

Кривошеев А.Б.¹, Куприянова Л.Я.², Кондратова М.А.¹

ДВОЙНЫЕ ПОРФИРИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1 г. Новосибирска»,

630047, г. Новосибирск, Россия

Представлен краткий обзор литературы по проблеме двойных порфирий и анализ собственного клинического наблюдения. Длительно на протяжении более 10 лет наблюдали больного В. 30 лет с верифицированным диагнозом острая перемежающаяся порфирия, которая манифестировала острым болевым абдоминальным синдромом, неврологическими расстройствами в виде периферической полинейропатии и гемипарезом нижних конечностей, отмечен также синдром артериальной гипертензии. Наблюдаемая клиническая симптоматика соответствовала острому порфириному кризу при манифестации и/или рецидиве острой перемежающейся порфирии. Диагноз был подтвержден количественным определением экскреторного профиля предшественников порфиринов (δ -аминокапроновая кислота, порфобилиноген) и фракций порфиринов (уропорфирин, копропорфирин). Их концентрации существенно (особенно предшественники порфиринов) превышали контрольные значения, что является кардинальным диагностическим критерием острой перемежающейся порфирии. На фоне стойкой клинико-биохимической ремиссии острой перемежающейся порфирии через 4 года у пациента стали появляться симптомы фотосенсибилизации кожи (пузыри, эрозии, пигментные пятна) на тыльной поверхности кистей. Позднее сформировался гипертрихоз в височно-периорбитальной области. Стал изменяться констелляционный тип экскреторного профиля порфиринов. На фоне сохраняющейся повышенной экскреции предшественников порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) наблюдалось прогрессивное увеличение экскреции фракции уропорфирина, которая стала доминирующей (до 58% от общего содержания порфиринов). Такое длительное наблюдение в динамике позволило констатировать появление нового варианта нарушения порфиринового обмена, который с учетом клинической симптоматики соответствовал другой форме печеночной порфирии, а именно поздней кожной порфирии. Зарегистрированные в динамике наблюдения клинико-биохимические изменения экскреторного профиля показателей порфиринового обмена могут свидетельствовать о возникновении сочетанного ферментативного дефекта, свойственного двойным порфириям. Была констатирована манифестация поздней кожной порфирии на фоне компенсированной острой перемежающейся порфирии.

Ключевые слова: острая перемежающаяся порфирия; порфириновый криз; поздняя кожная порфирия; двойные порфирии; количественное определение предшественников – δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и фракций порфиринов – уропорфирина, копропорфирина.

Для цитирования: Кривошеев А.Б., Куприянова Л.Я., Кондратова М.А. Двойные порфирии: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018; 21(2): 120-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-120-124>

Krivosheev A.B.¹, Kupriyanova L.Ya.², Kondratova M.A.¹

DOUBLE PORPHYRIA: LITERATURE REVIEW AND ANALYSIS OF CLINICAL OBSERVATION

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091, Russian Federation;

²City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, 630047, Russian Federation

A brief review of the literature on the problem of double porphyria and analysis of its own observation is presented. For more than 10 years patient B was observed for more than 10 years with a verified diagnosis of acute intermittent porphyria, which manifested with acute pain abdominal syndrome, neurological disorders in the form of peripheral polyneuropathy and hemiparesis of lower extremities, and hypertension syndrome was also noted. The observed clinical symptoms corresponded to an acute porphyrin crisis in the manifestation and / or relapse of acute intermittent porphyria. The diagnosis was confirmed by a quantitative determination of the excretory profile of porphyrin precursors (δ -aminocaproic acid, porphobilinogen) and porphyrin fractions (uroporphyrin, coproporphyrin). Their concentrations are significantly (especially porphyrin precursors) exceeding the control values, which is the cardinal diagnostic criterion of acute intermittent porphyria. Against the backdrop of persistent clinical and biochemical remission of acute intermittent porphyria, symptoms of photosensitization of the skin (blisters, erosion, pigment spots) on the dorsal surface of the hands began to appear in 4 years. Later, hypertrichosis was formed in the temporo-periorbital region. The constellation type of the excretory profile of porphyrins began to change. Against the backdrop of persistent increased excretion of porphyrin precursors (δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen), a progressive increase in the excretion of the fraction of uroporphyrin was observed, which became dominant (up to 58% of the total content of porphyrins). Such a prolonged observation in the dynamics allowed us to state the appearance of a new variant of the porphyrin exchange disturbance, which, taking into account clinical symptoms, corresponded to another form of hepatic porphyria, namely,

