

Национальное гематологическое общество

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва 2018 г.

Авторский коллектив :

Я.С. Пустовойт¹, С.К. Кравченко¹, Р.Г. Шмаков², В.Г. Савченко¹.

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение

"Гематологический Научный Центр" МЗ РФ.

2. Федеральное государственное бюджетное учреждение

"Научный Центр Акушерства Гинекологии и Перинатологии" МЗ РФ .

Экспертный совет:

1. Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им И.П. Павлова, Зав.

каф. академик А.А. Скоромец, д.м.н. проф. Д.И. Руденко и др.

2. Руководитель ОРИТ ФГБУ ГНЦ д.м.н. Г.М. Галстян

3. ГКБ № 60, д.м.н. проф. А.В. Пивник

Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018г)

ОГЛАВЛЕНИЕ

<u>Введение</u>	4
<u>Эпидемиология</u>	4
<u>Классификация</u>	4
<u>Этиология и патогенез</u>	5
<u>Клинические признаки и симптомы</u>	7
<u>Диагноз и рекомендуемые клинические исследования</u>	7
<u>Дифференциальный диагноз</u>	8
<u>Клинические рекомендации</u>	9
<u>Оценка эффективности лечения</u>	12
<u>Ошибки и необоснованные назначения</u>	12
<u>Прогноз</u>	13
Приложение 1.	
Список литературы.	

Введение

Порфирии представляют собой группу заболеваний, состоящую из семи нозологических форм. Причинами их возникновения являются генетически обусловленные нарушения активности различных ферментов в цепи биосинтеза гема (Рисунок 1). Это приводит к нарушению обмена порфиринов, имеющему свои особенности при каждой форме порфирии и определяющему их клинические проявления. Начало изучения нарушений порфиринового обмена относится к 1841г., когда Scherer доказал, что красный цвет мочи больных обусловлен наличием в ней определённых пигментов, а не присутствием молекул гемоглобина. Fisher в 1930г. получил Нобелевскую премию за работу по изучению промежуточных продуктов гема и в 1934 году опубликовал книгу «Химия порфиринов» [6]. Схема биосинтеза гема была описана в 50-е годы прошлого столетия.

В дальнейшем были идентифицированы все восемь ферментов в этом цикле [5]. Установлено, что каждая нозологическая форма порфирий связана с дефектом активности одного из ферментов (кроме синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК)), закодированного в одном гене.

Эпидемиология

Порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с одинаковой частотой встречаются среди населения всех континентов. Частота встречаемости острых форм порфирий (ОП) по различным оценкам составляет 7-12 случаев на 100 тысяч здоровых людей. В то же время частота бессимптомного носительства генетических дефектов, приводящих к ОП, составляет ~ 50-100 случаев на 100000 человек.

Классификация

Порфирии подразделяются на эритропоэтические и печёночные в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов (см. классификация I) [10]. Вместе с тем, порфирии могут подразделяться на формы с поражением кожных покровов и острые, провоцируемые формы (см. классификация II).

КЛАССИФИКАЦИЯ I:

Печёночные порфирии:

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Поздняя кожная порфирия

Эритропоэтические порфирии:

- Врождённая эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)
- Эритропоэтическая протопорфирия

КЛАССИФИКАЦИЯ II:

Острые формы порфирий

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия

Формы порфирий, протекающие с поражением кожных покровов

- Поздняя кожная порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Эритропоэтическая протопорфирия

Острые формы порфирий характеризуются яркой неврологической и вегетативно-сосудистой симптоматикой, в основе которой лежит полинейропатия. При порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты и острой перемежающейся порфирии (ОПП) нет кожных проявлений. Это объясняется тем, что у них активными метаболитами являются предшественники порфиринов (δ -АЛК и порфобилиноген (ПБГ)), которые не имеют сродства к тканям дермы.

При снижении активности ферментов поздних этапов биосинтеза гема происходит накопление собственно порфиринов, избыток которых в дерме приводит к фототоксическим реакциям. Вследствие этого клиника кожных поражений характерна для таких острых порфирий как: наследственная копропорфирия (НКП) и вариегатная порфирия (ВП), а также поздней кожной порфирии (ПКП) и эритропоэтических порфирий.

