

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ И СИМПТОМОВ
В СЕМИОТИКЕ ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ**

Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. В настоящее время результаты лечения нарушений порфиринового обмена в России удовлетворительными назвать нельзя. В первую очередь это касается острых порфирий (ОП), имеющих драматическое течение с нередкими летальными исходами. Вариабельность развития ОП и их мимикрия под другие заболевания затрудняют диагностику и являются причиной несвоевременного начала лечения. Анализ более ста клинических случаев ОП, наблюдавшихся в Гематологическом научном центре (Москва), позволяет говорить об определенной закономерности развития симптоматики при ОП. В статье рассмотрены разные варианты течения ОП, обсуждены симптомы и синдромы, представляющие клиническую картину ОП, сделана попытка определения диагностической значимости некоторых синдромов.

Ключевые слова: порфирия; семиотика; диагностика.

DIAGNOSTIC ROLE OF SOME SYNDROMES AND SYMPTOMS IN THE SEMEIOTICS OF ACUTE PORPHYRIAS

Pustovoit Ya.S., Galstyan G.M., Savchenko V.G.

Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia

Summary. The results of modern therapy for porphyrin metabolism disorders cannot be regarded as satisfactory. This is so for primarily acute porphyrias (AP), characterized by a dramatic course with not infrequent lethal outcomes. The main diagnostic difficulties consist in variability of AP development and their mimicry when they simulate other diseases, which impedes the diagnosis and early therapy. Analysis of more than one hundred clinical cases (AP patients observed at Hematological Center) has suggested an algorithm of symptom development in AP. Variants of AP course are described, symptoms and syndromes presenting its clinical picture are discussed, and an attempt at evaluation of the diagnostic significance of some syndromes is made.

Key words: porphyria; semeiotics; diagnosis.

Острые порфирии (ОП) – группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема [1], имеющих острое начало, индуцированное различными экзогенными и эндогенными факторами, и протекающих с преимущественным поражением нервной системы.

Группа ОП представлена пятью нозологическими формами: острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия (НКП), вариетатная порфирия (ВП), порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК), и X-сцепленная доминантная протопорфирия. Наследование может быть как доминантным, так и рецессивным. Пенетрантность генов, приводящих к развитию ОП, не высокая. При наиболее частой форме – ОПП пенетрантность порфобилиногендезаминазы составляет не более 15%. Частота манифестировавшихся клинических случаев ОПП 1:10 000, что сопоставимо с частотой встречаемости острых миелоидных лейкозов, и ОПП уже не рассматривается как редкое явление. Асимптомное носительство ОПП представлено еще шире и достигает 1:2000–1:3000 населения. Другие формы ОП встречаются несколько реже [2]. Приведенная статистика показывает актуальность проблемы своевременной диагностики и профилактики новых случаев заболевания [3].

Для корреспонденции:

Пустовойт Ярослав Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7(495) 612-23-61.
E-mail: Cherv21@mail.ru

Corresponding author:

Pustovoit Yaroslav, MD, PhD, DSc. (Cherv21@mail.ru).

Острые приступы, за редким исключением, не имеют спонтанного обратного развития и могут быстро приводить к тяжелым осложнениям и летальному исходу [4–6].

С учетом такой особенности течения при диагностике и лечении ОП врачу необходимо быстро принимать максимально эффективные решения.

В последние годы вопросам нарушений порфиринового обмена стали уделять значительно больше внимания. Диагностическая настороженность врачей возросла. Это привело к увеличению диагностики первичных случаев в РФ. Сегодня в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) выявляют не менее 10 новых больных в год только с острыми формами.

Тем не менее в настоящее время медицинскую помощь, оказываемую большинству таких больных, еще нельзя назвать адекватной [4, 7]. Плохие результаты лечения являются следствием отсутствия инфраструктуры помощи больным с редкой наследственной патологией в целом и с ОП в частности и представляют собой комплексную проблему. Трудности, связанные с диагностикой и лечением, в первую очередь, обусловлены низким уровнем знаний врачей о редких наследственных болезнях.

