

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.633.979.733-021.5-079.4

## ВТОРИЧНАЯ ПОРФИРИНУРИЯ И ГИПЕРДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ

Е. Г. Пищик<sup>1,2,3</sup>, В. М. Казаков<sup>1</sup>, Д. И. Руденко<sup>1</sup>, Т. Р. Стучевская<sup>1</sup>, О. В. Посохина<sup>1,4</sup>, А. Г. Обрезан<sup>5</sup>, Р. Кауппинен<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Нервно-мышечный центр, ГМПБ № 2, кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. И. П. Павлова; <sup>2</sup>ФГБУ Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Центр изучения порфирий, медицинский факультет, Хельсинкский университет, Финляндия; <sup>4</sup>Научно-исследовательская лаборатория ангионеврологии, Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, кафедра неврологии и мануальной медицины СПбГМУ им. И. П. Павлова; <sup>5</sup>кафедра госпитальной терапии СПбГМУ им. И. П. Павлова

*Острые порфирии проявляются атаками в виде боли в животе, автономной дисфункции и реже, острой полиневропатии и энцефалопатии. Транзиторное и незначительное повышение уровней порфиринов (реже их предшественников) также характерно для ряда заболеваний гепатобилиарной системы, отравления алкоголем, тяжелыми металлами, анемий, некоторых метаболических и инфекционных заболеваний. Это состояние называется вторичной порфиринурией в отличие от порфирии. В статье приводится детальное клиническое и биохимическое описание 12 пациентов с вторичными порфиринуриями, у которых изначально устанавливали диагноз острой порфирии. Результаты обследования этих больных сопоставлены с данными обследования 18 пациентов с верифицированной наследственной острой порфирией; описаны принципы дифференциального диагноза таких состояний. Особое внимание должно быть уделено правильности применения алгоритма биохимической диагностики. Она включает не менее чем 5-кратное повышение уровня порфобилиногена в моче, который измеряется на высоте симптомов. Основные причины ошибок интерпретации включают несвоевременный сбор материала для исследования, незащищенность материала от света, проведение исследований в неспециализированных лабораториях, использование в качестве маркера острой порфирии только копро- или уропорфирина без исследования порфобилиногена и аминолавуленовой кислоты.*

**Ключевые слова:** острая порфирия, вторичная порфиринурия, полиневропатия, энцефалопатия, заболевания печени

*Acute porphyries manifests with attacks of abdominal pain, autonomic dysfunction, and rarely with acute polyneuropathy and encephalopathy. Transitory and insignificant elevation of porphyrin level (sometimes their precursors) is typical for some diseases of hepatobiliary system, for alcohol and heavy metals poisoning, anemia, some metabolic and infectious diseases. This condition is called secondary porphyrinuria in contrast to porphyria. The article presents detailed clinical and biochemical description of 12 patients suffering from secondary porphyrinuria with initial diagnosis of «acute porphyria». The results of their investigation are compared with the results of 18 patients with confirmed hereditary acute porphyria. The article presents the differential symptoms of these diseases. The special attention must be paid on the correct interpretation of biochemical tests that is the fivefold increasing of porphobilinogen level in the urine, measured at the peak of the symptoms. The main reasons of false interpretation are: untimely collection of material for research, lighting of the material, investigation in unspecialized laboratories, using as a marker of acute porphyria only copro- and uroporphyrin without measuring porphobilinogen and ALK level.*

**Key words:** acute porphyria, secondary porphyrinuria, polyneuropathy, encephalopathy, liver diseases

\*Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6/8  
Russia, Saint-Petersburg, 197022, Lev Tolstoy str., 6/8  
Сведения об авторах:

Пищик Елена Григорьевна – канд. мед. наук, д-р медицины (Финляндия), зав. отд-нием неврологии ФГБУ КДЦ поликлиникой УДП РФ, врач-исследователь Центра порфирии Хельсинкского университета, e-mail: pischike@yahoo.com; Казаков Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: valerykazakov@mail.ru; Руденко Дмитрий Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова; Стучевская Тима Романовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием неврологии, доц. каф. неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова; Посохина Оксана Васильевна – канд. мед. наук, нейрофизиолог, асс. каф. неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова; Обрезан Андрей Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии СПбГМУ; Кауппинен Райли – д-р медицины (Финляндия), руководитель Центра порфирии, доц. каф. терапии Хельсинкского университета, Финляндия, e-mail: raili.kauppinen@hus.fi

Острые порфирии – группа редких наследственных метаболических заболеваний, обусловленных частичным дефицитом одного из ферментов цепи биосинтеза гема (см. рисунок) [3, 9]. К ним относят острую перемежающуюся порфирию (ОПП), вариегатную порфирию, наследственную копропорфирию и порфирию, обусловленную дефицитом дегидратазы аминолевулиновой кислоты (АЛК). Клинически острые порфирии проявляются атаками, сопровождающимися болью в животе, легкими аффективными нарушениями, тахикардией, артериальной гипертензией, запором и другими симптомами автономной дисфункции [3]. В случае несвоевременной диагностики и неправильного лечения также может развиваться острая полиневропатия и тяжелая энцефалопатия [13]. Причиной атак является актива-



**Предшественники порфиринов:** аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) – ответственны за неврологические и терапевтические проявления острых порфирий.