Этиология и патогенез

Развитие различных форм порфирий связано с нарушениями цикла биосинтеза гема и имеет общие черты. В основе развития каждой формы порфирии лежит генетически обусловленное снижение или отсутствие активности определённого фермента в цепи биосинтеза гема (рисунок). Гены ферментов расположены на разных хромосомах и не имеют групповой сцепленности. Снижение активности фермента до 50% от нормы может не иметь клинических проявлений.

При ОП реализовать генетическое носительство и спровоцировать клиническую манифестацию заболевания могут:

- алкоголь
- лекарственные препараты (НПВС, барбитураты, цефалоспорины сульфаниламиды и др. список которых представлен в приложении)
- менструальный цикл, беременность (у женщин) [3]
- инсоляция

- бактериальные и вирусные инфекции (особенно HCV, HBV, CMV) [15]
- голодание

Перечисленные факторы приводят к повышенному потреблению конечного продукта цикла биосинтеза – гема (например, активация системы цитохрома P-450) [10], либо оказывают непосредственное стимулирующее воздействие на активность первого фермента цикла биосинтеза – синтетазы δ -АЛК, что приводит к повышению её активности (например действие прогестерона) [7], в результате чего ускоряется синтез всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов. На этапе участия дефектного фермента начинается избыточное накопление метаболитов в токсических концентрациях, что приводит к обострению заболевания. При ОП избыточное накопление δ -АЛК и ПБГ в тканях приводит к сегментарной демиелинизации нервных волокон с нарушением нервной проводимости. Токсическому воздействию подвержены все отделы нервной системы человека.

Периферическая сенсорно-моторная полинейропатия является следствием вторичной демиелинизации нервных волокон.

Вовлечение вегетативной нервной системы имеет следующий патогенез: - поражение абдоминальных вегетативных сплетений сопровождается спазмом сосудов брюшной полости и нарушением моторики кишечника.

- ослабление активности n. vagus приводит к преимущественному влиянию на сердечно-сосудистую систему симпатического отдела; этому также способствует 10-ти кратное увеличением экскреции катехоламинов и нарушение функции барорецепторов артериальных сосудов.

Нарушение функции центральной нервной системы является следствием токсического воздействия предшественников порфиринов на нейроны головного мозга и развития длительного спазма артериол, гипонатриемии и гипергидратации, что приводит к тяжёлым энцефалопатиям.

Поздняя кожная порфирия (ПКП) и эритропоэтические порфирии имеют хроническое течение с периодами обострений, которые могут вызвать:

- злоупотребление алкоголем
- приём гормональных лекарственных препаратов
- воздействие ядохимикатов (общее и местное)
- инсоляция

Повышенная светочувствительность кожных покровов связана с фотохимическими реакциями, спровоцированными порфиринами. Избыток порфиринов в коже подвергается активному воздействию спектра солнечного излучения с длинами волн 400 – 410 нм, что приводит к образованию реактивных частиц, например, супероксид аниона, активирующего ксантин-оксидазу, и других метаболитов, повреждающих клетки базальной мембраны. Повторные атаки приводят к развитию нескольких слоёв базальных мембран и образованию пласта кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы. Реактивные кислородсодержащие частицы также могут приводить к высвобождению гистамина из тучных клеток, усиливая явления фототоксичности.

Изменения кожи Уропорфириноген – основной метаболит при поздней кожной порфирии стимулирует синтез фибробластами коллагена. При эритропоэтической протопорфирии жирорастворимый протопорфириноген откладывается в стенке сосудов дермы, приводя к их утолщению.

Пигментирование кожи и гипертрихоз наблюдаются в периорбитальных областях при поздней кожной порфирии и эритропоэтических порфириях, однако, механизм этих изменений до конца не изучен.

