

Трудности диагностики острой порфирии: описание клинического случая

© С.А. АНДРЕЙЧЕНКО, Т.А. СУКОННИКОВ, М.В. БЫЧИНИН, Т.В. КЛЫПА

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, 115682, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Порфирия представляет собой заболевание, характеризующееся дефектом ферментов биосинтеза гема. Выделяют эритропоэтические и печеночные формы порфирии в зависимости от преобладающей локализации нарушения и основного дефицита фермента. Заболевание чаще встречается у женщин репродуктивного возраста. Дебют порфирии может быть спровоцирован как эндогенными, так и экзогенными факторами (лекарственные препараты, алкоголь, голодание, гормональные колебания во время менструального цикла, инфекции). Диагностика острой порфирии на сегодняшний день остается сложной клинической задачей из-за неспецифичности проявлений различных форм заболевания. Диагноз острой порфирической атаки обычно определяется триадой симптомов: висцеральной абдоминальной болью, неврологической дисфункцией и психическими нарушениями. Нейропатию при порфирии зачастую трудно отличить от других форм поражений нервной системы, таких, например, как аксональный вариант синдрома Гийена—Барре. Характерными лабораторными признаками заболевания являются стойкая гипонатриемия и изменение цвета мочи. Однако первоначальное подозрение на атаку острой порфирии у пациента должно быть основано на множестве неспецифичных клинических признаков, требующих подтверждения лабораторными тестами, недоступными для рутинного использования в общеклинической практике. Как правило, установление окончательного диагноза и патогенетическая терапия проводятся в гематологических клиниках. В данной статье представлен клинический случай последовательного обследования и лечения в течение 1 мес в 3 стационарах с тремя различными диагнозами молодого мужчины с болями в животе и полинейропатией. Лечение синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТС) у этого пациента привело к обострению порфирии, что позволило установить правильный диагноз.

Ключевые слова: порфирия, абдоминальный болевой синдром, полинейропатия, гипонатриемия, нарушения синтеза гема.

Информация об авторах:

Андрейченко С.А. — e-mail: sergandletter@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Суконников Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3881-8783>

Бычинин М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Клыпа Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Автор, ответственный за переписку: Андрейченко С.А. — e-mail: sergandletter@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Андрейченко С.А., Суконников Т.А., Бычинин М.В., Клыпа Т.В. Трудности диагностики острой порфирии: описание клинического случая. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:90-96. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903190>

Difficulties in the diagnosis of acute porphyria: case report

S.A. ANDREYCHENKO, T.A. SUKONNIKOV, M.V. BYCHININ, T.V. KLYPA

Federal Scientific Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Diagnosis of acute porphyria is a difficult clinical task because there are no any specific symptoms of this disease. The triad of symptoms usually characterizes acute porphyria: visceral abdominal pain, neurologic dysfunction and mental disorders. It is difficult to distinguish neuropathy caused by porphyria from other forms of nervous system lesion, for example Guillain-Barre syndrome. Typical laboratory signs of disease are resistant hyponatremia and change of urine color. However, initially suspected attack of acute porphyria should be confirmed by multiple non-specific clinical signs and subsequent laboratory tests. The last ones are not available routinely in general clinical practice as a rule. Final diagnosis and pathogenetic therapy are usually carried out in hematological clinics. Clinical case of the young man with abdominal pain and polyneuropathy consecutively examined and treated in three different hospitals with three different diagnoses within a month is presented in the article. Treatment of «post intensive care syndrome» (PICS) in this patient has led to manifestation of porphyria that has allowed to make a correct diagnosis.

Keywords: porphyria; abdominal pain syndrome; polyneuropathy; hyponatremia; impaired hemesynthesis.

Information about the authors:Andreychenko S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>Sukonnikov T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3881-8783>Bychinin M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>Klypa T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>**Corresponding author:** Andreychenko S.A. — e-mail: sergandletter@gmail.com**TO CITE THIS ARTICLE:**Andreychenko SA, Sukonnikov TA, Bychinin MV, Klypa TV. Difficulties in the diagnosis of acute porphyria: case report. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;3:90-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903190>

Порфирия относится к генетически обусловленным заболеваниям, связанным с нарушениями цикла биосинтеза гема. В результате дефекта активности одного из ферментов цикла происходит накопление метаболитов порфиринового обмена, приводящее к поражению нервной системы и развитию анемии [1]. Для каждого вида порфирии характерна недостаточность одного из 8 ферментов цепи синтеза гема. В зависимости от преобладающей локализации нарушения костный мозг или печень выделяют эритропоэтическую и печеночную порфирию, а также порфирию с поражением кожных покровов. В отдельную группу выделены острые формы порфирии (табл. 1) [1–3].

