

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. А. Барабанова^{1,2}, Ю. А. Цымбал², Е. Ю. Ефименко^{1,2,*}, Т. А. Петропавловская¹, И. А. Величко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Порфирии — группа генетически обусловленных патологий, проявляющихся на фоне нарушения синтеза гема (промежуточного продукта метаболизма гемоглобина) и накопления его токсичных соединений в организме человека. Симптоматика заболеваний разнообразна: пациенты могут сталкиваться со светочувствительностью, высыпаниями на коже, хроническими болями в животе, частичным или полным параличом, острыми психозами. Диагностика метаболического расстройства осуществляется посредством молекулярно-генетических тестов и лабораторных анализов биоматериалов. Медикаментозная терапия направлена на снижение концентрации токсических метаболитов в крови пациента.

Описание клинического случая. У пациентки 28 лет имела место атака острой порфирии в атипичной форме с довольно поздним дебютом: нейровисцеральные проявления (острые боли в животе, тахикардия) с последующим (после лекарственного воздействия) развитием острой моторно-сенсорной полиневропатии с развитием вялого, преимущественно проксимального, тетрапареза, превалирующего в руках. Были получены результаты биохимического исследования мочи в лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) от 30.06.2020 г. (порфобилиноген 55,3 мг/л при норме <3). Пациентка по жизненным показаниям нуждалась в срочном проведении курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки в/в капельно курсом 4 дня. Рекомендованный курс терапии перенесла удовлетворительно. На фоне проведенного медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий у пациентки была отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в руках и ногах, стала практически без затруднений подниматься со стула и постели, цвет кожи стал более светлый. Выписана на 20-й день госпитализации с диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный преимущественно проксимальный тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение, фаза стабилизации. Состояние после 1 курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки». Рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства, а также направить пациентку на плановое стационарное обследование и лечение в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Заключение. Порфириновая болезнь диагностируется сравнительно редко: около 12 случаев на 100 тысяч человек. Многообразие и неспецифичность симптомов приво-

дятся к низкой выявляемости, а несвоевременная диагностика заболевания может стать причиной тяжелых клинических проявлений и даже летального исхода.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия, гем, порфирины, полиневропатия, аргинат гема

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барабанова М.А., Цымбал Ю.А., Ефименко Е.Ю., Петропавловская Т.А. Величко И.А. Острая перемежающаяся порфирия во взрослой практике: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 96–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-96-107>

Поступила 25.10.2021

Принята после доработки 27.12.2021

Опубликована 25.02.2022

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA IN ADULTS: A CLINICAL CASE

Marianna A. Barabanova^{1,2}, Yuliya A. Tsymbal², Ekaterina Yu. Efimenko^{1,2}*,
Tatiana A. Petropavlovskaya¹, Ivan A. Velichko¹

¹ *Kuban State Medical University,
Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute,
Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia*

ABSTRACT

Background. Porphyria unites genetic pathologies related to abnormal haem (an intermediate product of haemoglobin metabolism) synthesis and its toxic products accumulation in human body. Symptoms can vary, from photosensitivity, skin rashes and chronic abdominal pain towards partial or complete paralysis and acute psychosis. This metabolic disorder is diagnosed with molecular genetic and laboratory biosample tests. Drug therapy aims at reducing toxic metabolites concentration in patient's blood.

Clinical Case Description. A 28-yo female patient had an acute atypical porphyria attack with a later onset of neurovisceral manifestations (acute abdominal pain, tachycardia) progressing post-drug-treatment into acute sensorimotor polyneuropathy with flaccid, predominantly proximal, hands-prevalent tetraparesis. Biochemical urine tests at the National Research Center for Hematology (by 30.06.2020) revealed porphobilinogen 55.3 mg/L at norm <3. Vital indications required an urgent haem arginate pathogenetic therapy (Normosang) in a 4-day course of 3 mg/kg/day drop infusion. The recommended course was well tolerated. Drug therapy and rehabilitation entailed a positive dynamics of restoring limb muscle strength towards an almost easy getting-up from chair and bed, and skin lightening. The patient was discharged on day 20 with diagnosis: "Acute intermittent porphyria. Axonal-demyelinating sensorimotor polyneuropathy. Severe flaccid asymmetric predominantly proximal hands-prevalent tetraparesis. Subacute course, stabilisation phase. Condition after one course of haem arginate pathogenetic therapy (Normosang) at 3 mg/kg/day". A resident haematologist surveillance was recommended, with a routine referral for inpatient examination and treatment at the Department of Orphan Diseases of the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

Conclusion. Porphyria is relatively rarely diagnosed, about 12 cases per 100,000 people. The symptoms variety and nonspecificity conduce to a low detection rate, and untimely diagnoses can entail severe clinical manifestations, including lethal outcomes.