Объективные причины низкой эффективности проводимого лечения следующие:

патогенетическая терапия ОП, направленная на ингибирование синтеза порфиринов, назначается слишком поздно; проводимое в отечественных клиниках лечение не адекватно тяжести состояния больного и в целом почти не затрагивает патогенетические звенья заболевания;

назначение лекарственных препаратов, обладающих порфириногенным действием, т.е. препаратов, являющихся индукторами системы цитохрома P-450, приводит к обострению или манифестации заболевания.

Диагностические ошибки и неправильно выбранная тактика лечения в дебюте заболевания, закладывают основу для

плохого исхода болезни в дальнейшем. На ранней стадии болезни по сочетанию нескольких, нередко не имеющих логической взаимосвязи симптомов, трудно заподозрить ОП. Больные, находящиеся в стационарах с ошибочными диагнозами, получают неадекватное лечение, вследствие чего неврологические нарушения быстро прогрессируют. Назначение препаратов, запрещенных при ОП, приводит к необратимому нарушению обмена порфиринов, в связи с чем состояние больных драматически ухудшается.

Анализ анамнеза 163 больных ОП, находившихся на лечении в ГНЦ, показал, что на постановку диагноза в региональных медицинских учреждениях затрачивалось от 7 до 50 и более дней. К этому времени у пациентов уже отмечалось появление тяжелых осложнений, требовавших длительного пребывания в стационаре и интенсификации лечения [6, 8–10].

В таких случаях благополучный исход заболевания определяется возможностью эффективного купирования токсических эффектов порфиринов и эрадикации инфекционных очагов. Состояние пациентов обычно требует проведения интенсивной терапии в течение нескольких месяцев.

В странах с развитой инфраструктурой помощи больным ОП лечение начинают не позднее 4-го дня от начала приступа, что минимизирует риски для больных и сроки необходимого лечения.

Цель настоящей работы – акцентировать внимание на особенностях патогенеза ОП, знание которых поможет в дифференциальной диагностике.

Для всех форм ОП характерны:

- острое, индуцируемое начало;
- быстрая прогрессия;
- полиморфность клинической картины.

Именно разнообразие проявлений ОП создает иллюзию ее под другие заболевания [11, 12]. Однако верификация ОП не так сложна, как кажется на первый взгляд. У каждой болезни есть свой стереотип развития, отличающий ее от других нозологий. Существующие патогенетические пути обуславливают определенные закономерности развития симптоматики ОП.

Условно течение ОП можно подразделить на три периода: продромальный, начальный и развернутого течения. Для каждого периода болезни характерны свои симптомы [10, 13].

Для продромального периода характерны:

- запоры;
- тахикардия;
- эмоциональная лабильность.

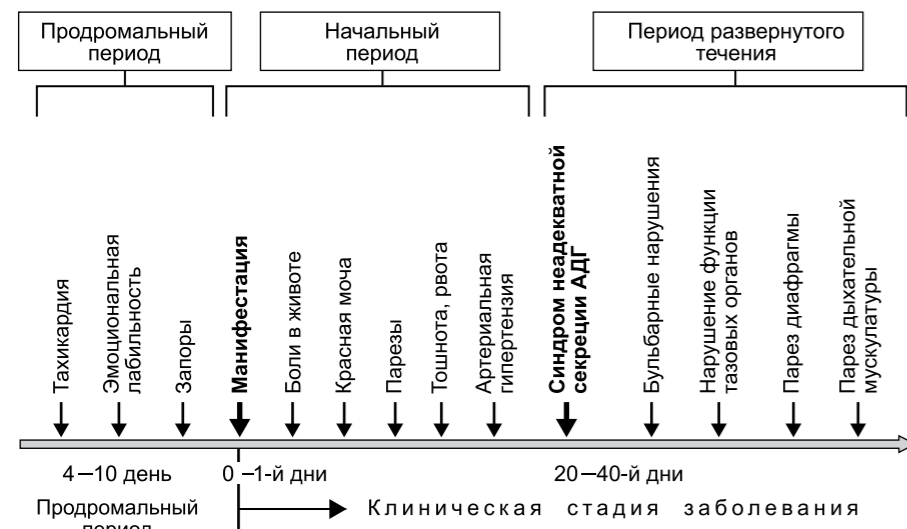


Рис. 1. Распределение симптомов ОП во временном интервале.