Острые порфирии выделены жирным шрифтом.

**Порфирины:** уропорфирин, копропорфирин, протопорфирин ответственны за кожные проявления порфирий (кожные порфирии) и темный цвет мочи.

Рис. 1. Биосинтез гема и порфирии.

ция биосинтеза гема, которая у пациентов с острыми порфириями приводит к накоплению токсичных предшественников порфиринов – порфобилиногена (ПБГ) и АЛК в печени (см. рисунок), откуда они по-

падают в кровотоки, а затем разносятся к тканям и органам. Основными провоцирующими факторами атак обычно являются употребление определенных лекарств, алкоголя, низкокалорийная диета, колеба-

ния гормонального фона, т. е. все то, что стимулирует синтез гема [3].

Как терапевтические, так и неврологические проявления острой порфирии могут имитировать другие заболевания, затрудняя выявление острой порфирии [3]. К сожалению, проблеме острых порфирий уделяется недостаточно внимания, что приводит к отсутствию настороженности врачей в отношении этой патологии. А между тем неправильная диагностика этого потенциально курьезного состояния с большой долей вероятности может привести к инвалидизации больного или его смерти [13].

Несмотря на то что существует совершенно определенное условие диагностики острых порфирий: обязательное более чем 5-кратное повышение в моче уровня предшественника порфиринов – ПБГ – во время атаки [8], нередко у пациентов с незначительным повышением уровней порфиринов и их предшественников ошибочно устанавливают диагноз острой порфирии. Даже среди случаев, описанных в периодической научной литературе, имела место гипердиагностика острых порфирий [3, 4, 6, 16, 17]. Речь идет о случаях, имеющих клиническое сходство с острой порфирией, когда незначительное повышение уровня предшественников порфиринов – АЛК и ПБГ (менее чем в 3 раза) или повышение уровня порфиринов при нормальных значениях АЛК и ПБГ, трактовали как острую порфирию. Представленные наблюдения, по-видимому, можно отнести к порфиринурии, ассоциированной с неврологической симптоматикой. Следует отметить, что они вносят путаницу в представление о неврологических проявлениях порфирии.

Ряд заболеваний и состояний сопровождается транзиторным повышением уровня порфиринов, что обозначают термином «вторичная порфиринурия» [2]. Чаще всего вторичная порфиринурия обусловлена нарушением выведения порфиринов билиарной системой на фоне различной патологии печени в отличие от повышенного синтеза порфиринов и их предшественников при порфириях. В биохимическом профиле пациентов с вторичными порфиринуриями преобладает экскреция порфиринов [2] в отличие от превалирования АЛК и ПБГ при острых порфириях [8] (см. рисунок). При вторичных порфиринуриях как терапевтическая, так и неврологическая симптоматика вызвана другой причиной, которая не должна быть упущена, а кроме того, специфическая терапия порфирии у таких пациентов бессмысленна. Таким образом, перед тем, как установить диагноз наследственной острой порфирии, необходимо провести тщательное биохимическое исследование и получить доказательные значения уровня предшественников порфиринов [8].

Мы представляем наш опыт выявления 12 пациентов со вторичными порфиринуриями, у которых изначально устанавливали диагноз острой порфирии, и приводим принципы дифференциальной диагностики этих состояний.

## Пациенты и методы исследования

В материалы статьи включены данные 12 пациентов, которые были госпитализированы в неврологические отделения стационаров Санкт-Петербурга в 1998–2011 гг. и у которых первоначально был ошибочно установлен диагноз «острой порфирии». Острая порфирия была заподозрена на основании клинических симптомов, включая острую/подострую полиневропатию и энцефалопатию в сочетании с выраженным болевым синдромом и/или автономной дисфункцией. Биохимически первоначальный диагноз острой порфирии основывался на выявлении повышенных уровней порфиринов и/или их предшественников (АЛК, ПБГ) во время острой фазы заболевания, однако не превышавших 5-кратный уровень верхней границы нормы. При выявлении пациента с подозрением на острую порфирию приглашали специалиста нервно-мышечного центра для проведения дальнейшей дифференциальной диагностики.