Keywords: acute intermittent porphyria, haem, porphyrins, polyneuropathy, haem arginate.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Barabanova M.A., Tsymbal Yu.A., Efimenko E.Yu., Petropavlovskaya T.A., Velichko I.A. Acute intermittent porphyria in adults: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinski Vestnik*. 2022; 29(1): 96–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-96-107>

Submitted 25.10.2021

Revised 27.12.2021

Published 25.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Порфирии — группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема, являются аутосомно-доминантными заболеваниями с вариациями пенетрантности и фенотипа. Порфирины — ключевые строительные блоки органической жизни, являющиеся предшественниками гема. Связанное с гемом железо гемоглобина и миоглобина транспортирует кислород, а гемовые ферменты (цитохромы, синтазы оксида азота, циклооксигеназы, пероксидазы, каталазы и триптофан пирролаза) катализируют ключевые биохимические реакции в клетках организма [1]. Развитие любой нозологической формы порфирии является следствием снижения активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема в результате мутации в патогномном гене.

По месту нарушения метаболизма порфирии подразделяются на эритропоэтические (врожденная эритропоэтическая, эритропоэтическая протопорфирия) и печеночные (X-сцепленная доминантная протопорфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы d-АЛК, острая перемежающаяся порфирия (ОПП)). По клиническим проявлениям: на острые формы, протекающие с преимущественным поражением нервной системы (X-сцепленная доминантная протопорфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы d-АЛК, острая перемежающаяся порфирия, врожденная копропорфирия, вариегатная порфирия), и формы, протекающие с поражением кожных покровов (X-сцепленная доминантная протопорфирия, поздняя кожная порфирия, врожденная копропорфирия, врожденная эритропоэтическая протопорфирия).

Для клинической манифестации любой формы необходимо избыточное накопление порфиринов. Уровень «поломки» цикла биосинтеза гема определяет, какая именно фракция будет преобладать в избытке метаболитов, что является ведущим фактором в особенностях клинических проявлений заболевания.

Распространенность острых порфирий в странах Западной Европы составляет 1–10:100 тыс. населения, тогда как частота бессимптомного носительства генетических дефектов составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения. Наи-

большая частота встречаемости у острой перемежающейся порфирии (ОПП): более 85% всех случаев, распространенность вариегатной порфирии 1,3:100 тыс. населения, наследственной копропорфирии — менее 400 случаев [2, 3].

Одно из самых характерных проявлений дебюта заболевания — нейровисцеральный криз, являющийся жизнеугрожающим состоянием. Абдоминальный болевой синдром сочетается с тошнотой, рвотой, артериальной гипертензией и тахикардией, обусловленными дисфункцией вегетативной нервной системы. Поражение центральной нервной системы в период атаки может проявляться широким спектром психических и неврологических расстройств, включая нарушения сна, депрессию, галлюцинации, явления острого психотического расстройства, гиперкинетический синдром, симптоматические эпилептические приступы. В литературном источнике упоминается и уникальный случай острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) с типичными рентгенологическими МР-изменениями на фоне приступа ОПП (о котором не сообщалось ранее в связи с острым демиелинизирующим процессом) [4–7]. Во время атаки отмечаются и электролитные нарушения (гипонатриемия), вызываемые неадекватной секрецией антидиуретического гормона, патологическими потерями с рвотой и нарушениями функции почек [7, 8]. Острая периферическая полиневропатия может возникать и прогрессировать крайне стремительно, приводя к острой дыхательной недостаточности в связи с парезом дыхательной мускулатуры, сочетаться с грубыми дизавтономными нарушениями со стороны вегетативной нервной системы [8–10].

Явления нейротоксичности, согласно одной из версий, связаны с прямым воздействием избытка δ-АЛК и порфобилиногенов, согласно другой концепции — с дефицитом в нервной ткани цитохрома P450 и NO-синтазы. Эффективность дериватов гема является косвенным подтверждением обеих теорий [9–12].

В качестве провоцирующих факторов развития симптоматики могут выступать: лекарственные препараты, низкоуглеводная диета, алкоголь, воздействие органических растворителей, инфекции, гормональные изменения у женщин (менструация, беременность: по сравнению

с другими половыми гормонами прогестерон обладает более выраженным влиянием в провокации атак ОПП), оперативные вмешательства, использование порфириногенных препаратов (на сайте Гематологического научного центра Минздрава России размещен реестр опасных и безопасных лекарственных препаратов для пациентов с порфирией) [13, 14].