Порфирия одинаково распространена во всех регионах земного шара, средняя частота встречаемости острой порфирии варьирует от 0,5 до 12 случаев на 100 тысяч населения, в то время как асимптомное носительство генетических дефектов встречается гораздо чаще. Наиболее распространенной формой является острая перемежающаяся порфирия (ОПП) [4, 5].

В условиях многопрофильного стационара своевременная диагностика порфирии часто является затруднительной, однако врачи должны помнить о возможности такого заболевания у пациентов с неясной клинической картиной. Установление окончательного диагноза и патогенетическая терапия в дальнейшем проводятся в гематологической

клинике. Симптоматика ОПП на ранних стадиях неспецифична, что создает определенные трудности в установлении правильного диагноза [6]. Кроме того, поздняя диагностика и лечение во многом связаны с низкой частотой встречаемости этого заболевания и низким уровнем информированности врачей о редких наследственных болезнях [7].

Клинический случай

Пациент Т., 20 лет, 23.12.17 во время тренировки по спортивным единоборствам получил удар в живот, после чего отмечал эпизод тошноты. Через 4 дня появились выраженная боль в эпигастральной области, тошнота, рвота желчью. Лечение не получал, в течение 2 дней симптоматика регрессировала. 05.01.18 вновь почувствовал боль в эпигастральной области, сопровождавшуюся рвотой и жидким стулом, температура тела при этом не повышалась. Через 2 сут госпитализирован в районную больницу по месту жительства с диагнозом «острый панкреатит». Перенесенные ранее заболевания и обращения за медицинской помощью отрицал. Назначена антисекреторная терапия, рекомендован голод. За 2 нед потерял массу тела на 13 кг, появились слабость и боли в конечностях. 16.01.18 г. пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) областной больницы. При обследовании об-

Таблица 1. Классификация порфирии [1]**Table 1. Classification of porphyria [1]**

	Вид порфирий
I	Печеночные порфирии
	Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты
	Острая перемежающаяся порфирия
	Наследственная копропорфирия
	Вариегатная порфирия
	Поздняя кожная порфирия
	Эритропоэтические порфирии
	Врожденная эритропоэтическая порфирия
	Эритропоэтическая протопорфирия
	II
Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты	
Острая перемежающаяся порфирия	
Наследственная копропорфирия	
Вариегатная порфирия	
Порфирии, протекающие с поражением кожных покровов	
Поздняя кожная порфирия	
Наследственная копропорфирия	
Вариегатная порфирия	
Врожденная эритропоэтическая порфирия	
Эритропоэтическая протопорфирия	