Из 12 пациентов было 6 мужчин и 6 женщин; средний возраст составил 41 год (20–56 лет; табл. 1). Десять пациентов изначально были госпитализированы в неврологические отделения в связи с преобладающей неврологической симптоматикой, 2 пациента поступили в отделение терапевтического профиля, и неврологическая симптоматика развилась у них уже во время госпитализации. У 6 пациентов имелось указание на употребление значительного количества алкоголя незадолго до развития симптоматики, при этом у 4 – на хроническое злоупотребление алкоголем. Ни у одного из пациентов не было указаний на подобные случаи заболеваний в семье. Одна из наблюдаемых (пациентка 10; см. табл. 1) в течение длительного времени работала на производстве хрусталя, где использовали свинецосодержащий припой.

В группу сравнения вошли 16 российских и 2 финских пациента с наследственной острой порфирией, диагностированной с помощью ДНК-анализа в 1996–2011 гг. У 17 больных диагностирована ОПП, у одной пациентки – наследственная копропорфирия. Клинически острая порфирия у этой группы больных была заподозрена во время тяжелой атаки, сопровождавшейся острой полиневропатией или энцефалопатией в сочетании с выраженным болевым синдромом и/или автономной дисфункцией, и верифицирована как биохимически, так и в дальнейшем молекулярно-генетически [8, 14].

*Методы исследования во время острой фазы заболевания.* Методы исследования порфиринов и их предшественников варьировали в зависимости от лаборатории и возможностей стационара. Этим же объясняются и разные показатели нормальных значений для исследованных метаболитов. Основными методами диагностики были качественный тест Watson–Schwartz, определяющий более чем 4-кратное повышение уровня ПБГ в моче [2], а также количественная оценка АЛК и ПБГ [2, 11] и/или копропорфирина и уропорфирина в моче [15]. При этом в двух лабораториях хроматографические колонки заполняли вручную активированным углем [11], а в двух других лабораториях использовали хромато-

## Клинические симптомы и синдромы у пациентов с вторичной порфириурией

Пациенты	Причина порфириурии	Дополнительная причина неврологических симптомов*	Полиневропатия	Энцефалопатия	Болевой синдром	Автономная дисфункция	Другие симптомы
1	Первичный билиарный цирроз	Нет	Острая**	Нет	Нет	Хроническая	Вторичная аменорея
2	Аутоиммунный гепатит Гемолитическая анемия	Нет	Подострая**	Нет	Боль в животе	Хроническая	Темная моча
3	Хронический вирусный гепатит В, обострение	Системный васкулит	Острая **/ рецидивирующая	Нет	Боль в животе	Хроническая	Отек кистей Геморрагическая сыпь
4	Алкогольная интоксикация	Нет	Подострая	Нет	Миалгии	Нет	Нет
5	Алкогольная интоксикация	Травма	Нет	Нет	Боль в животе	Нет	Острая люмба- кральная плексопатия**
6	Алкогольная интоксикация. Вирусный гепатит С	Сифилис	Острая (рефлексы ↑ + знак Бабинского)	Острая	Миалгии	Нет	Рабдомиолиз (темная моча)
7	Алкоголизм и цирроз печени	Надпочечниковая недостаточность	Подострая/ рецидивирующая	Подострая (когнитивные нарушения, легкая атаксия, депрессия)	Миалгии	Подострая	Темная моча Вторичная аменорея
8	Лекарственный гепатит	Шизофрения	Нет	Хронический психоз (шизофрения)	Миалгии	Нет	Острая миопатия**
9	Алкогольная интоксикация Стеатоз печени	Цереброваскулярная болезнь	Острая** (рефлексы ↑ + знак Бабинского)	Острая (делирий, оглушение на фоне хронических когнитивных нарушений)		Хроническая	Темная моча
10	Алкогольная интоксикация Хроническое отравление свинцом?	Нутритивная недостаточность (голодание) на фоне алкоголизма	Подострая**	Подострая (галлюцинации, когнитивные нарушения, гиперкинез по типу "нет-нет")	Боль в конечностях	Подострая	Похудание Вторичная аменорея
11	Причина порфириурии и неврологических симптомов неясна		Подострая	Нет	Боль в животе	Нет	Нет
12			Острая	Легкие когнитивные нарушения		Острая	Вторичная аменорея

Примечание. \* – факторы, вызывающие порфириурию, во многих случаях также могут напрямую вызывать неврологические симптомы; \*\* – выполнена ЭНМГ.

графические колонки Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, США) [11]. Для исследования собирали утреннюю порцию мочи в темную стеклянную банку. Анализы проводили не более чем через 3 ч после сбора мочи.

