

## К некоторым особенностям поздней кожной порфирии у женщин

Н.П. Кузнецова<sup>1</sup>, Б.Н. Кривошеев<sup>2</sup>, А.Ю. Чащин<sup>1</sup>, А.Б. Кривошеев<sup>2</sup>, М.А. Кондратова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России; <sup>2</sup>кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

*Проведена сравнительная оценка клинико-статистических параметров и лабораторных показателей особенностей клинического течения поздней кожной порфирии (ПКП), дерматологического синдрома и причинных факторов, способствующих манифестации болезни у женщин в сравнении с мужчинами. Проанализированы результаты обследования 87 больных ПКП (44 женщин и 43 мужчин). Дерматологический синдром ПКП у женщин и мужчин характеризуется аналогичными симптомами. К отличительным особенностям дерматологического синдрома ПКП у женщин относится более распространенная локализация очагов поражения на коже — тыльная поверхность стоп, область предплечий, плеч, голеней и нередко приобретает вид эктим или трофических язв. У женщин манифестация ПКП наступает в более старшем возрасте. Атипичные клинические формы ПКП (склеродермоподобная, язвенно-некротическая) зарегистрированы только у женщин. Среди факторов риска доминируют злоупотребление алкоголем и HCV-инфекция, но у женщин указанные факторы выявляют соответственно в 2,5 и 2 раза реже, чем у мужчин. Сопутствующая патология у женщин и мужчин носит полиорганный характер, однако хронические гепатиты и гастродуодениты у мужчин диагностируют в 2 раза, а язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в 5 раз чаще, чем у женщин.*

**Ключевые слова:** поздняя кожная порфирия у женщин, манифестация болезни, дерматологический синдром, факторы риска, сопутствующие заболевания

### SOME CHARACTERISTICS OF PORPHYRIA CUTANEA TARDA IN WOMEN

N.P. Kuznetsova, B.N. Krivosheyev, A.Yu. Chashchin, A.B. Krivosheyev, M.A. Kondratova

*Clinical statistical parameters and laboratory values over the clinical course of porphyria cutanea tarda (PCT), the dermatological syndrome, and the causative factors promoting the disease manifestation in women in comparison with men are analyzed. The results of examinations of 87 patients with PCT (44 women and 43 men) are analyzed. The PCT dermatological syndrome is characterized by similar symptoms in males and females. The characteristic features of the PCT dermatological syndrome in women are more prevalent location of the foci on the skin — upper surface of the feet, forearms, arms, shins. The lesions often look as ecthymas or trophic ulcers. The PCT in women manifests at an older age. Atypical clinical forms of PCT (scleroderma-like, ulcerative necrotic) are recorded only in women. The predominant risk factors are alcohol abuse and HCV infection; in women these factors are 2.5 and 2 times less frequent than in men. Concomitant diseases are polyorgan in males and females; however, chronic hepatitis and gastroduodenitis are 2-fold more incident and gastroduodenal ulcer 5-fold more incident in male vs female patients.*

**Key words:** porphyria cutanea tarda in women, disease manifestation, dermatological syndrome, risk factors, concomitant diseases

Поздняя кожная порфирия (ПКП) в группе болезней метаболизма порфиринов регистрируется чаще других клинических форм порфирий. Она распространена во всех странах мира и наблюдается у представителей различных расовых групп [1—3]

В странах Западной Европы ПКП диагностируют от 0,1 до 0,7% [4, 5], а в южных районах Африки — от 1 до 1,3% среди контингента дерматологических и терапевтических больных [6, 7]. Популяционная частота заболевания колеблется от 1:10 000 до 1:25 000 населения и характеризуется региональной вариативностью [1]. В частности, в регионе Западной Сибири, по оценке в условиях диспансерного учета,

вероятная распространенность ПКП может составлять от 4,5 до 5 на 100 000 населения [8].

Предложенный в 1937 г. J. Waldenstrom [9] термин «поздняя кожная порфирия», согласно современным представлениям, неоднороден. Различают несколько типов ПКП — спорадический (приобретенный), семейный (наследственный) и очень редкий паранеопластический (возникает при специфической гепатоме, продуцирующей избыточное количество порфиринов) [10, 11]. Специально выделяют симптоматический тип хронической печеночной порфирии, который возникает у людей при интоксикации галогенизированными ароматическими соедине-

Сведения об авторах:

Кузнецова Н.П. — д-р мед. наук, проф.; Кривошеев Б.Н. — д-р мед. наук, проф.; Чащин А.Ю. — канд. мед. наук, ассистент; Кривошеев А.Б. — д-р мед. наук, проф. (krivosheev-ab@narod.ru); Кондратова М.А. — клин. ординатор.

ниями, оказывающими специфическое действие на систему ферментов биосинтеза порфиринов и гема. К этому варианту ПКП, в частности, относят «эпидемию турецкой порфирии», наблюдавшуюся во второй половине прошлого столетия в Турции и причинно связанную с употреблением в пищу предназначавшегося для посевных целей зерна пшеницы, обработанного гексахлорбензолом. Болезнь носила массовый характер и регистрировалась у мужчин, женщин и детей, а по клиническим и биохимическим признакам не имела отличий от других упомянутых выше типов ПКП [12, 13].

Манифестация ПКП наступает обычно в возрасте от 40 до 50 лет и чаще диагностируется у мужчин, на долю которых приходится 90—93% всех регистрируемых в медицинской практике больных [10]. По данным зарубежных авторов [14—18], частота регистрации ПКП в 1990-е годы у женщин варьировала от 13 до 44,3% (средний показатель 30,5%). Согласно публикациям в отечественной литературе [8, 19—21], ПКП на этом же этапе времени наблюдалась у 6,9—10,9% женщин (средний показатель 8,3%), т.е. частота ее регистрации оказалась в 3,5 раза меньше, чем у женщин в странах Западной Европы, США и Австралии.

Н. Fiedler и соавт. [22] подчеркивают, что до 1975 г. сообщения в литературе о ПКП у женщин появлялись в виде редких исключений. Позже количество таких публикаций стало прогрессивно увеличиваться. Большинство из них носило описательный характер или касалось сочетаний ПКП у женщин с другими заболеваниями — саркоидозом легких [23], раком толстой кишки и сахарным диабетом [22]. Известны сообщения о женщинах, у которых ПКП была индуцирована циклофосфамидом и тамоксифеном, назначавшихся в качестве профилактической антинеопластической терапии после операции по поводу рака молочной железы [24—26].

