

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТИРОЗИНЕМИЯ 1-ГО ТИПА: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПЕДИАТРАМ

С.И. Полякова, д. м. н., ведущий научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Ключевые слова: тирозинемия, дети, диагностика, лечение

Keywords: tyrosinemia, children, diagnostics, treatment

На основании протокола диагностики и лечения наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1), утверждение которого в МЗ РФ требует некоторого времени, с целью распространения в том числе нашего положительного 5-летнего опыта, насчитывающего наблюдение 16 детей с НТ1, получающих лечение, предлагаем по существу основные положения для диагностики, лечения и мониторинга этого заболевания. НТ1, или гепаторенальная тирозинемия, относится к редким (орфанным) генетическим заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы (ФАН)), OMIM 276700, по МКБ-10 E 70.2. Синонимы: дефицит фумарилацетоацетазы, дефицит фумарилацетоацетатгидролазы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота НТ1 в различных популяциях колеблется от 1:100–120 тыс. живых новорожденных. Частота носительства мутаций НТ1 в популяциях – 1:150–100 человек. Половых различий ни в частоте встречаемости, ни в тяжести течения НТ1 не выявлено. Четких взаимосвязей между генотипом и фенотипом не установлено, различные клинические варианты могут присутствовать у членов одной семьи с одинаковыми мутациями.

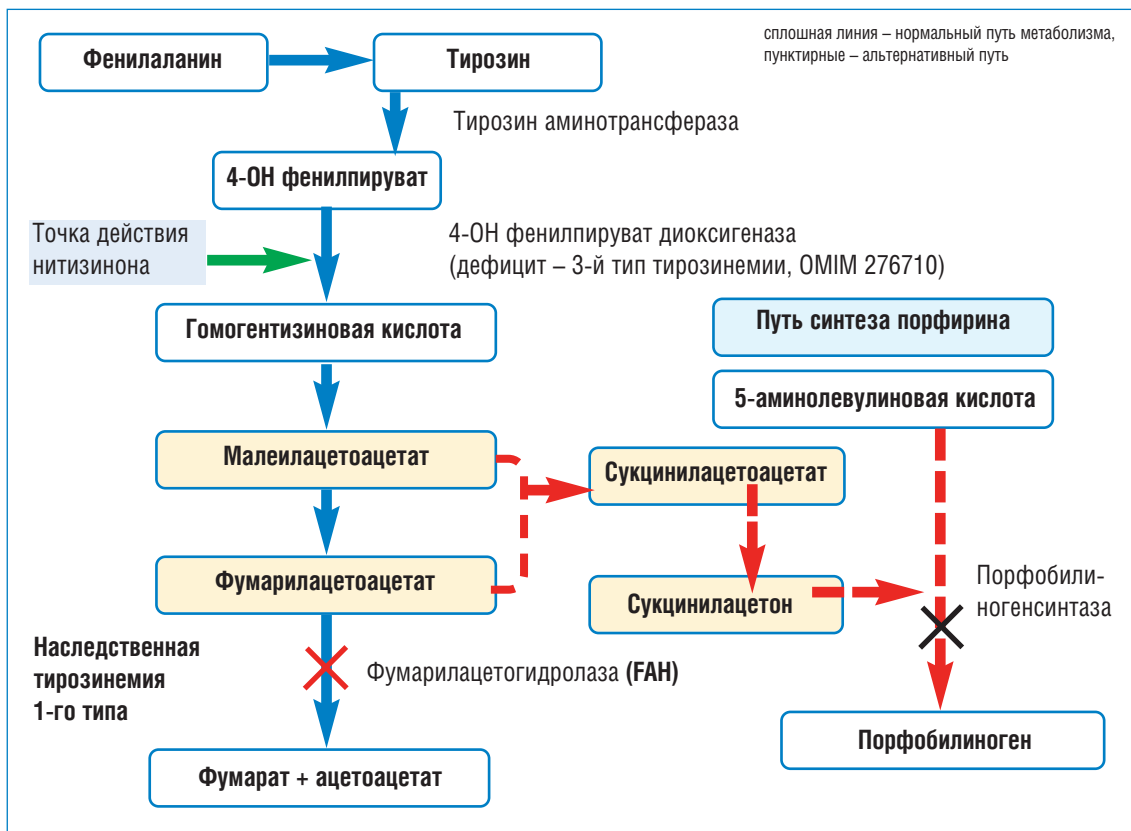
ЭТИОЛОГИЯ

Врожденный дефект фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы, ФАН,

ЕС 3.7.1.2), осуществляющего в норме конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. Ген ФАН, локализованный на длинном плече 15-й хромосомы (15q23-q25), состоит из 14 экзонов. В США частые мутации встречаются у 60% детей с НТ1: с.1062+5G>A (IVS12+5G>A); с.554-1G>T (IVS6-1G>T); с.607-6T>G (IVS7-6T>G); р.Pro261Leu. В Израиле среди евреев ашкенази почти 100% больных являются гомозиготами по мутации р.Pro261Leu, во французской провинции Квебек в Канаде – 88% больных по мутации с.1062+5G>A (IVS12+5G>A). Всего известно более 40 мутаций в гене ФАН.

Рисунок 1

Пути метаболизма тирозина



ПАТОГЕНЕЗ

В результате генетического дефекта мутации белка, кодирующего FAH, распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных и канцерогенных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата.

