

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 616

*Е. Г. Пищик<sup>1,2,3,6</sup>, Т. Р. Стучевская<sup>1,6</sup>, О. В. Посохина<sup>1,4,6</sup>, Д. И. Руденко<sup>1,6</sup>,  
А. Г. Обрезан<sup>5</sup>, В. М. Казаков<sup>1,6</sup>, Р. Кауппинен<sup>3</sup>*

### ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ КАК ОДНА ИЗ РЕДКИХ ПРИЧИН РАБДОМИОЛИЗА

<sup>1</sup> Нервно-мышечный центр, СПб ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

<sup>2</sup> ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в Санкт-Петербурге;

<sup>3</sup> Центр изучения порфирий, медицинский факультет, Хельсинский университет, Финляндия;

<sup>4</sup> Научно-исследовательская лаборатория ангионеврологии, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»;

<sup>5</sup> ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет;

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова»

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП, MIM No176000) — наследственное аутосомно-доминантное метаболическое заболевание с низкой пенетрантностью, обусловленное частичным дефектом гидроксиметилбилиан синтетазы (ГМБС, HMBS, EC: 4.3.1.8), третьего фермента цепи биосинтеза гема [1]. ОПП — самое частое заболевание из группы острых порфирий, к которым также относятся вариегатная порфирия, наследственная копропорфирия и порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы аминоклевулиновой кислоты (АЛК). Активация биосинтеза гема у пациентов с острыми порфириями приводит к накоплению токсичных предшественников порфиринов, что клинически проявляется острыми атаками, имеющими крайне многообразные проявления, при этом практически идентичные при всех видах острых порфирий [1, 2]. Основными провоцирующими факторами атак обычно являются употребление определенных лекарств, алкоголя, инфекции, колебания гормонального фона, т. е. все то, что стимулирует синтез гема [1, 3]. В межприступный период большинство пациентов полностью здоровы. Чаще всего атаки проявляются болями в животе, тахикардией, систолической артериальной гипертензией, запорами. Прочие проявления, такие как нарушения сердечного ритма, тяжелые электролитные нарушения, в первую очередь гипонатремия, полиневропатия, энцефалопатия, встречаются существенно реже, однако важно помнить о них, так как они могут представлять угрозу для жизни пациента [2, 4].

Острые порфирии — редкие заболевания. Так, средняя распространенность ОПП в странах Западной Европы составляет 1–10 на 100 000 населения, что позволяет относить ее к редким или орфанным заболеваниям [1]. Количество выявленных больных напрямую зависит от настороженности врачей в отношении острой порфирии у пациентов с определенными клиническими синдромами, такими как боли в животе, автономная дисфункция, электролитные нарушения, энцефалопатия, полиневропатия, и особенно при их сочетании [5].

В литературе описано всего 2 случая рабдомиолиза как основного проявления атаки ОПП [6, 7], что позволяет рассматривать рабдомиолиз как редкое и недостаточно типичное проявление ОПП. В настоящей статье мы представляем наблюдаемый нами случай и приводим дифференциальный диагноз при рабдомиолизе.

**Описание случая.** Тридцатилетняя женщина поступила в стационар с жалобами на тяжелые боли в животе, спине и мышцах, мышечную слабость, спутанность сознания и рвоту (рис. 1). За 10 дней до развития мышечной слабости и изменения сознания у больной появились запоры и интенсивные боли в животе, оцениваемые до 10 баллов по ВАШ (ВАШ — Визуальная Аналоговая Шкала, [8]). В связи с болями