Вместе с тем большинство зарубежных авторов [17, 27—29] одну из основных причин в возникновении у женщин специфических для ПКП метаболических нарушений видят в широком использовании пероральных противозачаточных средств для предупреждения беременности. Входящие в состав гормональных контрацептивов эстрогены оказывают ингибирующее действие на декарбоксилазу уропорфириногена, пониженная активность которой является характерным биохимическим признаком ПКП [30—32]. В частности, с использованием эстрогенов в течение длительного времени с целью контрацепции связывают тот факт, что в странах Западной Европы манифестация ПКП у женщин наступает в относительно молодом возрасте, чаще всего в интервале от 20 до 40 лет (средний возраст 35 лет) [29]. Дополнительно к этому, по мнению М. Doss и соавт. [27], индуцированная гормональными противозачаточными средствами ПКП у женщин детерминирована генетически. У 90% из них диагностируют наследственный (семейный) тип болезни. Наряду с этим у женщин выявляют и спорадический (приобретенный) тип ПКП, возникающий под действием экзогенных токсических факторов [26], хотя и при этом типе болезни не исключается наследственная предрасположенность, об-

условленная у таких людей носительством не известных еще мутантных генов, которые не затрагивают количественный биосинтез декарбоксилазы уропорфириногена, но вызывают ее повышенную чувствительность к ингибирующему действию экзогенных токсических факторов [33, 34]. У женщин известен и редкий паранеопластический тип ПКП: R. O'Reilly и соавт. [35] наблюдали женщину в возрасте 90 лет, у которой заболевание стало результатом первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

У большинства больных дерматологический синдром ПКП характеризуется легкой отслойкой эпидермиса, высыпанием пузырей, образованием эрозий и гиперпигментацией на открытых участках кожи, систематически подвергающихся инсоляции. Наряду с типичной клинической формой болезни известны и ее атипичные варианты [8, 10, 36—38]. В целом их количество не превышает 8—9% общего числа регистрируемых больных [38, 39]. К ним относят склеродермоподобную или склеровитилигинозную (сопровождается образованием на открытых участках кожного покрова крупных диффузных очагов уплотнения кожи, иногда с ярко выраженной дисхромией); язвенно-некротическую (возникает обычно у лиц с признаками хронической алкогольной интоксикации на фоне ослабленного иммунитета, а эволюция пузырей и эрозий завершается присоединением вторичной инфекции с последующим образованием глубоких язв и грубых рубцов); инфильтративно-бляшечную (морфологические признаки и динамика патологического процесса напоминают дискоидную красную волчанку, когда на месте пузырей и эрозий в результате вторичной инфекции образуются инфильтраты, покрытые корочко-чешуйками и увеличивающиеся за счет периферического роста, по разрешении которых остается легкая атрофия кожи). Перечисленные выше атипичные клинические формы ПКП, как и ее различные типы, наблюдались в том числе и у женщин [10, 36, 39—42].

Таким образом, опубликованные в литературе сведения свидетельствуют о том, что ПКП регистрируется среди женщин в сравнении с мужчинами значительно реже. В странах Западной Европы и США соотношение между женщинами и мужчинами составляет 1:3. На территории Российской Федерации этот показатель, по-видимому, не превышает 1:10. У женщин доминирует наследственная (семейная) ПКП, реже констатируется спорадический (приобретенный) тип болезни, а у единичных больных — паранеопластический. Клиническая картина заболевания у большинства женщин складывается из типичных дерматологических признаков, хотя у части из них может сопровождаться атипичными проявлениями (склеродермоподобная, язвенно-некротическая формы). По мнению зарубежных авторов, манифестная ПКП у женщин прежде всего связана с наследственной предрасположенностью и широким использованием пероральных гормональных контрацептивов [3, 28, 29, 43], тогда как другим факторам риска — алкоголь, инфекция вируса гепатита С (HCV), экзогенная интоксикация химическими соединениями — придают меньшее значение [22].

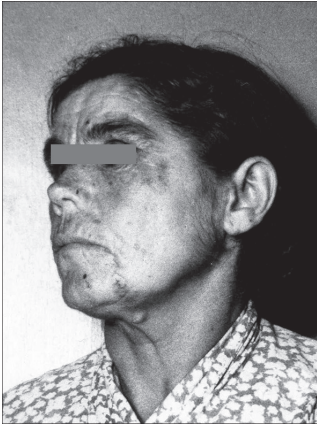


Рис. 1. Поздняя кожная порфирия. Гиперпигментация на лице, отложения меланина в виде хлоазм периорбитальной части лица и на спинке носа; гипертрихоз, рост волос на боковых поверхностях щек и подбородке.



Рис. 2. Поздняя кожная порфирия. Диффузная гиперпигментация лица и шеи у мужчины.

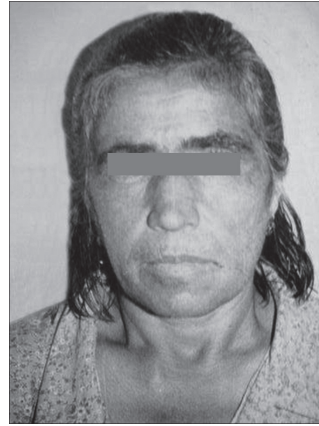


Рис. 3. Поздняя кожная порфирия. Низкий рост волос на волосистой части головы в лобно-височной части лица.



Рис. 4. Поздняя кожная порфирия. Гипертрихоз в лобно-височной и скуловой части лица у мужчины.

В отечественной литературе мы не нашли публикаций, касающихся клинико-статистических исследований ПКП у женщин. Цель настоящего сообщения — на основании клинико-статистических параметров и лабораторных показателей оценить в сравнении с мужчинами особенности клинического течения ПКП, дерматологического синдрома и причинных факторов, способствующих манифестации болезни у женщин.