Жирным шрифтом обозначены синдромы, играющие ключевую диагностическую роль в дифференциальной диагностике ОП и оценке тяжести ее течения.

К группе симптомов начального периода стадии относятся:

- тахикардия;
- эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения [14, 15];
- запоры;
- тошнота;
- рвота;
- абдоминальный синдром;
- артериальная гипертензия;
- сенсорно-моторная полинейропатия;
- изменение окраски мочи;
- субфебрилитет.

Через 20–30 дней, если патогенетическая терапия не проводится, появляется симптоматика, характерная для периода развернутого течения:

- нарушение функции тазовых органов;
- эпилептиформные приступы и судороги;
- галлюцинации, бред [16];
- гипонатриемия;
- кома;
- парез черепно-мозговых нервов, в первую очередь бульбарной группы;
- парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы и межреберных скелетных мышц, развитие острой дыхательной недостаточности.

Разделение симптомов на ранние и поздние отражает определенную ступенчатость возникновения клинических проявлений заболевания (рис. 1). Появление поздних симптомов отличается не только по срокам их возникновения от начала заболевания, но и по продолжительности их проявления в клинической картине приступа ОП (рис. 2).

Обычно дебют заболевания связывают с появлением болей в животе, сопровождаемых тошнотой, рвотой, и окрашенный в красный цвет мочи. Тем не менее, детальный анализ более 100 клинических случаев позволяет выделить, так называемый, «продромальный» период болезни, в котором у больных отмечаются тахикардия, запоры, эмоциональная лабильность. Перечисленная симптоматика, как правило, не снижает качества жизни больных, и к врачам с этими жалобами они часто не обращаются.

Инструктаж пациентов акцентирует их внимание к перечисленным симптомам, позволяя вовремя заподозрить начало приступа ОП и принять превентивные эффективные меры лечения еще на амбулаторном этапе.

На рис. 1 и 2 можно проследить динамику проявления различных симптомов и синдромов ОП. Приведенные закономерности характерны для большинства случаев.

У 8–10% больных отмечается атипичное течение, в дебюте которого, наблюдаются разные сочетания симптомов, среди которых могут быть свойственные и для позднего течения. Обычно это гипонатриемия, галлюцинации и судорожный синдром.

Эксклюзивный характер может иметь моносимптомное течение ОП, наиболее сложное для диагностики. Частота встречаемости – 1–2% случаев. Чаще это психиатрическая симптоматика, имеющая вялое течение.

По мере прогрессии ОП появляются симптомы, характерные для поздней стадии заболевания, и нередко возникают осложнения, обусловленные особенностями патогенеза ОП. К числу таких специфических осложнений можно отнести острую дыхательную недостаточность, синуситы и дисфунк-

ции желчного пузыря [10, 13]. Острая дыхательная недостаточность у больных ОП носит смешанный характер и возникает как вследствие слабости дыхательной мускулатуры, нарушения (отсутствия) кашлевого рефлекса, аспирации при глотании, так и присоединения пневмонии. Причинами дисфункции желчного пузыря могут быть, помимо поражения его мышечной стенки, длительное голодание вследствие нарушения глотания, длительное парентеральное питание.