late cutaneous porphyria. The clinical and biochemical changes in the excretory profile of the parameters of porphyrin metabolism registered in the dynamics of observation may indicate the occurrence of a combined enzymatic defect characteristic of double porphyria. In our case, a manifestation of late cutaneous porphyria was noted against a background of compensated acute intermittent porphyria.

Key words: acute intermittent porphyria; porphyrin crisis; late cutaneous porphyria; double porphyria; quantitative determination of the precursors – δ -aminolevulinic acid, porphobilinogen and porphyrin fractions – uroporphyrin, coproporphyrin.

For citation: Krivosheev A.B., Kupriyanova L.Ya., Kondratova M.A. Double porphyria: literature review and analysis of clinical observation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2018; 21(2): 120-124. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-120-124>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Received 19 March 2018

Accepted 21 March 2018

Все известные и включенные в современную классификацию клинические формы порфирий за исключением приобретенной спорадической поздней кожной порфирии (ПКП) представляют собой группу генетически детерминированных заболеваний обмена веществ, объединяющим признаком которых являются первичные специфические нарушения метаболизма порфиринов [1]. Патологические отклонения порфиринового обмена при порфириях сосредоточены преимущественно или в клетках костного мозга (эритропоэтический тип), или в гепатоцитах печени (печеночный тип) и связаны с дефектом одного и реже двух ферментов биосинтеза гема. Ферментативный дефект специфичен для каждой формы порфирии и определяет особенности клинического течения болезни и характерный для нее биохимический синдром, который устанавливается по экскреторному профилю порфиринов и их предшественников в моче и кале, а также по содержанию этих метаболитов в эритроцитах и плазме крови [2–4].

Вопрос о двойных порфириях относится к числу недостаточно изученных. Интерес к нему возрос после того, как М. Qadiri и соавт. [5] описали новую форму печеночной порфирии под названием «Честерская порфирия» (название болезни связано с городом в Великобритании, где наблюдались больные). Непосредственные наблюдения за больными и ретроспективный анализ, проведенный авторами в 4 поколениях большой семейной группы (200 человек) показал, что заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и протекает в манифестной и латентной формах. Манифестная Честерская порфирия сопровождается острыми приступами, которые клинически не отличаются от таковых при классической острой переме-

жающейся порфирии (ОПП). Однако у больных относительно чаще регистрируется тяжелые расстройства психики, злокачественная гипертензия и нарушение функции почек. В отличие от вариегатной порфирии поражение кожи при Честерской порфирии не наблюдается. Латентная форма протекает клинически бессимптомно, хотя у части таких больных имеется склонность к гипертензии. Барбитураты и хирургические вмешательства провоцируют острые приступы как у больных манифестной, так и у лиц с латентной формой болезни.

Биохимический синдром Честерской порфирии складывается из высокого содержания порфобилиногена (ПБГ) и в меньшей степени δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК), нормального или слегка повышенного количества уroporphyrina (УП) и coproporphyrina (КП) в моче и существенного повышения фракции протопорфирина (ПП) в кале. В эритроцитах патологические порфирины отсутствуют. В фазе ремиссии и у лиц с латентной формой болезни содержание порфиринов и их предшественников значительно ниже, чем во время острой атаки, однако характерные соотношения между фракциями порфиринов при этом сохраняется [6].

Сообщения о больных с сочетанным клиническими и биохимическими признаками различных форм порфирий публиковались в литературе и ранее. J. Kushner и соавт. [7] наблюдали больного с клинко-биохимическим синдромом врожденной эритропоэтической порфирии, у которого наряду с дефицитом косинтетазы уroporphyrinogena было обнаружено типичное для наследственной ПКП снижение активности декарбоксилазы уroporphyrinogena в эритроцитах до 50% по сравнению с нормой. И.Б. Гордон и соавт. [8] описали больного с сочетанными клиническими и биохимическими признаками ОПП и ПКП. Известны также больные с комбинированным клинко-биохимическим синдромом характерным для вариегатной порфирии и ПКП [9–11].