## Материалы и методы

В разработку данного сообщения включены результаты обследования 87 больных ПКП, в том числе 44 женщин в возрасте от 34 до 67 лет и с продолжительностью болезни от 6 мес до 15 лет (основная группа) и 43 мужчин в возрасте от 28 до 68 лет и с продолжительностью болезни от 3 мес до 9 лет (группа сравнения), наблюдавшихся в клинике кожных болезней Иркутского медицинского университета и клинике кожных болезней и факультетской терапии Новосибирского медицинского университета. Всех больных обследовали в условиях стационара во время активной фазы ПКП при первом поступлении в клинику, а часть из них дополнительно при повторной госпитализации в связи с наступившими рецидивами болезни. Дифференцированно у женщин и мужчин в сравнительном плане изучали дерматологические симптомы болезни и их локализацию. По данным анамнеза оценивали возрастные сроки манифестации ПКП, особенности ее сезонного течения и анализировали факторы риска, которые могли способствовать возникновению специфических нарушений метаболизма порфиринов. Общепринятыми клиническими методами исследовали у больных функциональное состояние внутренних органов и нервной системы и выявляли у них сопутствующую соматическую и неврологическую патологию. Для уточнения характера патологии внутренних органов и нервной системы консультировали их у смежных специалистов (невролог, эндокринолог и др.). У части больных по показаниям проводили гастроскопию фиброгастродуоденоскопом (“Olimpus GIF-Q20”, Япония) и ультрасонографию органов брюшной полости на аппарате “Esaote Megas CVX” (Италия). У 51 больного (12 женщин и 39 мужчин) методом иммуноферментного анализа на аппарате Cobas Cor II (Швейцария) с использованием диагностикума, выпускаемого ЗАО “Вектор Бест” (Новосибирск), определяли суммарные анти-НСV.

Диагноз основного заболевания устанавливали по типичной клинической картине и подтверждали по результатам определения специфичного для ПКП экскреторного профиля порфиринов с мочой. Содержание порфиринов в моче по фракциям — уропорфирин (УП) и копропорфирин (КП) — оценивали с помощью тест-набора «Biosystems» (Испания) и спектрофотометриче-

ским методом [38], а у части больных — по Н. Poh-Fitzpatrick и А. Lamola в модификации А.П. Лошмановой и В.Г. Акимова [44].

Биохимические показатели — активность аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), содержание общего билирубина, железа, общего холестерина в сыворотке крови и концентрацию общего белка крови определяли на аппаратах Cobas Emira (Швейцария) и Saphire-400 (Япония). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в капиллярной крови с помощью моноглюкозоанализатора Biosen 5030 (Германия). У части больных по показаниям проводили пероральный тест толерантности к глюкозе по стандартной методике. Критерием гипергликемии натощак служил уровень сахара крови до приема пищи более 5,6 ммоль/л, констатируемый в динамике исследований, нарушенной толерантности к глюкозе — уровень сахара в крови через 2 ч после стандартной нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л, и сахарного диабета — уровень сахара крови натощак 7,1 ммоль/л и более [45].

Согласно классификации Европейского антисклеротического общества [46], уровень общего холестерина в крови до 5,2 ммоль/л считали нормальным, а при его содержании от 5,3 до 6,5 ммоль/л — гиперхолестеринемией легкой степени, от 6,6 до 7,8 ммоль/л — умеренной, более 7,8 ммоль/л — высокой.

Результаты обследования в основной группе сравнивали с аналогичными клинико-статистическими и лабораторными данными, полученными у мужчин. Клинико-статистические показатели и результаты биохимических исследований в абсолютном и процентном исчислении обрабатывали с использованием комплекса программ по расчету статистических показателей. Различия между средними величинами изучавшихся признаков считали достоверными по *t*-критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка дерматологического синдрома показала, что он и у женщин, и у мужчин складывался из одних и тех же симптомов — легкая отслойка эпидермиса, высыпание пузырей и образование эрозий на открытых участках кожи от незначительных травматических воздействий на нее или интенсивных солнечных облучений. Практически у всех больных имелось избыточное отложение меланина на коже лица и шеи. Однако у женщин гиперпигментация на лице нередко сопровождалась образованием хлоазм (рис. 1), чего не наблюдали у мужчин, у которых она обычно носила диффузный характер и была более выражена у brunetов (рис. 2).



Рис. 5. Поздняя кожная порфирия. Гипо- и гиперпигментированные поверхностные атрофические рубцы после разрешения пузырей на предплечьях и коже нижней трети плеч.

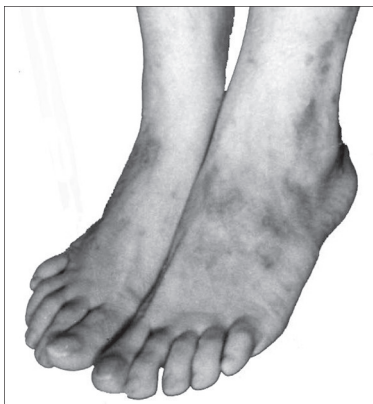


Рис. 6. Поздняя кожная порфирия. Гиперпигментированные поверхностные рубцы на тыле стоп и нижней трети голеней у женщины.



Рис. 7. Поздняя кожная порфирия, язвенно-некротическая форма. Разрешающиеся эктимоподобные высыпания на коже голеней у женщины.

Существенное отличие дерматологического синдрома у женщин заключалось в том, что гипертрихоз на лице выявляли у них чаще (92,3%;  $p < 0,001$ ), чем у мужчин, как правило, он был более выраженным, сопровождался низким ростом волос на волосистой части головы, особенно в его лобно-височной части, и располагался на боковых поверхностях щек, в области бороды и усов (см. рис. 1, 3). Среди мужчин (табл. 1) гипертрихоз обнаруживали реже (58,1%;  $p < 0,001$ ), и чаще всего он ограничивался расположением в лобно-височной и скуловой части лица (рис. 4).

