

Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей

Г.В. Волюнец¹, А.В. Никитин², Т.А. Скворцова^{2,3}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Морозовская Детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Hereditary tyrosinemia type 1 in children

G.V. Volynets¹, A.V. Nikitin², T.A. Skvortsova^{2,3}

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

К наследственным нарушениям обмена веществ относится группа заболеваний (более 400), при которых дефект того или иного гена изменяет метаболический процесс, что приводит либо к накоплению нежелательных метаболитов, либо к дефициту какого-либо вещества. К этой группе заболеваний относится и наследственная тирозинемия 1-го типа – тяжелое нарушение обмена тирозина, вызванное дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase – FAH), – последнего фермента катаболического пути тирозина. Тирозинемия 1-го типа является аутосомно-рецессивным заболеванием.

В работе представлен обзор литературы, содержащий современные сведения о диагностике и подходах к терапии тирозинемии с использованием нитизинона и низкобелковой диеты, а также собственный анализ клинических проявлений и особенностей лабораторной диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа у 17 детей.

Ключевые слова: дети, наследственная тирозинемия, диагностика, лечение, клинические наблюдения.

Для цитирования: Волюнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–69–83

Hereditary metabolic disorders include a group of diseases (more than 400) when a defect of a particular gene changes the metabolic process leading either to the accumulation of unwanted metabolites, or to a deficiency of a substance. This group also includes hereditary tyrosinemia type 1, a severe defect of tyrosine metabolism caused by deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) – the last enzyme of tyrosine catabolic pathway. Tyrosinemia type 1 is an autosomal recessive disorder.

This paper presents a review of literature on the current state of diagnostics and approaches to treatment of tyrosinemia using nitisinone and a low-protein diet, as well as the analysis of clinical manifestations and laboratory diagnostics of hereditary tyrosinemia type 1 in 17 children.

Key words: children, hereditary tyrosinemia, diagnostics, treatment, clinical observations.

For citation: Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Hereditary tyrosinemia type 1 in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 69–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–69–83

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волюнец Галина Васильевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5413-9599

volynec_g@mail.ru

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Никитин Артем Вячеславович – к.м.н., асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8837-9243

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Скворцова Тамара Андреевна – к.м.н., доц. кафедры гастроэнтерологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-6525-8665

119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок д. 1/9, кор. 17

Нарушения обмена веществ классифицируются в соответствии с их клиническими особенностями, типом вовлеченного в патологический процесс фермента и типом их наследования. Они включают генетические дефекты, которые изменяют метаболизм аминокислот, липидов, углеводов, гликозаминогликанов, нуклеотидов и других веществ.

Каждое из этих заболеваний относится к редким, но в совокупности они составляют значительную группу. Было показано, что в целом общий распространенность метаболических заболеваний (включающих нарушения обмена аминокислот, в том числе фенилкетонурию и дефекты цикла образования мочевины, органические ацидемии, галактоземию, первичный лактат-ацидоз, гликогенозы, лизосомные, пероксисомные болезни, а также митохондриальную дисфункцию дыхательной цепи, среди детей, родившихся в Бри-

танской Колумбии), составляет приблизительно 40 случаев на 100 тыс. новорожденных. При этом фенилкетонурия и галактоземия имеют минимальную частоту – примерно 30 случаев на 100 тыс. новорожденных. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что приблизительно у 24 детей из 100 тыс. новорожденных (~60% от общего числа обследованных групп) имелось заболевание, включающее нарушение обмена аминокислот (в том числе фенилкетонурию), органические ацидемии, первичный лактоацидоз, галактоземию или нарушения цикла образования мочевины. Приблизительно 2,3 ребенка на 100 тыс. новорожденных (5%) имеют ту или иную форму нарушений обмена гликогена. Около 8 детей на 100 тыс. новорожденных (20%) страдают лизосомными болезнями накопления; примерно у 3 из 100 тыс. (7–8%) новорожденных выявляются митохондриальные заболевания, а приблизительно у 3–4 на 100 тыс. (7–8%) – пероксисомные болезни [1].

Аминокислоты служат строительным материалом белков и источником азота для таких биологически важных соединений, как гормоны и нейротрансмиттеры. К одному из наиболее тяжелых нарушений катаболизма тирозина относится наследственная тирозинемия 1-го типа (OMIM 276700) [2, 3].

Тирозин – заменимая аминокислота, которая входит в состав животных и растительных белков, поступает в организм человека в составе пищи, а также синтезируется в организме из фенилаланина. Как и все аминокислоты, тирозин участвует в образовании структурных, иммунных и ферментных белков. В природе он служит основой в синтезе таких биологически активных соединений, как норадреналин, адреналин, тироксин, мескалин, меланин, тирамин, морфин, кодеин, папаверин. Симптомами недостаточности тирозина в организме человека служат признаки нарушения функции щитовидной железы и надпочечников, пигментного обмена, гипотония.

Тирозин вместе с фенилаланином относятся к глюкогенным и кетогенным аминокислотам. Тирозин отличается от фенилаланина только наличием гидроксильной (–ОН–) группы, присоединенной к бензольному кольцу. Поэтому тирозин также известен как 4-гидроксифенилаланин. В клетках фенилаланин обычно включен в полипептидные цепи или может гидроксильроваться до тирозина при помощи фермента фенилаланингидроксилазы (phenylalanine hydroxylase – PAH). Таким образом, деградация фенилаланина происходит по катаболическому пути тирозина.

Около 2/3 тирозина подвергается переаминированию в печени. Реакция переаминирования зависит в основном от двух факторов: способности печени синтезировать участвующие в метаболизме тирозина ферменты и наличия гормонов надпочечников.

В метаболизме тирозина участвуют пять ферментов, которые в конечном счете, приводят к превращению тирозина в фумарат и ацетоацетат.

– На первой стадии происходит реакция преобразования тирозина в 4-гидроксифенилпировиноградную кислоту, которая катализируется ферментом тирозинаминотрансферазой (tyrosine aminotransferase – TAT). В качестве акцептора аминогрупп тирозинаминотрансфераза использует α -кетоглутарат, что приводит к образованию глутамата.

– На втором этапе происходит окисление 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты до гомогентизиновой кислоты с помощью фермента *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназа (*p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase – HPPD).

– Гомогентизиновая кислота окисляется гомогентизатоксидазой (homogentisate oxidase – HGO) до 4-малеилацетоацетата.

– Четвертым ферментом катаболизма тирозина служит малеилацетоацетатизомераза (maleylacetoacetate isomerase – MAAI), также известная как глутатион-S-трансфераза-z-1 (glutathione S-transferase zeta (ζ) 1 – GSTZ1), которая превращает малеилацетоацетат в 4-фумарилацетоацетат.

– Заключительный этап – расщепление фумарилацетоацетата до фумарата и ацетоацетата (ацетоуксусной кислоты) при участии фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase – FAH). Конечный продукт катаболизма тирозина фумарат непосредственно питает цикл трикарбоновых кислот, в то время как ацетоацетат активируется специфической коэнзим-A-трансферазой с образованием ацетоацетилкоэнзима A, который участвует в мевалонатном пути и играет роль в биосинтезе холестерина, а также в кетогенезе.

Дефекты 4 из 5 ферментов, участвующих в катаболизме тирозина, приводят к развитию 7 известных в настоящее время аутосомно-рецессивных нарушений обмена веществ (табл. 1). Недостаточность тирозинаминотрансферазы – первого фермента пути катаболизма тирозина – приводит к развитию наследственной тирозинемии 2-го типа (OMIM 276600), также называемой синдромом Ричнера–Ханхарта. Тирозинемия 2-го типа сопровождается повышением уровня тирозина в крови и моче. Клинический фенотип включает умственную отсталость, болезненные высыпания на роговице, фотофобию, кератит и болезненный пальмоплантарный гиперкератоз [4].

Мутации, приводящие к снижению активности *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы – второго фермента катаболизма тирозина, могут способствовать развитию хокинсурии (OMIM 140350) или наследственной тирозинемии 3-го типа (OMIM 276710; см. табл. 1). Хокинсурия имеет аутосомно-доминантный тип наследования, тогда как тирозинемия 3-го типа наследуется аутосомно-рецессивно [5]. При хокинсурии выявляются

транзиторный метаболический ацидоз и гипертирозинемия. Симптомы заболевания исчезают в течение первого года жизни, но хокинсин у пациентов выделяется с мочой на протяжении всей жизни [6]. В лечении предлагается кормление исключительно грудным молоком с добавлением аскорбиновой кислоты. Для мониторинга реакции на лечение рекомендуется количественная оценка аминокислот. Если тирозинемия сохраняется, употребление белка должно быть снижено с помощью диеты с низким содержанием тирозина. Молекулярные исследования могут быть использованы для подтверждения этиологии заболевания пациента [7].