Интоксикация продуктами аномального распада тирозина – фумарилацетоацетатом, малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемическим рахитом, синдромом Фанкони; острая тирозинемия сопровождается

развитием гипертрофической кардиомиопатии, фульминантной печеночной недостаточностью с тяжелой коагулопатией, в результате непосредственной причиной смерти у детей до 1 месяца часто является внутричерепное кровоизлияние. Без лечения у 40% детей старше 1 года (обычно это дети с подострым или хроническим течением НТ) формируется гепатоцеллюлярная карцинома. Кроме того, сукцинилацетон ингибирует дельта-аминолевулинат-дегидратазу, промежуточный медиатор порфобилиногена, что приводит к нарушению биосинтеза гемма и клинически может проявляться симптомами острой перемежающейся порфирии – болями в животе, артериальной гипертензией, периферической полинейропатией.

Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени погибали в возрасте до 10 лет. Согласно исследованию van Spronsen F.J. с соавт. (1994), охватившему 125 центров Европы, США, Канады и Японии, при обследовании 108 детей с НТ1 было показано, что выживаемость зависела от сроков появления симптомов. Так, при дебюте до 2-месячного возраста к году умерли практически все дети (96%), при начале заболевания в возрасте от 2 до 6 месяцев выживаемость была чуть выше (до 6 лет умирали 74%), при появлении симптомов в возрасте старше 6 месяцев в течение 10 лет умирали 38%.

До 1992 года единственным радикальным методом лечения НТ1 была трансплантация печени, которая охватывала не более 10% детей и осложнялась 10–20% послеоперационной смертности. Даже при удачной трансплантации прогрессирование поражения почек не останавливалось, требовалась пожизненная иммуносупрессивная терапия. Редуцирующая безбелковая диета лишь тормозила прогрессирование заболевания и позволяла дожить до трансплантации.

С 1992 года произошел революционный прорыв в лечении НТ1 в связи с появлением препарата NTBC (нитизинон), который ингибирует первый этап распада тирозина путем ингибции 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы, то есть блокирует аномальный путь распада тирозина на токсические субстанции, что фактически переводит фенотип НТ 1-го типа в НТ 2-го типа, который характеризуется только повышением концентрации тирозина (рис. 1), концентрация сукцинилацетона уменьшается в течение суток.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ НТ1

Клинические варианты течения положены в основу классификации НТ1 – острая (НТ1А) и хроническая (НТ1Б).

Острая, НТ1А-тип, характеризуется острым течением, ранним дебютом от 2 до 5–7 месяцев, встречается в 3 раза чаще, чем тип Б с по-

дострым или хроническим течением. НТ 1А-типа часто остается нераспознанной или подтверждается после смерти ребенка. Причиной смерти при естественном течении НТ1А чаще является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне, постановка диагноза затрудняется такими сопутствующими состояниями, как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис.

Острая форма НТ1А характеризуется:

- началом болезни – первые недели/месяцы жизни;
- задержкой развития;
- фебрильной лихорадкой;
- рвотой, дегидратацией;
- диареей или динамической непроходимостью;
- гепатомегалией;
- живот увеличен и напряжен как за счет гепатомегалии, в меньшей степени спленомегалии, так и за счет асцита и динамической непроходимости;
- желтуха может быть на стадии острого гепатита;
- при остром желудочно-кишечном кровотечении, возможна мелена, рвота «кофейной гущей»;
- при снижении белково-синтетической функции печени появляются безбелковые отеки, анасарка, кровотечения;
- у части детей отмечается специфический «капустный» запах тела (по нашим данным, у 2 из 5 детей с острой тирозинемией);
- гипергидроз – выражен в период кризов, особенно на фоне лихорадки и гипогликемии, является вторичным, так как купируется по мере снижения эндогенной интоксикации;
- гиперэстезия кожных покровов (ребенок предпочитает находиться в кроватке, а не на руках у матери) является проявлением полинейропатии;
- смерть в возрасте до года (6–8 месяцев) от печеночной недостаточности и/или кровотечения.

Хроническая НТ1Б протекает:

- чаще с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной кар-

циномой – может быть бессимптомной и единственным признаком НТ);

- реже с ведущим поражением почек (рахитоподобного заболевания вследствие тяжелой тубулопатии (вторичного синдрома Фанкони – аминокислотурия, глюкозурия, фосфатурия, почечный канальцевый ацидоз));

- сочетанным поражением и печени, и почек;

- заболевание может начинаться с непеченочных проявлений по типу порфирии (периферической нейропатии, острыми абдоминальными кризами);

- тирозинемические кризы с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией, провоцируются белковой пищей.

Начальные проявления даже при 1Б-типе обнаруживаются на 1–2-м году жизни в виде гепатомегалии, гипогликемии, потливости, слабости, полиурии, витамин-D-резистентного рахита.

Хроническая форма (НТ1Б) протекает легче, особенно когда дети отказываются от белковой пищи, а родители не настаивают на ее приеме. Гепатомегалия выявляется у всех детей, поражение почек определяет различную степень рахита – от минимальной гипофосфатемии и вальгусной деформации ног до тяжелой деформации скелета, позвоночника, грудной клетки и вплоть до полной потери опорной способности, утраты ранее существовавших навыков ходьбы. При хронической тирозинемии отмечается задержка роста, по нашим данным, на 3–4 года отстает физиологическая смена зубов, задерживается костный возраст. Кардиомиопатия и артериальная гипертензия проявляются как в результате метаболических процессов, так и вторично на фоне поражения почек.