*Методы исследования во время ремиссии.* Исследования проводили в Центре исследования порфирии медицинского факультета Хельсинкского университета (Финляндия). Для количественной оценки уровня экскреции АЛК и ПБГ использовали Bio-Rad анионообменные хроматографические колонки (Bio-Rad, США) [11]. Уровень уропорфирина и копропорфирина в моче, копропорфирина и протопорфирина в кале [15] оценивали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ, HPLC) [10]. Спектры флюоресценции порфиринов плазмы исследовали методом спектрофлуориметрии [2]. Исследование активности гидроксиметилбилиансинтетазы эритроцитов осуществляли с помощью спек-

трофотометрии путем измерения конверсии ПБГ в уропорфирин [5]. ДНК-анализ генов *HMBS* и *CPOX* проводили путем прямого секвенирования экзонов, а также интронных областей [8, 14]. Биологический материал сохраняли при -20°C защищенным от света до момента транспортировки в лабораторию.

## Результаты

### Вторичная порфириурия

#### *Общая характеристика пациентов с вторичной порфириурией*

У 12 пациентов, несмотря на клиническую картину возможной атаки острой порфирии, а также 1,5–3,5-кратное повышение уровней порфиринов и/или их предшественников в моче, острая порфирия была исключена. Основным критерием исключения явилось менее чем 5-кратное повышение уровней



предшественников порфиринов (ПБГ) в моче. Кроме того, у большинства пациентов была установлена как причина порфиринурии (в основном патология печени или употребление алкоголя), так и причина неврологической симптоматики.

#### *Клиническая картина у пациентов с вторичной порфиринурией*

У 10 пациентов ведущим клиническим синдромом была симметричная полиневропатия (см. табл. 1). Из них у 7 пациентов полиневропатия развилась до развернутой клинической картины в пределах 30 дней, т. е. соответствовала критериям острой полиневропатии, а у 3 – в течение 60 дней, т. е. была подострой в отличие от пациентов с острой порфирией, у которых полиневропатия всегда имела острое течение. У большинства пациентов полиневропатия была смешанной моторно-сенсорной с преобладанием моторного компонента, как и у пациентов с острой порфирией. Чувствительные нарушения соответствовали дистальной полиневропатии с вовлечением как поверхностной, так и, реже, глубокой чувствительности, что также принципиально не отличало их от пациентов второй группы.

Среди 5 пациентов с полиневропатией, которым была проведена электронейромиография (ЭНМГ), у 3 пациентов (2, 9, 10; см. табл. 1) выявлен преимущественно аксональный тип поражения периферических нервов, а у 2 (1 и 3) – диффузная демиелинизация. Обращает на себя внимание то, что аксонопатия была выявлена у пациентов с преимущественно токсическим генезом заболевания, а демиелинизация – с аутоиммунным. При этом для острой порфирии было бы характерно преобладание аксонопатии. Рутинное исследование цереброспинальной жидкости, выполненное у 3 пациентов группы наблюдения, патологии не выявило, также как и у больных с порфирией. У пациента 5 с клинической картиной асимметричного периферического пареза в ногах ЭНМГ верифицировала поясничную плексопатию, генез которой в дальнейшем был расценен как травматический (падения на фоне алкогольного опьянения).

Признаки острой энцефалопатии отмечались у 6 пациентов и проявлялись когнитивными нарушениями, реже делирием, галлюцинациями, угнетением сознания, очаговыми симптомами, что сближает их с пациентами второй группы, однако ни у одного пациента не было эпилептических припадков в отличие от пациентов с острыми порфириями (40% атак с энцефалопатией).

Магнитно-резонансная и компьютерная томография головного мозга не выявила острых очаговых изменений ни у одного из пациентов с энцефалопатией в отличие от 3 пациентов (из 11 пациентов, у которых выполнялась магнитно-резонансная и компьютерная томография головы) с острой порфирией, с картиной PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) [17].

У двух пациентов (6 и 9; см. табл. 1) отмечались признаки сочетанного поражения центрального и

периферического мотонейронов, что нередко наблюдалось и у пациентов с порфирией с одномоментным развитием полиневропатии и энцефалопатии. При этом у пациентов с вторичной порфиринурией пирамидная недостаточность была обусловлена другой причиной (сифилис, сосудисто-мозговая недостаточность).

Болевой синдром был выражен у 9 пациентов, но только у 4 был представлен интенсивной болью в животе – оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 7 баллов [7] в отличие от пациентов с острыми порфириями, у которых полиневропатия всегда сочеталась с интенсивной болью в животе. У пациентов с вторичной порфиринурией гораздо чаще, чем боль в животе, встречались миалгии, невропатические болевые ощущения в конечностях, боль в спине. При этом чаще болевой синдром развивался одномоментно с полиневропатией или накануне ее появления.

Признаки автономной дисфункции у больных с вторичной порфиринурией чаще всего включали тахикардию, артериальную гипертензию, тошноту, рвоту. Таким образом, спектр автономной дисфункции был практически идентичен таковому у пациентов с порфириями. Вместе с тем в отличие от острой порфирии у большинства пациентов с вторичными порфиринуриями автономная дисфункция имела подострый характер.

