

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С
НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТИРОЗИНЕМИЕЙ 1 ТИПА**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	3
КОД МКБ-10	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ЭТИОЛОГИЯ.....	3
ПАТОГЕНЕЗ	4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ НТ1	5
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	6
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	8
ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА	9
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	9
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	10
ЛЕЧЕНИЕ.....	11
ОЦЕНКА И КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ	14
ПРОФИЛАКТИКА	16
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	16
ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИТИЗИНОНОМ	17
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ТИРОЗИНЕМИЕЙ.....	17

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТИРОЗИНЕМИЕЙ 1 ТИПА

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

ВВЕДЕНИЕ

Данный протокол по диагностике и терапии наследственной тирозинемии 1 типа у детей создан на основании систематического обзора литературы 1992-2013 годов Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов диагностики и терапии наследственной тирозинемии 1 типа Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1 (Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:8). Наследственная тирозинемия 1 типа относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственная тирозинемия 1 типа (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 E70.2.

Синонимы: дефицит фумарилацетоацетазы, дефицит фумарилацетоацетат гидролазы.

КОД МКБ-10

E 70.2 Нарушения обмена тирозина

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. В результате генетического дефекта мутации белка, кодирующего ФАН, распад тирозина осуществляется по альтернативному

патологическому пути, с образованием высокотоксичных и канцерогенных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата.

Ген FAN локализованном на длинном плече 15-й хромосомы (15q23-q25), состоит из 14 экзонов

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез НТ1 типа заключается в интоксикации продуктами аномального распада тирозина - фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосатемическим рахитом, синдромом Фанкони, Острая тирозинемия сопровождается развитием гипертрофической кардиомиопатии. Без лечения у 40% детей формируется гепатоцеллюлярная карцинома. Кроме того, сукцинилацетон ингибирует δ-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. Выживаемость зависит от сроков появления симптомов.