Клинические признаки и симптомы

Основные проявления острых порфирий включают (по частоте):

- тахикардия
- боли в животе
- запоры
- тошнота/рвота
- артериальная гипертензия
- боли в ногах, руках, пояснице, грудной клетке
- снижение кожной чувствительности
- красный или бурый цвет мочи
- тетрапарез/тетраплегия
- гипонатриемия
- поведенческие расстройства
- галлюцинации
- парез VII пары черепно-мозговых нервов
- дисфония, дисфагия, дизартрия (бульбарные нарушения)
- парадоксальное дыхание (при вдохе живот впадает из-за паралича диафрагмы)
- остановка дыхания
- эритема, волдыри на открытых участках кожи.

Первый приступ острых порфирий может развиваться в возрасте старше 14-16 лет, значительно чаще у женщин. Начало заболевания острое, реже подострое. После воздействия порфириногенных факторов появляются боли в животе, конечностях, пояснице, тошнота, рвота. К концу второй недели заболевания появляется мышечная слабость, переходящая в парезы и параличи. Характерны тахикардия (до 110'-130'), артериальная гипертензия (до 180/100), выделение мочи с красноватым оттенком, неадекватное поведение и галлюцинации. При отсутствии лечения в течение 20-40 дней у больных могут развиваться бульбарные нарушения и паралич дыхательной мускулатуры. В анализах крови нередко выявляется гипонатриемия.

У больных НКП и ВП могут также отмечаться явления повышенной фоточувствительности [9,16].

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторная диагностика острых порфирий, кроме порфирии обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК основывается на определении в моче избытка порфобилиногена с помощью:

- качественного скрининг-теста свежего образца мочи больного с использованием реактива Эрлиха по методу Watson-Schwartz. При наличии в моче избытка ПБГ образуется окрашенный продукт розово-красного цвета;

- количественного определения содержания ПБГ в моче (норма не превышает 2 мг/л).

При порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы – δ -АЛК в моче, определяется высокая концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты при нормальном содержании ПБГ.

Диагноз острой порфирии устанавливается на основании характерной клинической картины и высокого содержания ПБГ или δ -АЛК в моче [1,17].

Дифференциальный диагноз между ОПП и ВП или НКП основывается при измерении содержания общих порфиринов в кале [1,17]. В норме концентрация порфиринов в кале менее 200 нмоль/г сухого веса. Нормальная концентрация общих порфиринов в кале подтверждает диагноз ОПП. Повышение концентрации в несколько раз свидетельствует в пользу НКП или ВП. При исследовании плазмы спектрофлуориметрическим методом можно дифференцировать НКП от ВП.

Следующим этапом диагностики является определение активности ферментов в клетках крови. Это позволяет подтвердить диагноз у больных с клиническими проявлениями заболеваний и выявить бессимптомных носителей. Несмотря на распространённость и удобство диагностики бессимптомного носительства порфирий путём оценки активности специфического фермента в клетках, этот метод не является абсолютно достоверным [8,6].

Поэтому заключительным этапом диагностики порфирий у больных и, в особенности, у бессимптомных носителей является проведение ДНК- анализа [2].

Причиной поражения кожных покровов может быть повышенная светочувствительность, как следствие одной из форм порфирий. Тем не менее, следует провести дифференциальную диагностику кожной порфирии с другими дерматологическими заболеваниями.

Для диагностики кожных форм порфирии необходимо провести следующие исследования:

- определение общих порфиринов и их предшественников (ПБГ и δ -АЛК) в моче;
- определение общих порфиринов в кале;
- определение общих порфиринов в плазме и исследование спектра ее поглощения при флуоресцентной спектроскопии;

Для подтверждения диагноза ЭПП следует провести дополнительный тест - определение общих порфиринов в эритроцитах. При повышенной их концентрации следует измерить соотношение свободного и Zn-связанного протопорфиринов. В случае значительного превышения концентрации свободного протопорфирина подтверждается диагноз ЭПП.

Если результаты всех перечисленных тестов у пациента с активными кожными нарушениями будут нормальными, то диагноз порфирии будет маловероятным.. В случае же получения хотя бы одного или нескольких положительных результатов подтверждается диагноз кожной порфирии, форма которой определяется с помощью диагностических тестов.