Криптогенные цирроз печени и/или гепатит от минимальной до высокой степени активности являются показанием к исключению НТ1.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Патогномичным признаком НТ1 является высокий уровень сукцинилацетона (СА) в моче и плазме крови (норма – 0–2 ммоль / моль креатинина), специфичность и чувствительность СА в плазме крови превышает таковую при исследовании мочи. Небольшое повышение сукцинилацетона в крови и моче может быть при обратимой ингибции фермента, например при белковом перекорме, приводящем к функциональной недостаточности FАН, кормлении неразведенным козьем молоком, а также у новорожденных, – это объясняется незрелостью ферментных систем (неонатальный тирозиноз); состояние обратимое и не требует лечения NTBC.

2. Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.), определяемых методом tandemной масс-спектрометрии или газовой хроматографии, высокий уровень метионина приводят к появлению «капустного» запаха, который не так специфичен, как описывалось ранее, и скорее отражает выраженность печеночно-клеточной недостаточности. Уровень тирозина выше 200 мкмоль/л и повышение его предшественника фенилаланина при тирозинемии повышены лишь у детей с нормальным трофологическим статусом. У истощенных детей с длительным анамнезом и клиникой белково-энергетической недостаточностью тирозин и фенилаланин может быть в норме и даже ниже нормы.

Сукцинилацетон более 2 ммоль/л в крови – патогномичный признак наследственной тирозинемии, диагноз подтверждается наличием мутаций в гене FАН*.

3. Альфафетопроtein (АФП) – маркер пролиферации желчных ходов, при НТ1Б повышен в десятки, а у детей с НТ1А – даже в тысячи раз, повышение АФП – не специфичный, но чувствительный признак. При нормальном

* Сухие пятна крови присылать в лабораторию молекулярно-генетической диагностики ФГБУ НЦЗД РАМН, зав. лабораторией – к. м. н. Савостьянов Кирилл Викторович, тел. +7 499 134-09-19

уровне АФП диагноз НТ1 сомнителен (у детей от 0 до 3 месяцев АФП <1000 нг/мл; от 3 месяцев до 18 лет АФП <12 нг/мл).

4. Косвенным признаком НТ1 является повышение дельта-аминолевулиновой кислоты, так как сукцинилацетон ингибирует дегидрогеназу дельта-аминолевулиновой кислоты в печени и эритроцитах.

Разовая проба мочи $<4,5 \text{ мг/л} \times 7,626 = <34 \text{ мкмоль/л}$.

Суточная проба мочи $1,5\text{--}7,5 \text{ мг/сут} = 11,4\text{--}57,2 \text{ мкмоль/сут}$.

Кроме наследственной тирозинемии повышение концентрации дельта-аминолевулиновой кислоты отмечается при острых порфириях (острая перемежающаяся, «пестрая», врожденная копропорфирия), отравлении свинцом, дефиците аминолевулилат-дегидратазы (гомозиготы). Умеренное повышение может наблюдаться при диабетическом кетоацидозе, беременности, поздней кожной порфирии и при приеме некоторых противосудорожных средств.

5. Генетическое исследование является подтверждающим методом, обнаружение 2 мутаций (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы) верифицирует диагноз.

6. Исследование активности фермента ФАН в культуре фибробластов кожи (дополнительный подтверждающий метод).

7. Дополнительно: в биохимических анализах крови отмечается умеренно повышенный уровень трансаминаз (обычно 2–3 нормы), признаки холестаза – высокий уровень гамма-глобуронилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы, при наличии рахитоподобного заболевания активность последней превышает норму в 5 раз и более, электролитный дисбаланс определяется выраженностью тубулопатии – низкий уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, дефицитом бикарбонатов менее 18 (дефицит ВЕ больше -4).

8. Синдром Фанкони – глюкозурия, повышенная экскреция кальция и фосфора в моче, оптимально определяется кальций-креатининовым и фосфор-креатининовым коэффициентами в разовой (второй) порции мочи, кото-

рые могут быть ложноотрицательными при низком уровне этих электролитов в крови.

9. КЩС – при острой тирозинемии характерен метаболический ацидоз за счет нарушения компенсации бикарбонатами. Газовый состав крови вариабелен.

10. Гипогликемия, по нашим данным, отмечается при остром течении НТ1А, по литературным данным – обусловлена гиперинсулинизмом; по нашим данным, она связана скорее с печеночно-клеточной недостаточностью и вероятным истощением запасов гликогена в печени.

11. Исследование системы свертывания крови необходимо в связи с витамин-К-зависимой коагулопатией – дефицитом всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII), коагулопатией с удлинением протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижением протромбинового индекса, фибриногена, снижением антитромбина III. Коагулопатия чаще встречается при острой тирозинемии (НТ1А) и протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени, тогда как активность трансаминаз и содержание билирубина, напротив, выражены умеренно как за счет АСТ, так и АЛТ, высокая степень цитолиза встречается редко.