К специфичным для ОП осложнениям относятся различной степени выраженности периферический вялый тетрапарез, формирующийся с конца второй недели от дебюта заболевания – 94% (при наиболее часто встречаемой форме ОПП – 99,2%); синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (снсАДГ) – 22,9% (ОПП 33,3%); поражение черепных нервов: подъязычного (XII пара), добавочного (XI пара), блуждающего (X пара) и языкоглоточного (IX пара) приводит к формированию бульбарного синдрома – 44% (ОПП 53,5%), двухстороннее поражение лицевого нерва (VII пара) – 41,7%; нарушение функции тазовых органов – 49,7%; парезы диафрагмы и скелетной межреберной мускулатуры, сопровождающиеся развитием острой дыхательной недостаточности – 11,6% (17,8%). Полный перечень симптомов и синдромов ОП в целом, и для каждой нозологической формы в отдельности (ОПП, НКП, ВП) представлен в таблице. Среди них наиболее проблемными являются абдоминальный синдром (АС) и снсАДГ.

АС – одно из самых ярких и диагностически сложных проявлений ОП. По данным ГНЦ (Москва), он встречается у 86% больных. Возникновения АС в дебюте заболевания, когда нередко еще не установлен диагноз ОП, его неспе-

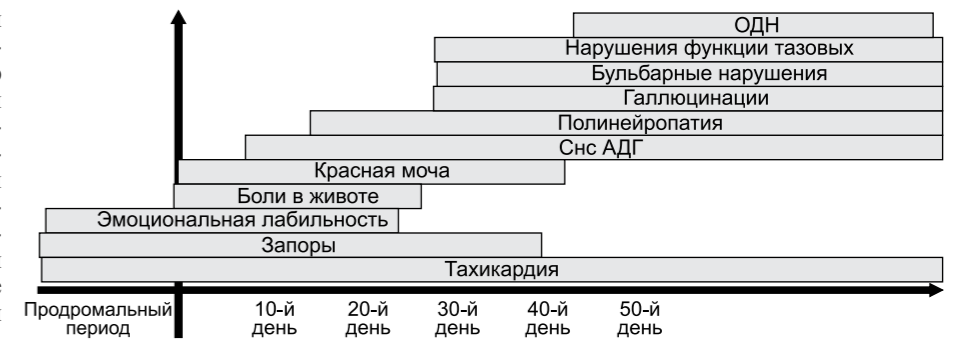


Рис. 2. Отражены время появления основных синдромов в клинической картине ОП и их продолжительность.

цифичность, выраженность болей в животе нередко наталкивают врачей на мысль об «остром животе», что может привести к ошибочным действиям, которые утяжеляют состояние больных. Лапаротомия, оперативные вмешательства, хирургическая травма тканей, сопровождаемая гуморальным выбросом, использование при анестезии, а также в послеоперационном периоде препаратов, противопоказанных для больных порфирией (в частности анестетиков, антибиотиков и др.) могут привести и приводят к фульминантному течению ОП, драматическому ухудшению состояния больного. В дебюте ОП у 46% больных с АС выполняются хирургические вмешательства (рис. 3). Поэтому при наличии у больного неясного АС следует помнить об ОП и при необходимости оперативного вмешательства, использовать непорфириногенные препараты. В то же время даже при плановых вмешательствах с использованием заранее подобранных лекарственных препаратов, не обладающих порфириногенным действием, отмечается увеличение концентраций метаболитов порфиринового обмена (рис. 4).

Боли при АС, обусловленном ОП, возникают вследствие невоспалительных процессов. Среди возможных причин возникновения болей в животе наиболее вероятны [17]:

- ишемия петель кишечника, возникающая вследствие вазоконстрикции мезентериальных сосудов, обусловленной гиперкатехоламинемией [2];
- демиелинизация ветвей чревного ствола δ-аминолевулиновой кислотой, приводящая к нарушению иннервации висцеральных органов [18].

Ниже представлен перечень клинических признаков, с помощью которых можно провести дифференциальную диагностику АС при ОП от других состояний, сопровождающихся болями в животе [13].