Дифференциальный диагноз

Острые порфирии следует дифференцировать со всеми заболеваниями, которые сопровождаются:

- абдоминальными болями

- развитием симметричных полиневритов конечностей
- бульбарными нарушениями
- выделением окрашенной мочи
- энцефалопатиями
- психическими нарушениями:
- психоз, устойчивый к терапии;
- шизоаффективные расстройства;
- циклоидный психоз;
- конверсионные расстройства;
- соматизация и синдром хронической усталости

Первичный этап диагностики, на практике, является самым сложным и ответственным для врача. Вариативность течения и симптоматики ОП (особенно при атипичном и моносимптомном вариантах развития) создают значительные трудности в своевременной постановке этого диагноза, нередко уводя врача в сторону ошибочных предположений. Выполнение же скрининг теста на наличие избытка ПБГ в моче всем обращающимся без анализа первичных жалоб нерационально с точки зрения временных и материальных затрат. Опытным путём, подтверждённым статистическими данными, выделены характерные для ранних сроков течения и специфичные для ОП симптомы. Разработана шкала, содержащая данные анамнеза и симптомы как характерные для клинического течения острых порфирий, так и наиболее часто ложно приписываемых ОП. Скрининг имеющихся у пациентов симптомов и сопоставление этих симптомов с симптоматикой, представленной в таблице (**приложение 1**)*, позволяет по сумме баллов судить о степени вероятности наличия порфирии у больного. Такой подход позволяет минимизировать число ятрогений, связанных с назначением пациентам с неустановленным диагнозом порфириногенных препаратов.

**В шкале представлены симптомы, встречающиеся при острых порфириях, которым присвоено определенное количество баллов, имеющих как положительные, так и отрицательные значения в зависимости от частоты их встречаемости при острой порфирии. Эти баллы суммируются, и если сумма баллов составляет менее 5 - диагноз острой порфирии маловероятен, если от 5 до 15 баллов – диагноз порфирии возможен, если более 15 баллов, то диагноз острой порфирии высоко вероятен.*

Поражение кожных покровов при порфириях следует дифференцировать с прочими дерматологическими заболеваниями.

Клинические рекомендации

1. Острые порфирии, цель лечения – предупреждение атак заболевания и развития необратимых изменений нервной системы.

Профилактика развития приступов ОП предусматривает ограничение воздействия на организм провоцирующих факторов, а именно:

- приёма алкоголя

- приёма лекарственных препаратов с повышенной порфириногенной активностью, инсоляции развития бактериальных и вирусных инфекции (особенно HCV, HBV, CMV), состояния гипогликемии
- у женщин с доказанной связью между наступлением menses и частыми приступами – предупреждение менструаций.

Если менструальные циклы часто (три и более раз в год) провоцируют атаки ОП, репродуктивную функцию необходимо подавлять, для чего используют оральные контрацептивы – Ригевидон, Овидон; ГнРГ- Золадекс, синарел; андрогены - сустанон, андриол; овариоэктомия в отдельных случаях. Отмена овариосупрессии производится после достижения длительного бесприступного (несколько месяцев и более) течения заболевания.

Лечение начинают при наличии нескольких симптомов ОП (см. выше) и повышении показателей порфиринового обмена (по сравнению с предыдущими данными в динамике). При развитии острого приступа необходимо немедленное начало патогенетической терапии для подавления избыточного биосинтеза порфиринов:

1. Назначение: аргината гема (Нормосанг*) 3мг/кг в/в капельно 1 раз в день. 4-7 дней подряд [11].
2. Обеспечение избыточного поступления в организм углеводов (200-600гр сухого вещ-ва глюкозы). 40%-1000мл в/в капельно в сутки, ежедневно, 2-4 недели [4].
3. Сандостатин в дозе 100-500 мкг/сут., подкожно, ежедневно на протяжении от 4-х недель до 6 месяцев в сочетании с плазмаферезами 6-10 сеансов [13].
4. Рибоксин 2%-10мл в разведении на 100-200 мл 0.9% раствора NaCl, в/в капельно 1-2 раза в сутки, ежедневно 2-4 недели.