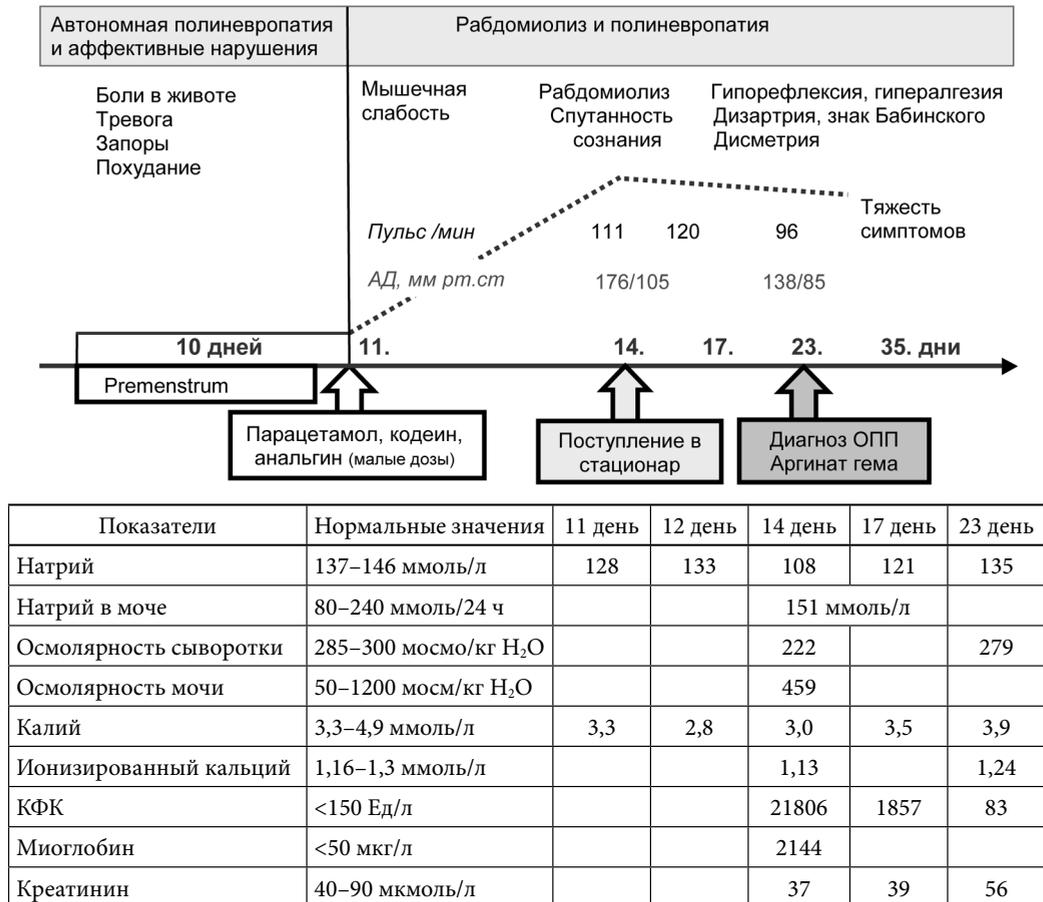


Рис. 1. Течение атаки у больной рабдомиолизом с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, обусловленных атакой острой порфирии

в животе больная, по назначению семейного врача, принимала небольшие дозы парацетамола, кодеина и метамизол (анальгин). Ранее у больной отмечались несколько эпизодов тяжелых предменструальных болей в животе с запорами. Наиболее вероятной причиной болей рассматривался синдром раздраженной кишки. При поступлении в стационар выявлялась легкая проксимальная мышечная слабость, тяжелая миалгия, оглушение, выраженная тахикардия (ЧСС 111 в мин) и умеренная артериальная гипертензия (176/105 мм рт. ст.), темный цвет мочи.

Рабдомиолиз был подтвержден повышенными уровнями креатинфосфокиназы (КФК), составившей 21 806 Ед/л (норма <150 Ед/л), и миоглобина плазмы крови (2144 мкг/л, норма <50 мкг/л) [9, 10]. С учетом гипонатремии (натрий 108 ммоль/л, норма 137–146 ммоль/л) и соотношения осмолярности мочи и плазмы крови 2:1 (рис. 1), был диагностирован синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) [11] — один из потенциальных этиологических факторов рабдомиолиза [9, 10]. Уровень креатинина оставался в пределах нормальных значений, несмотря на крайне высокие значения КФК и миоглобина.

Уровни тиреотропного гормона, кортизола, антинуклеарного фактора и различных антител, включая антитела к вирусным гепатитам В и С, вирусу иммунодефицита человека, гриппа, вирусу Эпштейна—Барра, хламидиям, микоплазме и токсоплазме, проба на токсины и лекарства в моче, за исключением опиатов (которые пациентка употребляла в небольшой дозе в виде комбинации парацетамол-кодеин для купирования сильных болей), были отрицательны. Таким образом, были исключены наиболее часто дифференцируемые причины рабдомиолиза [9, 10].