Известные клинические черты АС при ОП:

- боли в животе не имеют четкой локализации и нередко носят мигрирующий характер;
- появление болей часто отмечают в эпигастральной или околопупочной областях;
- интенсивность болей быстро нарастает;
- брюшная стенка выпирает за счет пареза петель кишечника, перистальтика кишечника не определяется;
- боли в животе сопровождаются длительным запором, всегда предшествующим их появлению;
- боли в животе сопровождаются тошнотой и рвотой;
- боли в животе сопровождаются увеличением значений амиллазы крови;
- при АС отсутствуют симптомы раздражения брюшины, живот доступен глубокому пальпированию;
- при АС нет лабораторных маркеров воспалительного процесса (лейкоцитоз, ускорение СОЭ);
- абдоминальные боли самостоятельно прекращаются через 3–4 недели.

Частота встречаемости различных симптомов у больных ОП (по данным Гематологического научного центра, Москва)

Клинический симптом и синдром	Больные ГНЦ за период 1996—2013 гг.		
	абс	%	среднее значение, %
Абдоминальный синдром	ОПП (n = 132)	92,3	86,4
	ВП (n = 14)	76,9	
	НКП (n = 10)	90	
Обстипация	ОПП (n = 132)	73,8	60,8
	ВП (n = 14)	28,6	
	НКП (n = 10)	80	
Тахикардия	ОПП (n = 132)	92,3	87,4
	ВП (n = 14)	100	
	НКП (n = 10)	70	
Сенсорно-моторная полинейропатия	ОПП (n = 132)	99,2	94
	ВП (n = 14)	92,8	
	НКП (n = 10)	90	
Изменение окраски мочи	ОПП (n = 132)	89,4	79,3
	ВП (n = 14)	78,5	
	НКП (n = 10)	70	
Синдром неадекватной секреции АДГ	ОПП (n = 132)	30,2	21,5
	ВП (n = 14)	14,3	
	НКП (n = 10)	20	

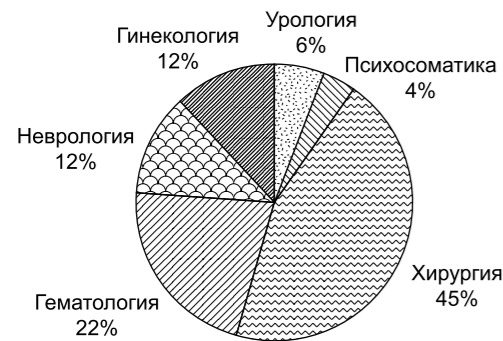


Рис. 3. Распределение по стационарам различного профиля больных с первым приступом недиагностированной ОП.

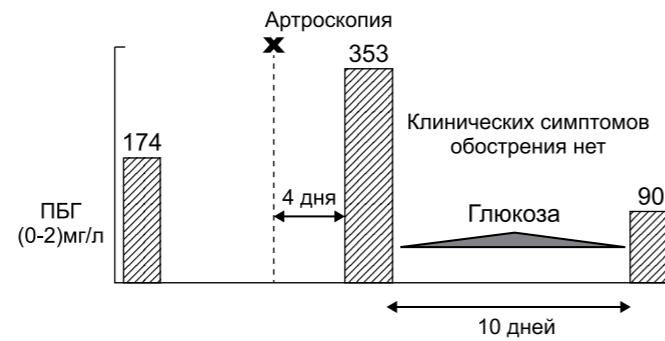


Рис. 4. Больной 63 лет, перенесшей последний приступ ОП более 30 лет назад, выполнена хирургическая операция. Обращали на себя внимание высокий исходный уровень порфобилиногена при удовлетворительном самочувствии, значительный прирост показателей после плановой малотравматичной операции и положительный эффект от терапии растворами глюкозы.

Оборотной стороной проблемы является недооценка АС. У больного с уже установленным диагнозом ОП при появлении болей в животе их часто приписывают основному заболеванию, забывая о других возможных причинах.