наружены электролитные нарушения (уровень натрия — 128 ммоль/л, калия — 2,8 ммоль/л), амилаземия (уровень амилазы — 223 МЕ/л), стеноз устья чревного ствола (80% по данным компьютерной томографической ангиографии). Консервативная терапия к улучшению состояния пациента не привела, в связи с чем 28.01.18 он госпитализирован в Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий с диагнозом «Стеноз чревного ствола. Синдром хронической абдоминальной ишемии. Кахексия. Электролитные нарушения» для решения вопроса об оперативном лечении. При поступлении: состояние пациента тяжелое. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности. Температура тела 37,7 °С. Дыхание самостоятельное, везикулярное, с частотой 18 в 1 минуту, насыщение гемоглобина крови кислородом 98%. Артериальное давление — 155/110 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 115 уд/мин. По данным электрокардиографии — синусовая тахикардия. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины не было. Энтеральное питание усваивал, отмечались снижение аппетита, запоры в течение 1 нед. Мочиспускание не контролировал, цвет мочи соломенно-желтый. По поводу стеноза чревного ствола больной консультирован сосудистым хирургом, от хирургической тактики решено воздержаться, рекомендовано консервативное лечение. При осмотре неврологом: сознание ясное, по шкале комы Глазго (ШКГ) — 15 баллов. Ориентация в месте, времени, собственной личности полная. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки OD = OS, реакция на свет в норме. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, язык по средней линии. Дизартрии, дисфонии, дисфагии не было. Мышечный тонус снижен. Тетрапарез по шкале оценки мышечной силы: в руках до 2 баллов в проксимальных и до 4 баллов в дистальных отделах, в ногах — до 3 баллов в проксимальных и дистальных отделах. Сухожильные рефлексы не вызывались. Нарушений чувствительности не было. Имелись нарушения тазовых функций по типу недержания мочи, запоров. Неврологом рекомендовано дообследование (электроэнцефалография (ЭНМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника, исследование ликвора) для дифференциальной диагностики и уточнения генеза полинейропатии. При лабораторном обследовании обнаружены лейкоцитоз, анемия легкой степени и тромбоцитопения (лейкоциты $13,3 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 12,3 г/дл, тромбоциты $114 \cdot 10^9$ /л соответственно), повышение уровня панкреатической амилазы (77 Ед/л), гипоальбуминемия (30 г/л), электролитные нарушения (натрий 124 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л), повышение уровней воспалительных маркеров (С-реактивный белок 47,6 мг/л, прокальцитонин 7,4 нг/мл), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (40 с), снижение сывороточной концентрации железа (2,2 мкмоль/л) и фолиевой кислоты (1,9 нг/мл). При компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости выявлены единичные очаги в нижних долях легких.

Начаты коррекция водно-электролитных нарушений (инфузии растворов натрия хлорида 0,9% и калия хлорида 4%) и анемии (фолиевая кислота, сульфат железа), эмпирическая антимикробная терапия (левофлоксацин), смешанное питание, профилактика стресс-язв (омепразол), профилактика тромботических осложнений (эноксапарин натрия), мероприятия по реабилитации в ОРИТ, вклю-

чая механотерапию в прикроватных тренажерах, лечебную физкультуру (ЛФК), высаживание в прикроватное кресло.

В рамках дообследования при ЭНМГ обнаружена аксонально-демиелинизирующая (первично аксональная) моторно-сенсорная полинейропатия. При МРТ данных за стенозирование шейного и грудного отделов позвоночного канала, наличие объемных образований, очаговое поражение головного мозга не получено. Анализ ликвора от 30.01.18: бесцветный, прозрачный, цитоз 2 кл/мкл, глюкоза 3,9 ммоль/л, белок 0,2 г/л; вирусологические данные (вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов) — отрицательные. При бактериологическом исследовании крови, дистального конца удаленного венозного катетера и мокроты обнаружен рост золотистого стафилококка, в связи с чем с 30.01.18 левофлоксацин заменен на линезолид.

Учитывая результаты дообследования, состояние пациента расценили как проявление синдрома Гийена—Барре и кахексии с алиментарной недостаточностью вследствие перенесенного панкреатита, осложнившегося развитием нозокомиальной пневмонии, а также катетерассоциированной инфекции кровотока и тромбоза яремной и подключичной вен. 31.01.18 начат 5-дневный курс специфической терапии синдрома Гийена—Барре иммуноглобулином G — препаратом Октагам («Octapharma Pharmaceutica Production GmbH», Австрия) в дозе 0,4 мг на 1 кг массы тела в сутки.

Несмотря на проведенное лечение и ежедневные реабилитационные мероприятия, неврологическая симптоматика сохранялась на прежнем уровне. 05.02.18 усилились боли в конечностях. Учитывая длительный анамнез имобилизации в ОРИТ, симптоматику расценили как проявления ПИТС, и к терапии добавлены флувоксамин и карбамазепин. Кроме того, сохранялись электролитные нарушения, и с целью исключения надпочечниковой недостаточности пациент дополнительно обследован: суточная экскреция натрия с мочой составила 87 ммоль/л, сывороточный уровень кортизола 19,7 мкг/дл. Учитывая полученные данные, к терапии добавили гидрокортизон. В связи с неэффективностью монотерапии линезолидом (повторный рост золотистого стафилококка в крови 05.02.18, сохраняющаяся высокая температура тела), антимикробная терапия усилена цефазолином. При повторном дуплексном сканировании отмечены сохраняющиеся тромбозы подключичной и внутренней яремной вен, что, вероятно, и служило причиной стойкой бактериемии, несмотря на проводимую антимикробную терапию.

