

Статья поступила в редакцию 15.02.2019 г.

Беседина Е.А., Кравцова Н.В., Анчутин П.Е., Беседина Д.Ю.,
Нечаева В.Д., Юсуфова А.Ю., Алиев Б.Н.
Ростовский государственный медицинский университет,
Областная детская клиническая больница,
г. Ростов-на-Дону, Россия

«ПУРПУРНАЯ ТАЙНА» ИЛИ ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ У ДЕВОЧКИ 16 ЛЕТ

Объект исследования. Пациентка Д., 16 лет с полиморфными неспецифическими жалобами, начиная с 2011 г.

Цель исследования – анализ редкого клинического случая манифестации острой перемежающейся порфирии (ОПП) у ребенка 16 лет. Проследить последовательность нарастания полиморфной клинической симптоматики и изменения лабораторных данных.

Методы исследования. Для верификации диагноза использовался метод определения порфобилиногена (ПБГ) и δ -аминолевулиновая кислота (АЛК) в моче.

Основные результаты. У пациентки имел место диагноз острой перемежающейся порфирии, подтвержденный лабораторно.

Область их применения. Повышенная врачебная настороженность в отношении данной патологии.

Выводы. Больные изначально попадают в непрофильные отделения, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. Многие лаборатории, даже в крупных межрегиональных клиниках, не владеют методикой и специальными реактивами Эрлиха для определения порфиринов в моче. Единственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, недавно лицензированные в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая перемежающаяся порфирия; гем; порфирины; абдоминальгия; красный оттенок мочи.

Besedina E.A., Kravtsova N.V., Anchutin P.E., Besedina D.Yu., Nechaeva V.D., Yusufova A.Yu., Aliev B.N.
Rostov State Medical University,
Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

«PURPLE MYSTERY» OR SIXTEEN-YEAR-OLD GIRL'S ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

The Patient G., 16 years old with polymorphic nonspecific complaints, since 2011.

Objective – to analyse rare clinical case of the manifestation of acute intermittent porphyria (AIP) of sixteen-year-old girl, to trace the sequence of increase of clinical symptoms.

Methods. To verify the diagnosis the method of determination of porphobilinogen (PBG) and δ -aminolevulinic acid (ALA) in urine was used. It is based on their separation by adsorption on columns with ion-exchange resin (ion-exchange column chromatography) with subsequent use of the Ehrlich reagent and measurement of results on a spectrophotometer in the wavelength range of 500-600 nm.

Results. Acute intermittent porphyria was diagnosed confirmed by laboratory.

Conclusions. At first patients get to the non-core departments, depending on the prevalence of main symptoms, many laboratories, even in large interregional clinics, do not have an opportunity the technique and special reagents of Ehrlich to determine porphyrins in the urine, the only pathogenetic method of treatment are heme's drugs, recently licensed in Russia.

KEY WORDS: acute intermittent porphyria; heme; porphyrins; abdominalgia; red color of urine.

Порфирия как терминологическая категория была введена в клиническую практику J. Waldensrom в 1937 г. вместо предложенного ранее Н. Gunter термина «гематопорфирия».

Острые порфирии — это группа заболеваний, обусловленная нарушениями порфиринового обмена, а именно дефектом одного из восьми ферментов, участвующих в синтезе гема. В эту группу входят: острая перемежающаяся порфирия, наследственная копропорфирия, вариетатная порфирия и порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты.

В основе развития каждой формы порфирии лежит генетически обусловленное снижение или отсутствие активности определённого фермента в цепи биосинтеза гема. Как результат, происходит избыточное накопление продуктов порфиринового обмена в цепи дефектного энзима. Гены ферментов расположены на разных хромосомах и не имеют групповой сцепленности. Снижение активности фермента до 50 % от нормы может не иметь клинических проявлений. При токсических же концентрациях происходит манифестация клинической картины [1, 2].

Порфирии не являются эндемичными заболеваниями. Частота встречаемости острых форм порфирий составляет 7-12 случаев на 100 тысяч здоровых людей, частота бессимптомного носительства генетических дефектов, приводящих к острым порфириям, составляет ~ 50-100 случаев на 100 тысяч человек [3]. При этом острая перемежающаяся порфирия встречается, по разным оценкам, в 1-10 случаях на 100 ты-

Корреспонденцию адресовать:

АНЧУТИН Павел Евгеньевич,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (863) 250-42-00.
E-mail: nelson9857@yandex.ru

сяч населения, а в отдельных регионах ряда стран северной Европы частота носительства мутантного гена может достигать 60-100 на 100 тысяч населения [4-6].

Самой частой клинической формой является острая перемежающаяся порфирия, приступы которой протекают наиболее тяжело. В основе клинической картины острой перемежающейся порфирии лежит нарушение функционирования вегетативной регуляции: кардиальные симптомы (тахикардия, артериальная гипертензия), абдоминальные симптомы (боли в животе, запоры, тошнота, рвота, реже диарея), неврологические и психические симптомы (полиневриты с развитием периферических парезов и чувствительных нарушений, поражение черепных нервов, приводящее к парезам, тазовая дисфункция, эпилептические приступы, кома, эмоциональная лабильность, поведенческие расстройства, галлюцинации) [7].