Посиндромная терапия:

1. *Гиперкинетический синдром*

атенолол
обзидан
норваск
лизиноприл
амлодипин
Обстипация
сенна
гуталакс
прозерин
Анестезия
новокаин
маркаин
Оссалгический синдром
индометацин
аспирин

Тошнота / рвота

прозерин
хлорпромазин
промазин

Психозы / неврозы

хлорпромазин
промазин

Эпилептиформные припадки

диазепам
клоназепам

Реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных острыми порфириями.
<http://blood.ru/clinic/praktikuyushchemu-vrachu/rossijskij-reestr-lekarstvennykh-preparatov-primenyaemykh-u-bolnykh-s-narusheniyami-porfirinovogo-obmena.html>

2. Поздняя кожная порфирия, цель лечения – предупреждение развития острых и хронических воспалительных изменений кожи.

Профилактика ПКП предполагает максимальную защиту от солнечного света (одежда, кремы, очки), воздержание от приёма алкоголя и гормональных контрацептивов [9], препаратов железа, исключение воздействия токсичных веществ (например, хлорированных гидрокарбонатов).

Лечение ПКП:

1. Солнцезащитные кремы
2. Кровопускания по 250-500мл производимые 1 раз в 7-14 дней или плазмаферезы с удалением по 1-1.5 литра плазмы 2раза в неделю.
3. Плаквенил 200-600 мг/сут. через сутки – ежедневно, курсами по 30 дней. Доза подбирается индивидуально. При ПКП, ассоциированных с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, проводится комбинированное лечение [12]:
 - Десферал 1.5г вместе с диализом
 - Эритропоэтин 20 ед/кг после диализа
 - Кровопускания по 50мл – 100мл дважды в неделю (при Нв > 100/л).

3. Эритропоэтическая протопорфирия, цель лечения – предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

Профилактика ЭПП: такая же, как при ПКП

Лечение ЭПП:

- Использование фотохимической лампы с узким спектром пучка TL 01(311нм) для облучения кожи больного с целью повышения толерантности последней к ультрафиолету [14]
- Производные β - каротина
- Антигистаминные
- Трансплантация печени (в тяжёлых случаях)

4. Врождённая эритропоэтическая порфирия, цель лечения - предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

Профилактика ВЭП: такая же, как при ПКП

Лечение ВЭП:

- активированный уголь
- трансфузии эритроцитарной массы в сочетании с хелаторами Fe (десферал)
- спленэктомия
- гидроксимочевина
- трансплантация костного мозга [14]

Оценка эффективности лечения

Контроль за эффективностью лечения ОП включает мониторинг содержания общих порфиринов, ПБГ и δ -АЛК в моче, концентрации натрия в сыворотке крови. При осмотре больного необходимо акцентировать внимание на наличии тахикардии, артериальной гипертензии, болей в животе и конечностях, на эмоциональном статусе больного. У больных с клиникой поражения кожных покровов обращают внимание на состояние кожи, конъюнктивы. У больных с ПКП, ЭПП, ВЭП нередко страдает печень и требуется мониторинг её функции (билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, УЗИ, биопсия). Кроме того, у больных с ВЭП оценивают выраженность анемического синдрома, явлений гемолиза (ретикулоцитоз, гемоглобин, УЗИ селезёнки).

У большинства пациентов и в межприступный период показатели порфиринового обмена могут превышать норму. Особенно это касается ОПП. Эта особенность является своего рода вариантом нормы. Главным в оценке состояния больных остаётся их самочувствие и соматическое состояние.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение эксплоративной лапароскопии или лапаротомии. У больных с клиникой «острого живота», запорами, тошнотой, рвотой в качестве дифференциального

диагноза следует рассматривать ОП. Необходимо обязательное выполнение качественного анализа мочи с реактивом Эрлиха.

Пункции костного мозга для уточнения характера анемии и генеза неврологических расстройств при выявленных нарушениях порфиринового обмена у больных с ОП не нужны.