Наследственная тирозинемия 3-го типа – крайне редкое заболевание, клинические признаки которого включают умеренную умственную отсталость и/или судороги и, что примечательно, отсутствие повреждения печени [5]. Следует отметить, что задержка созревания функциональной активности фермента *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы приводит к транзиторной тирозинемии у новорожденного. Это состояние доброкачественное и исчезает самопроизвольно, без осложнений [2, 8].

Дефект гомогентизатоксидазы – третьего фермента, участвующего в метаболизме тирозина, приводит к появлению первого описанного в истории наследственного нарушения обмена веществ – алкаптонурии (OMIM 203500) [9]. Это заболевание не опасно для жизни, и обычные последствия его охроноз (сине-черное изменение цвета тканей) и артрит [10]. Накопление гомогентизиновой кислоты в моче приводит к потемнению мочи на воздухе.

Дефицит активности фермента малеилацетатизомеразы (OMIM 603758), по-видимому, является доброкачественным состоянием, так как у индивидуумов с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *GSTZ1* и низким уровнем активности фермента клинические признаки заболевания отсутствовали, несмотря на повышенный уровень сукцинилацетона в крови и моче [11].

Наконец, дефект последнего фермента пути катаболизма тирозина – фумарилацетатгидролазы – вызывает наследственную тирозинемию 1-го типа (OMIM 276700), которая представляет собой прогрессирующее нарушение функции печени в сочетании с дисфункцией почечных канальцев [2, 8].

Тирозинемия 1-го типа – наиболее тяжелое заболевание, связанное с нарушением метаболизма тирозина, частота которого во всем мире составляет около 1:100 тыс. новорожденных. Однако в некоторых регионах она может быть намного выше [12]. Наибольшая распространенность тирозинемии 1-го типа обнаружена в регионе Saguenay-Lac-St-Jean (Квебек-Прованс, Канада), где 1:1846 детей имеют заболевание, а 1 из 22 является носителем аллеля болезни [13–15]. В этой популяции наиболее часто (~90%) встречается мутация сайта сплайсинга с.1062+5G>A (IVS12+5G→A), она также встречается примерно у 1/3 пациентов с тирозинемией 1-го типа из широкого круга этнических групп в большом географическом распределении [12, 14, 15].

Второй мутационный кластер при наследственной тирозинемии 1-го типа обнаружен в финской популяции rohjanmaa, где распространенность заболевания составляет 1:5 тыс. населения, в то время

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с нарушением катаболизма тирозина

Table 1. Diseases associated with impaired tyrosine catabolism

Фермент	Заболевание	Распространенность	Уровень тирозина в плазме, мкмоль/л	Клинические признаки
TAT	Наследственная тирозинемия 2-го типа (OMIM: 276,600)	Низкая	↑370–3300	Кератоз, кератит, высыпания на роговице, умственная отсталость
	Наследственная тирозинемия 3-го типа (OMIM: 276710)	Очень низкая	↑355–640	Умственная отсталость, атаксия
HPPD	Хокинсурия (OMIM: 140350)	Очень низкая	↑196	Транзиторный метаболический ацидоз в младенческом возрасте
	Транзиторная тирозинемия новорожденных	30–50% недоношенных детей	↑До 2000	Бессимптомная
HGO	Алкаптонурия (OMIM 203500)	Частая	Нормальный	Артрит, охроноз
MAAI	(OMIM: 617596)	Очень редкая	↑1000	Неопределенные
FAH	Наследственная тирозинемия 1-го типа (OMIM: 276700)	Низкая	↑400–800	Дисфункция печени и почек

Примечание. TAT – тирозинаминотрансфераза; HPPD – *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназа; HGO – гомогентизатоксидаза; MAAI – малеилацетатизомеразы; FAH – фумарилацетатгидролаза; ↑ – повышение уровня тирозина в плазме крови.

как общая распространенность тирозинемии 1-го типа в Финляндии оценивается как 1:60 тыс. населения [16–19]. Наиболее частой мутацией в Финляндии является с.786G>A (p.W262X), которая была обнаружена в 9 из 10 аллелей у больных с тирозинемией 1-го типа в этой стране [19].

Третий кластер мутаций в гене *FAH* встречается у иммигрантов из Пакистана, проживающих преимущественно в Бирмингеме (Великобритания) [20].

Сообщалось, что 78 мутаций вызывают тирозинемии 1-го типа, и их распределение во всем мире недавно было проанализировано [12]. Наиболее распространенный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *FAH* — с.1062+5G>A (IVS12+5G>A), за которым следуют с.554-1G>T (IVS6-1G>T) и с.786G>A (p.W262X). Мутации в гене *FAH* были зарегистрированы во всем мире, за исключением Центральной Америки и островов Океании [12].

Ген *FAH* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в положении 25.1 (15q25.1; геномные координаты chr12:103,230,663-103,352,188 (GRCh37/hg19)) [21]. Соответствующий белок (фумарилацетоацетатгидролаза, EC:3.7.1.2) представляет собой металлоэнзим, структура которого была определена с помощью кристаллографии [22]. Фумарилацетоацетатгидролаза — цитозольный гомодимерный фермент, состоящий из двух субъединиц молекулярной массой 46 кДа, который в основном экспрессируется в печени и почках. Он также экспрессируется, хотя на более низком уровне, в таких клетках, как фибробласты, амниоциты, ворсинки хориона, эритроциты и олигодендроциты.

Будучи последним ферментом катаболического пути тирозина, фумарилацетоацетатгидролаза катализирует превращение фумарилацетоацетата в фумарат и ацетоацетат [23].

Дефицит фумарилацетоацетатгидролазы первоначально был связан с повышением уровня печеночных трансаминаз, а также с повышением уровня тирозина, метионина и фенилаланина в плазме крови и с повышенной концентрацией в моче метаболитов тирозина (*p*-гидроксифенилпирувата, *p*-гидроксифениллактата и *p*-гидроксифенилацетата).

Гипертирозинемия может быть вызвана множеством других состояний, влияющих на функцию печени, а также служит признаком транзиторной тирозинемии новорожденного [2, 8].

У пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа обычно имеется высокий уровень α -фетопротеина в плазме (α -fetoprotein — AFP) и, что наиболее важно, высокий уровень сукцинилацетона в плазме и моче — единственный достоверный маркер прогноза заболевания. Уровень сукцинилацетона широко используется для скрининга тирозинемии 1-го типа, и его наличие может быть напрямую связано с отсутствием активности фумарилацетоацетат-

гидролазы. Действительно, отсутствие данного фермента приводит к накоплению фумарилацетоацетата и 4-малеилацетоацетата, которые затем восстанавливаются с формированием сукцинилацетоацетата. В результате последующего декарбоксилирования сукцинилацетоацетата образуется сукцинилацетон. Фумарилацетоацетат и сукцинилацетон — наиболее разрушительные метаболиты, накапливающимися в результате дефицита фумарилацетоацетатгидролазы, и были предприняты значительные усилия, чтобы выяснить, с помощью каких молекулярных механизмов эти соединения вызывают тяжелый фенотип заболевания, наблюдаемый при наследственной тирозинемии 1-го типа.

Фумарилацетоацетат — электрофильное соединение, предположительно повреждающее ДНК. Хотя его прямое воздействие на ДНК еще предстоит выяснить, в анализе с использованием клеточных линий показано, что оно оказывает мутагенное действие, хотя и на гораздо более низком уровне, чем классические мутагены [24]. Фумарилацетоацетат индуцирует нестабильность генома посредством активации сигнального пути ERK (extracellular signal-regulated kinase) [25], который приводит к выживанию, пролиферации и увеличению подвижности клеток [26]. Более того, он вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз за счет истощения глутатиона [25]. Следовательно, глутатион — главный участник окислительно-восстановительного гомеостаза — снижает мутагенность фумарилацетоацетата в культивируемых клетках [25] и предотвращает неонатальную гибель при тирозинемии 1-го типа [27]. На клеточном уровне также показано, что стресс, вызванный накоплением фумарилацетоацетата, вызывает белковый ответ в эндоплазматическом ретикулуме [28]. Кроме того, установлено, что фумарилацетоацетат ингибирует 6 из 7 ДНК-гликозилаз человека, участвующих в эксцизионной репарации ДНК и в удалении большого спектра мутагенных азотистых оснований, образующихся в результате окислительного повреждения ДНК, у пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа. Это может усиливать мутагенез и указывать на важный механизм развития гепатоцеллюлярной карциномы и соматического мозаицизма [29]. Изложенное согласуется с предыдущим сообщением, показавшим, что экспрессия ДНК-гликозилазы OGG1 и белка эксцизионной репарации нуклеотидов ERCC1 были снижены в лимфоцитах двух пациентов с тирозинемией 1-го типа [30]. Нарушение пути эксцизионной репарации ДНК должно способствовать накоплению окислительного повреждения ДНК, что приведет к увеличению мутагенных изменений. Следует отметить, что истощение глутатиона из-за накопления фумарилацетоацетата, вероятно, косвенно влияет на репарацию ДНК, так как для этого процесса также важен окислительно-восстановительный гомеостаз [31, 32].