К другой важной отличительной особенностью дерматологического синдрома ПКП у женщин следует отнести более распространенную локализацию очагов поражения на коже. В группе сравнения у 100% мужчин (см. табл. 1) пузыри, эрозии и другие морфологические элементы, связанные с их эволюцией (корки, гипер- или депигментированные поверхностные атрофические рубцы), располагались на типичных участках кожи (лицо, шея, тыльные поверхности кистей) и реже (16,3%;  $p < 0,001$ ) в нижней трети предплечий. У женщин (рис. 5, 6) кроме упомянутых выше участков высыпания часто наблюдали на коже плеч (50%;  $p < 0,001$ ), тыльных по-

верхностях стоп (75%;  $p < 0,001$ ) и голенях (70,5%;  $p < 0,001$ ). Более распространенная локализация высыпания у женщин связана прежде всего с особенностями женской одежды, защищающей меньшую часть кожи от прямых солнечных лучей. За многие годы работы с контингентом больных ПКП мы наблюдали необычное расположение дерматологических симптомов у единичных пациентов-мужчин на участках кожи, которые в повседневной жизни у них подвергались длительному солнечному облучению (теменная область головы при тотальном облысении, кожа спины).

К существенно значимой отличительной особенностью клинического течения ПКП у женщин в регионах Восточной и Западной Сибири в сравнении с мужчинами, по-видимому, относится манифестация болезни в более старшем возрасте. Первые дерматологические симптомы ПКП у 36 (81,8 ± 5,8%) из 44 женщин возникли в возрасте от 41 года до 68 лет, тогда как у мужчин в указанном возрастном интервале манифестация болезни наступила у 27 (62,8 ± 7,4%;  $p < 0,05$ ) из 43. Средний возраст манифестации ПКП в целом в сравниваемых группах у мужчин составил 43,8 ± 1,6 года, у женщин — 48,6 ± 1,3 года ( $p < 0,01$ ).



Рис. 8. Поздняя кожная порфирия, язвенно-некротическая форма. Высыпания, напоминающие трофические язвы, на передней поверхности голеней у женщины.



Рис. 9. Поздняя кожная порфирия, склеродермоподобная форма. Крупный очаг уплотненной кожи с восковидным блеском в области предплечья и тыльной поверхности кисти.



Рис. 10. Поздняя кожная порфирия, склеродермоподобная форма. На передней поверхности шеи на фоне симптома «зарева» формируются полосовидные беловатые участки уплотненной кожи.

Таблица 1

## Клинико-статистическая характеристика ПКП у больных

| Показатель   | Женщины |             | Мужчины |            | p*      |
|--|---------|-------------|---------|------------|---------|
|  | n       | M ± m       | n       | M ± m      |         |
| Возраст больных, годы  | 44      | 52,2 ± 1,3  | 43      | 48,2 ± 1,6 | < 0,1   |
| Продолжительность ПКП, годы  | 44      | 3,8 ± 0,6   | 43      | 2,5 ± 0,3  | < 0,1   |
| Возраст манифестации ПКП, годы   | 44      | 48,6 ± 1,3  | 43      | 43,2 ± 1,6 | < 0,01  |
| Клиническая форма ПКП, %:  |         |             |         |            |         |
| типичная   | 38      | 86,4 ± 5,2  | 43      | 100        | < 0,01  |
| атипичная (склеродермоподобная, язвенно-некротическая)                                     | 6       | 13,6 ± 5,2  | 0       | 0          | < 0,01  |
| Вариант сезонного течения ПКП (в %)**:   |         |             |         |            |         |
| весенне-летний   | 18      | 66,7 ± 9,1  | 23      | 74,2 ± 7,9 | > 0,2   |
| летне-осенний  | 7       | 25,9 ± 8,4  | 8       | 25,8 ± 7,9 | > 0,5   |
| всесезонный  | 2       | 7,4 ± 5,0   | 0       | 0          | > 0,1   |
| Срок активной фазы ПКП (в месяцах)**:  |         |             |         |            |         |
| весенне-летний   | 18      | 4,9 ± 0,2   | 23      | 4,6 ± 0,2  | > 0,1   |
| летне-осенний  | 7       | 3,2 ± 0,1   | 8       | 2,9 ± 0,2  | > 0,1   |
| всесезонный  | 2       | > 6         | 0       | 0          | —       |
| Факторы риска ПКП (в %):   |         |             |         |            |         |
| алкоголь   | 13      | 29,5 ± 6,9  | 31      | 72,1 ± 6,8 | < 0,001 |
| другие токсические воздействия (органические растворители, тяжелые металлы, нефтепродукты) | 9       | 20,5 ± 6,1  | 16      | 37,2 ± 7,4 | < 0,01  |
| пероральные контрацептивы  | 2       | 4,5 ± 3,1   | 0       | 0          | > 0,1   |
| HSV-инфекция***  | 3       | 25,0 ± 12,5 | 21      | 53,8 ± 7,9 | < 0,05  |
| не установлены   | 17      | 38,6 ± 7,3  | 8       | 18,6 ± 5,9 | < 0,05  |
| Дерматологические симптомы ПКП (в %):  |         |             |         |            |         |
| пузыри   | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| эрозии   | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| повышенная ранимость кожи  | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| гиперпигментация   | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| гипертрихоз  | 41      | 93,2 ± 3,8  | 25      | 58,1 ± 7,5 | < 0,001 |
| Локализация высыпаний (в %):   |         |             |         |            |         |
| лицо, шея  | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| тыльная поверхность кистей   | 44      | 100         | 43      | 100        | > 0,5   |
| предплечья   | 44      | 100         | 7       | 16,3 ± 5,6 | < 0,001 |
| плечи  | 22      | 50 ± 7,5    | 0       | 0          | < 0,001 |
| тыльная поверхность стоп   | 33      | 75 ± 6,5    | 0       | 0          | < 0,001 |
| голени   | 31      | 70,5 ± 6,9  | 0       | 0          | < 0,001 |
| Сопутствующая патология:   |         |             |         |            |         |
| цирроз печени  | 2       | 4,5 ± 3,1   | 1       | 2,3 ± 2,2  | > 0,5   |
| хронический гепатит  | 12      | 27,3 ± 6,7  | 24      | 55,8 ± 7,6 | < 0,01  |
| хронический гастродуоденит   | 10      | 22,7 ± 6,3  | 21      | 48,8 ± 7,6 | < 0,01  |
| хронический панкреатит   | 3       | 6,8 ± 3,8   | 3       | 7,0 ± 3,9  | > 0,5   |
| ЯБЖ и/или ЯБДК   | 2       | 4,5 ± 3,1   | 10      | 23,3 ± 6,4 | < 0,01  |
| артериальная гипертензия   | 15      | 34,1 ± 7,1  | 11      | 25,6 ± 6,7 | > 0,2   |
| ишемическая болезнь сердца   | 7       | 15,9 ± 5,5  | 6       | 13,9 ± 5,3 | > 0,5   |
| патология нервной системы  | 12      | 27,3 ± 6,7  | 10      | 23,3 ± 6,5 | > 0,5   |
| заболевания органов дыхания  | 10      | 22,7 ± 6,3  | 8       | 18,6 ± 5,9 | > 0,5   |
| нарушения углеводного обмена   | 3       | 6,8 ± 3,8   | 6       | 13,9 ± 5,9 | > 0,1   |