12. Холестаз: при НТ1А умеренный внутрипеченочный холестаз, при НТ1Б холестаз может быть диссоциированным – с нормальным уровнем билирубина, но с высоким уровнем гамма-глобуронилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), последняя может быть проявлением острого рахита.

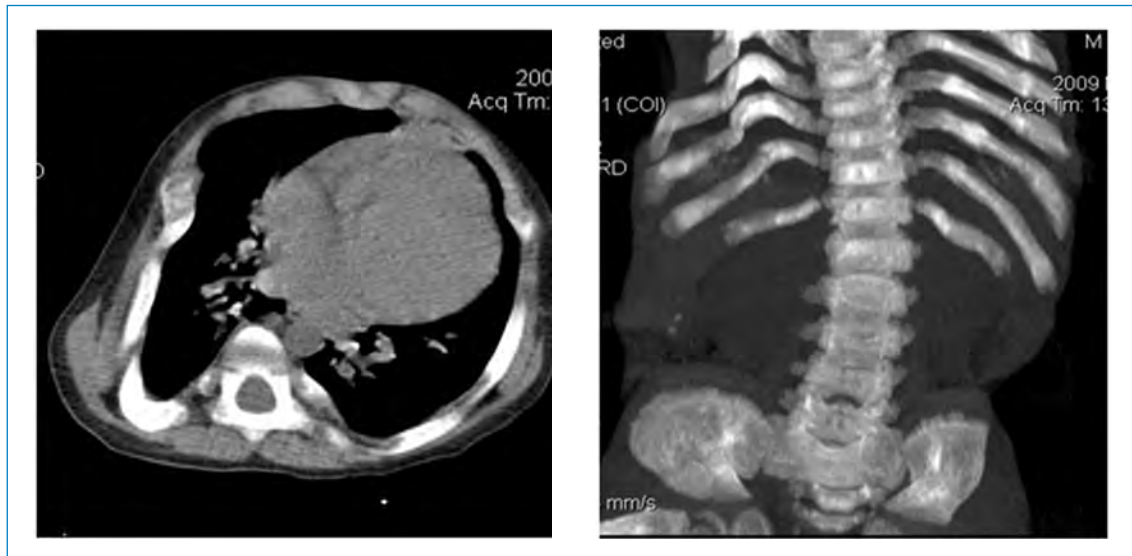
13. Вторичный гиперпаратиреоз сопряжен с гипокальциемией и гипофосфатемией и соответствующим им кальций- и фосфатурией. Признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокислотурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию. Синдром Фанкони может быть как полным, так и неполным.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, в том числе доплеровским картированием сосудов портальной системы, позво-

Рисунок 2

Ребенок Н., 6 лет. Деформация грудной клетки, позвоночника, костей таза, гипертрофическая кардиомиопатия. Значительная положительная динамика за 5 лет терапии



ляет выявить на ранних стадиях диффузные изменения печени, начальные признаки портальной гипертензии в виде спленомегалии, расширения воротной и селезеночной вен, визуализируются гипер- и гипеохогенные узлы в печени, лимфоузлы в воротах печени, гиперплазию поджелудочной железы, увеличение размеров почек, нарушение дифференцировки слоев.

Другие методы визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с МРХПГ (магнитно-резонансной холангиопанкреатографией)) необходимы при подозрении на малигнизацию – формирование гепатоцеллюлярной карциномы, основанием для которой является рецидив подъема значений АФП в сотни и даже тысячи раз.

Радиоизотопное исследование печени (гепатосцинтиграфия статическая и динамическая, гепатобилисцинтиграфия), почек (реносцинтиграфия) является методом, сочетающим визуализацию и функциональное исследование, процессы поглощения радиофармпрепарата (РФП), нарушение внутриклеточного транспорта, экскреции РФП с желчью, пути выведения его из организма, в том числе пере-

распределения печень/селезенка при статической гепатосцинтиграфии – гиперфиксация РФП в селезенке более 15% является признаком портальной гипертензии, участки сниженного накопления – жировая и соединительная ткань, кисты, аденома (доброкачественная опухоль), узлы регенерации с пониженной васкуляризацией. Реносцинтиграфия позволяет дифференцированно оценить функцию правой и левой почек.

Денситометрия – метод исследования минеральной плотности костей, который целесообразно сочетать с определением костного возраста.