Цель работы — провести анализ редкого клинического случая манифестации острой перемежающейся порфирии у девочки 16 лет, проследить последовательность нарастания полиморфной клинической симптоматики на фоне проводимой терапии и изменения лабораторных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический случай: пациент — девочка 16 лет, наблюдалась в Ростовской областной детской клинической больнице (ГБУ РО ОДКБ) в период 2017-2018 гг.

В период пребывания в стационаре были проведены следующие исследования:

- суточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- общий анализ крови (ОАК);
- анализ крови на Австралийский антиген (HbsAg) и маркеры гепатитов А, В, С, Д;
- анализ крови на кислотно-щелочное состояние (КЩС);
- исследование гемоглобина в моче;
- электрокардиография (ЭКГ);
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- реоэнцефалография (РЕГ);
- эхокардиоскопия (ЭХОКС);
- общий анализ мочи (ОАМ);
- рентгеновская компьютерная томография области почек и малого таза (РКТ ОБП);

Сведения об авторах:

БЕСЕДИНА Елена Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: besedina-dasha@yandex.ru

КРАВЦОВА Наталья Вячеславовна, врач, ГБУ РО «ОДКБ», г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: natasha1990s@mail.ru

АНЧУТИН Павел Евгеньевич, студент 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: nelson9857@yandex.ru

БЕСЕДИНА Дарья Юрьевна, студентка 3 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: besedina-dasha@yandex.ru

НЕЧАЕВА Валерия Дмитриевна, студентка 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: nechaevalera95@gmail.com

ЮСУФОВА Аделина Юсуфовна, студентка 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: adelina301095@gmail.com

АЛИЕВ Баттал Нурадинович, студент 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Dr.aliev21@mail.ru

- определение содержания порфиринов в моче. Проводилось в ФГБУ «Гематологический научный центр РАМН». Метод определения порфобилиногена (ПБГ) и δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) в моче основан на их разделении с помощью адсорбции на колонках с ионообменной смолой (ионообменная колоночная хроматография) с последующим использованием реактива Эрлиха и измерением результатов на спектрофотометре в диапазоне длин волн 500-600 нм;
- консультации специалистов: невролог, эндокринолог, гинеколог, ортопед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнез заболевания

Заболевание у девочки 16 лет дебютировало в сентябре 2017 г. абдоминалгией, в связи с чем она была госпитализирована в гинекологическое отделение, где выставлен диагноз «Аднексит». Через 2 дня отмечались: повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., тонические судороги, потеря сознания. Ухудшение состояния послужило поводом для перевода в реанимационное отделение. На фоне интенсивной терапии симптоматика регрессировала.

В ноябре 2017 г. появились жалобы на слабость, пониженное настроение, впервые выявлен красный оттенок мочи.

В декабре 2017 г. вновь появились боли внизу живота, пояснице, подъем АД, тахикардия, изменение оттенка мочи в течение суток от соломенно-желтого до красного. Стационарное лечение по месту жительства — без положительной динамики.

В январе 2018 году девочка была консультирована областными специалистами. Выставлен диагноз: «Синдром вегето-сосудистой дистонии, симпатикотония, пароксизмальное течение. Астено-неврозоподобное расстройство. Головные боли напряжения. Хронический аднексит, вне обострения. Дисфункция яичников. Дефицит массы тела 1 степени».

Дальнейшее обследование и лечение было проведено в неврологическом отделении ГБУ РО «ОДКБ», где пациентка находилась с 12.01.2018 г. по 25.01.2018 г. с диагнозом: «Синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу, астеноневротический синдром, ночные психомоторные пароксизмы на резидуальном фоне. Депрессивный эпизод средней степени тяжести».

За время пребывания в стационаре отмечались боли внизу живота, ночные психомоторные пароксизмы, перепады АД 160/100 мм рт. ст. — 120/80 мм рт. ст., сопровождающиеся тахикардией, резкой бледностью, потливостью, периодически, в течение дня, наблюдалось изменение оттенка мочи от соломенно-желтого до красного. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование выявило: анемию легкой степени тяжести, ускоренную скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи без патологии; РКТ ОБП и малого таза — признаки диффузных изменений печени, воспалительные изменения в малом тазу.

На фоне проведенной терапии (анальгин, димедрол, дротаверин, дибазол, аминазин, реланиум, пирacetам, амитриптилин, карбамазепин, соннапакс, цефеперазон, ибуфен, лоратадин, эналаприл, коронал) вышеописанные жалобы регрессировали, однако сохранялись пониженный фон настроения, негативизм, крайне быстрая утомляемость, сниженный аппетит.