Примечание. \* — в сравнении с показателями у мужчин; \*\* — сроки активной фазы болезни прослежены у 58 больных, в том числе у 27 женщин и 31 мужчины; \*\*\* — на суммарные анти-HSV обследован 51 больной (12 женщин и 39 мужчин).

Атипичные клинические формы ПКП выявили у 6 ( $13,6 \pm 5,2\%$ ;  $p < 0,01$ ) женщин, в том числе у 3 — язвенно-некротическую (рис. 7, 8) и у 3 — склеродермоподобную форму (рис. 9, 10). Язвенно-некротическая форма у женщин при локализации очагов поражения на голених может напоминать эктимы [47]. У всех мужчин клинические проявления болезни соответствовали типичной форме.

Связанное с сезонами года волнообразное течение ПКП, т.е. смена активной фазы болезни временной клинической ремиссией в осенне-зимний период, характеризовалось у больных индивидуальностью, но частота регистрации вариантов сезонного течения ПКП и средние сроки ее активной фазы (от 4 до 6 мес при весенне-летнем и от 2,5 до 4 мес при летне-осеннем варианте) у женщин и мужчин значимых различий не имели (см. табл. 1).

Полученные у больных данные анамнеза свидетельствовали о том, что среди факторов риска, которые могли способствовать возникновению ПКП (см. табл. 1) как у женщин, так и у мужчин, чаще других упоминалось употребление алкоголя, включая и алкогольные суррогаты (самогон, содержащие алкоголь жидкости, не предназначенные для употребления в качестве пищевых продуктов), хотя у женщин (29,5%) алкогольные эксцессы отметили в 2,5 раза реже, чем у мужчин (72,1%;  $p < 0,001$ ). Другие гепатотоксические факторы риска (нефтепродукты, органические растворители, тяжелые металлы), оказывающие ингибирующее действие на систему ферментов биосинтеза порфиринов и гема [10], выявляли у больных реже, а частота их регистрации у женщин и мужчин статистически значимых различий не имела.

По-видимому, важную этиологическую роль в возникновении ПКП играла хроническая HCV-инфекция, которая в настоящее время оценивается в качестве триггерного фактора при данном заболевании [14, 16]. Провести исследования на суммарные анти-HCV удалось у 51 больного (12 женщин и 39 мужчин). Положительные результаты получили у 24 (47,1%) из них, что соответствовало распространенности HCV-инфекции среди больных ПКП в регионе Западной и Восточной Сибири [20]. Вирусное поражение печени у женщин ( $25 \pm 12,5\%$ ) диагностировали в сравнении с мужчинами ( $53,8 \pm 7,9\%$ ;  $p < 0,05$ ) в 2 раза реже (см. табл. 1).

Вместе с тем среди вероятных факторов риска у женщин в регионе Западной и Восточной Сибири редко констатировали использование с контрацептивными целями пероральных гормональных противозачаточных препаратов. Эти способы контрацепции практиковали только 2 (4,5%) из 44 пациенток. Уместно отметить, что в справочном пособии «Руководство по контрацепции» [48] указывается, что в экономически развитых странах (Англия, Германия и др.) до 48% женщин детородного возраста для предупреждения нежелательной беременности пользуются противозачаточными таблетками. Данные по Российской Федерации в справочнике не приводятся. В публикациях зарубежных авторов специально подчеркивается, что на эпидемиологию ПКП среди женщин молодого возраста сказываются некоторые социальные тенденции

и бытовые привычки, в частности широкий спектр используемых лекарственных препаратов, в том числе и гормональных противозачаточных таблеток [22, 29]. В анамнезе 2 наблюдавшихся нами женщин, употреблявших противозачаточные пероральные препараты, имелись и другие факторы риска, с которыми могло быть связано начало болезни. Обе допускали частые алкогольные эксцессы, а у 1 из них диагностировали хронический гепатит С. Манифестация ПКП наступила у них в возрасте 39 и 46 лет. Наряду с этим у женщин ( $38,6 \pm 5,9\%$ ) по сравнению с мужчинами ( $18,6 \pm 5,9\%$ ;  $p < 0,05$ ) при изучении анамнеза значительно чаще не удавалось установить вероятные факторы риска, с которыми можно было связать манифестацию болезни.

Практически у всех больных (женщины и мужчины) ПКП сочеталась с полиорганный соматической патологией внутренних органов. Спектр сопутствующих заболеваний внутренних органов характеризовался общими признаками, но имел и ряд значимых различий (см. табл. 1). Доминирующей патологией оказались заболевания органов пищеварения — хронический гепатит вирусной и алкогольно-вирусной этиологии, реже выявляли хронический гастродуоденит, язвенную болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и у единичных больных диагностировали хронический панкреатит и цирроз печени. Хронические гепатиты и гастродуодениты наблюдали у женщин в 2 раза, а ЯБЖ и ЯБДК в 5 раз реже, чем у мужчин ( $p < 0,01—0,05$ ), что, по-видимому, можно объяснить более высокой предрасположенностью к инфицированию мужчин HCV и более частыми у них алкогольными эксцессами. После заболеваний органов пищеварения на втором месте по частоте регистрации оказалась патология сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и нервной (полиневритический синдром, посттравматическая энцефалопатия и др.) систем, но статистически значимых различий по указанным показателям у женщин и мужчин не прослеживалось ( $p > 0,2—0,5$ ). Не выявили также существенно значимых различий ( $p > 0,1—0,5$ ) в обеих сравниваемых группах по сопутствующим заболеваниям органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) и эндокринной системы (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа).