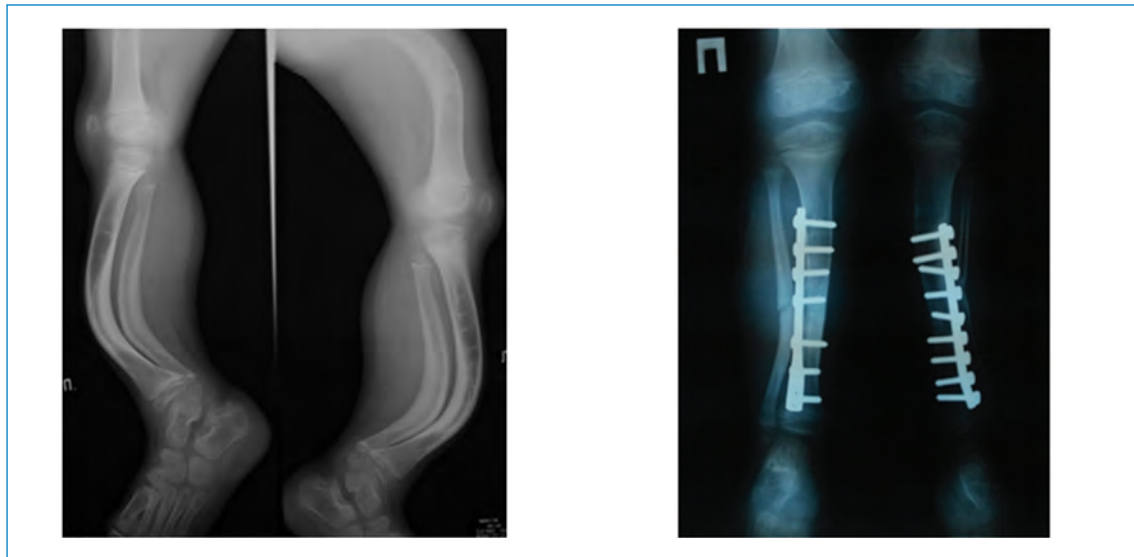
Эластография печени – оптимальный неинвазивный ультразвуковой метод количественной оценки плотности ткани печени, позволяет определить эффективность терапии.

Рентгенография костей скелета – показана при планируемой ортопедической коррекции (рис. 2).

Рентгенография грудной клетки входит в протокол исследования при необходимости поднаркозных исследований, при наличии клинических проявлений дыхательной недо-

Рисунок 3

Тот же ребенок Н., 6 лет, и через 6 месяцев, с вторичным синдромом Фанкони на фоне наследственной тирозинемии 1Б-типа (хроническое течение), грубые множественные деформации скелета, цирроз печени



статочности, кардиомиопатии. ЭКГ, эхокардиография также позволяют оценить морфофункциональное состояние сердца (рис. 2).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Острую НТГ необходимо дифференцировать с другими метаболическими болезнями, особенно при наличии сопутствующего септического состояния, резистентного к терапии антибиотиками широкого спектра действия. Вирус-ассоциированные заболевания (герпес-группы: цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, герпес 1-го, 2-го и 6-го типов), TORCH-инфекции не исключают наличия НТГ 1-го типа.

Гиперметионинемия следует дифференцировать с гомоцистинурией, болезнями метаболизма метионина, декомпенсированным циррозом.

Генерализованная аминоацидемия – частый признак печеночной недостаточности, нарушения функции ассимиляции.

Диагностический поиск при гепатомегалии и гепатите следует проводить с галактоземией, фруктоземией, непереносимостью

фруктозы, болезнью Ниманна – Пика, болезнью Вильсона, неонатальным гемохроматозом, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, митохондриальной цитопатией, врожденными болезнями гликозилирования, дефицитом трансальдолазы, ацетаминофеновой (парацетамолом) интоксикацией, инфекциями (сепсисом, сальмонеллезом, туберкулезом, герпес-вирусной, в том числе цитомегаловирусной, инфекцией, вирусными гепатитами А и В), при отравлении грибами, лекарственными средствами на растительной основе.

Поражение почек при НТГ следует дифференцировать с цистинозом, синдромом Lowe (окулоцереброренальная дистрофия), почечным канальцевым ацидозом, синдромом Фанкони.

Рахитоподобные изменения скелета (рис. 3) требуют исключения гипофосфатазии (низкий уровень щелочной фосфатазы и фосфора в сыворотке), дефицита витамина D (нутритивного и генетически обусловленного), синдрома Фанкони.

Неврологические кризы могут быть проявлениями отека мозга и кровоизлияний, бак-

Таблица 1

Дифференциально-диагностический алгоритм

Симптом	Возможный диагноз
Гипертирози- немия	Высокое содержание белка в рационе Тирозинемия 2-го типа Тирозинемия 3-го типа Другие болезни печени
Гиперметиони- немия	Гомоцистинурия Нарушение метаболизма метионина Другие болезни печени
Заболевание печени	Галактоземия 1-го, 3-го типов Непереносимость фруктозы Болезнь Нимана – Пика типа A/B Болезнь Вильсона Неонатальный гемохроматоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Митохондриальная гепатопатия Врожденные нарушения гликозилирования Дефицит трансальдолазы Ацетаминофеновая интоксикация (парацетамолом!) Бактериальные инфекции (сепсис, сальмонеллез, туберкулез) Вирусные инфекции (CMV, гепатит A, B, герпес) Отравление грибами (бледной поганкой) Лекарства из растительного сырья Идиосинкразия на различные агенты Инфильтративный или ишемический процесс
Заболевание почек	Синдром Лоу Цистиноз Почечный канальцевый ацидоз Синдром Фанкони
Рахит	Гипофосфатазия Дефицит витамина D (нутритивный или генетически детерминированный) Гипофосфатемический рахит Синдром Фанкони
Невроло- гический кризис	Отек мозга, кровоизлияние Вирусный/бактериальный менингит Гипернатриемическая дегидратация Острая перемежающаяся порфирия

териального менингита, гипернатриемического обезвоживания, острой перемежающейся порфирии.

Гипертирозинемия встречается при белковом перекорме (транзиторный тирозиноз, функциональная недостаточность FАН), тирозинемии 1-го и 3-го типов, других болезнях печени с нарушением синтетической и детоксикационной функции (табл. 1).

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Возможно проведение прямой или косвенной ДНК-диагностики на 8–11-й неделе беременности.