Во время атаки ОПП экскреция порфиринов и их предшественников (ПБГ, δ -АЛК) с мочой очень высока и диагноз легко может быть установлен на основании качественного подтверждения их содержания в моче. Однако вне атаки эти показатели снижаются до нормальных значений, и тогда методом возможного выявления заболевания становится лишь молекулярно-генетическое исследование.

Порфирии относятся к орфанным заболеваниям, «точкой приложения» смежных нозологий, на территории РФ зарегистрировано лишь несколько сотен пациентов (общероссийский регистр пациентов с порфирией), что отражает низкую информированность медицинского персонала о возможности встречи с данной патологией и, как следствие, отсутствие адекватной клинической и лабораторной диагностики [15].

Многообразие и неспецифичность симптомов приводят к низкой выявляемости, а несвоевременная диагностика заболевания может стать причиной тяжелых фатальных клинических проявлений вплоть до летального исхода. Поэтому мы сочли крайне важным подробно описать редкий клинический случай острой перемежающейся порфирии во взрослой практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка Ю., 28 лет, поступила планово 22.06.2020 г. по направлению терапевта поликлиники Крымского района Краснодарского края, станицы Троицкая, в неврологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1») с жалобами на слабость в руках и ногах, преимущественно в проксимальных отделах. Слабость была более выражена в руках, что значительно затрудняло самообслуживание (не могла самостоятельно принять пищу, почистить зубы, одеться), нарушило походку, вызвало затруднения при подъеме со стула и с постели. Также беспокоила дрожь во всем теле, учащенное сердцебиение.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, впервые проявления заболевания отметила у себя около 3-х лет назад, когда впервые возник приступ интенсивных болей в области живота с сердцебиением и ознобом. Также периодически отмечала изменения окраски мочи в «красный цвет». За месяц до поступления в стационар по месту жительства подобное состояние повторилось: возникла резкая боль в животе, учащение сердцебиения до 180 в мин. Находилась на лечении в стационаре с диагнозом: «Хронический панкреатит, стадия обострения». Спустя 1 месяц стала отмечать появление боли в ногах, затем присоединилась слабость восходящего характера, нарастающая по своей интенсивности в течение последующих 2 недель. Далее присоединилась слабость в руках, стало сложно вставать с постели. Лечилась у невролога по месту жительства с диагнозом: «Поясно-конечностная амиотрофия. Синдром панических атак». Проводилось лечение октолипином, комбилипином, пароксетином, мельдонием — без значимого эффекта. Была выполнена МРТ головного мозга: признаков очаговой патологии головного мозга и ликвородинамических нарушений не выявлено, МР-ангиографических признаков гемодинамически значимой патологии церебральных артерий не обнаружено; МРТ шейного отдела позвоночника: начальные признаки дегенеративных изменений дисков, левостороннего сколиоза. Была направлена терапевтом поликлиники по месту жительства на консультацию к неврологу ККДП. Госпитализирована для обследования, уточнения диагноза, определения дальнейшей тактики ведения.

Анамнез жизни. Уроженка Крымского района, станицы Троицкая Краснодарского края. Росла и развивалась нормально. На момент госпитализации работала почтальоном. Не замужем, беременности и роды отрицала. Проживала с мамой в благоустроенном частном доме.

Наследственный анамнез: со слов пациентки, не отягощен.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки, не отягощен.

Физикальная диагностика

На момент осмотра в общем статусе: кожные покровы бледные, несколько иктеричные, сухие, дефицит массы тела 1-й степени. АД 100/75 мм рт. ст., ЧСС 115 уд. в минуту, температура тела 36,5 °С.

В неврологическом статусе при поступлении: в сознании, ориентирована во всех сферах правильно. Менингеальные знаки отрицательные.

Глазные щели симметричные, зрачки круглые, симметричные, фотореакция зрачков и корневальные рефлексы живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметрично. Девиации языка нет. Глотание и фонация не нарушены. Мягкое небо при фонации подвижно. Глоточные и небные рефлексы сохранены, симметричны. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Мышечный тонус диффузно снижен. Мышечная сила снижена в проксимальной группе мышц рук: в сгибателях до 4-х баллов, в разгибателях до 3-х баллов, в дистальной группе мышц рук снижена: в сгибателях и разгибателях до 3-х баллов. Мышечная сила в ногах снижена в проксимальной мышечной группе до уступчивости, в дистальной мышечной группе до 4-х баллов. Выявлены легкие нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу. Координаторные динамические пробы руками выполняет с миопопаданием и промахиванием ввиду пареза, в ногах выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. Функция тазовых органов не нарушена.

Предварительный диагноз

Принимая во внимание клинико-анамнестические данные, было высказано предположение о диагнозе: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение».

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациентки Ю. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациентки в условиях неврологического отделения «ГБУЗ НИИ — ККБ № 1»).