Появление в феврале 2018 г. симптоматики в виде выраженного вялого тетрапареза, жгучих, простреливающих болей в конечностях, дисфонии, элементов дисфагии, было расценено как синдром Гийена-Барре. Девочка была вновь госпитализирована в неврологическое отделение ГБУ РО «ОДКБ».

Был проведен врачебный консилиум. Принимая во внимание клинико-anamnestические данные, высказано предположение о диагнозе: «Порфирия, токсическая полинейропатия, вялый тетрапарез».

В связи с отсутствием технической возможности подтверждения диагноза в медицинских учреждениях г. Ростова-на-Дону пациентка была направлена в ФГБУ «Гематологический научный центр РАМН», где диагноз был подтвержден.

Результаты исследования содержания порфиринов в моче

Метод количественного определения порфобилиногена (ПБГ) и δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) в моче основан на их разделении с помощью адсорбции на колонках с ионообменной смолой (ионообменная колоночная хроматография) с последующим использованием реактива Эрлиха и измерением результатов на спектрофотометре в диапазоне длин волн 500-600 нм. Общие порфирины — 0,725 мг/л (N до 0,15 мг/л); ПБГ — 90,11 мг/л (N до 0-2 мг/л);

АЛК — 22,14 мг/л (N до 0,1-4,5 мг/л). Таким образом, диагноз «Острая перемежающаяся порфирия (ОПП)» был подтвержден.

Лечение

Этиопатогенетическая терапия: аргинат гема, раствор глюкозы 20 %, рибоксин 2 %, сеансы плазмафереза. Отмечалась положительная динамика течения заболевания на фоне проводимой терапии, регресс неврологической симптоматики, нормализация цвета мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложности диагностики и лечения ОПП состоят в следующем. В связи с полиморфностью клинической симптоматики, больные изначально госпитализируются в непрофильные отделения. Учитывая во внимание тот факт, что частота встречаемости данной патологии очень низка, уровень врачебной настороженности невысок. Диагноз длительное время остается неуточненным, впоследствии, как правило, устанавливается ошибочный по ведущим клиническим признакам.

Полиморфность клинической симптоматики и наличие такого экзвивитного признака, как изменение оттенка мочи, должны вызвать повышенную настороженность в отношении порфирии.

Симптоматическое лечение, проводимое порфириногенными лекарственными препаратами, является неэффективным и приводит к резкому ухудшению состояния больных.

Как результат низкой врачебной настороженности и невысокой частоты встречаемости данной патологии, возникает низкая востребованность в специализированных методиках определения уровня порфиринов с применением реактива Эрлиха.

Едиственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, недавно лицензированные в России.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about authors:

BESEDINA Elena Alexeevna, candidate of medical sciences, docent, department of children's diseases N 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: besedina-dasha@yandex.ru

KRATVSOVA Natalia Vyacheslavovna, doctor, Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: natasha1990s@mail.ru

ANCHUTIN Pavel Evgenyevich, student of 6th course of pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nelson9857@yandex.ru

BESEDINA Darya Yurievna, student of 3th course of medical-prophylactic faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: besedina-dasha@yandex.ru

NECHAEVA Valeriya Dmitrievna, student of 6th course of pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nechaevalera95@gmail.com

YUSUFOVA Adelina Yusufovna, student of 6th course of pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: adelina301095@gmail.com

ALIEV Battal Nuradinovich, student of 6th course of pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Dr.aliev21@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Diagnosis and treatment of acute porphyria: Federal clinical guidelines. 2013. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34211-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_ostryh_porfirij_2013_http_npngo_ru.pdf Russian (Диагностика и лечение острых порфирий: федеральные клинические рекомендации, 2013 г.)
2. Senderova OM, Glinskaya EV, Glinsky AA, Gorokhova LA, Vorobyov AI, Kravchenko SK. et al. Clinical experience in the diagnosis and treatment of acute porphyria. *Siberian medical journal*. 2009; (2): 108-109. Russian (Сендерова О.М., Глинская Е.В., Глинский А.А., Горохова Л.А., Воробьев А.И., Кравченко С.К. и др. Клинический опыт диагностики и лечения острой перемежающейся порфирии // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 108-109.)
3. Diagnosis and treatment of acute porphyria: national clinical guidelines. 2018. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/279/044fc924-3591-4898-b1df-0e11110bdb93.pdf. Russian (Диагностика и лечение острых порфирий: национальные клинические рекомендации, 2018 г.)
4. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5): 593-605. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.08.010.
5. Herrick AL., McColl KE., Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(2): 235-249.
6. Zagidullina KL, Popova NA, Astashina EE. Difficulties in the diagnosis of acute intermittent porphyria in clinical practice. *Kazan medical journal*. 2016; 97(6): 975-977. Russian (Загидуллина К.Л., Попова Н.А., Асташина Е.Е. Сложности диагностики острой перемежающейся порфирии в клинической практике // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 6. С. 975-977.)
7. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014; 67(1): 60-65.