В отличие от фумарилацетоацетата сукцинилациетон не оказывает мутагенного воздействия на ДНК [24], и не доказано, что он оказывает ингибирующее действие на ДНК-гликозилазы [29]. Токсичность сукцинилациетона главным образом зависит от его способности быть конкурентным ингибитором дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты — фермента, ответственного за превращение δ -аминолевулиновой кислоты в порфобилиноген — предшественника синтеза гема. Это ингибирование приводит к накоплению δ -аминолевулиновой кислоты в организме и ее экскреции с мочой. δ -Аминолевулиновая кислота ассоциировалась с митохондриальной токсичностью, токсическими поражениями печени, раком печени и психоневрологическими проблемами. Действительно, избыток δ -аминолевулиновой кислоты снижает уровень гема, необходимого для синтеза цитохрома/гемопротеинов, и увеличивает уровень железа в митохондриях, что приводит к дефициту гема, снижению регуляции митохондриальной цитохромоксидазы и развитию общей митохондриальной токсичности [33]. Соответственно сукцинилациетон широко используется в качестве ингибитора синтеза гема при создании митохондриальной модели нагрузки железом, которая аналогична таковой при атаксии Фридрейха [33, 34]. На тканевом уровне сукцинилациетон вызывает транспортную дисфункцию мембран почек, изменяя текучесть мембран и, возможно, нарушая нормальную их структуру. Действительно, было показано, что он вызывает дисфункцию почечных канальцев в нормальных почках крыс, имитируя синдром Фанкони человека [35, 36].

Тирозинемия 1-го типа характеризуется прогрессирующим заболеванием печени и дисфункцией почечных канальцев, приводящей к гипофосфатемическому рахиту. Более того, именно это наследственное нарушение обмена веществ сопровождается самой высокой частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы [37].

Наследственная тирозинемия 1-го типа подразделяется в зависимости от возраста манифестации симптомов и совокупности клинических проявлений на три основные формы течения заболевания: острую, подострую и хроническую [2, 23, 38].

Острая форма наследственной тирозинемии 1-го типа дебютирует в возрасте первых 2 мес жизни и характеризуется главным образом тяжелой печеночной недостаточностью, связанной с циррозом печени, гепато- и спленомегалией, нарушенной свертываемостью крови и гипогликемией, приводящими к смерти в первые месяцы жизни. Дисфункция почечных канальцев, сопровождающаяся синдромом Фанкони и рахитом, считаются отличительными признаками наследственной тирозинемии 1-го типа [2, 8].

Подострая форма похожа на острую, но симптомы появляются между 2 и 6 мес жизни [38].

Хроническая форма изначально менее агрессивна и дебютирует после 6 мес жизни. Начало заболевания бывает достаточно тяжелым и прогрессирующим. Представляют проблему также такие почечные проявления, как проксимальная тубулопатия. У пациентов наблюдается нарушение функции реабсорбции в почечных канальцах, приводящее к синдрому Фанкони, ацидозу, генерализованной аминокацидурии, резистентному к витамину D гипофосфатемическому рахиту и задержке роста [39, 40].

Наследственная тирозинемия 1-го типа характеризуется постепенными изменениями печени, приводящими к циррозу и развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Фактически риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при этом заболевании считается самым высоким среди всех нарушений обмена веществ [8, 37]. Ранее сообщалось, что гепатоцеллюлярная карцинома формируется у 37% пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа старше 2 лет [41], но последующие исследования в Скандинавии [42] и Квебеке [8] показали более низкую частоту гепатоцеллюлярной карциномы (~15%), вероятно, вследствие трансплантации печени и улучшения способов лечения. Гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа развивается в более раннем возрасте, чем при других наследственных болезнях обмена (часто до 5 лет) [37].

Как упомянуто ранее, дефицит фумарилацетоацетатгидролазы приводит к повышению концентрации в плазме аминокислот тирозина, фенилаланина и метионина, а также выделению с мочой необычных метаболитов тирозина, таких как сукцинилациетон [2, 8]. Хотя повышенный уровень тирозина и α -фетопротеина в плазме крови указывают на наследственную тирозинемия 1-го типа, наиболее надежный биохимический диагностический маркер данного заболевания — это наличие сукцинилациетона в моче, крови и амниотической жидкости [43, 44]. В Квебеке, где наблюдается высокая заболеваемость наследственной тирозинемией 1-го типа, в 1970 г. была разработана программа скринингового обследования новорожденных, которая состоит из измерения уровня сукцинилациетона в пятнах высушенной крови. В настоящее время в качестве чувствительного и быстрого метода для скрининга на наследственную тирозинемия 1-го типа используется хроматографический метод тандемной масс-спектрометрии для измерения уровня сукцинилациетона [45]. Пренатальная биохимическая диагностика может быть проведена путем измерения уровня сукцинилациетона в амниотической жидкости, отобранной между 14-й и 16-й неделями беременности [46]. Однако при использовании этого метода были зарегистрированы ложноположительные результаты.

Для диагностики также применяется ферментативный анализ крови или образцов биопсии печени,

основанный на измерениях уровня активности фумарилацетоацетатгидролазы [16–18]. Однако на образцах печени этот метод не всегда надежен, поскольку у некоторых пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа наблюдается мозаичная экспрессия фумарилацетоацетатгидролазы в печени из-за реверсии мутации [47].

Кроме того, выполняются генетические диагностические тесты, направленные на выявление мутаций в гене фумарилацетоацетатгидролазы (*FAH*), кодирующем белок фермента, если семейный анамнез или происхождение пациента предполагают, что один из родителей может быть носителем мутации гена. Этим исследованиям способствовали технический прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, и выявление преобладающих мутаций в определенных этнических группах [14]. Лучший пример этого – генетический скрининг-тест, разработанный для выявления наиболее распространенной мутации, обнаруживаемой при наследственной тирозинемии 1-го типа (с.1062+5G>A, IVS12+5G→A) [48]. Метод основан на амплификации области геномной ДНК, содержащей мутацию, с помощью полимеразной цепной реакции с последующим ферментативным расщеплением амплифицированной последовательности, чтобы отличить мутантный аллель от последовательности дикого типа. С тех пор были разработаны подобные молекулярные тесты для большинства мутаций, которые могут быть выполнены в крови, ворсинках хориона или культивируемых амниоцитах. С улучшением новых технологий секвенирования становится очень просто выполнять секвенирование гена *FAH*.

До 90-х годов прошлого века единственным методом лечения наследственной тирозинемии 1-го типа была трансплантация печени. Пациенты придерживались строгой диеты с низким потреблением фенилаланина и тирозина. Хотя диетологическое лечение было полезно вначале, оно не полностью предотвращало повреждение печени и дисфункцию почек.

Ортотопическая трансплантация печени проводится в наиболее тяжелых случаях наследственной тирозинемии 1-го типа из-за рисков, связанных с операцией. Ортотопическая трансплантация печени по существу излечивает, но не полностью корректирует метаболические нарушения при наследственной тирозинемии 1-го типа, поскольку почки продолжают выделять сукцинилацетоацетат, сукцинилацетон и δ -аминолевулиновуло кислоту с мочой [39, 49, 50]. Только у 50% пациентов с трансплантированной печенью наблюдается частичное улучшение функции почек, но все еще сохраняется изменение их размера и структуры [39].

В 1992 г. для лечения наследственной тирозинемии 1-го типа впервые был использован 2-(2-нитро-4-трифторметилбензоил) циклогексан-1,3-дион (2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3 cyclohexanedione – NTBC, Nitisinone) – нитизинон [51]. Он действует путем ингибирования второго фермента катаболического пути тирозина – *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы. Преимущество блокирования пути на этом этапе заключается в том, что в результате не накапливаются фумарилацетоацетат и 4-малеилацетоацетат и, следовательно, также не накапливается сукцинилацетон, что не вызывает повреждений печени.

При использовании нитизинона уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что служит основанием для ограничения в диете тирозина и фенилаланина как предшественника тирозина, путем назначения специализированной низкобелковой диеты и смесей, не содержащих этих аминокислот. В Российской Федерации зарегистрированы продукты на основе аминокислот, не содержащие тирозин и фенилаланин: ХРЕН, TYR Тирозидон («SHS Нутриция Адванс», Великобритания); TYR Анамикс Инфант («SHS Нутриция Адванс», Великобритания), а также продукты российского производства: Нутриген 14-phe-tyr, Нутриген 20-phe-tyr, Нутриген 40-phe-tyr, Нутриген 70-phe-tyr (ЗАО «Инфарм», Россия).