Редко встречающимся и специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (снсАДГ) или вазопрессина [5]. Этот синдром проявляется развитием гипонатриемии. Избыточное, быстрое накопление метаболитов порфиринового обмена в тканях, в том числе гипофиза, во время приступа провоцирует нарушение физиологического, импульсного выделения АДГ в кровотоки, которое корректируется в зависимости от изменения осмоляльности сыворотки. При развивающемся синдроме, депонированный в задней доле железы АДГ, выделяется в кровотоки в избыточном количестве, приводя к увеличению обратного всасывания воды, происходящего в дистальных отделах канальцев почек. В зависимости от глубины нарушения секреции АДГ, возникает нормоволемический отек тканей, сопровождаемый гипонатриемией.

Как правило, снсАДГ проявляет себя на поздних этапах развития ОП и свидетельствует о тяжелом течении ОП. При снижении натрия до 120 ммоль/л больные отмечают головную боль, сонливость. При дальнейшем снижении значений натрия развивается сонор или даже кома вследствие отека вещества головного мозга. Избыточный объем волемической нагрузки, при развивающемся снсАДГ усугубляет тяжесть патологического процесса. Развитие снсАДГ в дебюте ОП встречается редко и является прогностически неблагоприятным фактором. В первые сутки возникновения приступа

ОП предусмотреть возможность развития снсАДГ нельзя. Поэтому более предпочтительны для купирования приступа ОП введения аргината гема, не влекущие за собой заметного увеличения объема инфузий. При оказании лечебной помощи больным ОП необходим мониторинг электролитных показателей сыворотки крови, в особенности, если проводится терапия большими объемами растворов глюкозы. При выявлении у пациента снсАДГ необходимо:

- ограничить объем жидкости, получаемой пациентом за сутки до 1500 мл;
- назначить непорфириногенные мочегонные препараты (гипотиазид);
- провести терапию гипертоническим раствором натрия хлорида;
- быстро прервать избыточный синтез порфиринов с помощью аргината гема.

В тяжелых ситуациях при начавшемся отеке вещества головного мозга можно использовать и другие диуретики без учета их порфириногенности, поскольку необходимо быстро устранить непосредственную угрозу жизни. Инфузия гипертонического раствора хлорида натрия должна выполняться медленно, чтобы сывороточная концентрация натрия за сутки повысилась не более, чем на 10 ммоль/л, поскольку более быстрая гипонатриемия может привести к повреждению мембраны нейронов и демиелинизации серого вещества головного мозга [5]. В то же время

важным является тот факт, что без патогенетической терапии, подавляющей синтез порфиринов, все принятые меры по коррекции гипонатриемии будут эффективны лишь кратковременно [5, 10]. Эффект от патогенетической терапии в таких угрожающих для жизни ситуациях должен быть достигнут в кратчайшие сроки. Инфузии значительных объемов растворов глюкозы требуют длительного времени, они менее эффективны, а кроме того могут привести к гиперволемии, что не соответствует концепции лечебных мероприятий. Препаратом выбора в этих случаях является аргинат гема, который используют в стандартной курсовой дозе.

Для эффективного выявления первичных больных с ОП рекомендуется ориентироваться на совокупность симптомов, наиболее полно очерчивающих клиническую картину дебюта острой атаки. Предлагаемые симптомы встре-

