

## РОЛЬ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЕРИФИКАЦИИ ОСТРОЙ ПОРФИРИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.Ю. Тимофеева<sup>1</sup>, О.Ю. Кострова<sup>1</sup>, Г.Ю. Стручко<sup>1</sup>, И.С. Стоменская<sup>1</sup>,  
Е.И. Геранюшкина<sup>2</sup>, А.В. Малинина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары,

<sup>2</sup>БУ «Вторая городская больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

*Стоменская Ирина Станиславовна – e-mail: irina.stomenskaja@gmail.com*

Дата поступления  
29.01.2018

Острая порфирия — редкое наследственное заболевание, проявляющееся сочетанием боли в животе, психических расстройств, эпилептических припадков и полинейропатии. Приводится клинический случай острой интермиттирующей порфирии. Была госпитализирована пациентка с болями в животе в сочетании с неврологической симптоматикой. На фоне проводимого лечения боли в животе перестали беспокоить, но усилились неврологические симптомы и моча приобрела розовую окраску. Сочетание боли в животе, появления розовой мочи и полинейропатии навели на мысль об исключении порфирии у пациентки. Были назначены дополнительные исследования мочи на содержание порфиринов. В моче найден повышенный уровень порфиринов, порфобилиногена и δ-аминолевулиновой кислоты. Совокупность клинических и лабораторных данных позволила выставить диагноз острой интермиттирующей порфирии. Патогенетическая терапия аргинатом гема и препаратами глюкозы привела к улучшению состояния пациентки.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, порфирии, исследование мочи, порфирин, порфобилиноген.

Acute porphyria is a rare hereditary disease, manifested by a combination of abdominal pain, mental disorders, epileptic seizures and polyneuropathy. The clinical case of acute intermittent porphyria is given. A patient with abdominal pain in combination with neurologic symptoms was hospitalized. Against the background of treatment, abdominal pain ceased to disturb, but neurological symptoms intensified and urine acquired a pink color. The combination of abdominal pain, the appearance of pink urine and polyneuropathy led to the idea of excluding porphyria from the patient. Additional urine tests on the content of porphyrins were prescribed. In urine, an elevated level of porphyrins, porphyrinogen and δ-aminolevulinic acid has been found. A combination of clinical and laboratory data made it possible to diagnose a case of acute intermittent porphyria. Pathogenetic therapy by heme arginate and glucose led to an improvement of the patient's state.

**Key words:** laboratory diagnostics, porphyria, urine, porphyrin, porphobilinogen.

**О**стрые порфирии – группа редких наследственных заболеваний, в основе которых лежит нарушение биосинтеза гема и накопление в организме порфиринов или их предшественников, избыток которых оказывает токсическое влияние на организм [1, 2]. Среди острых порфирий различают острую перемежающуюся порфирию (ОПП), вариетантную порфирию (ВП), наследственную копропорфирию (НКП), порфирию, обусловленную дефицитом дегидразы аминолевулиновой кислоты, а также X-сцепленную доминантную протопорфирию [3]. Наследоваться порфирии могут как по доминантному, так и по рецессивному типу. Чаще всего порфирия появляется у практически здоровых молодых людей [4], и лишь в 20–50% случаев у носителей мутантного гена наблюдается развернутая клиническая картина [5, 6].

Клинически острые состояния при порфириях характеризуются комплексом терапевтических (атаки, сопровождающиеся болью в животе, тахикардия, артериальная гипертензия, запоры), неврологических (полинейропатия и энцефалопатия) и психических (аффективные нарушения) симптомов. Причиной кризов является активация биосинтеза гема, что приводит к накоплению токсичных предшественников порфиринов – порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты в печени, откуда они поступают в кровоток и разносятся к тканям и органам. Чаще всего приступы не имеют спонтанного обратного развития и приводят к тяжелым осложнениям и летальному исходу [3, 7].