После введения нитизинона ожидаемая продолжительность жизни пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа значительно увеличилась. Однако на фоне лечения нитизиноном концентрация тирозина существенно возрастает. Это служит показанием к назначению диетологической терапии во избежание возможных нейрокогнитивных проблем. Основная цель такого лечения при наследственной тирозинемии 1-го типа – обеспечение адекватного питания для нормального роста и развития ребенка при строгом контроле уровня тирозина в крови (и в тканях). Хотя четко определенных целевых уровней не существует, концентрация тирозина ниже 400 мкмоль/л считается безопасной. Для достижения этого необходима диета с ограничением натурального пищевого белка, а вместе с ним фенилаланина и тирозина и дополненная специальной смесью аминокислот, не содержащей тирозин и фенилаланин. Диетологическое лечение может вызывать затруднения из-за нескольких различных проблем. Если рвота и диарея относятся к основным клиническим проявлениям, то для наверстывания роста необходимо частое кормление с повышенной энергетической составляющей пищей с низким содержанием белка. Диетологическое лечение обычно легче начинать в случае, если диагноз ставится сразу после рождения, когда младенцы еще достаточно здоровы. При развитии вкуса у ребенка 2–3 мес жизни и вследствие разницы во вкусе аминокислотных смесей по сравнению с обычной смесью и грудным молоком трудности с лечением увеличиваются. Следовать диетологическому лечению еще сложнее, чем принимать лекарства. Дети более стар-

шего возраста и подростки часто нарушают диету и неохотно придерживаются строгого режима. Следовательно, пациентам и членам семьи нужно регулярно получать необходимую информацию и проходить обучение по вопросам питания. Междисциплинарный подход к лечению детей с наследственной тирозинемией 1-го типа с участием педиатров и врачей других специальностей, диетологов, психологов и социальных работников имеет неоспоримые преимущества для ведения таких пациентов [52].

Использование нитизинона в сочетании с диетой с низким содержанием тирозина и фенилаланина оказалось очень эффективным в предотвращении прогрессирования тирозинемии 1-го типа и лечении дисфункции печени и почек [53–55]. Нитизинон особенно эффективен в раннем возрасте [55], но все еще нет уверенности, будет ли этого достаточно для предотвращения проблем в отдаленном будущем. Например, у одного ребенка было зарегистрировано отсутствие ответа на нитизинон [56], а высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы отмечался при введении нитизинона детям после 2-летнего возраста [57–59]. Около 10% больных не отвечают на терапию данным препаратом, что подтверждается результатами биохимического мониторинга с оценкой уровня сукцинилацетона в моче, показателей функциональных проб печени, уровня α -фетопротеина в крови. Такие пациенты – потенциальные претенденты на трансплантацию печени [42].

Было доказано, что при раннем начале специфической терапии нитизиноном снижается необходимость ранней трансплантации органов, увеличивается выживаемость более чем в 90% случаев, улучшаются функции печени, предупреждается развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, происходит коррекция канальцевого ацидоза почек [55, 58, 60, 61]. Лечение эффективно на стадии как цирроза печени, так и острой печеночной недостаточности. Хороший эффект терапии получен даже при позднем начале лечения. Однако чем раньше начата специфическая терапия, тем лучше ее эффект.

Доказано, что при ранней манифестации течение наследственной тирозинемии 1-го типа имеет прогностически неблагоприятный характер. Установлено, что двухлетняя выживаемость детей, у которых заболевание было диагностировано в первые 2 мес жизни и которые не получали патогенетическую терапию, составляла около 29%, а двухлетняя выживаемость детей, у которых диагноз устанавливался в возрасте от 2 до 6 мес – 74%. Если заболевание диагностировалось после 6-месячного возраста, то двухлетней выживаемость возрастала до 96% [38].

Цель исследования: анализ особенностей клинических проявлений и изменений лабораторных показателей у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинических проявлений и результатов лабораторного обследования 17 детей с наследственной тирозинемией 1-го типа. Возраст больных составил от 5 мес до 12 лет (средний 12 лет 3 мес \pm 6 мес) – сплошное исследование. Соотношение полов было примерно одинаковым: 8 мальчиков и 9 девочек. Из них 5 пациентов в зависимости от варианта течения заболевания были отнесены к группе с наследственной тирозинемией 1А типа (острое течение) и 12 пациентов имели хроническое течение болезни, соответствующее 1Б типу.

Возраст детей с наследственной тирозинемией 1-го типа на момент обследования в клинике был в диапазоне от 5 мес до 12 лет 3 мес; при этом у 10 детей, госпитализированных в возрасте до 2 лет, средний возраст был 12,3 \pm 5,8 мес, а у 7 детей, госпитализированных в возрасте старше 3 лет – 75,3 \pm 40,8 мес (6,2 \pm 3,4 года).

Критерии включения:

- возраст от 0 до 18 лет;
- лабораторные признаки холестаза;
- установленный диагноз наследственной тирозинемии 1-го типа.

Критерии исключения:

- холестаз неустановленной этиологии.

Анализ особенностей течения заболевания включал данные анамнеза жизни и болезни пациентов, в том числе оценку течения беременности у матерей пациентов, антропометрические данные при рождении детей, клинические проявления дебюта заболевания и сроки его возникновения, результаты клинико-диагностических исследований, в том числе в дебюте заболевания, проведенные по месту жительства и при первой госпитализации в клинику.

Всем детям проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате Logiq-9 («GE HC», США) датчиками 5–14 МГц.

У всех больных выполняли биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, фибриногена, протромбина по Квику, холестерина, билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, фосфора, кальция общего и ионизированного.

Молекулярно-генетическое исследование – секвенирование кодирующих и прилежащих интронных областей экзонов гена *FAH* – проведено 17 пациентам в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

В ходе исследования выполнен ретроспективный анализ клинических проявлений наследственной тирозинемии 1-го типа у детей.

Протоколы исследования были одобрены независимыми локальными этическими комитетами. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывали числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), m – стандартная ошибка среднего. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР). При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ диагностической значимости клинико-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом многофакторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественную интерпретацию ROC-анализа осуществляли по показателю AUC (area under curve) – численное значение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений AUC показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 – о среднем качестве, в пределах 0,7–0,8 – о хорошем качестве, в пределах 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой и считалась достоверной при $AUC > 0,6$.

Результаты и обсуждение

У 8 из 17 пациентов на момент первичной госпитализации диагноз наследственной тирозинемии 1-го типа был установлен в других медицинских учреждениях. Из них 3 уже получали специфическую патогенетическую терапию нитизиноном, а 5 детей начали специфическое лечение лишь через 2 мес – 2 года 11 мес после верификации диагноза.

Анализ историй развития детей показал, что при рождении антропометрические данные (масса и длина тела) у всех пациентов были в пределах референсных значений. У 9 детей, которые не получали специфическое лечение, на первом году жизни отмечалась задержка психомоторного развития и отставание в физическом развитии.

При изучении анамнеза заболевания выявлено, что у 7 детей из 17 дебют заболевания произошел в возрасте первых 3 мес жизни (из них у 5 пациентов диагностирована наследственная тирозинемия

1А типа). У 4 пациентов заболевание дебютировало в возрасте 4–6 мес, у 4 – от 7 мес до 1 года, у 2 детей – в возрасте старше года. У 8 из 17 детей (из них у 6 пациентов диагностирована наследственная тирозинемия 1А типа) в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры тела до фебрильной и субфебрильной, что трактовалось как проявления острого респираторного заболевания. У 4 детей первыми проявлениями болезни были диарея и рвота, что расценивалось как острая кишечная инфекция. Двое детей находились на лечении в хирургическом стационаре с диагнозом «инвагинация кишечника» и «динамическая непроходимость кишечника». У одного ребенка с подострым течением (наследственная тирозинемия 1Б типа) выявлялись клинические признаки полинейропатии. У 2 пациентов были повторные носовые кровотечения. У 4 детей в дебюте заболевания отмечалась желтуха.

При осмотре у 14 детей выявлялись признаки гепато- и гепатоспленомегалии (у 9, т.е. примерно у 50% обследованных больных, – гепатомегалия, у 5 – гепатоспленомегалия). В 7 случаях гепато-/гепатоспленомегалия сопровождалась асцитом, верифицированным при УЗИ.

По данным анамнеза, дебют заболевания в возрасте первых 3 мес жизни возник у всех 5 детей с наследственной тирозинемией 1А типа и у 2 – с наследственной тирозинемией 1Б типа. Ввиду раннего дебюта заболевания внешние признаки рахита у этих 7 пациентов не выявлен, поэтому не у всех детей была проведена оценка лабораторных признаков вторичной нефропатии. При комплексном обследовании у 10 детей (у 7 пациентов с различными деформациями скелета и у 3 – методом случайного поиска) выявлены лабораторные признаки острого рахита, характеризующиеся повышением активности щелочной фосфатазы и снижением уровня фосфора в крови, что обуславливало необходимость более углубленного обследования и последующей верификации заболевания.