КТ головы, органов грудной и брюшной полости патологии не выявили. Однако этиология синдрома неадекватной секреции АДГ оставалась не ясной [11]. Через 2 недели, когда уровни натрия и калия были уже в пределах нормальных значений, МРТ головного мозга выявила снижение интенсивности сигнала от нейрогипофиза в режиме T1 (рис. 2), что могло бы свидетельствовать об истощении гранул АДГ в нейрогипофизе [12]. Таким образом, основной механизм гипонатриемии у данной пациентки заключался в кратковременном повышенном высвобождении АДГ из нейрогипофиза.

Основная терапия клинических проявлений у пациентки заключалась в введении гипертонического раствора хлорида натрия и раствора бикарбоната натрия, а также в ограничении употребления жидкости [10, 13]. На фоне проводимой терапии уровни натрия и КФК достигли нормальных значений в течение 10 дней. Однако мышечная слабость и гипотрофия продолжали медленно прогрессировать, вместе с развитием гипорефлексии глубоких рефлексов и проксимальной гипералгезии (рис. 1). Постепенно в течение этих 10 дней развились нечеткость («смазанность») речи, двухсторонний симптом Бабинского, дисметрия при выполнении координаторных проб и неустойчивость в позе Ромберга. В указанный период времени боли в животе и тахикардия сохранялись и даже несколько narosли. Цвет мочи оставался темным.

Сочетание болей в животе, тахикардии, артериальной гипертензии и разнообразной неврологической симптоматики составили основу диагностической гипотезы наличия у курированной нами пациентки острой порфирии, которая и была впоследствии верифицирована на основании более чем 70-кратного повышения уровня порфибилиногена мочи (790 мкмоль/л, норма <9 мкмоль/л) [1, 2]. Гипорефлексия и проксимальная гипералгезия могли быть объяснены легкой полиневропатией, развившейся после рабдомиолиза и обусловленной прогрессированием атаки острой порфирии.

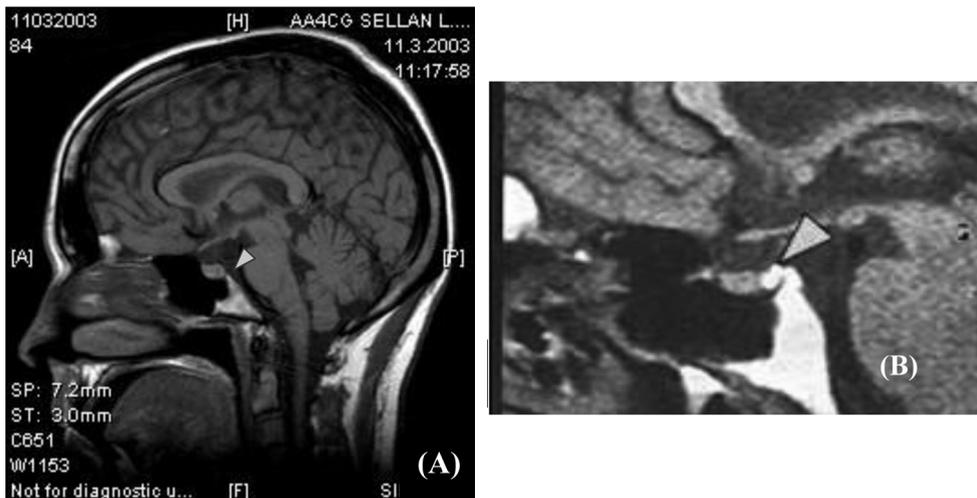


Рис. 2. МРТ (Т1) пациентки через 2 недели после развития тяжелой гипонатриемии.

Практически полное отсутствие обычного для нейрогипофиза яркого сигнала в Т1-взвешенном режиме (А, стрелка-указатель). Нормальный гипофиз на Т1-взвешенной МРТ имеет вид яркого пятна внутри турецкого седла (В, стрелка-указатель).

Терапия аргинатом гема (Нормосанг, Orphan Drugs) в дозе 250 мг/сут в течение 4 дней в сочетании с симптоматической терапией опиатами и  $\beta$ -блокаторами уменьшила выраженность симптомов больной [2]. В первую очередь регрессировали проявления автономной полиневропатии, такие как тахикардия и артериальная гипертензия. Мышечная сила и тонус мышц полностью восстановились только через 6 месяцев.