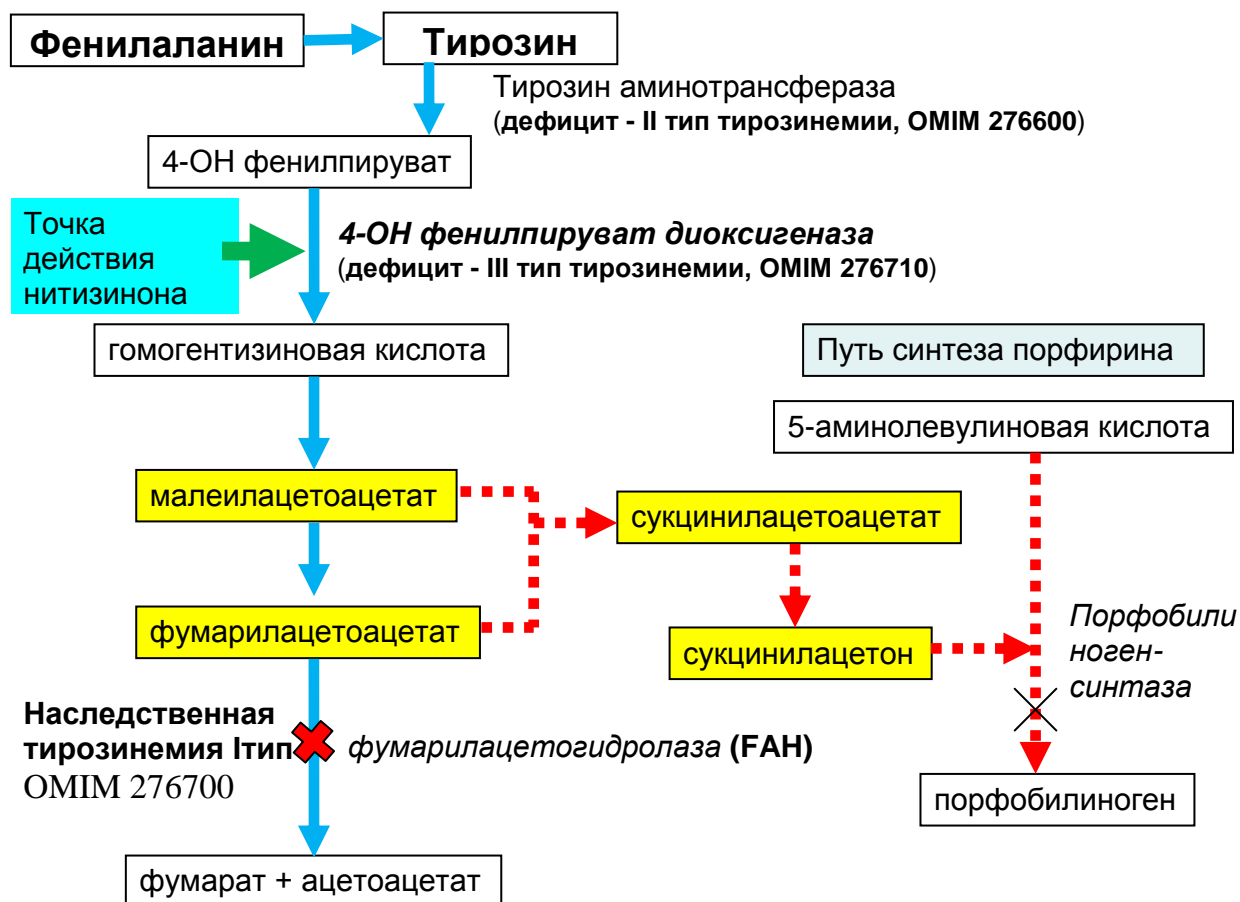


Рис.1. Пути метаболизма тирозина (сплошная линия – нормальный путь метаболизма, пунктирные – альтернативный путь).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ НТ1

Клинические варианты течения положены в основу классификации НТ1 – **острая** (НТ 1А) и **хроническая** (НТ 1Б).

Острая НТ1 А тип характеризуется острым течением, ранним дебютом от 2 до 5-7 мес., встречается в три раза чаще, чем тип Б с подострым или хроническим течением. НТ1А типа часто остается не распознанной или подтверждается после смерти ребенка. Причиной смерти при естественном течении НТ-1А типа чаще является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне, диагноз затрудняется такими сопутствующими состояниями как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис.

Острая форма НТ 1А характеризуется:

- Ранним началом болезни: в 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, м.б. мелена, рвота кофейной гущей;
- при снижении белково-синтетической функции печени появляются безбелковые отеки, анасарка, кровотечения;
- у части детей отмечается специфический «капустный» запах тела;
- 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 находится в кровати, а не на руках у матери) является проявлением полинейропатии;
- смерть в возрасте до года (6-8 мес.) от печеночной недостаточности и/или кровотечения.

Хроническая НТ 1Б протекает:

- чаще с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой);
- реже с ведущим поражением почек (рахитоподобным заболеванием вследствие тяжелой тубулопатии - вторичного синдрома Фанкони, с аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом);
- с сочетанным поражением и печени, и почек;

- заболевание может начаться с непеченочных проявлений по типу порфирии (периферической нейропатии, острыми абдоминальными кризами);
- с тирозинемическими кризами с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией и провоцирующимися белковой пищей.