Из 17 детей 5 длительное время наблюдались в различных клиниках с диагнозами: злокачественная опухоль печени (в течение 1 и 2 мес), гликогеновая болезнь 4-го типа (в течение 7 мес и 3 лет), мукополисахаридоз 4-го типа (в течение 4 лет).

У 7 детей с наследственной тирозинемией 1Б типа в дебюте заболевания в возрасте от 7 мес до 2 лет отмечались выраженные клинические признаки рахита, характеризующиеся не только рахитическими «четками», «браслетками», но и значительной деформацией костей черепа (лобных бугров), Х-образной деформацией ног, вальгусной установкой стоп, которые не купировались при длительном использовании противорахитических средств. К 1–5 годам у пациентов формировались стойкие изменения скелета: у одного ребенка к возрасту 1 года 2 мес отмечалась выраженная деформация голени;

у одного ребенка к двум годам развилась тяжелая деформация нижних конечностей, вплоть до потери опорной функции, вывиха коленных чашечек и тазобедренных суставов; у одного ребенка к 5 годам сформировалась выраженная деформация позвоночника и грудной клетки с развитием дыхательной недостаточности 2Б степени.

При обследовании по месту жительства детям проводился клинический анализ крови. При этом анемический синдром диагностирован у 12 из 17, из них 5 в связи со снижением уровня гемоглобина в крови до критического (19–25 г/л при норме 110–145 г/л) неоднократно проводились инфузии эритроцитарной массы. У 7 пациентов выявлена тромбоцитопения; 8 детям была выполнена коагулограмма, по результатам которой у всех обнаруживались признаки коагулопатии, характеризующиеся удлинением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижением протромбинового индекса и уровня фибриногена, что можно объяснить нарушением функции печени.

При исследовании биохимических показателей крови (табл. 2) у 11 из 17 детей определялось повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, у 4 отмечалась гипербилирубинемия. У 4 детей выявлялась гипогликемия. Снижение уровня альбуминов наблюдалось приблизительно у 8 из 17 детей, что клинически проявлялось безбелковыми отеками и асцитом. У одного пациента диагностирован гидроторакс.

Увеличение селезенки по результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалось примерно у 9 из 17 детей.

Показатели непрямого фиброэластометрии колебались в диапазоне от 7,2 до 26,5 кПа и составили $21,5 \pm 3,5$ кПа, что соответствует градации F4 по шкале METAVIR – цирроз печени; у одного больного в возрасте 6 мес показатели соответствовали градации F1 по шкале METAVIR – минимальный фиброз печени.

Многофакторный статистический анализ данных анамнеза жизни и болезни, результатов клинико-диагностических методов исследования позволил выделить признаки, значимые для диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа в максимально ранние сроки.

У 4 пациентов в дебюте заболевания отмечалась желтушность кожи и слизистых оболочек (AUC=0,664; чувствительность 42,8%, специфичность 90%; рис. 1, а).

У детей старше 3 мес диагностически значимым критерием было наличие клинических и лабораторных признаков рахита (AUC=0,757; чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%; рис. 1, б).

Из гематологических показателей значимым критерием для диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа в дебюте заболевания у детей как первых 3 мес жизни, так и более позднего возраста, является наличие анемического синдрома, который показал высокий уровень чувствительности (AUC=0,629; чувствительность 85,7%, специфичность 40,0%; рис. 2, а). Диагностически значимым признаком у детей в дебюте заболевания является

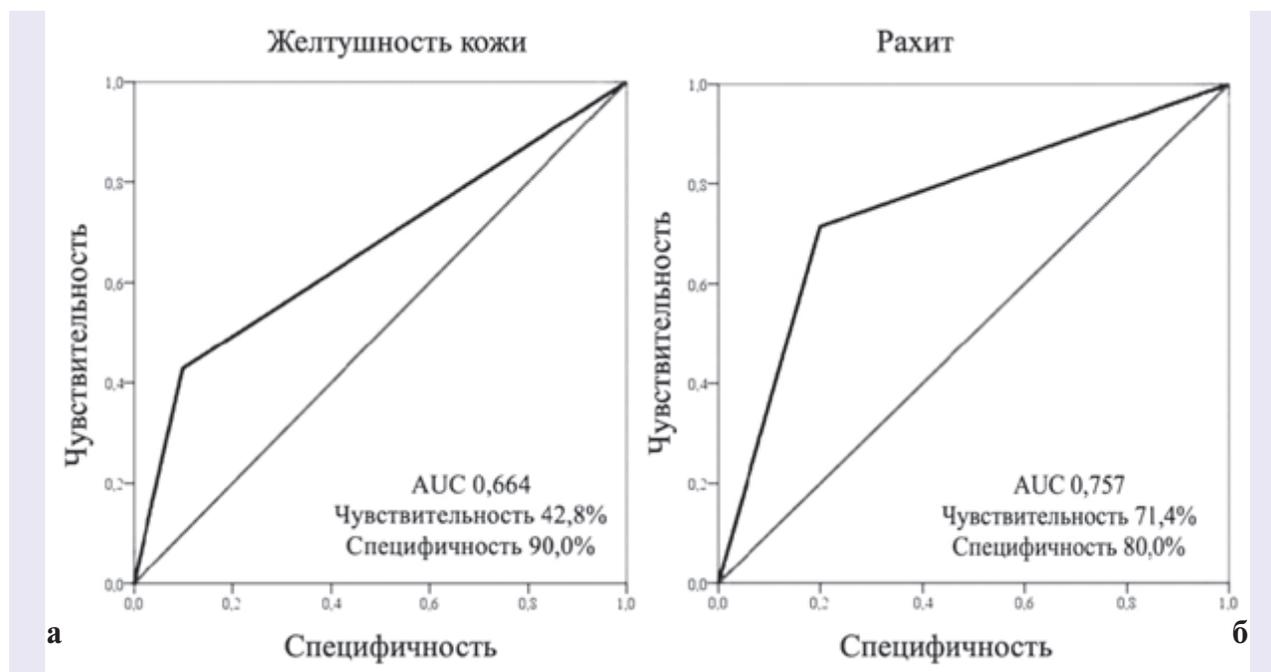


Рис. 1. Диагностическая значимость признаков желтухи и рахита в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.
Fig. 1. The diagnostic significance of jaundice and rickets in the debut of hereditary tyrosinemia type 1.

также тромбоцитопения (AUC=0,757; чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%; рис. 2, б).

Анализ результатов УЗИ органов брюшной полости подтверждал наличие гепато-/гепатоспленомегалии и позволил сделать заключение о том, что гепатомегалия – значимый признак в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа (AUC = 0,750, чувствительность 100%, специфичность 50%; рис. 3, а) и несколько менее значимый – спленомегалия (AUC = 0,656, чувствительность 31,5%, специфичность 100%) в дебюте заболевания (рис. 3, б).

С помощью многофакторного статистического анализа результатов биохимического исследования крови были выделены показатели, имеющие диагностическую значимость при наследственной тирозинемии 1-го типа.

Уровень аланинаминотрансферазы и аспартаминотрансферазы в крови у детей не превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза и в большинстве случаев находился в пределах референсных значений (см. табл. 2). Высокой диагностической значимости превышение более чем в 2 раза от верхней границы нормы уровня цитолитической активности не имеет (для аланинаминотрансфе-

разы AUC=0,490; чувствительность 75,0%, специфичность 53,8%; для аспартаминотрансферазы AUC = 0,606, чувствительность 53,8%, специфичность 50%).

При исследовании пигментного обмена (см. табл. 2) у детей в возрасте первых 3 мес жизни отмечалось повышение общего билирубина в крови до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 2 раза (AUC = 0,779; чувствительность 75,0%, специфичность 76,9%; рис. 4, а), преимущественно за счет прямой его фракции (AUC = 0,808; чувствительность 75,0%, специфичность 76,9%; рис. 4, б), что имеет высокую значимость в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа. У детей старше 3 мес уровень общего и прямого билирубина не превышал референсные значения.