Е. Kostler [12] на основании ретроспективного анализа немногочисленных данных литературы пришел к заключению, что у больных порфириями с двойным ферментативным дефектом констатируется своеобразный комплекс биохимических признаков, а иногда и необычное течение болезни. По мнению К. McColl и соавт. [6], при двойных порфириях ферментативные нарушения в системе биосинтеза гема зависят от генотипа больного, тогда как клинический синдром и экскреторный профиль порфиринов определяется

Для корреспонденции:

Кривошеев Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru

For correspondence:

Krivosheev Alexander B., MD, PhD, DSc., professor of the Department faculty therapy of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091, Russian Federation. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Information about authors:

Krivosheev A.B., <https://orcid.org/0000-0002-4845-8753>;
Kupriyanova L.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-7941-4307>;
Kondratova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-7971-6479>.

Динамика показателей порфиринового обмена больного В.

| Показатель | Верхняя граница нормы | Дата исследования | | | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 29.12.07 | 09.09.08 | 10.03.09 | 08.06.11 | 13.09.11 | 25.01.12 | 13.04.15 |
| Предшественники порфиринов, нмоль/сут | | | | | | | | |
| δ-аминолевулиновая кислота | 259,4 | 1388,7* | 556,9* | 862,2* | 1487,9* | 640,9* | 648,6* | 610,4* |
| Порфобилиноген | 22,0 | 79,6* | 67,2* | 123,8* | 159,1* | 119,3* | 190,1* | 88,4* |
| Экскреторные порфирины, нмоль/сут | | | | | | | | |
| Уропорфирин, | 45 | 37 | 40 | 26 | 96,4* | 148,6* | 141,5* | 190,1* |
| Копропорфирин | 133 | 1222* | 491,7* | 451* | 991,4* | 369,9* | 789,6* | 137,7* |
| Общее содержание | 178 | 1259* | 531,7* | 477* | 1087,8* | 518,5* | 931,1* | 327,8* |
| Соотношение УП/КП | 0,34 | 0,03* | 0,08* | 0,06* | 0,10* | 0,40 | 0,18* | 1,38* |
| Фекальные порфирины, нмоль/г сухой массы | | | | | | | | |
| Копропорфирин | 14,5 | 12,6** | | | | | | |
| Протопорфирин | 36,8 | 34,6** | | | | | | |
| Общее содержание | 51,3 | 47,2** | | | | | | |
| Соотношение КП/ПП | 0,39 | 0,36** | | | | | | |

Пр и м е ч а н и е. * – результаты, имеющие отклонения от нормы; ** – результаты исследований, проведенные однократно.

фенотипическими факторами. Такие пациенты в повседневной практике встречаются редко, о чем может свидетельствовать наше наблюдение и заслуживает специального обсуждения.

Больной В., 30 лет. Заболел остро на фоне проведения лако-красочных ремонтных работ в плохо проветриваемом помещении. Первые симптомы болезни появились на 2-е сутки: коликообразные боли в животе, тошнота, рвота, задержка стула, головные боли, сердцебиение, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Еще через 2 дня стала нарастать слабость в нижних конечностях и боли в бедренных костях и тазобедренных суставах. Больной с трудом вставал, не мог самостоятельно передвигаться.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Больной в сознании, адекватен, ориентирован во времени, в контакт вступает легко. Рост 174 см, масса тела 50 кг, индекс массы тела 16,5 кг/м². Кожа бледная, свободна от высыпаний. При физикальном обследовании наблюдалась выраженная неврологическая симптоматика в виде полинейропатии и гемипареза нижних конечностей. Общий и биохимический анализы крови без отклонений от нормы. Общий анализ мочи, за исключением розового цвета, который появился в начале заболевания, в пределах нормы. Качественная проба на порфирины в моче положительная (++++). Предварительный диагноз – острая перемежающаяся порфирия. Для уточнения диагноза проведено количественное определение предшественников порфиринов, а также экскреторных и фекальных порфиринов. Экскреция δ-АЛК и ПБГ в 3,5–5,0 раз превышала контрольные значения. При исследовании фракций порфиринов констатирована только высокая экскреция фракции КП. Содержание фракции УП и фекальных фракций КП и ПП было в пределах нормы (см. таблицу). Результаты проведенных исследований позволили установить кли-