Для исключения инфекционного эндокардита выполнена чреспищеводная эхокардиография, при которой данных за наличие вегетаций на клапанном аппарате и в полостях сердца не получено. Во время эзофагогастроэнтерографии обнаружен грибковый эзофагит, позже подтвержденный результатами микроскопии.

После начала терапии карбамазепином и флуконазолом 08.02.18 состояние пациента с отрицательной динамикой в виде снижения уровня сознания до оглушения (14 баллов по ШКГ), появления спонтанного нистагма, тошноты. При повторной МРТ головного мозга с целью исключения понтинного миелинолиза изменений не выявлено. На следующие сутки восстановилось ясное сознание, однако пациент стал эмоционально лабилен, начал жаловаться на нарастающие ноющие боли в конечностях и сердце, при этом изменений на электрокардиограмме не было.

По совокупности всех клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациента заподозрена острая

порфирия, что потребовало специального лабораторного подтверждения. 09.02.18 в анализе мочи обнаружен порфибилиноген (ПБГ) 200,6 мг/л, δ-аминолевулиновая кислота (АЛК) 145,6 мг/л. Пациент переведен в отделение реанимации Национального медицинского исследовательского центра гематологии, где находился в течение 25 сут. В рамках патогенетической терапии острой порфирии проводилась постоянная инфузия 20% раствора глюкозы в объеме 1000 мл/сут, проведен курс аргинатом гема (препарат Нормосанг, «Orphan Europe S.a.r.L.», Франция) 125 мг/сут. В динамике в результате проводимой терапии отмечено снижение концентрации ПБГ с 200 до 31 мг/л, АЛК с 146 до 23 мг/л. Пациенту продолжена антибактериальная терапия стафилококковой инфекции (очаговая двусторонняя пневмония, инфекция кровотока). Диагностирован пиелонефрит, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*. Проводилась терапия тромбозов вен нижних конечностей и яремной вены справа. В связи с сохраняющейся алиментарной недостаточностью пациент получал смешанное питание. Течение заболевания в отделении реанимации осложнилось развитием симптоматического психоза, в связи с чем проводилась терапия галоперидолом с положительным эффектом. По данным лабораторных исследований выявлены признаки фолиеводефицитной и железодефицитной анемии, проводилась заместительная терапия фолиевой кислотой. На фоне коррекции гипонатриемии удалось стабилизировать уровень натрия в пределах 132 ммоль/л (минимальный уровень достигал 120 ммоль/л). Ежедневно проводились занятия кинезиотерапией и ЛФК. 04.04.18 пациент был выписан. Его состояние расценивалось как средней степени тяжести и обусловлено течением основного заболевания, сохраняющимся вялым парезом конечностей, алиментарной недостаточностью, анемией сочетанного генеза, тромботическими осложнениями.

Обсуждение

Большинство пациентов с порфирией проходят длительный диагностический путь до верификации заболевания. Это во многом связано с ее многоликостью, а также большим количеством неспецифических синдромов, которые часто манифестируют последовательно. В связи с этим возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, для которых характерны аналогичные симптомокомплексы [8]. В медицинской документации таких больных часто имеются записи о недавнем посещении лечебных учреждений по поводу подобной симптоматики с различными диагнозами.

Приведенное выше наблюдение иллюстрирует гетерогенную клиническую картину данного заболевания. Наиболее частыми клиническими и лабораторными проявлениями приступа ОПП являются боли в животе, тошнота, рвота, запоры, изменение цвета мочи, артериальная гипертензия, тахикардия, возбуждение, бессонница, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, сенсорно-моторная полинейропатия, дисфагия, гипонатриемия, повышение уровней аминотрансфераз, субфебрилитет [7, 9]. Причем диспепсическая и неврологическая симптоматика, как правило, преобладают (табл. 2).