Интересными оказались электролитные и ферментные изменения у больных с вторичной порфиринурией. Так, умеренная гипонатриемия и гипокалиемия отмечалась только у одного пациента с вторичной порфиринурией и гораздо чаще обнаруживалась у пациентов с первичными порфириями. Обращало на себя внимание частое повышение уровня трансаминаз до умеренных величин (табл. 2), что, по-видимому, указывает на гепатопатию как причину вторичной порфиринурии у этих пациентов. Этот показатель, однако, не может служить критерием дифференциального диагноза, так как повышение уровня трансаминаз – частое явление у пациентов с порфириями с неврологическими симптомами (табл. 3).

#### *Повышение уровней порфиринов и/или их предшественников у пациентов с вторичной порфиринурией*

Степень повышения уровней порфиринов и/или их предшественников у пациентов группы наблюдения не превышала даже 4-кратного уровня (см. табл. 2), т. е. не соответствовала критериям диагноза атаки острой порфирии. Несмотря на это, у 8 пациентов диагноз острой порфирии был установлен в качестве безальтернативного основного диагноза, а у 2 пациентов даже была проведена специфическая патогенетическая терапия острой порфирии аргинатом гема (Нормосанг, Orphan Drugs), при этом улучшение состояния пациентов совпало с проводимой терапией.

Для исключения острой порфирии у пациентки 7 с резко положительным качественным тестом на ПБГ (см. табл. 2) был исследован весь спектр порфиринов и их предшественников в фазе ранней ремис-

Таблица 2

Данные биохимических исследований у пациентов с вторичной порфириурией

Пациенты	Пол/возраст	Атака						Ремиссия						эритроциты	
		метаболиты в моче			плазма			метаболиты в моче			плазма				кал
		предшественники		порфирины	предшественники		порфирины	предшественники		порфирины	предшественники		порфирины		
АЛК < 9,9 мкмоль/л*	ПБГ < 15 мкмоль/л	ПБГ -/+ / +/+ / +++†	копро- < 64 нмоль/г креат	копро- < 320 нмоль/л	уро- < 36 нмоль/24 ч	АЛТ < 45 Ед/л	АЛК < 34 мкмоль/л	ПБГ < 9 мкмоль/л	копро- < 230 нмоль/л	уро- < 36 нмоль/л	мак эмиссии в диапазоне 600–650 нм	копро- 100 нмоль/г	прото- < 130 нмоль/г	активность ГМБС уропорфирина на 1 мг протенна	
1	Ж/28			730		127	28–23	10–9	364–87	65–0	–	8	9	84	
2	Ж/51	–		586		130	13	4	289	0	–	3	37	113	
3	М/51	+	74			611	25	3	121	14	–	10	7	90	
4	М/42			450		186					–			112	
5	М/20				128	25	7	1	92	6	–	2	5	60	
6	М/28	++	69			225	4	23	167	4	–				
7	Ж/47	+++				70	18	1	10	489	–	24	21	142	
8	М/49					105	6	7	89	2	–	17	16	71	
9	М/56	4,9 (< 2,5)	5,2 (< 3,4)			88	11	1	400	164	619 нм(+/-)	22	8	124	
10	Ж/38	13,2				53	25	0	7	8	–	24	0	77	
11	Ж/52	19				11	9	2	82	8	–	3	6	127	
12	Ж/28	11				21	32	5	29	31	–	8	32	105	

Примечание. Здесь и в табл. 3: АЛК – аминоклевулиновая кислота; ПБГ – порфибилиноген; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГМБС – гидроксиметилбилансингетаз; \* – хроматографические колонки были вручную заполнены активированным углем; † – при проведении качественного теста Watson-Schwartz 4–5-кратное повышение уровня ПБГ соответствует +++ [2]. Незаполненные ячейки означают отсутствие соответствующих данных.

сии. У 7 пациентов уровни метаболитов порфиринового обмена нормализовались уже к моменту выписки из стационара. В 3 случаях нельзя было однозначно исключить острую порфирию во время острой фазы заболевания из-за постоянной копропорфирурии (2–3-кратного повышения уровня АЛК в одном случае. В течение 6-месячного наблюдения и повторных лабораторных исследований уровни порфиринов и их предшественников стабилизировались и у пациентов были установлены другие диагнозы.

*Сравнение с пациентами с острой порфирией*

В отличие от пациентов с вторичной порфириурией среди пациентов с острой порфирией были преимущественно женщины в возрасте 18–57 лет (средний возраст 32 года). Указание на подобные заболевания в семье у большинства пациентов также отсутствовали. Подробное описание клинической картины у 12 пациентов приведено в нашей предыдущей публикации [13].