В дальнейшем диагноз ОПП был подтвержден выявленной мутацией в гене *HMBS* с.1000\_1018del (p.N333fsX3), выявленной также у клинически здорового сына пациентки. Так как данная мутация ранее описана не была, нами проведена экспрессия мутантного полипептида в эукариотические клеточные линии COS-1 и HepG2 с помощью вектора SVpoly [14]. Мутация была включена в геном с помощью лигирования мутантных фрагментов, полученных путем обратной ПЦР в соответствующие участки *HMBS-SV-poly* [14]. Пептиды, синтезированные данными клеточными линиями, демонстрировали остаточную ферментативную активность (1,3–4,7%) по сравнению с нормальной активностью фермента ГМБС, что подтвердило причинно-следственную связь между мутацией в гене *HMBS*, впервые выявленной у данной пациентки, и заболеванием ОПП.

**Обсуждение.** В данном сообщении мы описываем клинический случай ОПП, проявившийся симптомами рабдомиолиза во время атаки ОПП. Основной причиной рабдомиолиза послужила тяжелая гипонатриемия — один из симптомов атаки ОПП.

Рабдомиолиз — разрушение скелетных мышц со значительным повышением уровней КФК миоглобина [9, 10]. Это приводит к выбросу токсического внутриклеточного содержимого миоцитов в кровь, включая свободный ионизированный кальций, и часто сопровождается развитием острой почечной недостаточности, особенно при повышении уровня КФК более 10 000 Ед/л [9, 10].

Клинические проявления рабдомиолиза варьируют от бессимптомного повышения уровня КФК до тяжелой острой почечной недостаточности с развитием гиповолемического шока. Типичные проявления рабдомиолиза включают миалгии, мышечную слабость и изменение цвета мочи, которые и наблюдались у нашей пациентки [9, 10].

Принято считать, что рабдомиолиз — крайне редкое проявление атаки порфирии, так как в литературе описано только два подобных случая [6, 7] (табл. 1). При этом тяжелая гипонатриемия наблюдалась только у нашей пациентки.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов ОПП с рабдомиолизом

	Наша пациентка	Marsden & Peters [6]	Devars du Mayne et al [7]	Нормальные значения
Боли в животе	+	+	+	
Боли в спине	+	+	+	
Миалгия	+	+	+	
Тошнота/рвота	+	+	+	
Натрий, ммоль/л	108	130	норма	136–146
Аспартат аминотрансфераза, Ед/л	601	~700	нет данных	15–35
Аланин аминотрансфераза, Ед/л	128	нет данных	нет данных	10–40
Креатинфосфокиназа, Ед/л	21806	57400	3100	< 150

На основании выявленного нами частого повышения КФК сыворотки крови у больных во время атаки порфирии, варьирующего от небольшого до умеренного [15], можно предположить, что рабдомиолиз является гораздо более частым этиологическим фактором мышечной слабости при порфирии, чем считалось ранее [6, 7]. Рабдомиолиз, развивающийся параллельно с полиневропатией во время атаки, мог бы объяснить, почему у пациентов с острой порфирией проксимальная мышечная слабость в ногах часто преобладает над дистальной [16]. Кроме того, у большинства пациентов с тяжелой атакой ОПП отмечается миалгия [3, 16], патогенез которой не ясен, но мог бы быть частично объяснен сопутствующим рабдомиолизом. Рабдомиолиз может оставаться незамеченным на фоне других проявлений атаки острой порфирии. Выявление рабдомиолиза может потребовать дополнительной терапии [10]. Поэтому у любого пациента с миалгиями исследование КФК и миоглобина должно быть обязательным.

К рабдомиолизу может приводить травма, нарушение кровообращения, а также целый ряд системных причин, изложенных в таблице 2 [9, 10].

Несмотря на то что существует огромное количество потенциальных этиологических факторов рабдомиолиза, все они действуют опосредованно через один и тот же патофизиологический механизм, включающий повышение уровня внутриклеточного кальция [9]. Некоторые из этих факторов могут провоцировать как рабдомиолиз, так и атаку порфирии независимо друг от друга, например, такими провоцирующими факторами могут быть употребление алкоголя, других токсических веществ, инфекции [1, 3, 9, 10]. Наша пациентка употребляла кодеин и парацетамол в небольших дозах за две недели до развития рабдомиолиза. Оба лекарственных препарата были ассоциированы с развитием рабдомиолиза, по данным литературы [9, 10]. Однако в нашем случае