Референсные значения указаны в скобках.

Общий анализ крови: Лейкоциты (WBC) $6,44 \times 10^9/\text{л}$ ($(4,00-9,00) \times 10^9/\text{л}$); эритроциты (RBC) $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$ ($(3,90-4,70) \times 10^{12}/\text{л}$); гемоглобин (HGB) 105 г/л (120–140 г/л); гематокрит (HCT) 31,60% (34,00–46,00%); средний объем эритроцита (MCV) 84,00 фл (80,00–100,00 фл); среднее сод. гемоглобина (MCH) 27,90 пг (27,00–31,00 пг); средняя конц. гемоглобина (MCHC) 332 г/л (322–358 г/л); тромбоциты (PLT) $212 \times 10^9/\text{л}$ ($(150-400) \times 10^9/\text{л}$); индекс распр. эритроцитов (RDW-CV) 13,40% (11,50–14,50%); средний объем тромбоцита (MPV) 11,00 фл (7,40–10,40 фл).

Общий анализ мочи: относительная плотность 1,016 (1,010–1,020); pH 6,5 (5,0–7,0); лейкоциты 70 кл/мкл (3–6 кл/мкл); нитриты отр. (отрицательно); белок отр. (отрицательно); глюкоза отр. (отрицательно); кетоны отр. (отсутствуют); уробилиноген 16,0 мкмоль/л (0,0–3,2 мкмоль/л); билирубин пол. (отсутствует); эритроциты отр. (отсутствуют).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 0,40 мг/л ($<8,00$ мг/л); холестерин общий 6,95 ммоль/л (2,50–5,14 ммоль/л); АлАТ 109,0 ед/л (5,0–55,0 ед/л); АсАТ 81,0 ед/л (0,0–35,0 ед/л); общий белок 70,54 г/л (64,00–83,00 г/л); билирубин общий 12,50 мкмоль/л (3,40–20,50 мкмоль/л); хлориды 100 ммоль/л (101–110 ммоль/л); калий 4,30 ммоль/л (3,50–5,10 ммоль/л); натрий 140 ммоль/л (136–145 ммоль/л); креатинин 112,40 мкмоль/л (44,20–97,00 мкмоль/л); мочевина 14,10 ммоль/л (2,50–8,30 ммоль/л); глюкоза

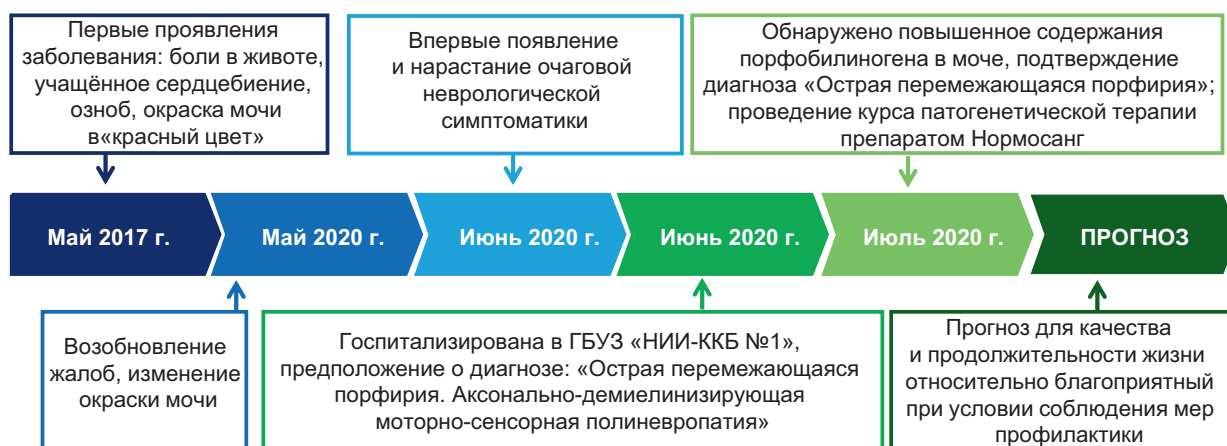


Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки Ю.: ключевые события и прогноз.
Fig. 1. Sequence of disease in patient Yu.: key events and prognosis.

5,35 ммоль/л (3,50–6,38 ммоль/л); альфа-амилаза 145,00 ед/л (25,00–125,00 ед/л).

Коагулология: фибриноген 3,72 г/л (1,74–4,04 г/л); АЧТВ-отношение 1,35 (0,82–1,81); АЧТВ 39,50 сек (24,00–38,00 сек); МНО 1,09 (0,80–1,14); протромбиновое время 12,30 сек (9,40–12,50 сек).