ОПП – это аутосомно-доминантное заболевание, связанное с дефицитом активности порфобилиноген-дезаминазы. Первый приступ обычно развивается на 2–3-м десятилетии жизни. Приступ могут спровоцировать лекарственные препараты, алкоголь, мышьяк, свинец, гипокалорийная низкоуглеводная диета, инфекции, оперативные вмешательства, изменение гормонального фона, то есть все то, что стимулирует синтез гема. В типичных случаях приступ ОПП начинается с вегетативных симптомов, к ним присоединяются психические расстройства, а затем двигательная полинейропатия. Продолжительность приступа колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Первым симптомом часто являются боли в животе схваткообразного или ноющего характера, они могут служить поводом для диагностики острого живота и кишечной непроходимости и проведения лапаротомии. Довольно часто отмечаются рвота, запоры или диарея, синусовая тахикардия, пароксизмальные аритмии, артериальная гипертензия. Доминирующим проявлением приступа могут быть психические расстройства (тревога, депрессия, нарушение сна). В тяжелых случаях развиваются делирий и угнетение сознания [8]. Наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, основным проявлением которой является вялый тетрапарез. В отличие от других полинейропатий при порфирии первыми поражаются проксимальные отделы верхних конечностей.

Любые необъяснимые боли в животе, психические расстройства, эпилептические припадки, полинейропатия, но, главным образом, их сочетание требуют исключения порфирии. Диагноз облегчается при изменении окраски мочи, которое происходит по мере окисления порфобилиногена в порфобилин в мочевом пузыре или вне организма [9]. Порфобилиноген является важным диагностическим маркером нарушения порфиринового обмена при развитии клиники острой порфирии и является первым этапом в диагностике острых форм порфирии (острой перемежающейся порфирии, вариетантной порфирии и наследственной копропорфирии). Окрашивание мочи усиливается под действием солнечного света, поэтому баночку с мочой следует поставить на подоконник («подоконниковая проба»). Окраска варьирует от розового до насыщенно красного или красно-коричневого (цвета «бургундского вина»). Отсутствие изменения окраски мочи не исключает диагноз порфирии.

Подтвердить диагноз можно с помощью лабораторного исследования: для качественного определения порфиринов в моче проводят пробу с реактивом Эрлиха по развитию интенсивного красного окрашивания как результата взаимодействия диметиламинобензальдегида с получением порфобилиноген альдегида. Реакция проводится в два этапа. На первом этапе идет взаимодействие порфобилиногена с диметиламинобензальдегидом в сильноокислой среде. Для повышения специфичности реакции добавляют ацетат натрия. На втором этапе соединения, вступающие в реакцию с диметиламинобензальдегидом с образованием окрашенных продуктов (уробилиноген, производные индола, скатола), удаляют экстракцией смеси амиллового и бензилового спиртов, в которой окрашенный порфобилиноген альдегид нерастворим. Для исследования используют мочу в первые 2–3 часа после мочеиспускания. В центрифужной пробирке смешивают 0,5 мл мочи и 0,5 мл реактива Эрлиха. Через пять минут наблюдают окраску раствора. Если не образуется розовое или красное окрашивание раствора, проба считается отрицательной. Если образуется окрашивание розового или красного цвета, то в пробирку добавляют 1,5 мл раствора ацетата натрия, тщательно перемешивают и добавляют 2 мл экстрагента. Пробирку встряхивают в течение 15–20 секунд и, после расслаивания слоев, наблюдают за окраской. Реакцию на порфобилиноген считают положительной, если через пять минут после добавления реактива Эрлиха произошло изменение окраски, которое сохраняется в водном слое после экстракции. Если же окрашивание переходит в слой экстрагента и водный слой становится бесцветным или желтым, то результат считают отрицательным.

Однако результат должен быть подтвержден количественными тестами методом ионно-обменной хроматографии (определением порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты в суточной моче), так как при исследовании качественными методами возможны ложноположительные результаты до 30%. В то же время необходимо помнить, что разрушение порфобилиногена на свету и отсроченное исследование являются причинами ложноотрицательных результатов. Более точные, но менее доступные тесты – определение активности порфобилиногендезаминазы в эритроцитах и исследование ДНК генов HMB5 и CPOX лимфоцитов путем прямого секвенирования экзонов и интронных областей для выявления мутации гена.