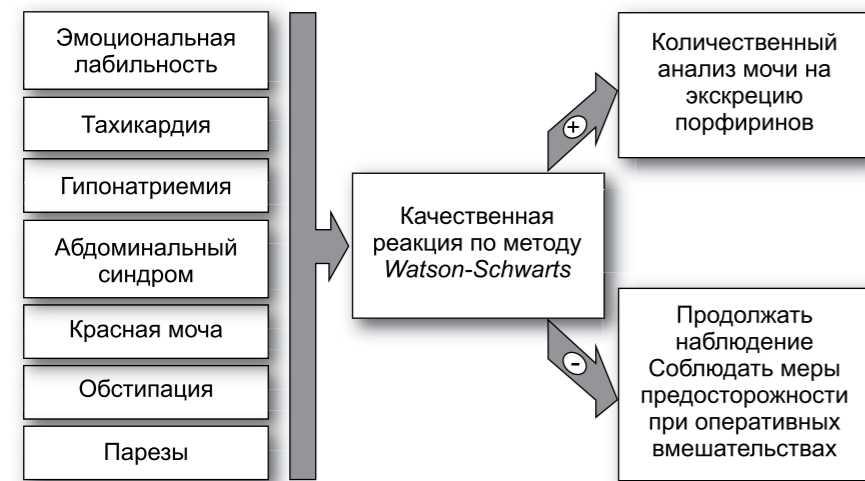


Рис. 5. Перечень симптомов, одновременное наличие которых в клинической картине у больного с высокой вероятностью свидетельствует об ОП.

чаются в дебюте приступа и специфичны для ОП (рис. 5, таблица). Выявление сочетания 3–4 из них у больного с большой вероятностью свидетельствует об ОП. Для дальнейшего подтверждения диагноза необходимы лабораторные исследования. Целесообразно выполнить качественный тест с реактивом Эрлиха. Этот тест помогает выявить избыток порфобилиногена – метаболита, избыточно экскретируемого с мочой во время острого приступа. При избытке порфобилиногена в моче добавление реактива Эрлиха приведет к ее ярко красному окрашиванию.

При попадании же на образец мочи дневного света она темнеет. Окрашивание дают продукты деградации порфиринов, причем на солнечном свете этот процесс усиливается и моча темнеет быстрее.

При положительном результате теста с реактивом Эрлиха необходимо провести исследование на содержание в моче продуктов обмена гема количественным методом [3, 8], что позволяет окончательно подтвердить или исключить диагноз порфирии. До получения результатов количественного анализа необходимо вести больного как страдающего ОП. Рекомендованный подход позволит не только выявлять больных с ОП, но и избежать ятрогенных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Идельсон Л.И. *Нарушения порфиринового обмена в клинике внутренних болезней*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1969.
- Idel'son L.I. *Violations of porphyrin metabolism in the clinic of internal diseases*. Dis. Moscow; 1969]. (in Russian)
- Schley G., Bock K.D., Hocesvar V., Merguet P., Rausch-Stroomann J.G., Schröder E., Schumann H.J. Hypertension and tachycardia in acute intermittent porphyria. *Klin. Wochenschr.* 1970; 48(1): 36–42.
- Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Карпова И.В., Лукьяненко А.В., Лучинина Ю.А. Пивник А.В. Острая перемежающаяся порфирия в России: аспекты диагностики. *Медицинская генетика*. 2004; 1: 18–35.
- Pustovoit Ya.S., Surin V.L., Karpova I.V., Luk'yanenko A.V., Luchinina Yu.A. Pivnik A.V. Acute intermittent porphyria in Russia: aspects of diagnosis. *Meditinskaya genetika*. 2004; 1: 18–35]. (in Russian)
- Воробьев А.И., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Карпова И.В., Пустовойт Я.С. Острая перемежающаяся порфирия: проблемы диагностики и лечения. *Врач*. 2003; 2: 8–13.
- Vorobiev A.I., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., Karpova I.V., Pustovoit Ya.S. Acute intermittent porphyria: problems of diagnostics and treatment. *Vrach*. 2003; 2: 8–13]. (in Russian)
- Галстян Г.М., Шулуток Е.М., Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Кулимова Э.Б., Кузьмина Л.А. и др. Нетипичные электролитные нарушения у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив*. 2000; 7: 63–7.
- Galstyan G.M., Shulutko E.M., Bulanov A.Yu., Prasolov N.V., Kulimova E.B., Kuz'mina L.A., et al. Atypical electrolyte disorders in patients with diseases of the blood system. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2000; 7: 63–7]. (in Russian)
- Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Пивник А.В., Прасолов Н.В., Шулуток Е.М., Добродеев А.С. Случай успешного лечения острой перемежающейся порфирии, протекавшей с тетраплегией и потребовавшей длительной интенсивной терапии. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1998; 1: 51–62.
- Pustovoit Ya.S., Galstyan G.M., Pivnik A.V., Prasolov N.V., Shulutko E.M., Dobrodeev A.S. A case of successful treatment of acute intermittent porphyria, proceeding with tetraplegia and requiring prolonged intensive therapy. *Problemi gematologii i perelivaniya krovi*. 1998; 1: 51–62]. (in Russian)