Крайне опасно назначение глюкокортикоидных гормонов у больных с неуточнённым характером полинейропатии, что достаточно часто встречается в неврологических клиниках. Глюкокортикоидные ЛС противопоказаны при порфириях.

Не обосновано назначение широкого ряда НПВС при болевом синдроме в конечностях. Большинство НПВС обладают яркой порфириногенной активностью.

Противопоказано назначение препаратов железа больным с выраженной клиникой ОП, так как анемия в этом случае связана с дефицитом выработки гема.

Прогноз

Все порфирии кроме спорадической формы ПКП являются наследственно обусловленными. Поэтому полное их излечение невозможно.

При ОП грамотная профилактика приступов позволяет добиваться многолетнего, латентного течения болезни. В случае развития приступа ОП ранняя терапия Нормосангом*, позволяет купировать приступ и предупредить развитие осложнений. Если у больного отмечается два-три и более приступов в год, в исходе приступов может сохраниться неврологический дефицит (вялые периферические парезы).

При развитии тяжёлых осложнений ОП (бульбарный синдром, паралич дыхательной мускулатуры, гипонатриемия) существует угроза летального исхода. Больные помещаются в высокоспециализированные реанимационные отделения для протезирования дыхательной функции, адекватной заместительной терапии, коррекции метаболических расстройств и терапии нормосангом.

При порфириях протекающих с поражением кожных покровов возможно развитие склеродермоидных процессов.

При тяжёлом течении ВЭП (б-нь Гюнтера) показана трансплантация костного мозга.

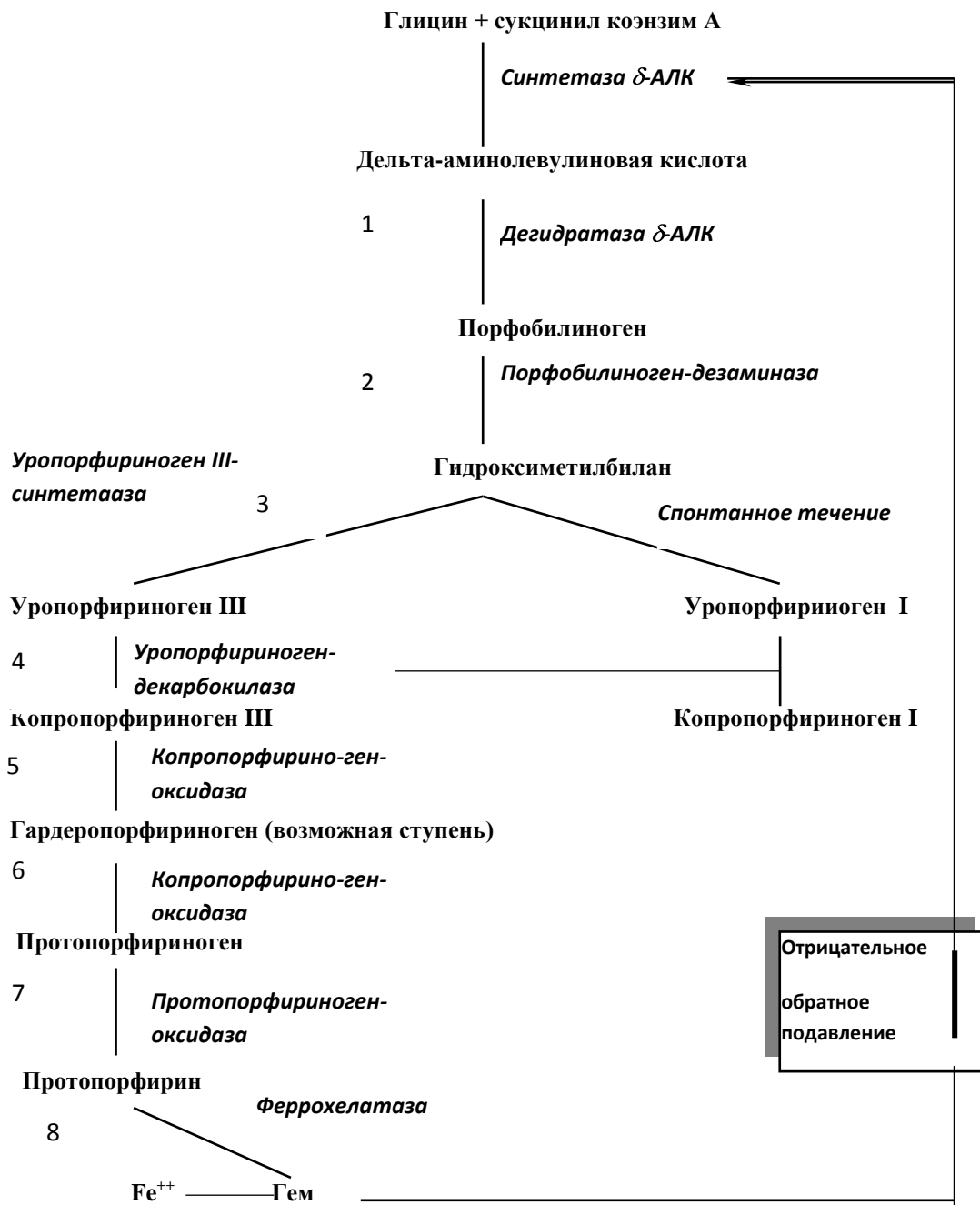
Приложение
Шкала клинической диагностики острой порфирии.