Гормоны, маркеры: тиреотропный гормон 2,27 мкМЕ/мл (0,35–4,50 мкМЕ/мл); Т4 свободный 21,04 пмоль/л (11,50–22,70 пмоль/л); Ат к тиреопероксидазе 56,60 МЕ/мл (<60,00 МЕ/мл); креатинкиназа 34,0 ед/л (<200,0 ед/л); креатинкиназа-МВ 3,50 ед/л (<24,00 ед/л); ХГЧ 1,60 мМЕ/мл (нормы у беременных женщин, мМЕ/мл: 0,2–1 неделя (5–50); 1–2 недели (50–500); 2–3 недели (100–5000); 3–4 недели (500–10000); 4–5 недель (1000–50000); 5–6 недель (10000–100000); 6–8 недель (15000–200000); 8–11 недель (20000–250000); 2–3 месяца (10000–100000)).

ИФА-инфекции ККБ: HBsAg не обнаружено (не обнаружено); Anti-HCV не обнаружено (не обнаружено), маркеры ВИЧ не обнаружены (не обнаружено).

Исследование крови на КСР: ИФА, МР отрицательно (не обнаружено).

ИФА, ПЦР на инфекции: Cytomegalovirus не обнаружено; Herpes simplex virus 1, 2 типов не обнаружено; IgM к VCA Epstein-Barr Virus не обнаружено; IgG к NA Epstein-Barr Virus ОБНАРУЖЕНО; IgG к EA Epstein-Barr Virus 23,28 индекс (0,00–0,99 индекс); IgG к EB Epstein-Barr Virus не обнаружено; IgM к Toxoplasma gondii не обнаружено; IgG к Toxoplasma gondii не обнаружено; IgM к Cytomegalovirus не обнаружено; IgG к Cytomegalovirus 6,55 индекс (0,00–0,99 индекс); IgM к Herpes simplex virus 1, 2 типов не обнаружено; IgG к Herpes simplex virus 1, 2 типов 29,20 индекс (0,00–0,99 индекс); Ат к Mycobacterium tuberculosis не обнаружено.

Проведена «подоконниковая» проба мочи: получен положительный результат в виде изменения окраски свежевыделенной мочи в светлой посуде под действием УФ-излучения до вишневого цвета (выявлены продукты распада порфиринов в моче за счет постепенного окисления порфобилиногена в порфобилин) (рис. 2).

Инструментальные исследования (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации в условиях неврологического отделения «ГБУЗ НИИ — ККБ № 1», приведены в порядке их выполнения в стационаре).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: диффузные изменения печени, признаки двустороннего нефроптоза.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: признаков патологии не выявлено.

Триплексное сканирование вен нижних конечностей: признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не выявлено.

Электронейромиография: выявляется поражение моторных волокон исследованных нервов верхних конечностей по аксональному типу, С-ответы с малоберцовых нервов не получены.

Эхокардиография: ЭХО-признаки ПМК без гемодинамически значимой регургитации. Диастолическая дисфункция левого желудочка. УЗИ плевральных полостей: плевральные синусы свободны с обеих сторон.

Исследование функции внешнего дыхания: не снижена.

ЭКГ: синусовая тахикардия, 105 в мин.

Консультации специалистов (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре).

Гастроэнтеролог: реактивный гепатит.

Гинеколог: без патологии.

Офтальмолог: без патологии.

Гематолог: рекомендовано проведение телемедицинской консультации с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Выписка из истории болезни была направлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В соответствии с телемедицинским запросом, поступившим 23.06.2020 г. в федеральную сис-

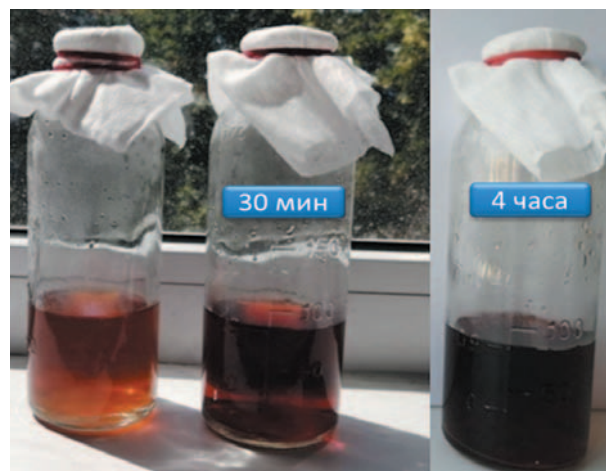


Рис. 2. «Подоконниковая» проба (оценка через 30 минут и через 4 часа).

Fig. 2. Ambient-light test (past 30 min and 4 h).