Кроме того, в отличие от порфирии существуют вторичные порфирурии (в основном патология печени и употребление алкоголя), которые также проявляются повышением уровня порфиринов, но, в отличие от острой порфирии должно быть не менее чем пятикратное повышение уровня порфобилиногена в моче, который измеряется на высоте симптомов. Кроме того, с целью исключения вторичных порфирурий необходимо исследование не только копро- или уропорфирина, но и порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты. В биохимическом профиле пациентов с вторичными порфируриями преобладает экскреция порфиринов в отличие от превалирования аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена при острых порфириях [10].

Основная патогенетическая задача в лечении порфирии – подавить избыточную активность синтетазы аминолевулиновой кислоты. Для этого применяют углеводы (глюкозу в дозе 400–600 г/сут.) и препараты гема (гематин, гем-аргинат, гем-альбумин). Они вызывают быструю нормализацию экскреции аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, уменьшение болей, тахикардии, артериальной гипертензии, прекращают прогрессирование полинейропатии.

### Клиническое наблюдение

Большая, 30 лет, поступила с жалобами на слабость, онемение в конечностях. Считает себя больной около месяца, когда появились ноющие постоянные боли по всему животу, которые связывает с употреблением в пищу грибов. Через семь дней появилась тошнота, повысилась температура тела до 37,5°C. Обратилась к терапевту с подозрением на обострение хронического панкреатита, госпитализирована в хирургическое отделение. На фоне проводимого консервативного лечения боли в животе сохранялись. В динамике начала нарастать слабость, появилось онемение в ногах. Через три недели обратила внимание на изменение цвета мочи, которая приобрела розовую окраску. Боли в животе не беспокоили, но усилилась неврологическая симптоматика – резкая слабость в руках и ногах с прогрессированием симптомов вплоть до развития тетрапареза.

Объективно: общее состояние тяжелое. Самостоятельных активных движений в руках и ногах нет. Мышечная сила в конечностях снижена. Кожные покровы сухие, бледно-розовые. Периферических отеков нет. Температура тела 36,8°C. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, не вздут. Печень у края реберной дуги. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 130/90 мм рт. ст. ЧСС 130 ударов в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочится самостоятельно, диурез адекватный.

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,07 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 100 г/л, лейкоциты –  $7,9 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $143 \cdot 10^9/л$ , нейтрофилы – 37,5%, эозинофилы – 1%, базофилы – 1%, лимфоциты – 51%, моноциты – 9,5%, СОЭ – 10 мм/ч.

Общий анализ мочи: насыщенно желтая, прозрачная, нейтральная, удельный вес – 1018, белок – 0,034 г/л, эпителий в небольшом количестве, лейкоциты – 4–8 в п/зр, эритроциты – 20–25 в п/зр.

Биохимический анализ крови: мочевины – 6,1 ммоль/л, билирубин – 14 мкмоль/л, АсАТ – 32,1 ед./л, АлАТ – 26,8 ед./л, креатинин – 83 мкмоль/л, хлор – 79 ммоль/л,

калий – 3 ммоль/л, натрий – 123 ммоль/л, амилаза – 62,7 ед./л, общий белок – 65 г/л.

Коагулограмма: ПТИ – 107%, МНО – 0,89, фибриноген – 2,22 г/л, АЧТВ – 24 сек.

Электрокардиография: синусовая тахикардия с ЧСС 100 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС. Увеличение потенциалов левого желудочка. Неспецифический подъем сегмента ST.

УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки умеренных диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

Консультирована неврологом, исключено наличие у больной демиелинизирующего заболевания и миопатического синдрома на фоне употребления грибов.