№	Критерий	Признак	Баллы
1.	Пол	Мужчины	0
		Женщины	+ 1
2.	Возраст	16-39 лет	+ 1
		Более 40 лет	-
3.	Данные анамнеза	Данные анамнеза, свидетельствующие о приёме порфириногенных лекарственных препаратов, алкоголя.	+1
		Данные анамнеза, свидетельствующие о вновь выявленной патологии печени любого генеза (в острой стадии) с лабораторными признаками нарушения её функций и поражения паренхимы	
		Появление симптомов заболевания в предменструальном периоде	+ 2
4.	Эмоциональная неустойчивость, неадекватное поведение.		+ 1
5.	Тахикардия	ЧСС > 100'	+ 2
6.	Артериальная гипертензия	≥140/90 мм рт.ст.	+ 2
7.	Дискинезия желудочно-кишечного тракта	Запор длительностью более трёх дней	+ 2
		Диарея	- 2
8.	Тошнота, рвота	Постоянные	+ 1

9.	Боли в животе	1. Нет симптомов раздражения брюшины, 2. Отсутствие перистальтики, 3. Выпирающая брюшная стенка.	+ 1
10.	Выделение больным мочи темного цвета или быстрое потемнение её при дневном освещении при отсутствии гематурии и/или билирубинурии		+ 2
11.	Мышечная слабость.	1. Тетрапарез	+ 2
		2. Парапарез	- 10
		3. Гемипарез	- 10
12.	Нарушение контроля мочеиспускания и дефекации		+ 1
13.	Нарушения чувствительности	Головные боли	- 3
		Боли, сопровождающиеся иррадиацией, боли в суставах, боли корешкового типа, связанные с нагрузкой, усиливающиеся при движении, хорошо поддающиеся коррекции обезболивающими.	- 2
		Костно-мышечные боли в шее, пояснице, конечностях, интенсивного характера, не связанные с движением, плохо поддающиеся обезболиванию	+ 2
		Нарушения чувствительности кожного покрова по типу гипо - и гиперестезий, симметричные на конечностях	+1
14.	Температура тела	< 37.5°C без клинико-лабораторных признаков инфекционного или асептического воспалительного процесса.	+ 1
		> 37.5°C с клинико-лабораторными признаками инфекционного или аутоиммунного процесса	0
15.	Галлюцинации, бред	Имеют преходящий характер	+ 1
16.	Эпилептиформ-ные припадки,	Имеют преходящий характер	+ 1
17.	Одышка	Обусловлена парезом диафрагмы и межреберной скелетной мускулатуры.	+ 2
18.	Парез лицевого нерва	Односторонний	- 5
		Двухсторонний.	При появлении симптома в первые 5