Значимые в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа уровни имели показатели общего белка и альбумина, находящиеся в пределах референсных значений: для общего белка AUC = 0,721, чувствительность составила 75%, специфичность – 69,2% (см. табл. 2); для альбумина AUC = 0,760, чувствительность – 75,0%, специфичность – 69,2% (см. табл. 2). Изменения уровня протеинов в сыворотке крови диагностической значимости при наслед-

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа
Table 2. Indicators of a biochemical blood test in children with hereditary tyrosinemia type 1

Показатель	Возраст				P
	первые 3 мес жизни (n=13)	референсные значения	старше 3 мес жизни (n=4)	референсные значения	
Билирубин общий, мкмоль/л	30,1 [15,5; 53,0]	3,5–20,4 (дети старше 1 мес жизни)	13,0 [9,1; 18,9]	3,5–20,4 (дети старше 1 мес жизни)	0,821
Билирубин прямой, мкмоль/л	10,7 [2,8; 24,5]	0–5,1 (дети старше 1 мес)	3,3 [1,9; 4,7]	0–5,1 (дети старше 1 мес жизни)	0,534
Холестерин, ммоль/л	4,0 [2,9; 4,7]	1,9–5,0	3,4 [3,0; 3,8]	1,9–5,0 (до 2 лет) 2,5–5,8 (дети старше 2 лет)	0,090
ГГТП, Ед/л	89,0 [25,2; 167,0]	9–61	47,0 [24,0; 99,5]	9–61	0,179
ЩФ, Ед/л	1059,0 [409,2; 1498,0]	70–644	422,0 [298,0; 760,0]	70–644 (1 мес – 1 год) 125–644 (дети в возрасте 1–3 лет)	0,360
АЛТ, ед/л	27,5 [14,7; 35,0]	<45	24,0 [14,5; 40,5]	<45	0,161
АСТ, ед/л	41,5 [20,2; 53,0]	<40	42,0 [32,0; 57,0]	<45	0,895
Общий белок, г/л	70,0 [64,7; 75,2]	41–73	63,0 [59,5; 71,0]	41–73 (дети младше 1 года); 56–75 (дети в возрасте 1–2 лет); 60–88 (дети старше 2 лет)	0,170
Альбумин, г/л	44,5 [38,0; 48,7]	38–45	39,0 [36,3; 40,0]	38–45	0,443

Примечание. n – число наблюдений, p указан для различий между показателями у детей первых 3 мес жизни и старше 3 мес жизни. Данные представлены в виде медианы и ИКР [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартаминотрансфераза.

ственной тирозинемии 1-го типа не имело. По результатам нашего исследования, если эти показатели выходят за указанные пределы, необходимо предполагать другое заболевание.

Значимость в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа имеет уровень γ -глутамилтранспептидазы, не превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза (AUC = 0,654; чувствительность 75,0%, специфичность 61,5%). У детей первых 3 мес жизни отмечено увеличение уровня щелочной фосфатазы, в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы (AUC = 0,731; чувствительность 75,0%,

специфичность 76,5%). При этом в возрасте старше 3 мес уровень щелочной фосфатазы не превышал референсных значений.

Уровень общего холестерина находился в диапазоне референсных значений, и небольшие изменения его уровня не имели диагностической значимости при наследственной тирозинемии 1-го типа.

При поступлении в клинику у всех детей определялся повышенный уровень α -фетопroteина (максимально до 900 тыс. МЕ/мл, референсные значения для детей в возрасте от 1 мес до 1 года – 0–64,3 МЕ/мл, для детей старше 1 года – 0–5,8 МЕ/мл).

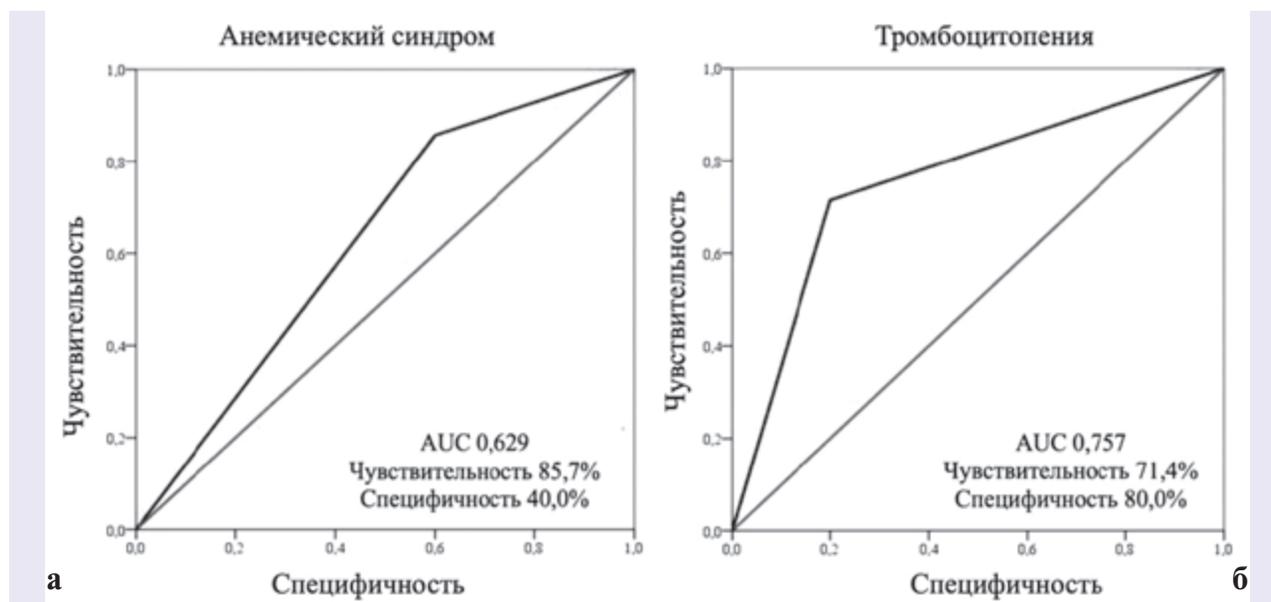


Рис. 2. Диагностическая значимость анемического синдрома и тромбоцитопении в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.
 Fig. 2. The diagnostic significance of anemic syndrome and thrombocytopenia in the debut of hereditary type 1 tyrosinemia.

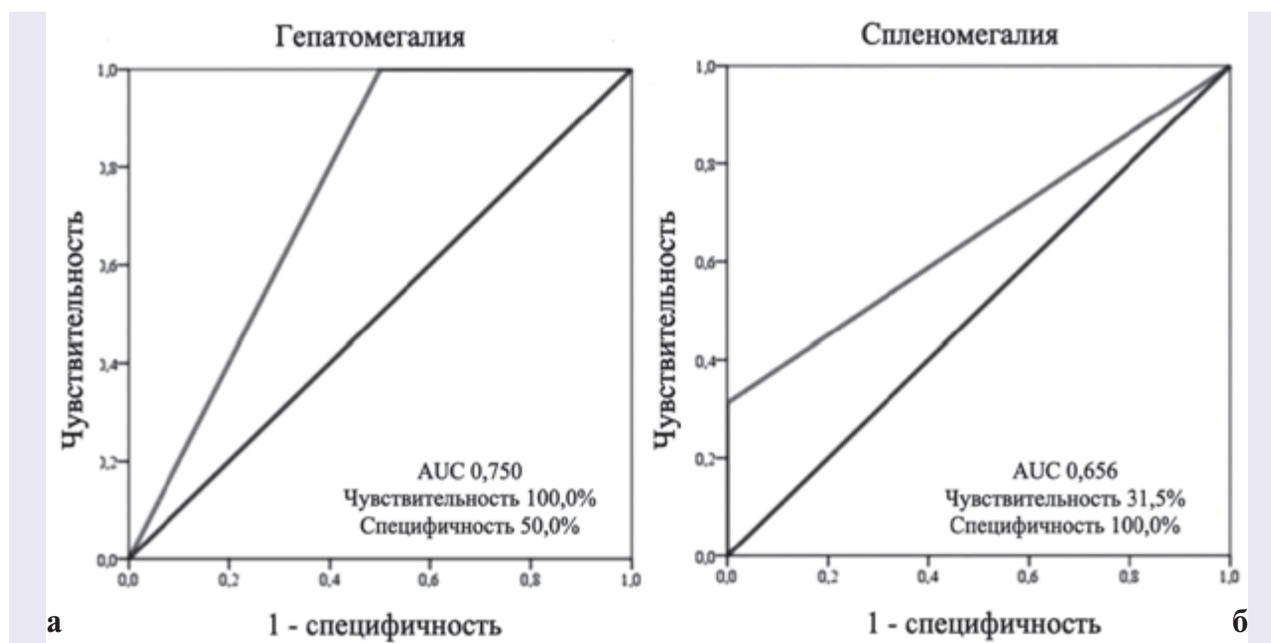


Рис. 3. Диагностическая значимость гепато- и спленомегалии в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.
 Fig. 3. Diagnostic significance of hepato- and splenomegaly in the debut of type 1 hereditary tyrosinemia.