В целом клиническая картина пациентов, страдающих острой порфирией, была сходной. Это можно отнести как к отдельным симптомам и синдромам, так и к их совокупности, однако можно отметить некоторые нюансы, клинически различающиеся у пациентов этих двух групп. В частности, у пациентов с острыми порфириями клиническая картина отличалась меньшей гетерогенностью. В отличие от пациентов с вторичной порфириурией у всех пациентов с порфириной полиневропатией она была острой и ей всегда предшествовали сильная боль в животе (оценка по ВАШ более 7 баллов [7]) и автономная дисфункция. У большинства пациентов острая полиневропатия развивалась вместе с энцефалопатией.

Ключевым моментом, позволяющим заподозрить острую порфирию является не столько

Таблица 3

Данные биохимических исследований у пациентов с верифицированной ОПП

Пациенты	Атака										Ремиссия							
	Пол/ возраст	метаболиты в моче					плазма	метаболиты в моче					плазма	кал		эритроциты		
		предшественники			порфирины			АЛТ < 45 Ед/л	предшественники		порфирины			порфирины	макс эмииссии в диапазоне 600–650 нм		порфирины	кал
		АЛК < 9,9 мкмоль/л*	ПБГ < 15 мкмоль/л	ПБГ -/+/+ +/+++†	копро- < 64 нмоль/г креат	уро- < 36 нмоль/24 ч			АЛК < 34 мкмоль/л	ПБГ < 9 мкмоль/л	копро- < 230 нмоль/л	уро- < 36 нмоль/л						
1	Ж/36	20	+++	+++	282	269	124	293	287	2904	619 нм (+)	37						
2	Ж/34		+++	+++	3000	74	122	205	701	1111	619 нм(+)	39	18	22				
3	Ж/36		+++	+++	157	194	Умерла во время атаки											
4	Ж/22	22	+++	+++	157	114	Умерла во время атаки											
5	Ж/29	60	+++	+++	879	224	326	523	812	5485	619 нм (+)	58						
6	Ж/57		+++	+++	360	60	173	297	915	1573	619 нм(+)	42	11	22				
7	Ж/18		+++	+++	3262	51	511	632	258	10955	619 нм (+)	32	26	35				
8	Ж/23	11	+++	+++	110	69	148	258	977	1498	619 нм (+)	45						
9	Ж/26	26	+++	+++	183	53	209	795	986	2754	619 нм (+)	42						
10	Ж/53	42-101	+++	+++	431	115	97	187	480	1198	619 нм (+)	47	34	18				
11	Ж/24		+++	+++	1154	46	305	1012	526	3093	619 нм (+)	53						
12	Ж/25	14	+++	+++	25	52	110	114	246	1418	619 нм (+)	43	1	2				
13	Ж/27	305 (< 57)	+++	+++		170	51	117	152	222	619 нм (+/-)	73	13	19				
14	Ж/30	830 (< 57)	+++	+++	612	195	245	328			619 нм (+)	50	41	50				
15	М/39	244 (< 34)	+++	+++	511	148	Умер во время атаки					48 (атака)						
16	Ж/36	340 (< 34)	+++	+++	730	269	150	300	270	1900	619 нм (+)	77	1	2				
17	Ж/24	310 (< 34)	+++	+++	170		130	1200	130	1200	-	39						
18	Ж/26		+++	+++	4165	131	22	4	774	9	619 нм (+/-)	98	1884	14				

## Алгоритм диагностики острых порфирий

I. Когда подозревать острую порфирию?	Клинические симптомы и синдромы
Обычно сочетание нескольких симптомов и синдромов	Терапевтические синдромы
	Острая боль в животе или спине
	Острая автономная дисфункция (тахикардия, артериальная гипертензия, тошнота, запор и др.)
	Острый интерстициальный нефрит
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
	Рабдомиолиз
	Неврологические синдромы
	Острая энцефалопатия (после исключения инфекционной этиологии)
	Острая моторная (моторно-сенсорная) полиневропатия
II. Что исследовать?	
A. Во время атаки	
Установить или исключить диагноз "острая порфирия", необходимый для начала патогенетического лечения атаки	Уровень ПБГ в моче (количественно): при более чем 5-кратном повышении диагноз острой порфирии вероятен
	Если ПБГ в моче в норме, но уровень АЛК в моче повышен – исключить отравление свинцом
	При незначительных повышениях уровней АЛК и ПБГ исключить отравление тяжелыми металлами, вторичные порфириурии
Дополнительные биохимические тесты для дифференциальной диагностики острых порфирий	Спектр порфиринов в плазме крови: положительный при ОПП, НК, ПКП (форма кожной порфирии) – 617–619 нм (при вторичных порфириуриях также может быть слабopоложительным), при ВП – 621 нм
	Копропорфирин в стуле (ОПП норма, НКП ↑↑↑, ВП ↑↑)
	Протопорфирин в стуле (ОПП норма или ↑ < 2-кратно, ВП ↑↑↑, НКП < 2-кратно)
	Уропорфирин в моче ↑↑↑ >>> копропорфирин в моче ↑ при ОПП
	При повышении порфиринов на фоне нормальных показателей АЛК и ПБГ в моче – исключить вторичные порфириурии
B. Во время ремиссии	Повторить все биохимические тесты (АЛК и ПБГ повышены более чем у 85% пациентов во время ремиссии и у 100% пациентов, перенесших тяжелую атаку с неврологическими проявлениями)
Верификация типа острой порфирии Установление носителей мутантного гена в семье	Активность ГМБС эритроцитов снижена при ОПП, кроме пациентов с вариантной формой ОПП (5–15%), у которых мутация находится в первом экзоне гена <i>HMB5</i> , не транскрибируемого в эритроцитах
	ДНК-анализ в соответствующем гене у пробанда после биохимической верификации диагноза
	ДНК-анализ у родственников пробанда после выявления мутации в семье