Неонатальный скрининг заключается в исследовании аминокислотного спектра (с акцентом на уровень тирозина и метионина). Повышение уровня этих аминокислот необходимо дифференцировать с НТ 1-го типа, транзиторной тирозинемией новорожденных, тирозинемией 2-го и 3-го типов, другими болезнями печени. Сукцинилацетон – маркер НТ1 – определяется методом тандемной масс-спектрометрии при исследовании сухих пятен крови или образцов мочи.

В Канаде, провинции Квебек, где отмечается самая большая популяция больных НТ1 в мире, в качестве скрининг-теста для отбора детей на определение сукцинилацетона используется исследование активности фермента дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (PBC-синтазы).

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия проводится препаратом нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион). Действующее вещество – нитизинон (Nitisinonum). АТХ классификация (АТС) А16АХ04 нитизинон.

Торговое наименование и формы выпуска Орфадин®, Swedish Orphan Biovitrum (Швеция), флаконы по 60 капсул, содержащих 2 мг, 5 мг, 10 мг нитизинона. Союз педиатров России рекомендует использовать его в лечении НТ 1-го типа на стадии до развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Нитизинон – единственный в мире препарат, который не имеет аналогов, применяется в сочетании с низкобелковой диетой и назначением смесей, не содержащих тирозин и фенилаланин.

Нитизинон блокирует 4-гидроксифенилпируват диоксигеназу и препятствует образованию конечных токсических метаболитов, уровень тирозина в сыворотке крови при этом повышается, что является основанием для ограничения в диете фенилаланина (как предшественника тирозина) и тирозина путем назначения специализированной диеты с ограничением этих аминокислот.

Дозирование

Доза НТВС подбирается индивидуально: начальная дозировка составляет 1–1,5 мг/кг/сут внутрь однократно, так как период полувыведения составляет 54 часа, если уровень тирозина менее 600–800 мкмоль/л, при более высоком уровне тирозина начинают с 2 мг/кг. Острая форма тирозинемии требует назначения нитизинона 2 мг/кг, по нашим данным, снижения дозы не требуется, по мере роста и увеличения массы тела ребенка доза «выходит» на поддерживающую 1 мг/кг.

Чем выше уровень тирозина в крови, тем жестче должны быть ограничения белка в диете (0,5–1,0 г/кг/сут). Потребность в других незаменимых аминокислотах восполняется назначением лечебного питания (до 2 г/кг), что позволяет добиться нормального роста и развития. Коррекция дозы нитизинона проводится в зависимости от биохимических показателей и нарастания массы тела ребенка. Около 10% больных на терапию нитизинном не отвечают, что подчеркивает необходимость биохимического мониторинга (сукцинилацетона в моче, функциональные пробы печени, альфа-фетопроtein), и являются потенциальными претендентами на трансплантацию печени.

До исключения галактоземии и фруктоземии у детей с подозрением на острую тирозинемию должны быть исключены галактоза и фруктоза.

Снижение уровня сукцинилацетона на фоне терапии нитизинном обычно происходит в течение 24 часов, концентрация аминокислот (тирозина и фенилаланина) повышается (рис. 1). АФП снижается медленно и зависит от начальных концентраций, не всегда достигает нормы: так, по нашим данным, при максимальной концентрации у годовалого ребенка 900 000 нг/мл АФП снизился до 100 нг/мл за 2 года при значениях 500 нг/мл за год. Из 12 детей только у 4 детей уровень АФП стал нормальным (<10 нг/мл за год).

Требования к лечению нитизинном

Лечение должно быть непрерывным, так как в ходе терапии концентрация тирозина увеличивается и перерывы в терапии грозят развитием тирозинемических кризов (порфириноподобных неврологических кризов, малигнизацией). Рекомендуемая концентрация НТВС в плазме – 30–50 мкмоль/л. Дети с ожирением требуют поддержания чуть меньшей концентрации препарата на 1 кг веса, в среднем 35 мг/м²/день.

Контроль терапии в течение 1-й недели терапии включает исследование:

1) в крови: КЩС, функциональные пробы печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, альбумин), коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген), мочевины, электролиты, креатинин, кальций, фосфор, клеточный состав крови, аминокислотный спектр, АФП, сукцинилацетон, по возможности концентрация НТВС, при острой печеночной недостаточности – дополнительно определение аммония, глюкозы.

2) в моче: глюкоза, аминокислоты, фосфор и кальций-креатининовые коэффициенты, альбумин, белок, бета-2-микроглобулин.

В дальнейшем после нормализации параметров при лечении и в зависимости от строгости соблюдения диеты интервал в проведении этих исследований составляет от 6 месяцев до года. Также в зависимости от клинической ситуации и жесткости диеты требуется контроль фолатов, витамина В₁₂, сывороточного железа и ферритина, вита-

минов А, Е, D, микронутриентов – селена, цинка, меди.

Побочные эффекты

Частые: конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, обратимая лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Редкие: лейкоцитоз, блефарит, зуд, эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь.

До и через месяц после начала терапии ребенок должен быть осмотрен офтальмологом в щелевой лампе.