Результаты биохимических исследований соответствовали данным клинического обследования и подтверждали диагностированные у них основное и сопутствующие заболевания. Практически все изучавшиеся биохимические показатели, за исключением общего содержания в крови билирубина и белка, у женщин и мужчин характеризовались единообразными патологическими отклонениями от нормы и имели статистически значимые различия в сравнении с контролем (табл. 2). Экскреторный профиль порфиринов в моче в обеих сравниваемых группах в количественном отношении (суммарное содержание указанных метаболитов в моче) и по качественной характеристике (соотношение между фракциями УП и КП) у всех больных оказались типичными

Таблица 2

Биохимические показатели у больных ПКП дифференцированно ( $M \pm m$ )

| Показатель                       | Контроль ( $n = 40$ ) | Женщины ( $n = 44$ ) | Мужчины ( $n = 43$ ) |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Порфирины мочи, нмоль/сут:       |                       |                      |                      |
| уропорфирин                      | $14 \pm 2,8$          | $4152 \pm 269,3^*$   | $3442 \pm 345,0^*$   |
| копропорфирин                    | $54 \pm 5,1$          | $349 \pm 41,7^*$     | $485 \pm 56,9^*$     |
| суммарное содержание             | $68 \pm 4,7$          | $4501 \pm 300,6^*$   | $3927 \pm 376,0^*$   |
| АЛТ, мкмоль/л                    | $0,4 \pm 0,05$        | $0,7 \pm 0,05^*$     | $1,2 \pm 0,2^{**}$   |
| АСТ, мкмоль/л                    | $0,3 \pm 0,03$        | $0,7 \pm 0,05^*$     | $0,7 \pm 0,1^*$      |
| Железо сыворотки крови, мкмоль/л | $16,1 \pm 1,0$        | $29,5 \pm 2,0^*$     | $30,2 \pm 1,9^*$     |
| Глюкоза крови, ммоль/л           | $4,0 \pm 0,2$         | $5,3 \pm 0,1^*$      | $4,9 \pm 0,2^*$      |
| Общий холестерин крови, ммоль/л  | $4,6 \pm 0,2$         | $5,9 \pm 0,2^*$      | $5,1 \pm 0,4$        |
| Общий билирубин крови, мкмоль/л  | $12,4 \pm 1,6$        | $13,3 \pm 0,5$       | $13,7 \pm 1,2$       |
| Общий белок крови, г/л           | $76 \pm 1,5$          | $78 \pm 2,0$         | $75 \pm 1,7$         |

Примечание. Различия статистически значимы в сравнении с показателями: \* — в контроле ( $p < 0,001-0,05$ ); \*\* — в контроле и группах обследованных ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

## Характеристика сочетанных форм нарушений порфиринового обмена

| Больные                                    | Этиология ЦП        | Класс ЦП по шкале Чайлда-Пью | Варианты сочетанных нарушений порфиринового обмена | Показатели порфиринового обмена        |        |   |          |
|--|---------------------|------------------------------|--|--|--------|---|----------|
|  |                     |                              |  | эскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут |        | содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы |          |
|  |                     |                              |  | УП                                     | КП     | КП  | ПП       |
| Пределы нормативных колебаний ( $n = 40$ ) | —                   | —                            | —  | 0—45                                   | 12—133 | 1,4—14,5  | 1,1—36,8 |
| Больной А.                                 | Алкогольно-вирусная | А                            | СППК + ВКПУ  | 17                                     | 200*   | 12,5  | 93,7*    |
| Больной Я.                                 | Алкогольно-вирусная | А                            | СППК + ВКПУ  | 32                                     | 191*   | 18,5*   | 83,4*    |
| Больной А.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + ВКПУ  | 17                                     | 260*   | 15,1*   | 50,4*    |
| Больной К.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 146*                                   | 98     | 15,8*   | 51,7*    |
| Больной Р.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 54*                                    | 15     | 38,7*   | 51,3*    |
| Больной К.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 59*                                    | 87     | 42,8*   | 140,2*   |
| Больной Ш.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 110*                                   | 100    | 28,9*   | 63,9*    |
| Больной Б.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 72*                                    | 25     | 50,5*   | 141,9*   |
| Больной Р.                                 | Алкогольная         | А                            | СППК + повышение экскреции УП                      | 67*                                    | 83     | 12,3  | 40,2*    |

Примечание. УП — уropopфapин, КП — koppopфapин, ПП — пpoтoпopфapин, ВКПУ — втopичная koppopфapинурия, СППК — пoвышeниe пopфapинoв в кaлe, ЦП — цирроз пeчeни; \* — фpaкции пopфapинoв, coдepжaниe кoтopых пpeвышaет нopмaльнoе знaчeниe.

для манифестной ПКП. Среднее суммарное содержание порфиринов у женщин и мужчин достигало 3500—4000 нмоль в суточном объеме мочи, т.е. в 20 раз и более превышало нормальные значения, а доминирующей фракцией оказался УП (до 85—92 % общего уровня порфиринов в моче) [49]. Повышенное содержание железа в крови, высокая активность аминотрансфераз и тенденция к повышению уровня сахара крови натощак, как свидетельствуют наши наблюдения и публикации отечественных и зарубежных авторов [8, 17, 28, 50—52], относятся к частым биохимическим отклонениям при манифестной ПКП и в равной мере регистрируются при этом заболевании у женщин и мужчин. Обнаруженная нами более высокая активность АЛТ у мужчин, по-видимому, не является случайной и может быть связанной с более частой констатацией у них алкогольных эксцессов и хронических гепатитов вирусной и алкогольно-вирусной этиологии (см. табл. 1). Напротив, более высокий уровень общего холестерина в крови, обнаруженный у женщин, мы склонны оценивать случайным. Результаты более детального анализа показали, что 14 (31,8%) из 44 женщин с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали гиперхолестеринемией умеренной и высокой степени (от 6,6 до 9,4 ммоль/л). Из них 11 (25%) пациенток были в возрасте от 60 до 68 лет. Среди 43 мужчин только у 7 (16,3%) отметили умеренную гиперхолестеринемия (от 6,9 до 7,6 ммоль/л), а их возраст варьировал от 60 до 65 лет. Не исключается, что гиперхолестеринемия могла быть связана с возрастом больных и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что дерматологический синдром ПКП, клиническое течение болезни, факторы риска, которые могли способствовать возникновению и прогрессированию специфических нарушений метаболизма порфиринов, а также спектр сопутствующей патологии у женщин в сравнении с мужчинами наряду с общими аналогичными признаками характеризовались некоторыми отличительными особенностями.