			дней заболевания	
			При появлении симптома спустя ≥ 10 дней от начала болезни	+ 1
19.	Бульбарные нарушения	Дизартрия, дисфагия, дисфония. Являются симптомами позднего течения ОП.	При появлении симптома в первые 5 дней заболевания	- 5
			При появлении симптома спустя ≥ 10 дней от начала болезни	+ 2
20.	Лабораторные показатели	Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /мкл		- 1
		СОЭ > 30 мм/ч		- 1
		Билирубинурия		- 1
		Эритроцитурия		- 1
		Превышение референсных значений показателей мочевой кислоты, мочевины		+ 1
		Гипонатриемия ниже 120 ммоль/л		+3

Схема биосинтеза гема



1-Порфирия обусловленная дефицитом дегидрогеназы аминоклевулиновой кислоты. 2-острая перемежающаяся порфирия. 3- врождённая эритропоэтическая порфирия. 4-поздняя кожная порфирия, печёночно-эритропоэтическая порфирия. 5- врождённая копропорфирия 6- гардеропорфирия. 7- вариетатная порфирия. 8 – протопорфирия.

Список литературы :

1. Карпова И.В., Сурин В.Л., Тагиев А.Ф., Пивник А.В./Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии.// Пробл. гематол. и перелив. крови.-1998.-№1.-С.43-48
2. Сурин В.Л., Лукьяненко А.В., Карпова И.В., Мисюрин А.В., Пустовойт Я.С., Пивник А.В. Три новые мутации в гене порфобилиногендезаминазы, обнаруженные у больных острой перемежающейся порфирией из России.//Генетика человека.-2001.-т. 37.-№5.-с. 1-8
3. Anderson KE./ LHRH analogues for hormonal manipulation in acute intermittent porphyria.// Semin Hematol/- 1989/- 26.-p.10-5
4. Doss M, Verspohl F./ The “glucose effect” in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria.// Klin Wochenschr.- 1981.- 59.-p. 727-35.
5. Elder G.H./Enzymatic defects in porphyria: an overview.// Semin. Liv. Dis.- 1982.- 2.-p. 87-99
6. Fischer H., Orth H. /Die Chemie des Pyrrols.// New York, Johnson Reprint Leipzig. Akademische Verlag Gueleschaft m.b.h. 1934; vv 1-3.
7. Granick S./ The induction in vitro of δ - aminolvulinic acid syntetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones and orein chemicals. //J Biol Chem.- 1966.- 241.-p. 1359-75
8. Gross U., Jacob K., Frank M., Doss M. O./ Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria.// Cell Mol. Biol. – 1997.- 43.-p. 29-35
9. Henry W.Lim., Gillian M. Murphy. /The Porphyrins // Clinics in Dermatology.-1996.- 14.-p.375-387
10. Kappas A., Sassa S., Galbraith R., Nordmann Y./ The porphyrias. //In: Scriverer CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. Metabolic basis of inherited disease. 7 th ed. New York : McGraw-Hill;1995. p.2103-59
11. Laiwah A.C., McColl K.E./ Management of attacks of acute porphyria.//Drugs.- 1987.- 34.-p.604-16.
12. Lecha M., Herrero C., Ozalla D / Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias // Dermatologic Therapy, Vol. 16, 2003, 65–72
13. Medenica R., Lazovic G., Huschart T., Mukerjee S., Long P., Corbitt W., Powell D./ Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyrias.//Cel and Mol Biol.-1996.- 43 (1).-p.9-27

14. Murphy G.M / Diagnosis and management of the erythropoietic porphyries// Dermatologic Therapy, Vol. 16, 2003, 57–64
15. Stein J, Tschudy D. /Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. //Medicine.- 1970.- 49.-p. 1-16
16. Thunell S./Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias//Scand. J. Clin Lab Invest.- 2000.-60 (7).-p.509-540
17. Zaider E, Bickers D.R./ Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias.// Clin in Dermat. –1998.-16.-p. 277-293