Лечебное питание

В Российской Федерации зарегистрированы специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина и тирозина:

1) ХРЕН, TYR Тирозидон (производитель – SHS Нутриция Адванс, Великобритания) с высоким содержанием белкового эквивалента (77 г / 100 г сухой смеси) и энергетической ценностью 326 ккал / 1386 кДж на 100 г сухого продукта, добавляется в среднем из расчета 1 г/кг;

2) TYR Анамикс Инфант (на 100 г продукта 457 ккал / 1915 кДж белка 13,1 г на 100 г смеси) или «эквивалент» для детей 0–12 месяцев используется как основной продукт питания при искусственном и смешанном вскармливании из расчета 1–2 г/кг, в зависимости от наличия терапии нитизиномом и объема грудного вскармливания.

При неонатальном тирозинозе достаточно детоксикационной терапии и рестриктивной диеты по фенилаланину и тирозину – специализированная формула TugAnamix (оптимальный выбор для грудных детей) либо низкобелковой диеты с частичной (30–50%) заменой смесей или грудного молока на Тирозидон.

Расчет лечебного питания (при наличии терапии нитизиномом) для детей первого года жизни производят исходя из потребности в белке, близкой к физиологической (2,2–2,3 г / кг массы тела в сутки). Не менее 50–60% суточной потребности в белке удовлетворяется за счет специализированной смеси аминокислот, остальная часть (40–50%) компенсируется белком сцеженного материнского молока или детской молочной смеси с низ-

ким содержанием белка (1,2–1,3 г белка на 100 мл восстановленной смеси), а также низкобелковыми продуктами прикорма (овощные и фруктовые пюре, безмолочные каши с содержанием белка не более 0,5 г на 100 мл готовой каши, специализированные низкобелковые продукты на основе крахмалов, например, саго и др.). Дефицит калорийности лечебного рациона компенсируется с помощью добавления жиров (растительного масла, но не более 3,5–4 г общего жира на кг массы тела в сутки) и увеличения квоты углеводов за счет добавления вышеуказанных низкобелковых продуктов, а также 5% глюкозы. Аналогичным образом строится лечебный рацион у больных старше года, общий белок рассчитывается исходя из безопасных потребностей в белке (не более 1,5–1,8 г / кг массы тела в сутки).

При отсутствии терапии нитизиномом принципы организации диетотерапии остаются те же, но ограничения в белке более жесткие, расчет производится исходя из минимальных потребностей в белке на кг массы тела в сутки (на первом году жизни – 1,5 мг / кг массы тела, у детей старше года – от 1,5 до 1,2 г / кг массы тела), для сбалансированности суточного рациона используют низкобелковые натуральные и специализированные продукты на основе крахмалов, а также растительные масла, в этих продуктах желательно учитывать содержание патогенетически значимых аминокислот.

При лечении больных тирозинемией нельзя применять белковые препараты и производные крови, которые необходимы исключительно по жизненным показаниям при проведении экстракорпоральных методов детоксикации, заменном переливании плазмы, исключаются препараты на основе аминокислот (в том числе гепатопротекторы на основе адиметионина, орнитина и др.). Вакцины и сыворотки могут использоваться в случае крайней необходимости и после инициации терапии орфадимом. Не следует применять парацетамол с жаропонижающей целью в связи с метаболизмом его через систему цитохрома P450. Диазепам, препараты вальпрое-

вой кислоты и другие препараты с печеночным путем метаболизма могут вызвать передозировку и ухудшение функционального состояния печени. Рекомендуется пожизненное применение низкобелковой диеты, а в остром периоде – безбелковой, до нормализации содержания сукцинилацетона в моче и/или крови. Дополнительно для восполнения незаменимых аминокислот и обеспечения нормального роста и развития ребенка применяются специальные лечебные смеси с низким содержанием тирозина и фенилаланина. Это позволяет уменьшить концентрацию тирозина в сыворотке и, следовательно, снизить частоту и выраженность возможных побочных эффектов.

ОЦЕНКА И КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Чем раньше установлен диагноз, тем лучше результат лечения. У 90% пациентов на фоне приема нитизинона печеночная недостаточность становится контролируемой, внепеченочные проявления, как правило, купируются. Нитизинон обладает хорошей переносимостью, ожидаемое повышение в плазме крови уровня тирозина клинически не проявляется у большинства детей. Опыт применения нитизинона (НТВС) у детей, начавших лечение им в возрасте до 2 месяцев, показал, что риск гепатоцеллюлярной карциномы снижается с 40 до 5%. Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на поздних стадиях диагностики НТ1 является важным моментом выбора метода лечения, так как требует назначения нитизинона перед планируемой трансплантацией печени.

При подозрении на ГЦК по рецидиву подъема альфа-фетопротеина от биопсии ее (ГЦК) лучше воздержаться во избежание гематогенного заноса и метастазирования опухоли. Ультразвуковое исследование брюшной полости должно проводиться каждые 6 месяцев, а магнитно-резонансная томография (МРТ) печени – ежегодно, если выявляются подозрительные узловые образования, показаны методы визуализации

с контрастированием (КТ, МРТ, радиоизотопное исследование), позволяющие подтвердить гепатоцеллюлярную карциному. Уровень альфа-фетопротеина должен контролироваться каждые 3–6 месяцев, а повторное повышение альфа-фетопротеина должно служить поводом для углубленного обследования на предмет ГЦК.