тему телемедицинской консультативной помощи уровень «врач—врач», сотрудниками ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была проведена телемедицинская консультация по данным медицинской документации (выписка из истории болезни) пациентки с направительным диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия, аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия, выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках, подострое течение».

Получено медицинское заключение консилиума сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: по данным представленной документации у пациентки Ю., 28 лет, имеет место типичная для атаки острой порфирии клиническая картина. Нейровисцеральные проявления (острые боли в животе, тахикардия) с последующим (после лекарственного воздействия) развитием острой моторно-сенсорной полиневропатии в виде вялого, преимущественно проксимального, тетрапареза, превалирующего в руках. Для верификации диагноза рекомендовано исследование мочи на содержание порфобилиногена (с доставкой биоматериала для выполнения исследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, так как выполнение специфических лабораторных анализов согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии на территории Краснодарского края, включая частные лаборатории, технически не представляется возможным). После получения результатов исследования рекомендована повторная консультация для определения дальнейшей тактики ведения. До повторной консультации показано проведение симптоматического лечения, введение растворов глюкозы, усиленное питание, высокоуглеводная диета; при необходимости приема лекарственных препаратов уточнять в регистре безопасность их применения при порфирии (<http://www.drugs-porphyrin.org>).

Была произведена транспортировка биологического материала, получены результаты биохимического исследования мочи в лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 30.06.2020 г.: порфобилиноген 55,3 мг/л (при норме <3 мг/л).

Клинический диагноз

В соответствии с повторным телемедицинским запросом, поступившим 02.07.2020 г., получен ответ: у пациентки имеет место диагноз «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный

преимущественно проксимальный тетрапарез, превалирующий в руках, подострое течение».

Дифференциальная диагностика

Принимая во внимание периодичность, остроту развития периферических парезов и сопровождающий их темный цвет мочи, при проведении дифференциальной диагностики в качестве возможных диагнозов должны рассматриваться острая демиелинизирующая полинейропатия (в том числе типичные и атипичные варианты синдрома Гийена — Барре), острая токсическая миопатия, пароксизмальная миоглобинурия Мейера — Бетца, интоксикация свинцом, провоцирующая нарушения обмена порфиринов с разрушением мышечной ткани. Также необходимо исключить иные альтернативные причины окрашивания мочи в темно-красный цвет: гематурию, гемоглобинурию, миоглобинурию при рабдомиолизе, вследствие метаболизма лекарственных препаратов (витамина В₁₂, рифампицина, фенитоина, пропофола), употребление в пищу красной свеклы [11].

Медицинские вмешательства

Согласно заключению консилиума, по жизненным показаниям нуждалась в срочном проведении курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки в/в капельно курсом 4 дня, также было рекомендовано принять во внимание перечень препаратов, противопоказанных при данной патологии; продолжить введение раствора 10% 250 мл глюкозы 2 раза в сутки. Рекомендованный курс патогенетической терапии перенесла удовлетворительно.

Динамика и исходы

На фоне проведенного медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий у пациентки была отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в руках и ногах, стала практически без затруднений подниматься со стула и постели, цвет кожных покровов стал светлее. Выписана на 20-й день госпитализации с диагнозом: «Острая перемежающаяся порфирия. Аксонально-демиелинизирующая моторно-сенсорная полиневропатия. Выраженный вялый асимметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, превалирующий в руках. Подострое течение, фаза стабилизации. Состояние после 1 курса патогенетической терапии аргинатом гема (Нормосанг) в дозе 3 мг/кг/сутки». Рекомендовано наблюдение гематолога по месту жительства, а также направить пациентку на плановое стационарное обследование и лечение в отделение орфанных заболеваний НМИЦ гематологии.

Прогноз

Полное излечение порфирий невозможно, однако грамотная профилактика приступов может позволить добиться многолетнего латентного течения заболевания. В случае развития приступа ОПП своевременная патогенетическая терапия позволяет купировать приступ и предупредить развитие тяжелых осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный этап диагностики является сложным и ответственным. Вариативность симптоматики и течения заболевания создают значительные трудности в своевременной постановке диагноза. Национальным гематологическим обществом была разработана шкала, содержащая данные анамнеза и симптомы, характерные для клинического течения острых порфирий. Скрининг таковых по суммарному баллу позволяет судить о степени вероятности наличия порфирии у пациента.