Таблица 2. Этиологические факторы рабдомиолиза

<i>I. Ненаследственные</i>	
Травмы	1. Усиленная физическая нагрузка (марафон, эпилептический статус, миоклонус и т. д.). 2. Прямое повреждение мышц (краш-синдром, электрошок, ожоги)
Ишемия	Компрессии, тромбоз соответствующих артерий (тромбоэмболия, серповидно-клеточный криз)
<b>Инфекционные заболевания*</b>	1. Вирусы (гриппа А и В, Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветрянки, ВИЧ, Коксаки и т. д.). 2. Бактерии ( <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , $\beta$ -hemolytic streptococcus A, <i>Clostridium</i> )
Лекарства	1. Передозировка или побочное действие лекарств: <b>статины, фибраты</b> , кодеин, метадон, амфетамины, бензодиазепины, <b>барбитураты, антидепрессанты</b> , антипсихотики, диуретики, <b>антигистаминные, амфотерицин В</b> , парацетамол, <b>теофеллин, изониазид</b> , кортикостероиды, азатиоприн, салицилаты, <b>фенитоин</b> , вазопрессин, хинин. 2. Отмена препаратов L-DOPA. 3. Злокачественный синдром при приеме некоторых лекарств (анестетики, фенотиазины, ингибиторы МАО)
Токсические повреждения мышц	<b>Алкоголь</b> , кокаин, героин, амфетамин. Яд змей, пчел, ос, и некоторых сколопендр (при укусах). Монооксид углерода
Метаболические заболевания	Сахарный диабет (кетоацидоз, гиперосмолярная кома). Гипотиреоз
Электролитные нарушения	Гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия. Гипонатриемия, гипернатриемия
Воспалительные миопатии	Полимиозит, дерматомиозит
Злокачественные новообразования	Острая некротическая миопатия опухолей
<i>II. Наследственные</i>	
Наследственные нарушения метаболизма	1. Дефицит ферментов гликолиза и гликогенолиза (например, болезнь Мак-Ардла). 2. Нарушение метаболизма липидов. 3. Острая порфирия (с учетом нашего случая)
Прочие	1. Злокачественная гипертермия. 2. Идиопатический рабдомиолиз

Примечание. Жирным шрифтом выделены этиологические факторы, общие для рабдомиолиза и атаки порфирии.

тяжелая гипонатриемия, вследствие рвоты и синдрома неадекватной секреции АДГ, обусловленных, в свою очередь, атакой ОПП, была главным провоцирующим фактором рабдомиолиза. Тяжелая гипонатриемия вызывает рабдомиолиз посредством нарушения натрий-кальциевого гомеостаза и накоплением внутриклеточного кальция [9]. Синдром неадекватной секреции АДГ у нашей пациентки был подтвержден более чем

двухкратным повышением осмолярности мочи по сравнению с осмолярностью плазмы крови, а также повышенной экскрецией натрия в моче [13].

Лечение синдрома неадекватной секреции АДГ включает ограничение инфузии жидкостей [13], в то время как лечение рабдомиолиза требует активных внутривенных инфузий и быструю коррекцию электролитных нарушений [13]. Таким образом, введение жидкостей должно быть рассчитано индивидуально и мониторинг водно-электролитного баланса и функции почек должен проводиться постоянно.

Гипонатриемия (от легкой до тяжелой) — достаточно частое проявление атаки ОПП (26–32 %) [2, 3]. Ее коррекция должна проводиться очень медленно ( $<10$  ммоль/24 ч) [13] из-за потенциального риска развития понтинного миелолиза, также описанного у пациентов с ОПП [17].

МРТ головы, выполненная через две недели после развития тяжелой гипонатриемии и рабдомиолиза, не выявила признаков понтинного миелолиза у нашей пациентки. Однако у нее было выявлено снижение интенсивности сигнала от нейрогипофиза, аналогично МРТ-картине у пациентов с несахарным диабетом центрального генеза, обусловленного снижением уровня секреции гранул АДГ [12]. Эти данные свидетельствуют, что основной причиной гипонатриемии у пациентов с острой порфирией является не столько повышенная секреция АДГ, сколько повышенный выброс гранул АДГ из нейрогипофиза в кровь, возможно, связанный с преходящим повышением проницаемости клеточных мембран [18].

Рабдомиолиз, который должен быть заподозрен при любой миалгии, является лишь синдромальным диагнозом [9, 10]. Диагноз острой порфирии нашей пациентке был поставлен только через две недели после начала госпитализации. Следует обратить внимание на важность выявления причины окрашивания мочи в темный (красный) цвет [10]. Возможные причины окрашивания мочи перечислены ниже:

- гематурия: ренальная и постренальная;
- гемоглобинурия, обусловленная гемолизом (механическое повреждение, иммунологическое повреждение, структурная хрупкость эритроцитов, микроангиопатия);
- миоглобинурия: рабдомиолиз;
- пигментурия (билирубин, порфирин);
- лекарственные препараты (витамин В<sub>12</sub>, рифампицин, фенолфталеин, фенитоин);
- употребление в пищу красной свеклы.