Примечание. АЛК – аминолевулиновая кислота; ВП – вариетатная порфирия; ГМБС – гидроксиметилбилиан синтетазы; НК – наследственная копропорфирия; ОПП – острая перемежающаяся порфирия; ПБГ – порфобилиноген; ПКП – поздняя кожная порфирия.

сочетание определенных симптомов (идентичных у наших пациентов с вторичной порфириурией), но временные характеристики и последовательность их появления. В начале атаки возникает боль в животе, затем присоединяются симптомы острой автоном-

ной дисфункции, и только через 1–3 нед развивается острая полиневропатия и/или энцефалопатия.

## Обсуждение

Следует помнить, что ряд заболеваний гепатобилиарной системы, отравления алкоголем, тяжелыми металлами, мышьяком, анемии, некоторые метаболические и инфекционные заболевания сопровождаются транзиторным повышением уровней порфиринов, в основном копропорфина, и, реже, их предшественников [2]. Это обусловлено нарушением экскреции порфиринов с желчью, реже – частичной блокадой некоторых ферментов синтеза гема (при отравлениях). Самой частой причиной порфириурии считается острое или хроническое отравление алкоголем [2]. Самой тяжелой порфириурией является отравление свинцом, при котором уровень АЛК значительно повышен и имеет ведущее значение в патогенезе [2]. В остальных случаях порфириурия является бессимптомным маркером, а все неврологические проявления вызваны другой причиной [2]. В литературе описаны всего 2 случая вторичных порфириурий с неврологическими симптомами, и авторы статей предполагали, что эти симптомы обусловлены порфиринами [1, 12]. Это предположение мало вероятно, так как значительное повышение уровней порфиринов на фоне практически нормальных значений АЛК и ПБГ характерно для кожных порфирий, при которых никогда не развиваются неврологические симптомы [9].

Острую порфирию называют малым имитатором [3], и у большинства пациентов с клиническими симптомами, подозрительными в отношении острой порфирии, при обследовании выявляются другие заболевания. Это неудивительно, так как клиническая картина острой порфирии неспецифична [9]. Болевой синдром, автономная дисфункция, гипонатриемия, когнитивные нарушения и их комбинация могут также встречаться и при других полиневропатиях. Таким образом, скрининг на АЛК и ПБГ в моче должен быть выполнен у любого пациента с острой полиневропатией или энцефалопатией в сочетании с автономной дисфункцией или болевым синдромом.

Острые порфирии – редкие заболевания. Средняя распространенность ОПП в странах Западной Европы составляет 1,0–10,0 на 100 тыс. населения [9], что позволяет относить ее к редким заболеваниям, однако количество недиагностированных больных,



скорее всего, превышает таковое выявленных, и, таким образом, истинная распространенность этого заболевания может быть выше.

Лабораторная диагностика имеет ключевое значение в диагностике острых порфирий [8] (табл. 4). Биохимические критерии атаки порфирии включают более чем 5-кратное повышение уровня ПБГ в моче, что может быть выявлено простыми качественными тестами Watson–Schwartz или Hoesch [2], которые очень дешевы и должны быть доступны в любом крупном стационаре. Результаты этих тестов должны всегда подтверждаться количественным измерением ПБГ в моче методом ионно-обменной хроматографии [11], так как при исследовании качественными методами возможны ложноположительные результаты (по данным литературы, до 30% [2]). В то же время необходимо иметь в виду, что разрушение ПБГ на свету (в случае, если исследуемые образцы не защищены от света) и отсроченное исследование ПБГ у больного с уже длительно текущей атакой являются основными причинами ложноотрицательных результатов.