нический диагноз: ОПП впервые выявленная, тяжелая форма, порфириновый криз с явлениями болевого абдоминального синдрома, периферической полинейропатии, гемипареза нижних конечностей, артериальной гипертензии.

При контрольном обследовании в сентябре 2008 г. отмечена положительная динамика в неврологическом статусе: двигательные расстройства разрешились, пациент самостоятельно передвигается без посторонней помощи. Болевой абдоминальный синдром не рецидивирует. Моча обычного желтого цвета. Показатели порфиринового обмена стабилизировались. Однако экскреция δ-АЛК, ПБГ и фракция КП оставались выше нормативных значений. Тем не менее, такой профиль экскреторных показателей порфиринового обмена позволял констатировать клинко-биохимическую ремиссию ОПП (см. таблицу). В 2009 г. состояние пациента оставалось стабильным. Экскреторный профиль показателей порфиринового обмена существенно не изменился. Сохранялась клинко-биохимическая ремиссия заболевания. В июне 2011 г. пациент сообщил, что тыльной поверхности кистей появились пузыри (рис. 1), которые субъективно не беспокоили. После их самостоятельного вскрытия формировались эрозии, а затем пигментные пятна (рис. 2). При контрольном обследовании обнаружено изменение экскреторного профиля порфиринов (см. таблицу). Зарегистрировано повышение экскреции фракции УП, которое прогрессировало в динамике наблюдения. При этом фракция УП стала постепенно доминировать в экскреторном профиле порфиринов, что указывало на, вероятное, формирование хронической формы печеночной порфирии, а именно ПКП. В этот же период у больного наблюдалось формирование гипертрихоза в височно-периорбитальной области (рис. 3). Пациент остается на диспансерном наблюдении.



Рис. 1. Пузырь на тыльной поверхности левой кисти.



Рис. 2. Вторичная пигментация на местах разрешения пузырей.

Обсуждение

Таким образом, при наблюдении в динамике у больного были последовательно диагностированы ОПП и ПКП. Первой манифестировала ОПП, диагностирование которой обычно вызывает затруднения у врачей, что связано с редкостью данного заболевания и вариабельностью симптоматики, когда в клинической картине может доминировать болевой абдоминальный синдром и/или неврологические расстройства [13]. Диагностируется ОПП не только по клиническим симптомам. Главным критерием в верификации данной формы порфирии следует считать количественное определение показателей порфиринового обмена. Наиболее характерным биохимическим симптомом ОПП является очень высокое содержание δ -АЛК и ПБГ в моче. Повышенная экскреция предшественников порфиринов относится к числу постоянных признаков болезни и наблюдается не только во время острого приступа, но и в период стойкой ремиссии, а также у лиц с латентной формой заболевания. При манифестации ОПП и во время острого приступа количество δ -АЛК и ПБГ существенно увеличивается. Наряду с этим в моче у больных может определяться умеренно повышенная экскреция УП и КП. Содержание порфиринов в кале обычно нормальное. В эритроцитах патологические концентрации порфиринов отсутствуют. Описанный выше комплекс биохимических признаков был обнаружен у наблюдаемого нами пациента, что позволило с учетом клинической картины верифицировать ОПП. Такой констелляционный вариант порфиринового профиля считается типичным для ОПП и наряду с определением активности уропорфириногена I в эритроцитах имеет решающее диагностическое значение [14–16]. Количественное определение предшественников порфиринов, экскреторных и фекальных порфиринов необходимо для дифференциальной диагностики с вариегатной порфирией (ВП).