Сочетание миоглобинурии вследствие рабдомиолиза и пигментурии, вследствие острой порфирии у нашей пациентки, не позволило сделать акцент на изменении цвета мочи, характерном для порфирии, так как такое сочетание казалось крайне маловероятным. Это явилось одной из причин затруднений при диагностике острой порфирии.

Рабдомиолиз может быть одним из проявлений атаки ОПП. У пациентов с рабдомиолизом должно быть проведено обследование мочи на порфобилиноген для исключения острой порфирии. При лечении пациентов с рабдомиолизом, который почти всегда вторичен, помимо лечения самого рабдомиолиза необходима адекватная терапия основного заболевания.

## Литература

1. *Anderson K. E., Sassa S., Bishop D. F. et al.* Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrins // *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* / eds C. R. Scriver, A. Beaudet, W. S. Sly et al. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 2991–3062.
2. *Mustajoki P., Nordmann Y.* Early administration of Heme Arginate for acute porphyric attacks // *Arch Intern Med.* 1993. N 153. P. 2004–2008.
3. *Stein J. A., Tschudy D. P.* Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients // *Medicine* 1970. № 49. P. 1–16.
4. *Пивник А. В., Подберезин М. М., Пустовойт Я. С.* Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение // *Проблемы гематологии.* 1998. № 1. С. 36–42.
5. *Карпова И. В., Пустовойт Я. С., Лучинина Ю. А. и др.* Острые порфирии: проблема первичной диагностики в России и странах СНГ // *Терапевтический архив.* 2007. № 79. С. 52–57.
6. *Devars du Mayne J. F., Deybach J. C., Nordmann Y. et al.* Rhabdomyolysis in acute intermittent porphyria // *Presse Med.* 1987. N 16. P. 310.
7. *Marsden J. T., Peters T. J.* Rhabdomyolysis in a patient with acute intermittent porphyria // *Ann Clin Biochem* 2004. N 41. P. 341–343.
8. *Jensen M. P., Karoly P.* Self-report scales and procedures for assessing pain in adults // eds R. Melzack. *Handbook of pain assessment.* New York: Guildford Press; 1992. P. 135–151.
9. *Giannoglou G. D., Chatzizisis Y. S., Misirli G.* The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis // *Eur J Intern Med.* 2007. N 18. P. 90–100.
10. *Lane R., Phillips M.* Rhabdomyolysis // *BMJ.* 2003. N 327. P. 115–116.
11. *Milioniis H. J., Liamis G. L., Elisaf M. S.* The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis // *Cmaj.* 2002. N 166. P. 1056–1062.
12. *Lee Y. J., Lin J. C., Shen E. Y. et al.* Loss of visibility of the neurohypophysis as a sign of central diabetes insipidus // *Eur J Radiol.* 1995. N 21. P. 145–147.
13. *Goh K. P.* Management of hyponatremia // *Am Fam Physician* 2004. N 69. P. 2387–2394.
14. *Mustajoki S., Laine M., Lahtela M. et al.* Acute intermittent porphyria: expression of mutant and wild-type porphobilinogen deaminase in COS-1 cells // *Mol Med.* 2000. N 6. P. 670–679.
15. *Pischik E.* Neurological manifestations and molecular genetics of acute intermittent porphyria in North Western Russia. Academic Dissertation. Research Program in Molecular Medicine, Biomedicum-Helsinki, Department of Medicine University of Helsinki, Finland, Helsinki, 2006: 103 P. URL: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/pischik/neurolog.pdf> (дата обращения — 01.12.2011).
16. *Ridley A.* The neuropathy of acute intermittent porphyria // *QJM.* 1969. P. 307–333.
17. *Susa S., Daimon M., Morita Y. et al.* Acute intermittent porphyria with central pontine myelinolysis and cortical laminar necrosis // *Neuroradiology.* 1999. N 41. P. 835–839.
18. *Pischik E., Kauppinen R.* Neurological manifestations of acute intermittent porphyria // *Cell Mol Biol.* 2009. N 55. P. 72–83.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.