При своевременном сборе материала, защите его от света во время сбора и транспортировки в лабораторию, а также при правильном проведении биохимических исследований установление диагноза острой порфирии во время атаки или его исключение не должно вызывать затруднений. К сожалению, некоторые лаборатории используют нестандартизованные методы количественной оценки порфиринов и их предшественников, которые менее чувствительны к повышению указанных метаболитов, что, возможно, приводит к отрицанию диагноза острой порфирии у части пациентов, обследованных в этих лабораториях. Так, обращают на себя внимание низкие показатели АЛК у наших пациентов с верифицированной в дальнейшем острой порфирией во время атаки. Эти результаты были получены при исследовании в лаборатории, использующей ручное заполнение хроматографических колонок активированным углем, что не соответствует современным лабораторным стандартам.

Анализ спектра порфиринов плазмы позволяет дифференцировать различные виды порфирий (см. табл. 4), а также подтверждает диагноз острой порфирии во время атаки [8]. Оценка биохимических показателей должна проводиться именно в момент острых симптомов, так как в дальнейшем этот уровень может снизиться, особенно при наследственной копропорфирии. У пациентов с ОПП, перенесших атаку с неврологической симптоматикой, уровень порфиринов и предшественников порфиринов обычно остается высоким пожизненно [8].

Таким образом, неврологические симптомы острых порфирий и состояний, сопровождающихся вторичной порфиринурией, могут быть идентичными. В связи с этим особое внимание должно быть уделено правильности применения алгоритма биохимической диагностики, включая не менее чем 5-кратное повышение уровня ПБГ в моче, оценен-

ного на высоте неврологических симптомов. Основные причины ошибок интерпретации включают несвоевременный сбор биологического материала для исследования, незащищенность материала от света, проведение исследований в неспециализированных лабораториях, использование в качестве основного маркера острой порфирии только уровня копроили уропорфиринов без исследования концентраций предшественников порфиринов – ПБГ и АЛК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ahle G., Wierzbica S., Haupts M. et al. Acute left hemispheric syndrome with cortical lesions in a patient with secondary porphyria // *J. Neurol.* – 2005. – Vol. 252. – P. 983–984.
2. Bonkovsky H. L., Barnard G. F. Diagnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology // *Semin. Liver Dis.* – 1998. – Vol. 18. – P. 57–65.
3. Crimlisk H. L. The little imitator -porphyria: a neuropsychiatric disorder // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 62. – P. 319–328.
4. Engelhardt K., Trinkka E., Franz G. et al. Refractory status epilepticus due to acute hepatic porphyria in a pregnant woman: induced abortion as the sole therapeutic option? // *Eur. J. Neurol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 693–697.
5. Ford R. E., Ou C.-N., Ellefson R. D. Assay for erythrocyte uroporphyrinogen I synthase activity, with porphobilinogen as a substrate // *Clin. Chem.* – 1980. – Vol. 26. – P. 1182–1185.
6. Goren M. B., Chen C. Acute intermittent porphyria with atypical neuropathy // *South. Med. J.* – 1991. – Vol. 84. – P. 668–669.
7. Jensen M. P., Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults // *Handbook of Pain Assessment* / Ed. R. Melzack. – New York: Guildford Press, 1992. – P. 135–151.
8. Kauppinen R., von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 1891–1900.
9. Kauppinen R. Porphyrias // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 241–252.
10. Li F., Lim C. K., Peters T. J. Analysis of urine and faecal porphyrins by HPLC coupled to an advanced automated sample processor // *Biomed. Chromatogr.* – 1986. – Vol. 1. – P. 93–94.
11. Mauzerall D., Granick S. Occurrence and determination of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine // *J. Biol. Chem.* – 1959. – Vol. 219. – P. 435–446.
12. Oberndorfer S., Hitzberger P., Gruber W. et al. Secondary coproporphyrinuria in a patient with the full clinical picture of a hereditary acute hepatic porphyria. A misleading clinical and biochemical course // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 1325–1326.
13. Pischik E., Bulyanitsa A., Kazakov V., Kauppinen R. Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251. – P. 1538–1541.
14. Pischik E., Mehtala S., Kauppinen R. Nine mutations including three novel mutations among Russian patients with acute intermittent porphyria // *Hum. Mutat.* – 2005. – Vol. 265. – P. 496.
15. Rimington C. Quantitative determination of porphobilinogen and porphyrin in urine and faeces // *Assoc. Clin. Path. Broadsheet.* – 1958. – N 21. – P.
16. Tan E., Kansu T., Zileli T. Severe ptosis without ophthalmoplegia due to porphyric neuropathy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 1990. – Vol. 92. – P. 287–288.
17. Yen P. S., Chen C. J., Lui C. C. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of porphyric encephalopathy: a case report // *Eur. Neurol.* – 2002. – Vol. 48. – P. 119–121.