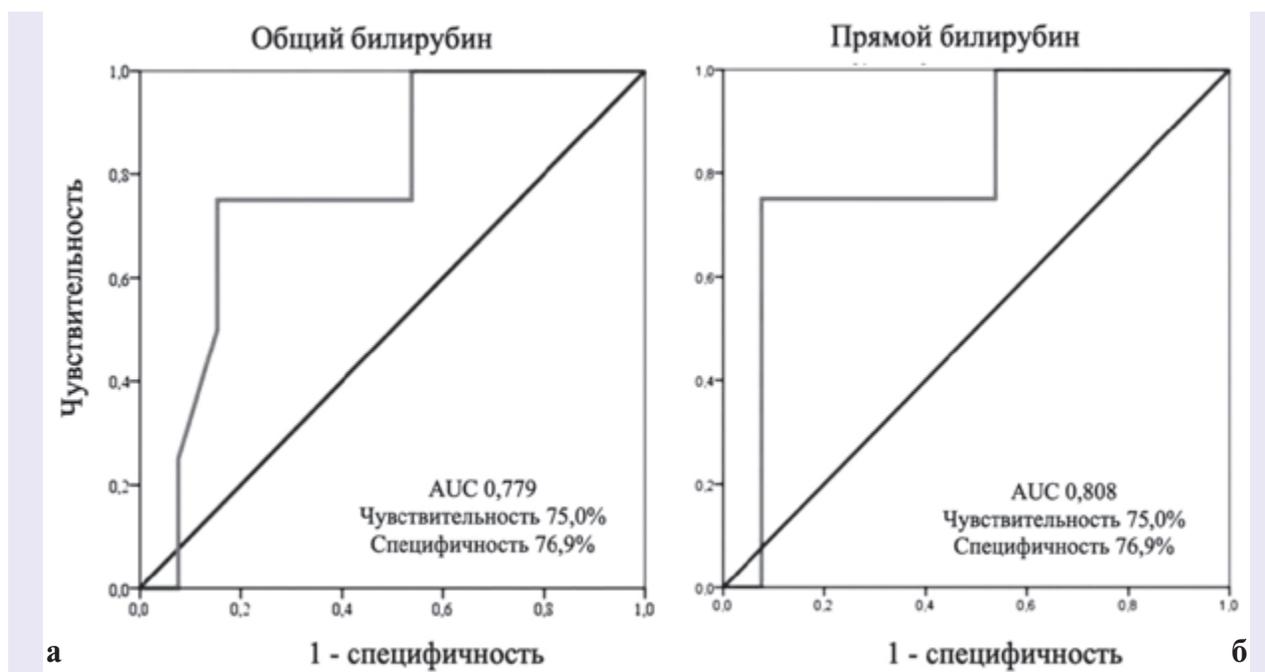


Рис. 4. Диагностическая значимость повышения уровня общего билирубина и его прямой фракции, не превышающих в 2 раза верхнюю границу нормы, в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа у детей первых 3 мес жизни.

Fig. 4. The diagnostic significance of increasing the level of total bilirubin and its direct fraction, not exceeding twice of upper limit of the norm, in the diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 in children of the first three months of life.

В результате молекулярно-генетического исследования у всех пациентов в гене *FAH* были выявлены мутации в гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии. Взаимосвязи клинических проявлений с генотипом не получено, что соответствует данным литературы и ранее проведенным исследованиям [2]. К настоящему времени известно более 78 мутаций в гене *FAH* у больных с наследственной тирозинемией 1-го типа. В Российской Федерации наиболее часто встречается мутация IVS6-1G>T, которая была выявлена примерно у 30% обследованных нами пациентов.

Из представленных нами данных обследования детей с наследственной тирозинемией 1-го типа следует, что почти у всех (у 15 из 17) пациентов дебют заболевания приходился на возраст до одного года, при этом у 11 из 17 – на первое полугодие жизни.

В дебюте заболевания у примерно у 8 из 17 детей отмечались субфебрильная и фебрильная температура тела, из них у 6 детей заболевание манифестировало в первые 3 мес жизни. Начальными клиническими проявлениями у 7 детей был отечный синдром; у 7 пациентов в дебюте заболевания в возрасте старше 6 мес жизни имелись признаки острого рахита. У 14 из 17 пациентов выявлялись гепато- и гепатоспленомегалия. В более редких случаях начало тирозинемии манифестировало с диспепсического синдрома, признаков кишечной непроходимости (возможно, как проявление токсической нейропатии желудочно-кишечного тракта), полинейропатии, желтухи и неоднократных носовых кровотечений.

При анализе лабораторных данных более чем в половине случаев в начале заболевания выявлен анемический синдром, лабораторные признаки незначительного цитолиза и острого рахита (при этом указанные изменения могли не только сопровождать рахит, но и обуславливать необходимость исключения патологии почек, что в последующем у 10 детей было верифицировано как вторичный синдром Фанкони), а также данные, свидетельствующие о снижении синтетической функции печени, что подтверждалось гипоальбуминемией и гипокоагуляцией. В более редких случаях отмечались признаки нарушения пигментного обмена в виде гипербилирубинемии преимущественно за счет его прямой фракции, и нарушением углеводного обмена в виде снижения уровня глюкозы в крови.

Заключение

Таким образом, наследственная тирозинемия 1-го типа – тяжелое заболевание печени, которое должно быть выявлено в кратчайшие сроки для эффективной терапии. Прорыв в подходах к лечению этой болезни связан с применением нитизинона, но дальнейший поиск альтернативного/дополнительного способа лечения будет иметь первостепенное значение из-за трудностей, связанных с необходимостью строгого соблюдения ограничительной диеты для некоторых пациентов и с высокой стоимостью нитизинона. Кроме того, важно отдавать предпочтение программам скринингового обследования новорожденных для раннего выявления пациентов с наследственной

тирозинемией 1-го типа, когда это станет возможным. Такой скрининг может быть экономически обоснованным, так как позволит начать лечение на ранней стадии заболевания — до развития тяжелых и необра-

тимых изменений печени. Наконец, необходимы дополнительные фундаментальные исследования, чтобы раскрыть механизмы, вовлеченные в развитие наследственной тирозинемии 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Applegarth D.A., Toone J.R., Lowry R.B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics* 2000; 105(1): e10. DOI: 10.1542/peds.105.1.e10
2. Mitchell G.A., Grompe M., Lambert H., Tanguay R.M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C., Beaudet A., Sly W.S.J., Valle D. (editors) *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Vol II, 8th edn. McGrawHill, New York, 2001; 1777–1805.
3. Sniderman King L., Trahms C., Scott C.R. Tyrosinemia Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>
4. Natt E., Kida K., Odievre M., Di Rocco M., Scherer G. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(19): 9297–9301. DOI: 10.1073/pnas.89.19.9297
5. Tomoeda K., Awata H., Matsuura T., Matsuda I., Ploechl E., Milovac T. et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. *Mol Genet Metab* 2000; 71(3): 506–510. DOI: 10.1006/mgme.2000.3085
6. Wilcken B., Hammond J.W., Howard N., Bohane T., Hockart C., Halpern B. Hawkinsinuria: a dominantly inherited defect of tyrosine metabolism with severe effects in infancy. *N Engl J Med* 1981; 305(15): 865–868. DOI: 10.1056/NEJM198110083051505
7. Cruz-Camino H., Vazquez-Cantu D.L., Zea-Rey A.V., López-Valdez J., Jiménez-Lozano J., Gómez-Gutiérrez R., Cantú-Reyna C. Hawkinsinuria clinical practice guidelines: a Mexican case report and literature review. *J Int Med Res* 2019; 300060519863543. DOI: 10.1177/0300060519863543
8. Russo P.A., Mitchell G.A., Tanguay R.M. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4(3): 212–221.
9. Garrod A.E. About Alkaptonuria. *Med Chir Trans* 1902; 85: 69–78.
10. Vilboux T., Kayser M., Introne W., Suwannarat P., Bernardini I., Fischer R. et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat* 2009; 30(12): 1611–1619. DOI: 10.1002/humu.21120
11. Yang H., Al-Hertani W., Cyr D., Laframboise R., Parizeault G., Wang S.P. et al. Hypersuccinylacetonemia and normal liver function in maleylacetoacetate isomerase deficiency. *J Med Genet* 2017; 54(4): 241–247. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104289
12. Angileri F., Bergeron A., Morrow G., Lettre F., Gray G., Hutchin T. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep* 2015; 19: 43–58. DOI: 10.1007/8904_2014_363
13. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 302–307.
14. Grompe M., St-Louis M., Demers S.I., al-Dhalimy M., Leclerc B., Tanguay R.M. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 353–357. DOI: 10.1056/NEJM199408113310603
15. Poudrier J., St-Louis M., Lettre F., Gibson K., Prévost C., Larochelle J., Tanguay R.M. Frequency of the IVS12 + 5G→A splice mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in carriers of hereditary tyrosinemia in the French Canadian population of Saguenay-Lac-St-Jean. *Prenat Diagn* 1996; 16(1): 59–64. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199601)16:1<59::AID-PD810>3.0.CO;2-D
16. Kvittingen E.A., Jellum E., Stokke O. Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase in human liver-deficient activity in a case of hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981; 115(3): 311–319. DOI: 10.1016/0009-8981(81)90244-8
17. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat* 1997; 9(4): 291–299. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<291::AID-HUMU1>3.0.CO;2-9
18. Bateman R.L., Ashworth J., Witte J.F., Baker L.J., Bhanumoorthy P., Timm D.E. et al. Slow-onset inhibition of fumarylacetoacetate hydrolase by phosphinate mimics of the tetrahedral intermediate: kinetics, crystal structure and pharmacokinetics. *Biochem J* 2007; 402(2): 251–260. DOI: 10.1042/BJ20060961
19. St-Louis M., Leclerc B., Laine J., Salo M.K., Holmberg C., Tanguay R.M. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mol Genet* 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69
20. Hutchesson A.C., Bunday S., Preece M.A., Hall S.K., Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet* 1998; 35(5): 366–370. DOI: 10.1136/jmg.35.5.366
21. Phaneuf D., Labelle Y., Bérubé D., Arden K., Cavenee W., Gagné R., Tanguay R.M. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; 48(3): 525–535.
22. Bateman R.L., Bhanumoorthy P., Witte J.F., McClard R.W., Grompe M., Timm D.E. Mechanistic inferences from the crystal structure of fumarylacetoacetate hydrolase with a bound phosphorus-based inhibitor. *J Biol Chem* 2001; 276(18): 15284–15291. DOI: 10.1074/jbc.M007621200
23. Tanguay R.M., Valet J.P., Lescault A., Duband J.L., Laberge C., Lettre F., Plante M. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 308–316.
24. Tanguay R.M., Jorquera R., Poudrier J., St-Louis M. Tyrosine and its catabolites: from disease to cancer. *Acta Biochim Pol* 1996; 43(1): 209–216.
25. Jorquera R., Tanguay R.M. Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability. *Hum Mol Genet* 2001; 10(17): 1741–1752. DOI: 10.1093/hmg/10.17.1741
26. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci* 2011; 36(6): 320–328. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006
27. Langlois C., Jorquera R., Orejuela D., Bergeron A., Finegold M.J., Rhead W.J., Tanguay R.M. Rescue from neonatal death in the murine model of hereditary tyrosinemia by glutathione monoethyl ester and vitamin C treatment. *Mol Genet Metab* 2008; 93(3): 306–313. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.018
28. Bergeron A., Jorquera R., Orejuela D., Tanguay R.M. Involvement of endoplasmic reticulum stress in hereditary tyrosin-