Патология у пациента проявилась, в первую очередь, абдоминальным синдромом, который повел клиницистов по ложному диагностическому пути.

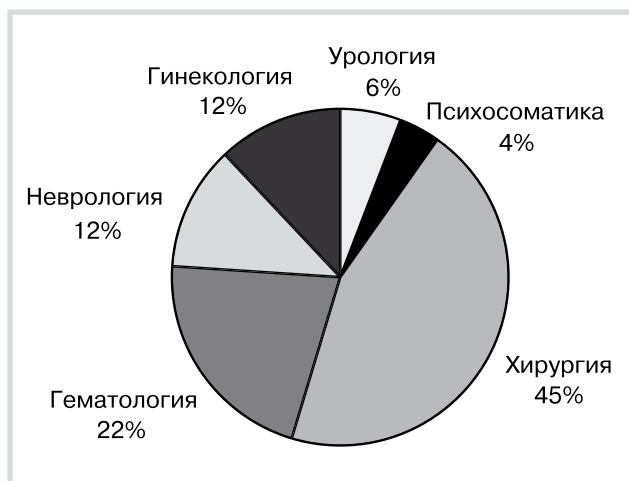
В районной больнице, в которую обратился обсуждаемый пациент, ему установлен диагноз «острый панкреатит», во второй уже областной больнице проведено КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, которое выявило стеноз чревного ствола. Именно эта находка, которая явилась настолько неожиданной у молодого человека, еще больше затруднила установление пра-

Таблица 2. Частота встречаемости различных симптомов у больных острой порфирией (по данным Гематологического научного центра, Москва) [7]

Table 2. Incidence of various symptoms in patients with acute porphyria (according to the Hematological Research Center, Moscow) [7]

Клинический симптом и синдром	Больные ГНЦ за период 1996–2013 гг.		
	абс.	%	Среднее значение, %
Абдоминальный синдром	ОПП (n=132)	92,3	86,4
	ВП (n=14)	76,9	
	НКП (n=10)	90	
Обстипация	ОПП (n=132)	73,8	60,8
	ВП (n=14)	28,6	
	НКП (n=10)	80	
Тахикардия	ОПП (n=132)	92,3	87,4
	ВП (n=14)	100	
	НКП (n=10)	70	
Сенсорно-моторная полинейропатия	ОПП (n=132)	99,2	94
	ВП (n=14)	92,8	
	НКП (n=10)	90	
Изменение окраски мочи	ОПП (n=132)	89,4	79,3
	ВП (n=14)	78,5	
	НКП (n=10)	70	
Синдром неадекватной секреции АДГ	ОПП (n=132)	30,2	21,5
	ВП (n=14)	14,3	
	НКП (n=10)	20	

Примечание. ГНЦ — гематологический научный центр; ОПП — острая перемежающаяся порфирия; НКП — наследственная копропорфирия; ВП — вариегатная порфирия; АДГ — антидиуретический гормон.



Распределение по стационарам различного профиля больных с первым приступом недиагностированной острой порфирии [7].

Distribution of patients with the first attack of undiagnosed acute porphyria among different hospitals [7].

вильного диагноза. Нужно отметить, что никакого вмешательства по поводу стеноза не было, так как стеноз признан гемодинамически незначимым, и в дальнейшем его наличие не определяло тяжесть состояния больного. Возникновение абдоминального синдрома в дебюте заболевания часто приводит к госпитализации пациентов в непрофильные стационары и неправильному лечению, которое утяжеляет состояние больных [7] (см. рисунок).

Нужно отметить, что представленное клиническое наблюдение, скорее всего, является «типичным» для специалистов узкого профиля, врачей, курирующих больных в палатах интенсивной терапии в гематологических стационарах, которые чаще встречают в своей клинической практике подобных пациентов. Врачи многопрофильных стационаров сталкиваются с данной категорией заболеваний крайне редко и строят логику диагностического поиска в соответствии с наиболее яркой частью клинической картины. Таким образом, время от первых проявлений заболевания до установления диагноза может занимать годы [10].