Контроль за эффективностью лечения, оценка стабильности состояния включает мониторинг содержания порфобилиногенов в моче, что технически не всегда возможно в условиях лабораторий регионов. При осмотре оценивается состояние кожных покровов и слизистых, наличие тахикардии, артериальной гипертензии, болей в животе и конечностях, производится оценка психо-эмоционального и неврологического статусов. Важна и оценка лабораторных показателей функции печени (билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, УЗИ), выраженности анемического синдрома (гемоглобин, УЗИ селезенки), явлений гемолиза (ретикулоцитоз)¹ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом низкой встречаемости и выявляемости данной патологии пациенты зачастую изначально попадают в непрофильные отделения, подвергаются необоснованным инвазивным методам диагностики, лечению противопоказанными при данной нозологии медикаментами (порфириногенными лекарственными препаратами).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stölzel U., Doss M.O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 365–381. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050
2. García-Diz L., Murcia M.A., Gris J.L., Pons A., Monteagudo C., Martínez-Tomé M., Jiménez-Monreal A.M. Assessing nutritional status of acute intermittent porphyria patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42(9): 943–952. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02673.x
3. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 128(3): 320–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012
4. Sheikh A.A.E., Sheikh A.B., Sagheer S., Tariq U., Bukhari M.M., Fatima Z., Afzal R.M. Acute Intermittent Porphyria: A Rare Cause of Acute Disseminated

¹ Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации. *Национальное гематологическое общество*. 2018: 9–13.

Все это повышает риск молниеносного ухудшения состояния с развитием тяжелой очаговой, общемозговой неврологической симптоматики, метаболическими нарушениями вплоть до летального исхода. Выполнение анализов согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии на территории Краснодарского края (включая частные лаборатории) не представляется возможным, а единственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, для назначения которых требуется подтверждение диагноза лабораторными тестами.

Все это приводит к необходимости формирования настороженности у врачей общей практики как амбулаторно-поликлинического звена, так и стационара в отношении ОПП, включения ее в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов, сочетающих в себе необъяснимый абдоминальный болевой синдром, психоневрологическую симптоматику с изменением окраски мочи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 07.08.21 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed 07.08.21).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

- Encephalomyelitis. *Cureus*. 2018; 10(7): e2989. DOI: 10.7759/cureus.2989
5. Stölzel U., Stauch T., Kubisch I. Porphyrinen [Porphyria]. *Internist (Berl)*. 2021; 62(9): 937–951. German. DOI: 10.1007/s00108-021-01066-1
 6. Stein P., Badminton M., Barth J., Rees D., Stewart M.F.; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann. Clin. Biochem*. 2013; 50(Pt 3): 217–223. DOI: 10.1177/0004563212474555
 7. Ricci A., Di Pierro E., Marcacci M., Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(12): 2205. DOI: 10.3390/diagnostics11122205
 8. Anyaegbu E., Goodman M., Ahn S.Y., Thangarajh M., Wong M., Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J. Child. Neurol*. 2012; 27(7): 917–921. DOI: 10.1177/0883073811427603
 9. Lin C.S., Lee M.J., Park S.B., Kiernan M.C. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin. Neurophysiol*. 2011; 122(12): 2336–2344. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036
 10. de Souza P.V.S., Badia B.M.L., Farias I.B., Pinto W.B.V.R., Oliveira A.S.B. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front. Neurosci*. 2021; 15: 715523. DOI: 10.3389/fnins.2021.715523
 11. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Некрутенко Л.А., Соснин Д.Ю., Сексяев Н.Е., Чалова Е.А. Редкий случай неврологических проявлений острой перемежающейся порфирии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(1): 72–75. DOI: 10.17116/jnevro201911901172
 12. Tchaikovskii V., Desnick R.J., Bishop D.F. Molecular expression, characterization and mechanism of ALAS2 gain-of-function mutants. *Mol. Med*. 2019; 25(1): 4. DOI: 10.1186/s10020-019-0070-9
 13. Корнилова Т.Ю., Таджиева В.Д., Иглина М.А., Семенова Н.Л., Васильчев А.В., Савина И.Е. Острая перемежающаяся порфирия как причина материнской смертности (разбор клинического случая). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 4: 83–90. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8744
 14. Смагина И.В., Юрченко Ю.Н., Мерсиянова Л.В., Ельчанинова С.А., Ельчанинов Д.В. Трудности диагностики поражения нервной системы при порфирии. *Неврологический журнал*. 2016; 21(5): 299–304. DOI 10.18821/1560-9545-2016-21-5-299-304
 15. Загидуллина К.Л., Попова Н.А., Асташина Е.Е. Сложности диагностики острой перемежающейся порфирии в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(6): 975–978. DOI: 10.17750/KMJ2016-975
 16. Попов А.А., Миронов В.А., Волкова Л.И., Трегубов К.А., Белов С.С., Мокрецов С.И., Габидуллин Т.И. Острая перемежающаяся порфирия. *Трудный пациент*. 2021; 19(5): 43–44. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-5-43-47