## Выводы

1. Дерматологический синдром ПКП у женщин и мужчин характеризуется аналогичными симптомами — повышенной ранимостью эпидермиса на открытых участках, пузырями, эрозиями и другими морфологическими элементами, связанными с их эволюцией. Однако у женщин ПКП чаще сопровождается более выраженным гипертрихозом, который нередко располагается на боковых поверхностях щек, области роста бороды и усов, а избыточное отложение меланина на коже лица может формировать высыпания в виде хлоазм. У мужчин гиперпигментация на лице носит диффузный характер, гипертрихоз наблюдается реже и обычно ограничивается расположением в лобно-височной и скуловой части лица.

2. К отличительным особенностям дерматологического синдрома ПКП у женщин относится более

распространенная локализация очагов поражения на коже. Кроме типичного расположения морфологических элементов на тыле кистей, лице, шее высыпания у них нередко наблюдаются на тыльных поверхностях стоп, а в области предплечий, плеч и голени могут приобретать вид эктим или трофических язв.

3. В регионах Восточной и Западной Сибири варианты сезонного течения ПКП и продолжительность ее активной фазы у женщин и мужчин идентичны, однако у женщин манифестация болезни наступает в более старшем возрасте. Атипичные клинические формы ПКП (склеродермоподобная, язвенно-некротическая) зарегистрированы только у женщин.

4. Среди факторов риска, с которыми причинно могло быть связано возникновение ПКП, как у женщин, так и у мужчин доминируют злоупотребление алкоголем и HCV-инфекция, но у женщин указанные факторы выявляются соответственно в 2,5 и 2 раза реже, чем у мужчин. Частота регистрации других гепатотоксических факторов в сравниваемых группах больных значимых различий не имеет.

5. В регионе Восточной и Западной Сибири продолжительное использование женщинами пероральных контрацептивов как вероятного фактора риска ПКП зарегистрирована в совокупности с алкоголизмом и HCV-инфекцией у единичных больных.

6. Сопутствующая патология у женщин и мужчин носит полиорганный характер, однако хронические гепатиты и гастродуодениты у мужчин диагностируются в 2 раза, а ЯБЖ или ЯБДК в 5 раз чаще, чем у женщин, что, по-видимому, связано с более частыми у мужчин алкогольными эксцессами и более высокой инфицированностью HCV. Значимых различий по сопутствующим заболеваниям органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем у женщин и мужчин не прослеживается.

7. Экскреторный профиль порфиринов с мочой у женщин и мужчин в количественном отношении и качественной характеристике идентичны.

8. Патологические отклонения других биохимических показателей (содержание железа, высокая активность аминотрансфераз, тенденция к повышению концентрации глюкозы в крови) у женщин и мужчин носят однонаправленный характер и не противостоят установленным у них диагнозам основного и сопутствующих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Elder G.H. Porphyria cutanea tarda. Semin. Liver. Dis. 1998; 18(1): 67—5.
2. Goerz G., Merk H. Porphyria cutanea tarda (PCT). Z.Hauthr. 1985; 60(1—2): 137—46.
3. Kondo M., Yano Y., Shirataka M., Urata G., Sassa S. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int. J. Hematol. 2004; 79(5):448—56.
4. Nordmann Y., Puy H., Deybach J.C. The porphyrias. J. Hepatol. 1999; 30(Suppl. 1.): 12—6.
5. Thadani H., Deacon A., Peters T. Diagnosis and management of porphyria. Br. Med. J. 2000; 320(7250): 1647—51.
6. Hift R.J. The diagnosis of porphyria. South. Afr. Med. J. 1999; 89(6): 611—4.
7. Jenkins T. The molecular basis of South African genetic porphyria established at last! South. Afr. Med. J. 1997; 87(6): 733—5.