ВП также относится к группе острых печеночных порфирий. Специфичным для нее ферментативным дефектом считается снижение активности оксидазы протопорфириногена, обеспечивающего превращение протопорфириногена в ПП. При этом в периоды ремиссии и во время острой атаки наиболее характерным и диа-

гностически значимым биохимическим признаком ВП является очень высокое содержание порфиринов в кале, где количественно доминирует фракция ПП [14, 17]. У наблюдаемого нами пациента был зарегистрирован иной спектр показателей порфиринового, при котором содержание фекальных порфиринов не превышало контрольных значений, что соответствовало ОПП.

Вместе с тем, результаты первичного обследования больного и через 4 года указывали на то, что комплекс биохимических признаков и клиническое течение ОПП у него имели некоторые особенности, такие как:

- Острая манифестация болезни с одновременным сочетанием интенсивного болевого абдоминального синдрома, неврологическими расстройствами в виде гемипареза нижних конечностей и артериальной гипертензией. Обычно наблюдается изолированное или последовательное возникновение данных симптомов при манифестации и/или рецидиве ОПП [14, 18].
- Специфический констелляционный тип экскреции предшественников и фракций порфиринов, соответствующий биохимическому синдрому ОПП стал изменяться. Зарегистрировано нарастание экскреции фракции УП с 2,9 до 58% от общего содержания порфири-



Рис. 3. Гипертрихоз в височно-периорбитальной части лица.

нов в моче. Такие нарушения порфиринового обмена соответствуют латентной ПКП. При этой форме хронической печеночной порфирии расстройства обмена порфиринов становятся единообразными и сопровождаются преимущественно повышением экскреции фракции УП в моче до 40–65% от общего содержания порфиринов. На этом этапе болезни суточная экскреция порфиринов с мочой не превышает 1000 нмоль/сут и позволяет выявлять таких больных на ранних доклинических стадиях болезни [14].

• В динамике наблюдения у пациента отмечено появление симптомов фотосенсибилизации кожи в виде пузырей на тыльной поверхности кистей. Характерно их возникновение в летний период на фоне повышенной инсоляции. В дальнейшем формировались эрозии и пигментные пятна на месте пузырей. Очень специфичным для ПКП, но не часто, является появление гипертрихоза в височно-периорбитальной области. Такая клинико-биохимическая симптоматика соответствовала манифестной форме ПКП.

Наше наблюдение расширяет клинико-биохимические аспекты ОПП и ПКП в том плане, что среди этих больных могут встречаться пациенты с сочетанными ферментативными дефектами. У таких больных при исследовании в динамике могут констатироваться отклонения от обычных соотношений между фракциями порфиринов, что изменяет констелляционный спектр показателей порфиринового обмена и может свидетельствовать о сочетанных ферментативных дефектах. По нашему мнению пациенты с латентными и манифестными формами порфирий должны находиться на постоянном диспансерном наблюдении, в ходе которого необходимо проводить регулярный мониторинг показателей порфиринового обмена. К клинико-биохимическим критериям, которые позволяют заподозрить сочетанные ферментативные нарушения, могут быть отнесены: ранняя (до 30 лет) манифестация острой или хронической формы печеночной порфирии, а также изменение констелляционного спектра показателей порфиринового обмена в динамике наблюдения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

3. Досс М.О. Дефицит ферментов в эритроцитах при порфириях человека. *Гематология и трансфузиология*. 1992; 11–12: 10–5.
4. Мур М.Р. Диагностика и лечение острых порфирий. *Гематология и трансфузиология*. 1992; 11–12: 33–40.
8. Гордон И.Б., Ляхер А.В., Крамаренко Г.А. О необычных клинических проявлениях острой перемежающейся порфирии и сочетании ее с поздней кожной порфирией. *Терапевтический архив*. 1982; 52(9): 114–6.
9. Кривошеев Б.Н., Лукина И.Л., Коваленко Л.И., Кривошеев А.Б. О «двойных порфириях» (Обзор литературы и описание собственного наблюдения). *Терапевтический архив*. 1993; 65(7): 54–8.
13. Пивник А.В., Подберезин М.М., Пустовойт Я.С. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1998; 1: 36–42.
14. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. *Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена*. М.: ИНФРА-М; 2014.