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Контроль терапии орфодином включает определение уровня фенилаланина и тирозина, при низком (менее 20 мкмоль/л) уровне фенилаланина необходимо увеличение белка в диете. Уровень тирозина желательнее удерживать в диапазоне 200–400 мкмоль/л, что не позволяет появиться побочным эффектам. Побочные эффекты в виде фотобоязни и чувства «песка в глазах», по нашим данным, появляются при увеличении концентрации тирозина в сыворотке крови выше 800 мкмоль/л и обусловлено не столько действием нитизинона, сколько нарушением диеты и низкой комплаентностью родителей.

Заболевание детей, имеющих печеночную недостаточность, часто протекает крайне тяжело с выраженной коагулопатией и асцитом. Назначение нитизинона обычно приводит к поразительно видимому клиническому улучшению в течение нескольких дней, 90% пациентов отвечают на терапию. Если профиль коагуляции не улучшается в течение 1 недели, то дозу нитизинона следует повысить. У большинства детей, которые имеют клинические проявления цирроза и портальной гипертензии, лечение приводит к компенсации и даже регрессу цирротических изменений.

Функция почечных канальцев нормализуется, прекращаются потери кальция и фосфора с мочой.

Лечение нитизиноном в течение первых 3 месяцев жизни предотвращает развитие кардиомиопатии, при более позднем начале ее течение улучшается независимо от формы заболевания.

Таблица 2

План мониторингования параметров крови и частота инструментальных исследований при назначении нитизинона

Исследование	Начало терапии	Первые 6 мес.		После первых 6 мес. и далее		
		1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Концентрация аминокислот	X	X		X		
Сукцинилацетон в моче	X	X			X	
Концентрация нитизинона в крови		X			X	
Общий анализ крови (Hb, Ht, Plt, WBC)	X	X				X
ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ФУНКЦИЙ						
АФП в сыворотке крови	X	X			X	
Протромбиновое время	X	X				
Частичное тромбопластин. время	X	X				
Билирубин	X					+
АЛТ/АСТ	X		X			+
ГГТП	X		X			+
Щелочная фосфатаза	X		X			+
КТ или МРТ*	X					X
ПОЧКИ, СКЕЛЕТ						
Общий анализ мочи, креатинин	X	X				
Денситометрия (старше 4 лет) или рентгенография	X					+
ОСМОТР ОФТАЛЬМОЛОГОМ						
Осмотр в щелевой лампе, оценка остроты зрения	X	X				X

± по клиническим данным.

* МРТ предпочтительнее с контрастированием при подозрении на аденому, при обнаружении узлов и для оценки размеров почек.

Применение нитизинона обеспечивает полное купирование неврологических кризов по типу порфирии.

Терапия нитизиноном переключат фенотип НТ1 в фенотип тирозинемии II (рис. 1). Естественный ход развития НТ 2-го типа представляет собой генетический дефицит 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы, является чрезвычайно редким и плохо описанным в литературе, но задержка интеллектуального развития – это общеизвестный компонент в структуре данного заболевания.

Лечение тубулопатии (синдрома Фанкони) и витамин-D-резистентного рахита наиболее эффективно на ранних стадиях и включает кроме NTBC назначение активных метаболитов

витамина D (кальцитриола), препаратов кальция и двусосновых фосфатов. Обследование включает определение КЩС (рН крови, стандартных бикарбонатов, дефицит оснований).

Сочетание аминоацидурии, глюкозурии, фосфатурии, почечного канальцевого ацидоза свидетельствует о полном синдроме Фанкони и приводит к тяжелому рахиту, нефрокальцинозу, гломерулосклерозу и хронической почечной недостаточности (табл. 2).

ПРОФИЛАКТИКА заключается в пренатальной диагностике и прерывании беременности на ранних сроках, возможно, при наличии в семье больных НТ 1-го типа или смертей

Рисунок 4

Хроническая тирозинемия у детей 12 и 5 лет и их фенотип через 3 и 4 года соответственно на фоне комплексной терапии, в том числе ортопедических операций (корректирующая остеотомия и металлостеосинтез)



детей с неустановленным диагнозом от печеночной недостаточности, кровотечений или внутричерепных кровоизлияний, от сепсиса или ГЦК. Пренатальная диагностика включает ДНК-исследование хориональных ворсин на сроке до 11 недель.


ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Без лечения нитизином подавляющее большинство детей погибает до 15-летнего возраста, определяющим в прогнозе является время дебюта заболевания, то есть дети с острой и подострой тирозинемией (НТ1А) умирают до 1 года.

Последние годы появились сообщения о течении беременности и благополучных родах у двух женщин, больных НТ1, получающих НТВС, и одного молодого человека, ставшего отцом. Опасность для плода заключается в высокой концентрации тирозина в крови матери.

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИТИЗИНОМ

В состоянии острой печеночной недостаточности трансплантацию печени проводят при условии, если профиль коагуляции не улучшается через 1 неделю лечения.

В состоянии хронической печеночной недостаточности показанием для трансплантации печени является гепатоцеллюлярная карцинома, а именно рецидив повышения уровня альфа-фетопротеина и/или декомпенсация цирроза печени, при котором ведущими являются различные методы визуализации (МРТ, КТ), появление узлов диаметром более 10 мм и количественное их увеличение. Биопсии узлов следует избегать в связи с риском метастазирования. 

Список литературы находится в редакции.