8. *Кривошеев Б.Н.* Кожные порфирии: патогенетические механизмы, клинико-биохимические особенности и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 1995.
9. *Waldenstrom J.* Studien über porphyrie, dissertation. Acta Med. Scand. 1937; (Suppl. 82): 1—254.
10. *Кривошеев Б.Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б.* Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. Новосибирск: СО РАМН; 2005.
11. *Kostler E.* Definition and classification of porphyries. Z. Gesamte Inn. Med. 1987; 42(18): 528—30.
12. *Cam C., Nigogosyan G.* Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene. Report of 348 cases caused by this fungicide. J. Am. Med. Ass. 1963; 183: 88—91.
13. *Cripps D.J., Gocmen A., Peters H.A.* Porphyria turcica. Twenty years after hexachlorobenzene intoxication. Arch. Dermatol. 1980; 116(1): 46—50.
14. *Bonkovsky H.L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N., Obando J., Di Bisceglie A., Tattrie C., et al.* Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. Hepatology. 1998; 27(6): 1661—9.
15. *Gibson P.R., Ratnaik S., Blake D., Sinickas V.* Porphyria cutanea tarda and hepatitis C. Med. J. Aust. 1995; 162(1): 54.
16. *Herrero C., Vicente A., Bruguera M., Ercilla M.G., Barrera J.M., Vidal J., et al.* Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? Lancet. 1993; 341(8848): 788—9.
17. *Köstler E.* Porphyria cutanea tarda and diabetes mellitus. Dermatol. Mschr. 1986; 172(8): 481—4.
18. *Stölzel U, Köstler E, Koszka C, Stöffler-Meilicke M, Schuppan D, Somasundaram R, et al.* Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. Hepatology. 1995; 21(6): 1500—3.
19. *Афанасьева И.Г.* Катамнез больных поздней кожной порфирией и результаты клинико-генетического исследования родственников больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
20. *Кривошеев Б.Н., Кузнецова Н.П., Чащин А.Ю., Кривошеев А.Б., Кондратова М.А.* Инфекция вируса гепатита С и поздняя кожная порфирия в регионах Восточной и Западной Сибири (клинико-статистическое исследование). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 5: 33—41.
21. *Кузнецова Н.П., Чащин А.Ю., Афанасьева И.Г., Ергина М.Н.* В кн.: Тезисы II Континентальный конгресс дерматологов международного общества дерматологов. 4-й Всероссийский конгресс дерматологов. СПб; 2011.
22. *Fiedler H., Zaumseil R.P., Weinmeister H.* Porphyria cutanea tarda in female patients with special regard to hormonal contraception. Dermatol. Mschr. 1981; 167(8): 481—5.
23. *Mann R.J., Harman R.R.* Porphyria cutanea tarda and sarcoidosis. Clin. Exp. Dermatol. 1982; 7(6): 619—23.
24. *Agarwal R., Peters T.J., Coombes R.C., Viquishin D.M.* Tamoxifen-related porphyria cutanea tarda. Med. Oncol. 2002; 19(2): 121—3.
25. *Cruz M.J., Alves S., Baudrier T., Azevedo F.* Porphyria cutanea tarda induced by tamoxifen. Dermatol. Online J. 2010; 16(9): 2.
26. *Malina L., Michalkova H., Hussarova L.* Porphyria cutanea tarda after antineoplastic drugs. Cas. Lek. Cesk. 1999; 138(17): 536—8.
27. *Doss M., Sauer H., Sixel-Dietrich F., von Tiepermann R.* Different types of porphyria cutanea tarda. Arch. Dermatol. Res. 1984; 276(3): 207—8.
28. *Köstler E., Seebacher C., Riedel H., Kemmer C.* Therapeutic and pathogenetic aspects of porphyria cutanea tarda. Hautarzt. 1986; 37(4): 210—6.
29. *Sixel-Dietrich F., Doss M.* Hereditary uroporphyrinogen-decarboxylase deficiency predisposing porphyria cutanea tarda (chronic hepatic porphyria) in females after oral contraceptive medication. Arch. Derm. Res. 1985; 278: 13—6.
30. *Doss M.O.* Pathobiochemical transition of secondary coproporphyrinuria to chronic hepatic porphyria in humans. Klin. Wochenschr. 1980; 58(3): 141—8.
31. *Felsher B.F., Carpio N.M., Engleking D.W., Nunn A.T.* Decreased hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda. N. Engl. J. Med. 1982; 306(13): 766—9.
32. *Kushner J.P.* The enzymatic defect in porphyria cutanea tarda. N. Engl. J. Med. 1982; 306(13): 799—800.
33. *Де Саламанка П.Е.* Некоторые особенности поздней кожной порфирии, наблюдаемые в Мадриде. Гематология и трансфузиология. 1992; 11—12: 4—10.
34. *De Salamanca R. E., Olmos A., Peña M.L., Berges L., Perpiñá J.* The genetic basis of porphyria cutanea tarda. Arch. Dermatol. Res. 1985; 277(1): 8—12.
35. *O'Reilly K., Snape J., Moore M.R.* Porphyria cutanea tarda resulting from primary hepatocellular carcinoma. Clin. Exp. Dermatol. 1988; 13(1): 44—8.
36. *Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д.* Поздняя порфирия кожи и красная волчанка (краткий обзор литературы и анализ собственных наблюдений). Терапевтический архив. 2001; 1: 70—2.
37. *Кривошеев Б.Н.* Частные вопросы дерматологии и венерологии. В кн.: Научные труды Новосибирского медицинского института. Новосибирск; 1973; 70: 17—21.
38. *Кузнецова Н.П., Панков Б.С., Чубарова А.С., Кривошеев Б.Н., Капралов И.К.* Порфирии. М.: Медицина; 1981.
39. *Федоров С.И., Касимов Н.* Склеродермоподобная форма поздней кожной порфирии. Вестник дерматологии. 1985; 5: 47—9.
40. *Кочетов Д.П., Кривошеев Б.Н.* Склеродермия и поздняя кожная порфирия с клиническими проявлениями склеродермии. Вестник дерматологии. 1976; 1: 64—8.
41. *Кузнецова Н.П., Сутупова И.Г., Чащин А.Ю., Злобина Т.И., Петрачкова Т.Н.* Склеродермоподобная форма поздней кожной порфирии. Вестник дерматологии. 1998; 3: 59—60.
42. *Simon N., Korom I., Szekeres L., Morvay M., Kószó F. Z.* Sclerodermaform porphyria. Z. Hautkr. 1986; 61(22): 1607—21.
43. *Lambert D.G., Beer F., Dalac S., Hourdain M.J.* Familial porphyria cutanea tarda in a 7-year-old girl. Dermatologica. 1988; 176(4): 202—4.
44. *Лошманова А.П., Акимов В.Т.* Лабораторное дело. 1990; 2: 76—7.
45. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета. Терапевтический архив. 2000; 10: 5—10.
46. *Ryörlä K., de Backer G., Graham I., Poole-wilson P., Wood D.; on behalf of the task force C.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur. Heart. J. 1994; 15(10): 1300—31.
47. *Кузнецова Н.П.* Вестник дерматологии. 1968; 11: 14—6.
48. *Хэтчер Р.А., Ковал Д., Гест Ф. и др.* Руководство по контрацепции: Русское международное издание. Пер. с англ. Decatur, USA: Bridging; 1994: 254—303.
49. *Кривошеев Б. Н., Кривошеев А. Б.* Научные труды института региональной патологии и патоморфологии СО РАМН. 1995: 11—6.
50. *Кривошеев А. Б., Кривошеев Б.Н.* Нарушение углеводного обмена при латентной и манифестной поздней кожной порфирии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 1: 9—14.
51. *Bonkovsky H.L.* Iron and the liver. Am. J. Med. Sci. 1991; 301: 32—43.
52. *Köstler E., Pollack P., Seebacher C., Riedel H.* Iron metabolism and chloroquine phosphate therapy in porphyria cutanea tarda. Z. Hautkr. 1990; 65(11): 1030—5.