- emia type I. *J Biol Chem* 2006; 281(9): 5329–5334. DOI: 10.1074/jbc.M506804200
29. *Bliksrud Y.T., Ellingsen A., Bjørås M.* Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(5): 773–778. DOI: 10.1007/s10545-012-9556-0
 30. *van Dyk E., Steenkamp A., Koekemoer G., Pretorius P.J.* Hereditary tyrosinemia type 1 metabolites impair DNA excision repair pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401(1): 32–36. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.09.002
 31. *Langie S.A., Knaepen A.M., Houben J.M., van Kempen F.C., de Hoon J.P., Gottschalk R.W. et al.* The role of glutathione in the regulation of nucleotide excision repair during oxidative stress. *Toxicol Lett* 2007; 168(3): 302–309. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.10.027
 32. *Storr S.J., Woolston C.M., Martin S.G.* Base excision repair, the redox environment and therapeutic implications. *Curr Mol Pharmacol* 2012; 5(1): 88–101.
 33. *Lee O., O'Brien P.J.* Modifications of mitochondrial function by toxicants. In: McQueen C.A. *Comprehensive toxicology*. Elsevier, Oxford, 2010; 411–445.
 34. *Richardson D.R., Mouralian C., Ponka P., Becker E.* Development of potential iron chelators for the treatment of Friedreich's ataxia: ligands that mobilize mitochondrial iron. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536(2–3): 133–140. DOI: 10.1016/S0925-4439(01)00041-2
 35. *Roth K.S., Carter B.E., Higgins E.S.* Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 196(4): 428–431. DOI: 10.3181/00379727-196-43211
 36. *Wyss P.A., Boynton S.B., Chu J., Spencer R.F., Roth K.S.* Physiological basis for an animal model of the renal Fanconi syndrome: use of succinylacetone in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83(1): 81–87. DOI: 10.1042/cs0830081
 37. *Schady D.A., Roy A., Finegold M.J.* Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015; 4(4): 290–303. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.08
 38. *van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P., Leonard J.V., Clayton P.T., Fidler V. et al.* Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187–1191.
 39. *Fernández-Lainez C., Ibarra-González I., Belmont-Martínez L., Monroy-Santoyo S., Guillén-López S., Vela-Amieva M.* Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265–272.
 40. *Russo P., O'Regan S.* Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 317–324.
 41. *Weinberg A.G., Mize C.E., Worthen H.G.* The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976; 88(3): 434–438. DOI: 10.1016/S0022-3476(76)80259-4
 42. *van Spronsen F.J., Berger R., Smit G.P., de Klerk J.B., Duran M., Bijleveld C.M. et al.* Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12(Suppl 2): 339–342. DOI: 10.1007/bf03335416
 43. *Grenier A., Bélanger L., Laberge C.* Alpha1-Fetoprotein measurement in blood spotted on paper: discriminating test for hereditary tyrosinemia in neonatal mass screening. *Clin Chem* 1976; 22(7): 1001–1004.
 44. *Grenier A., Lescault A., Laberge C., Gagné R., Mamer O.* Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123(1–2): 93–99. DOI: 10.1016/0009-8981(82)90117-6
 45. *Allard P., Grenier A., Korson M.S., Zytkovicz T.H.* Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010–1015. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006
 46. *Grenier A., Cederbaum S., Laberge C., Gagné R., Jakobs C., Tanguay R.M.* A case of tyrosinaemia type I with normal level of succinylacetone in the amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1996; 16(3): 239–242. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199603)16:3<239::AID-PD829>3.0.CO;2-W
 47. *Demers S.I., Russo P., Lettre F., Tanguay R.M.* Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia. *Hum Pathol* 2003; 34(12): 1313–1320. DOI: 10.1016/S0046-8177(03)00406-4
 48. *Grompe M., al-Dhalimy M.* Rapid nonradioactive assay for the detection of the common French Canadian tyrosinemia type I mutation. *Hum Mutat* 1995; 5(1): 105. DOI: 10.1002/humu.1380050117
 49. *Bartlett D.C., Preece M.A., Holme E., Lloyd C., Newsome P.N., McKiernan P.J.* Plasma succinylacetone is persistently raised after liver transplantation in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(1): 15–20. DOI: 10.1007/s10545-012-9482-1
 50. *Pierik L.J., van Spronsen F.J., Bijleveld C.M., van Dael C.M.* Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6): 871–876. DOI: 10.1007/s10545-005-0059-0
 51. *Lindstedt S., Holme E., Lock E.A., Hjalmarson O., Strandvik B.* Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340(8823): 813–817. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92685-9
 52. *van Spronsen F.J., van Rijn M., Meyer U., Das A.M.* Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol* 2017; 959: 197–204. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_18
 53. *Вольнец Г.В., Геворкян А.К., Бушueva Т.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Хавкин А.И. и др.* Алгоритм пошаговой диагностики и динамика изменений структуры и функции печени на фоне специфической терапии тирозинемии I типа у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 1(137): 58–64. [Volynets G.V., Gevorgyan A.K., Bushueva T.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Khavkin A.I. et al. An algorithm for step-by-step diagnostics and dynamics of changes in the structure and function of the liver against the background of specific therapy of type I tyrosinemia in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)* 2017; 1 (137): 58–64.]
 54. *Bartlett D.C., Lloyd C., McKiernan P.J., Newsome P.N.* Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type I and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(5): 745–752. DOI: 10.1007/s10545-014-9683-x
 55. *Larochelle J., Alvarez F., Bussièrès J.F., Chevalier I., Dal-laire L., Dubois J. et al.* Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1–2): 49–54. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022
 56. *Mohan N., McKiernan P., Preece M.A., Green A., Buckels J., Mayer A.D., Kelly D.A.* Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type I. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 2): S49–54. DOI: 10.1007/pl00014321
 57. *Jack R.M., Scott C.R.* Validation of a therapeutic range for nitisinone in patients treated for tyrosinemia type I based on reduction of succinylacetone excretion. *JIMD Rep* 2019; 46(1): 75–78. DOI: 10.1002/jmd2.12023
 58. *van Spronsen F.J., Bijleveld C.M., van Maldegem B.T., Wijburg F.A.* Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 90–93. DOI: 10.1097/00005176-200501000-00017

59. de Laet C., Dionisi-Vici C., Leonard J.V., McKiernan P., Mitchell G., Monti L. et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 8. DOI: 10.1186/1750-1172-8-8
60. Maiorana A., Malamisura M., Emma F., Boenzi S., Di Ciommo V.M., Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. Mol Genet Metab 2014; 113(3): 188–193. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.021
61. Masurel-Paulet A., Poggi-Bach J., Rolland M.O., Bernard O., Guffon N., Dobbelaere D. et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inher Metab Dis 2008; 31(1): 81–87. DOI: 10.1007/s10545-008-0793-1

Поступила: 03.07.19

Received on: 2019.07.03

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

№ госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

The article was carried out as part of the State Assignment “Analysis of the clinical genetic polymorphism of disabling monogenic diseases in children to predict their course and determine molecular targets for optimizing treatment.” State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.