В описанном клиническом наблюдении пациент был молодым мужчиной, тогда как наиболее типичным контингентом, болеющим ОПП, являются ранее здоровые женщины репродуктивного возраста [11]. Проявление острого приступа порфирии может быть обусловлено как эндогенными факторами, так и экзогенными, такими как цитохром P450-индуцирующие препараты, алкоголь, голодание, гормональные колебания во время менструального цикла, инфекции или воспаление [12, 13]. Примерно в каждом пятом случае анамнестически установить первоначальную причину приступа не удается [1].

В данном клиническом наблюдении пусковым фактором, вероятно, явилась спортивная травма. В Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий у пациента выявлена неврологическая симптоматика, которая в данном случае манифестировала последней. Эта симптоматика, как самая настораживающая, в первую очередь обратила на себя внимание клиницистов. Нужно отметить,

что нейропатию при ОПП действительно трудно отличить от других форм поражений нервной системы, например таких, как аксональный вариант синдрома Гийена—Барре. Однако некоторые характерные особенности могут помочь в дифференциальной диагностике этих состояний. Для порфирии типично поражение проксимальных отделов верхних конечностей, в анализе ликвора отсутствует характерная белково-клеточная диссоциация, а при ЭНМГ обычно выявляется аксональная двигательная нейропатия (а не демиелинизирующая) с наиболее выраженной проксимальной денервацией [14, 15].

Дополнительным фактором дифференциальной диагностики может являться эффективность лечения болевого синдрома. Карбамазепин успешно применяется с этой целью как при синдроме Гийена—Барре [16], так и при ПИТС [17]. При других вариантах нейропатической боли он, как правило, малоэффективен [18].

В приведенном нами клиническом примере клиницистам также потребовалось определенное время для исключения такого тяжелого заболевания, как синдром Гийена—Барре. И только после этого высказано предположение об острой порфирии, которое впоследствии нашло свое подтверждение.

При физическом обследовании у больных с ОПП часто выявляются тахикардия и повышение систолического артериального давления. Ультразвуковые и рентгенологические исследования чаще всего безрезультатны. При лабораторном исследовании обычно выявляются незначительное повышение печеночных ферментов и электролитные нарушения с преобладанием гипонатриемии. В основе снижения сывороточной концентрации натрия при острой порфирии лежит синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), встречающийся примерно у 22% таких больных [7]. СНСАДГ полиэтиологичен и неспецифичен, что требует дифференциальной диагностики с рядом патологических состояний и снижает его диагностическую ценность в распознавании ОПП [19].

Хотя этимология термина «порфирия» связана с мочой пурпурного цвета, цвет мочи у пациентов с ОПП может быть не изменен, потому что предшественники гема при этой форме заболевания (АЛК и ПБГ) сами по себе бесцветны. Отсутствие объективных результатов обследований и плохой ответ на анальгетики создают первоначальное впечатление о психосоматической боли или наркотической зависимости [20].

Помимо клинической картины, для диагностики ОПП традиционно используются биохимические тесты, при выполнении которых возможно обнаружение повышения концентрации порфириновых предшественников (ПБГ и АЛК) в моче [21]. Диагноз может быть подтвержден ДНК-анализом мутации гена порфобилиногендезаминазы и уменьшением ее активности [22]. В качестве скрининг-теста ОПП применяется реактив Эрлиха [23], однако, из-за крайне редкой потребности в нем, он не используется рутинно вне гематологических стационаров.

Порфирия — это коварное заболевание, которое далеко не всегда манифестирует полной клинической картиной, наиболее часто оно мимикрирует под различные острые состояния. Самым трудным в лечебно-диагностическом процессе является именно этап дифференциальной диагностики, особенно он усложняется необходимостью быстрого принятия решения [24].

Лечение ОПП основано на трех фундаментальных аспектах: исключение провоцирующих факторов, купи-

рование симптомов и гемзаместительная терапия [25]. Ряд лекарств могут оказывать индуцирующее влияние на цитохром P-450 и вызывать обострение заболевания. В связи с этим создано несколько крупных региональных реестров препаратов, противопоказанных при порфирии [26—28]. Симптоматическое лечение включает коррекцию водно-электролитных нарушений, нутритивную поддержку, адекватное обезболивание (опиаты), ритмурежающую (β -блокаторы), нейролептическую, антимикробную и витаминотерапию, профилактику тромбозомболических осложнений, антиэстрогенную терапию у женщин, реабилитационные мероприятия [29]. На сегодняшний день единственным препаратом гема, одобренным для лечения порфирии в Соединенных Штатах Америки, является гемин (Пангематин). В Европе, Южной Африке и России для этих целей успешно используется аргинат гема (Нормосанг). Этот препарат является более стабильным соединением гема и имеет меньшую частоту побочных эффектов [30]. В редких случаях больным с тяжелыми рецидивирующими атаками в отсутствие эффекта патогенетического лечения проводится трансплантация печени [31].