- Карпова И.В., Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Самгина Т.С., Макаров А.С., Журавлева Л.И., Поддубный В.И. Выявление случая острой перемежающейся порфирии среди пациентов психиатрической клиники. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000; 3: 76–8.
- Karpova I.V., Pustovoit Ya.S., Pivnik A.V., Samgina T.S., Makarov A.S., Zhuravleva L.I., Poddubny V.I. Identification of cases of acute intermittent porphyria in patients of psychiatric clinics. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2000; 3: 76–8]. (in Russian)
- Карпова И.В., Пустовойт Я.С., Пивник А.В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. *Гематология и трансфузиология*. 2004; 2: 21–6.
- Karpova I.V., Pustovoit Ya.S., Pivnik A.V. Porphyrin metabolism in patients with acute intermittent porphyria at different stages of the disease. *Gematologia i transfuziologia*. 2004; 2: 21–6]. (in Russian)
- Пустовойт Я.С., Гласко Е.Н., Яцков К.В., Карпова И.В., Шулуток Е.М., Петрова В.И. и др. Инфекционно-септические осложнения при острой перемежающейся порфирии, отягощенной хронической почечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2008; 7: 67–70.
- Pustovoit Ya.S., Glasko E.N., Yatskov K.V., Karpova I.V., Shulutko E.M., Petrova V.I., et al. Infectious and septic complications in acute intermittent porphyria, hereditary chronic renal insufficiency. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 7: 67–70]. (in Russian)
- Пустовойт Я.С., Яцков К.В., Карпова И.В., Шулуток Е.М. Дифференцированные подходы к интенсивной терапии больных с тяжелым течением острой порфирии. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 2: 39–45.
- Pustovoit Ya.S., Yatskov K.V., Karpova I.V., Shulutko E.M. Differential approaches to intensive care in patients with severe acute porphyria. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009; 2: 39–45]. (in Russian)
- Crimlisk H.L. The little imitator -- porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997; 62(4): 319–28.
- Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Карпова И.В., Самгина Т.С., Пивник А.В. Клинический полиморфизм острой перемежающейся порфирии у близких родственников. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1999; 4: 32–6.
- Pustovoit Ya.S., Galstyan G.M., Karpova I.V., Samgina T.S., Pivnik A.V. Clinical polymorphism of acute intermittent porphyria in close relatives. *Problemi gematologii i perelivaniya krovi*. 1999; 4: 32–6]. (in Russian)
- Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови*. Том II. Протоколы лечения порфирий. М.: Практика; 2012: 787–825.
- Savchenko V.G., ed. *Program treatment diseases of the blood system*. Vol.2. Porphyrius treatment protocols. 2012: 787–825]. (in Russian)
- Patience D.A., Blackwood D.H., McColl K.E., Moore M.R. Acute intermittent porphyria and mental illness — a family study. *Acta Psychiatr. Scand*. 1994; 89(4): 262–7.
- Cross T.N. Porphyria — a deceptive syndrome. *Am. J. Psychiatr.* 1956; 112(12): 1010–4.
- Bonkowsky H.L., Schady W. Manifestation of acute porphyria. *Semin. Liver Dis.* 1982; 2(2): 108–24.
- Hierons R. Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain*. 1957; 80(2): 176–92.
- Gorchein A. Autonomic neuropathy in porphyria. In: Bannister R., ed. *A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press; 1988: 715–32.

Поступила 30.06.14
Received 30.06.14