REFERENCES

1. Stölzel U., Doss M.O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 365–381.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050
2. García-Diz L., Murcia M.A., Gris J.L., Pons A., Monteagudo C., Martínez-Tomé M., Jiménez-Monreal A.M. Assessing nutritional status of acute intermittent porphyria patients. *Eur. J. Clin. Invest*. 2012; 42(9): 943–952. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02673.x
3. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol. Genet. Metab*. 2019; 128(3): 320–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012
4. Sheikh A.A.E., Sheikh A.B., Sagheer S., Tariq U., Bukhari M.M., Fatima Z., Afzal R.M. Acute Intermittent Porphyria: A Rare Cause of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Cureus*. 2018; 10(7): e2989. DOI: 10.7759/cureus.2989
5. Stölzel U., Stauch T., Kubisch I. Porphyrinen [Porphyria]. *Internist (Berl)*. 2021; 62(9): 937–951. German. DOI: 10.1007/s00108-021-01066-1
6. Stein P., Badminton M., Barth J., Rees D., Stewart M.F.; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann. Clin. Biochem*. 2013; 50(Pt 3): 217–223. DOI: 10.1177/0004563212474555
7. Ricci A., Di Pierro E., Marcacci M., Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(12): 2205. DOI: 10.3390/diagnostics11122205
8. Anyaegbu E., Goodman M., Ahn S.Y., Thangarajh M., Wong M., Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J. Child. Neurol*. 2012; 27(7): 917–921. DOI: 10.1177/0883073811427603
9. Lin C.S., Lee M.J., Park S.B., Kiernan M.C. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin. Neurophysiol*. 2011; 122(12): 2336–2344. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036
10. de Souza P.V.S., Badia B.M.L., Farias I.B., Pinto W.B.V.R., Oliveira A.S.B. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front. Neurosci*. 2021; 15: 715523. DOI: 10.3389/fnins.2021.715523
11. Karakulova I.V., Selianina N.V., Zhelnin A.V., Nekrutenko L.A., Sosnin D. Yu., Seksyayev N.E., Chalova E.A. A rare case of neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;

- 119(1): 72–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro201911901172
12. Tchaikovskii V., Desnick R.J., Bishop D.F. Molecular expression, characterization and mechanism of ALAS2 gain-of-function mutants. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 4. DOI: 10.1186/s10020-019-0070-9
13. Kornilova T.Yu., Tadzhieva V.D., Iglina M.A., Semenova N.L., Vasilchev A.V., Savina I.E. Acute intermittent porphyria as a cause of maternal mortality (case report). *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017; 4: 83–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23648/UMB.2017.28.8744
14. Smagina I.V., Yurchenko Yu.N., Mersyanova L.V., Elchaninova S.A., Elchaninov D.V. Challenges in diagnosis of nervous system impairment in porphyria. *Neurological Journal.* 2016; 21(5): 299–304 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-299-304
15. Zagidullina K.L., Popova N.A., Astashina E.E. Difficulties of diagnosing acute intermittent porphyria in clinical practice. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2016; 97(6): 975–978 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17750/KMJ2016-975
16. Popov A.A., Mironov V.A., Volkova L.I., Tregubov K.A., Belov S.S., Mokretsov S.I., Gabidullin T.I. Acute intermittent porphyria. *Trudnyi patsient.* 2021; 19(5): 43–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.224412/2074-1005-2021-5-43-47

ВКЛАД АВТОРОВ

Барбанова М.А.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Цымбал Ю.А.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, ведение пациента.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ефименко Е.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, ведение пациента.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Петропавловская Т.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Величко И.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Barabanova M.A.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Tsymbal Yu.A.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data; patient management.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Efimenko E.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data; patient management.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Petrovskaya T.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Velichko I.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Барабанова Марианна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая неврологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>

Цымбал Юлия Анатольевна — врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-7870-7223>

Marianna A. Barabanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of the Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>

Yuliya A. Tsybal — Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-7870-7223>

Ефименко Екатерина Юрьевна* — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6939-3899>

Контактная информация: e-mail: katiefimenko92@gmail.com; тел.: +7 (918) 197-16-32;

ул. 1 мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия.

Петропавловская Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3654-2499>

Величко Иван Александрович — ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог неврологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6013-6634>

Ekaterina Yu. Efimenko* — Postgraduate Student, Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-6939-3899>

Contact information: e-mail: katiefimenko92@gmail.com; tel.: +7 (918) 197-16-32;

Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia.

Tatiana A. Petropavlovskaja — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3654-2499>

Ivan A. Velichko — Research Assistant, Chair of Neurological Diseases and Neurosurgery with course of neurological diseases and neurosurgery, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Physician (neurology), Department of Neurology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-6013-6634>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author