Частота спонтанных обострений порфирии имеет большую вариабельность с промежутками от нескольких месяцев до нескольких лет, с чем связано значительное ухудшение качества жизни пациентов [32]. Смертность от порфирических атак остается высокой, достигая по данным разных авторов

5—20%, и обычно связана с многофакторной дыхательной недостаточностью и нарушениями ритма сердца [33—35].

Заключение

Приведенный клинический случай показал, что позднее установление диагноза порфирии и назначение порфириногенных препаратов на начальных этапах лечения явились причиной длительного пребывания пациента в отделении реанимации, развития стойкого неврологического дефицита, выраженной нутритивной недостаточности, инфекционных и тромботических осложнений, тяжелых электролитных нарушений. Таким образом, ранняя диагностика и оказание квалифицированной помощи пациентам с порфирией на сегодняшний день остаются трудной задачей. Несмотря на существующие подробные диагностические алгоритмы, правильный диагноз зачастую устанавливается с потерей времени. Такое коварное заболевание, как острая порфирия, требует от врачей любой специальности клинической настороженности к этой редкой и сложной для диагностики и лечения болезни.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. Savchenko VG. *Programmnoe lechenie zabolevanij sistemy krovi*. M.: Praktika, 2012. (In Russ.).
2. Левин О.С. «Совы не те, чем кажутся»: трудности диагностики и лечения неврологических проявлений порфирии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;4:4-13. Levin OS. «Owls are not what they seem»: the difficulty of diagnosis and treatment of neurological manifestations of porphyria. *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii*. 2017;4:4-13. (In Russ.).
3. 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. Smagina IV, Yurchenko YuN, Mersiyanova LV, Elchaninova SA, Elchaninov DV. Challenges in diagnosis of nervous system impairment in porphyria. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2016;21(5):299-304. (In Russ.).
4. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *American College of Physicians*; 2005;142(6):439. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>
5. Whatley SD, Badminton MN. Acute intermittent porphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, eds. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 2013.
6. Elder GH, Sandberg S. Identifying acute porphyria in patients with acute polyneuropathy or encephalopathy. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(12):648-649. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0946>
7. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(3):35-39. Pustovoyt YaS, Galstyan GM, Savchenko VG. Diagnostic role of some syndromes and symptoms in the semeiotics of acute porphyrias. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(3):35-39. (In Russ.).
8. Stölzel U, Kubisch I, Stauch T. Porphyrien — was ist gesichert? *Der Internist*. *Springer Nature*; 2018;59(12):1239-1248. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0509-z>
9. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, Phillips JD, Desnick RJ; Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322. <https://doi.org/10.1002/hep.29313>
10. Mykletun M, Aarsand AK, Støle E, Villanger JH, Tollånes MC, Baravelle C, Sandberg S. Porfyrisykdommer i Norge. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. *Journal of the Norwegian Medical Association*. 2014;134(8):831-835. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0649>
11. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010;89(1):95-100. <https://doi.org/10.3109/00016340903390729>
12. O'Malley R, Rao G, Stein P, Bandmann O. Porphyria: often discussed but too often missed. *Practical Neurology*. 2018;18(5):352-358. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001878>
13. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, Letteron P, Paradis V, Wahlén S, Sandberg S, Harper P, Sardh E, Sandvik AK, Hov JR, Aarsand AK, Chiche L, Bazille C, Scoazec JY, To-Figueras J, Carrascal M, Abian J, Mirmiran A, Karim Z, Deybach JC, Puy H, Peoc'h K, Manceau H, Gouya L. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *Journal of Internal Medicine*. 2018;284(1):78-91. <https://doi.org/10.1111/joim.12750>
14. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(9):1147-1153. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.01.003>
15. Wu C-L, Ro L-S, Jung S-M, Tsai T-C, Chu C-C, Lyu R-K, Huang CC, Kuo HC. Clinical presentation and electrophysiological findings of porphyric neuropathies: A follow-up study. *Muscle & Nerve*. 2015;51(3):363-369. <https://doi.org/10.1002/mus.24327>
16. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK. The Comparative Evaluation of Gabapentin and Carbamazepine for Pain Management in Guillain-Barré Syndrome Patients in the Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(1):220-225. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000152186.89020.36>

