицираната (и съответно нелекувана) РСТ често завършва с цироза, а нерядко и с първичен рак на черния дроб.

*Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навремени медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

#### **Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

От 1963 год. при нас са диагностицирани, лекувани и дългосрочно наблюдавани 243 с РСТ. При всички тези болни е отбелязано клинично и биохимично подобрене на хода на заболяването.

На всеки новооткрит болен с РСТ се оформя документация, която се съхранява на хартиен и електронен носител. В нея се записват данните от анамнезата, специалния порфиричен статус, общия статус, евентуално наличие на придружаващи заболявания и резултатите от общите лабораторни изследвания, които имат отношение към предстоящото лечение. На отделно място се отразяват началните резултати от порфириновата обмяна, които биват проследявани в хода на лечението и дълготрайното наблюдение. Всички настъпили промени намират място в документацията. Подробното документирание благоприятства точната оценка на хода на заболяването.

#### **Клиничен случай:**

Болният С. И. е с доказана порфирия кутанеа тарда от 2013 г. и хроничен С хепатит от 2002 г. Оплакванията започват с появата на тежки кожни лезии по откритите части на тялото – мехури с течна съдържимо, крусти, белези, лесна ранимост. Тогава, по повод тежко изразената фотодерматоза е изследвана порфириновата обмяна и са установени характерните за порфирия кутанеа тарда повишени порфирини в кръвта и урината. Болният е хоспитализиран многократно в Клиника по гастроентерология за контрол на чернодробното увреждане.

При контролните прегледи се установява задържане на силно повишени нива на общите порфирини в урината и характерен за порфирията пик при скениране на кръвна плазма.

От 2013 г. до сега при болния се провеждат лечебни кръвопускания като метод на избор при това заболяване, което предотвратява развитието на нов тежък

порфиричен пристъп.

Направени са контролни изследвания на порфириновата обмяна на 08.01.2014 г. амбулаторно:

	Резултати	Реф. граници
Общи порфирини в урина	1 072	< 200 nmol/24 ч

Предвид хроничния характер на порфирия кутанея тарда и генетична етиология, етиологично лечение не съществува. Провеждат се лечебни кръвопускания за намаляване на порфиритите в организма и намаляване на страничните ефекти от натрупванията на техните метаболити. Биохимичните показатели на порфириновата обмяна изискват редовни контролни изследвания и месечни кръвопускания. Дадени са указания за спазване на ХДР и неизлагане на слънчеви лъчи.

*Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.*