В связи с изменением цвета мочи и наличием соответствующей неврологической симптоматики было проведено исследование мочи на порфобилиноген с реактивом Эрлиха. Дважды получен положительный результат. Был выставлен диагноз «острая интермиттирующая порфирия». Для подтверждения диагноза было проведено количественное определение порфиринов в моче (ФГБУ «Гематологический научный центр»): общие порфирины в суточной моче – 0,56 (в норме 0–0,15 мг/л), порфобилиноген в разовой моче – 25,3 мг/л (0–2), δ-аминолевулиновая кислота – 7,6 мг/л (0,1–4,5). С момента постановки диагноза переведена на терапию глюкозой в суточной дозе 200 г, затем 400 г, проведено два курса специфической патогенетической терапии аргинатом гема «Нормосанг». В динамике: стала самостоятельно поворачиваться, сгибать ноги, руки, с посторонней помощью садиться в постели.

#### Заключение

В настоящее время пациентка находится под наблюдением терапевта, невролога и гематолога. Были рекомендованы порфириногенные препараты и проведение ДНК-анализа крови, избегать действия факторов, провоцирующих приступы порфирии: голодание, инфекции, стрессы, повышенная инсоляция. Таким образом, лабораторная диагностика имеет ключевое значение в диагностике острых порфирий и в дифференциальной диагностике со вторичными порфиринуриями. Биохимические критерии атаки порфирии включают более чем пятикратное повышение уровня порфобилиногена в моче, оцененного на высоте неврологических симптомов. Результаты этих тестов должны всегда подтверждаться количественным измерением порфобилиногена в моче.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы: рук-во для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: «Медицина», 2001. Т. 2. С. 511-516.  
*Bolezni nervnoj sistemy: ruk-vo dlja vrachej / pod red. N.N. Jahno, D.R. Shtul'mana. M.: «Medicina», 2001. T. 2. S. 511-516.*
2. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Ивлева И.В., Бутко Л.В. и др. Клиническое наблюдение больной с печеночным вариантом острой перемежающейся порфирии. Медицина неотложных состояний. 2014. № 3 (58). С. 154-158.  
*Nikonov V.V., Savickaja I.B., Ivleva I.V., Butko L.V. i dr. Klinicheskoe nabljudenie bolnoj s pechenochnym variantom ostroj peremezhajushhejsja porfirii. Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2014. № 3 (58). S. 154-158.*
3. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. Гематология и трансфузиологии. 2014. Т. 59. № 3. С. 35-39.  
*Pustovojt J.S., Galstjan G.M., Savchenko V.G. Diagnosticheskaja rolj otdelnyh sindromov i simptomov v semiotike ostryh porfirij. Gematologija i transfuziologija. 2014. T. 59. № 3. S. 35-39.*
4. Katugampola R.P., Badminton M.N., Finlay A.Y. et al. Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases. Br J Dermatol. 2012. Oct. № 167 (4). P. 901-913.
5. Соматоневрология: рук-во для врачей / под редакцией А.А. Скоромца. Спб.: СпецЛит, 2009. 655 с.  
*Somatonevrologija: ruk-vo dlja vrachej / pod redakciej A.A. Skoromca. Spb.: SpecLit, 2009. 655 s.*
6. Bonkovsky H.L., Maddukuri V.C., Yazici C. et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014. Dec. № 127 (12). P. 1233-1241.
7. Kürten V., Neumann N.J., Frank J. Diagnosis of the porphyrias: From A (as in aminolevulinic acid) to Z (as in zinc protoporphyrin). Hautarzt. 2016. Jan. 7. P. 3741-3747.
8. Dos Santos A.R., De Albuquerque R.R., Doriqui M.J. Biochemical and hematological analysis in acute intermittent porphyria (AIP): a case report. An Acad Bras Cienc. 2013. Sep. № 85 (3). P. 1207-1214.
9. Пищик Е.Г., Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р. и др. Вторичная порфиринурия и гипердиагностика наследственных острых порфирий. Неврологический журнал. 2012. № 4. С. 13-21.  
*Pishhik E.G., Kazakov V. M., Rudenko D. I., Stuchevskaja T. R. i dr. Vtorichnaja porfirinurija i giperdiagnostika nasledstvennyh ostryh porfirij Nevrologicheskij zhurnal. 2012. № 4. S. 13-21.*
10. Mydlík M., Derzsiová K., Frank K. Differential diagnosis and treatment of hyponatremia. Vnitr Lek. 2013. Jun. № 59 (6). P. 478-481.