18. Кривошеев А.Б., Бойко К.Ю., Хван Л.А., Добрачева О.А., Куприянова Л.Я., Кривошеева И.А. Острая перемежающаяся порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения. *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*. 2017; 1(9): 30–3.

Остальные источники литературы нн. 1, 2, 5–7, 10–12, 15–17 см. в References.

REFERENCES

1. Doss M.O. Pathobiochemical transition of secondary coproporphyrinuria to chronic hepatic porphyria in humans. *Klin. Wschr.* 1980; 58(3): 141–8.
2. Doss M.O. Hepatic porphyria. *Med. Klin.* 1997; 92(12): 745–6.
3. Doss M.O. Deficiency of enzymes in erythrocytes in human porphyria. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfusiology)*. 1992; 11–12: 10–5. (in Russian)
4. Moore M.R. Diagnosis and treatment of acute porphyria. *Russian journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfusiology)*. 1992; 11–12: 33–40. (in Russian)
5. Qadiri M.R., Church S.E., McColl K.E., Moore M.R., Youngs G.R. Chester porphyria: a clinical study of a new form of acute porphyria. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986; 292(6518): 455–9. doi:10.1136/bmj.292.6518.455
6. McColl K.E., Thompson G.G., Moore M.R., Goldberg A., Church S.E., Qadiri M.R., Youngs G.R. Chester porphyria: biochemical studies of a new form of acute porphyria. *Lancet*. 1985; 2(8459): 796–9.
7. Kushner J.P., Pimstone N.R., Kjeldsberg C.R., Pryor M.A., Huntley A. Congenital erythropoietic porphyria, diminished activity of uroporphyrinogen decarboxylase and dyserythropoiesis. *Blood*. 1982; 59(4): 725–37.
8. Gordon I.B., Lyakher A.V., Kramarenko G.A. Unusual clinical manifestations of acute intermittent porphyria and its combination with late cutaneous porphyria. *Therapeutic Archive*. 1980; 52(9): 114–6. (in Russian)
9. Krivosheev B.N., Lukina I.L., Kovalenko L.I., Krivosheev A.B. Double porphyrias: revive of literature and a case report. *Therapeutic Archive*. 1993; 65(7): 58–62. (in Russian)
10. Day R.S., Eales L., Meissner D. Co-existent variegate porphyria and porphyria cutanea tarda. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307(1): 36–41.
11. Watson C.J., Cardinal R.A., Bosseenmaier I., Petryka Z.J. Porphyria variegate and porphyria cutanea tarda in siblings: chemical and genetic aspects. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1975; 72(12): 5126–9.
12. Kostler E. Definition and classification of porphyrias (Definition und Klassifikation der Porphyrien). *Z. Gesamte. Inn. Med.* 1987; 42(18): 528–30.
13. Pivnik A.V., Podberezin M.M., Pustovoi Ya.S. Acute intermittent porphyria: clinic, diagnosis, treatment. *Problems of Hematology and Blood Transfusion*. 1998; 1: 36–42. (in Russian)
14. Krivosheev B.N., Kuimov A.D., Krivosheev A.B. *Diseases of internal organs with manifest and latent disturbances of porphyrin metabolism*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
15. Gonzalez-Arriaza H.L., Bostwick J.M. Acute Porphyrias: A case report and review. *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160(3): 450–9.
16. Puy H., Gouya L., Deybach J.C. Porphyrias. *Lancet*. 2010; 375(9718): 924–37.
17. Hift R.J. The acute porphyrias. *Eur. Gastroenterol. Hepatol. Rev.* 2012; 8(1): 17–21.
18. Krivosheev A.B., Boyko K.Y., Khvan L.A., Dobrachyova O.A., Kupriyanova L.Ya., Krivosheeva I.A. Acute intermittent porphyria. Literature review and analysis of own observations. *Medical Alphabet. Practical Gastroenterology*. 2017; 1(9): 30–3. (in Russian)

Поступила 19.03.18
Принята к печати 21.03.18