17. Белкин А.А., Алашеев А.М., Лейдерман И.Н., Лубнин А.Ю., Петриков С.С., Суворов А.Ю., и др. *Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации*. 2015. Belkin AA, Alashev AM, Lejderman IN, Lubnin AY, Petrikov SS, Suvorov AY, i dr. *Reabilitaciya v Intensivnoj terapii. Klinicheskie rekomendatsii Federatsii anesteziologov-reanimatologov Rossiyskoy Federatsii*. 2015. (In Russ.).
18. Савустьяненко А.В. Применение карбамазепина для лечения нейропатической боли: обзор исследований. *Международный неврологический журнал*. 2011;2:107-115. Savust'yanenko AV. Use of carbamazepine for the treatment of neuropathic pain: a review of studies. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2011;2:107-115. (In Russ.).
19. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):G1-G47. <https://doi.org/10.1530/eje-13-1020>
20. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *Porphyria*. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):862-872. <https://doi.org/10.1056/nejma1608634>
21. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, Grandchamp B, Nordmann Y. Molecular Epidemiology and Diagnosis of PBG Deaminase Gene Defects in Acute Intermittent Porphyria. *The American Journal of Human Genetics*. 1997;60(6):1373-1383. <https://doi.org/10.1086/515455>
22. Andersson C, Thunell S, Floderus Y, Forsell C, Lundin G, Anvret M, Lanfält L, Wetterberg L, Lithner F. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. *Journal of Internal Medicine*. 1995;237(3):301-308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb01179.x>
23. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. *Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации*. 2018. Pustovoyt YaS, Kravchenko SK, Shmakov RG, Savchenko VG. *Diagnostika i lechenie ostrykh porfiriy. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. 2018. (In Russ.).
24. Dhital R, Basnet S, Poudel DR, Bhusal KR. Acute intermittent porphyria: a test of clinical acumen. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2017;7(2):100-102. <https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1317535>
25. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;1-7. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1435521>
26. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky H. Clinically Important Features of Porphyrin and Heme Metabolism and the Porphyrias. *Metabolites*. 2014;4(4):977-1006. <https://doi.org/10.3390/metabo4040977>
27. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrinogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(5):668-679. <https://doi.org/10.1111/j.0306-5251.2007.02955.x>
28. Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемдзян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(3):38-43. Pustovoyt YaS, Surin VL, Zingerman BV, Gorgidze LA, Gemdzhan JeG, Galstyan GM. Russian register of medicines used in patients with porphyria's metabolism disorders. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60(3):38-43. (In Russ.).
29. Пустовойт Я.С. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых порфирий*. 2013. Pustovoyt YaS. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh porfiriy*. 2013. (In Russ.).
30. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, Phillips JD, Naik H, Peter I, Baillargeon G, Bossi K, Gandolfo L, Light C, Bishop D, Desnick RJ. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrias Consortium. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(12):1233-1241. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.036>
31. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014;60(3):1082-1089. <https://doi.org/10.1002/hep.27086>
32. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;119(3):278-283. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.006>
33. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013;50(3):217-223. <https://doi.org/10.1177/0004563212474555>
34. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;201. <https://doi.org/10.2147/tacg.s48605>
35. Еременко А.А., Зюльева Т.П., Божьева Л.В. Принципы профилактики пневмонии, связанной с использованием искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2001;2:16-19. Eremenko AA, Zyulyaeva TP, Bozh'eva LV. Principles of preventing pneumonia associated with the use of mechanical ventilation in the intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2001;2:16-19. (In Russ.).

Поступила 03.08.18

Received 03.08.18

Принята к печати 03.04.19

Accepted 03.04.19