Без лечения существует высокий риск (до 40%) развития гепатоцеллюлярной карциномы. Начальные проявления даже при 1Б типе обнаруживаются на первом-втором 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, вплоть до полной потери опорной способности, утраты ранее существовавших навыков ходьбы. При хронической тирозинемии отмечается задержка роста на 3-4 года отстает физиологическая смена зубов, задерживается костный возраст. Кардиомиопатия и артериальная гипертензия проявляются как в результат 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. Патогномоничным признаком НТ1 является *высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови* (норма 0-2 мМоль/Моль креатинина)(является приоритетным в диагностике НТ1).; однако небольшое повышение сукцинилацетона в крови и моче может быть при обратимой ингибиции фермента, например белковым перекорме, приводящем к функциональной недостаточности ГАН, кормлении неразведенным козьим молоком. При переводе на безбелковую диету и проведении детоксикационной терапии уровень сукцинилацетона значительно падает, и достигает нормы в течение суток при проведении специфической терапии нитизиномом. Исследование сукцинилацетона необходимо проводить до начала детоксикационной терапии, переливания плазмы и других компонентов крови.
2. *Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.) в сыворотке крови*, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии. Высокий уровень метионина приводит к появлению «капустного» запаха, который не так специфичен, как описывалось ранее, и скорее отражает печеночно-клеточную недостаточность. Уровень тирозина выше 200 мкМоль/л и повышение его предшественника фенилаланина при тирозинемии определяются лишь у детей с нормальным трофологическим статусом. У истощенных детей с длительным анамнезом и клиникой белково-энергетической недостаточности тирозин и фенилаланин может быть в норме и даже ниже нормы.
3. *Альфа-фетопротейн (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 уровне АФП диагноз

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

4. Косвенным признаком НТ1 является *повышение δ-аминолевулиновой кислоты*, так как сукцинилацетон ингибирует дегидрогеназу δ-аминолевулиновой кислоты в печени и эритроцитах, содержание δ-аминолевулиновой кислоты в разовой пробе мочи в норме составляет <34 мкмоль/л (формула перерасчета <4,5 мг/л × 7,626), в суточной моче 11,4 - 57,2 мкмоль/сут (1,5- 7, 5 мг/сут).

Кроме наследственной тирозинемии повышение концентрации δ-аминолевулиновой кислоты отмечается при острых порфириях (острая перемежающаяся, «пестрая», врожденная копропорфирия), отравлении и свинцом, дефиците аминолевулинат-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 *фумарилацетоацетатгидролазы (FAH)* в культуре фибробластов кожи (дополнительный подтверждающий метод).
7. Дополнительно: в биохимических анализах крови отмечается *умеренно повышенный уровень трансаминаз 2-3 нормы, признаки холестаза – высокий уровень гаммаглукуронилтранспептидазы (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 коэффициентом в разовой (второй) порции мочи, которые могут быть ложноотрицательными при низком уровне этих электролитов в крови. Признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминоацидурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию. Синдром Фанкони может быть как полным, так и неполным. Вторичный гиперпаратиреоз, сопряженный с гипокальциемией и гипофосфатемией, и соответствующими им кальций- и фосфатурией).
9. *КЩС* – при острой тирозинемии характерен метаболический ацидоз, за счет нарушения компенсации бикарбонатами. Газовый состав крови вариабелен.
10. Определение *уровня глюкозы в крови*: по нашим данным при остром течении НТ1А может выявляться Гипогликемия, которая связана скорее с печеночно-клеточной недостаточностью и истощением запасов гликогена в печени, а по литературным данным обусловлена гиперинсулинизмом.
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), коагулопатия с удлинением протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижении протромбинового индекса, фибриногена, снижении 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 гаммаглукуронилтрансептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), последняя может быть проявлением острого рахита.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, в том числе, с доплеровским картированием сосудов портальной системы, позволяет выявить на ранних стадиях диффузные изменения печени, начальные признаки портальной гипертензии в виде спленомегалии, расширения воротной и селезеночной вен, визуализируются гипер- и гипозоногенные 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) являются 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, перераспределения 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 дифференцировано 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.

Рентгенография грудной клетки входит в протокол исследования при необходимости поднаркозных исследований, при наличии клинических проявлений дыхательной недостаточности, кардиомиопатии. ЭКГ, эхокардиография так же позволяют оценить морфо-функциональное состояние сердца.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

- Наследственная тирозинемия 1 а типа (острое течение), острая печеночная недостаточность, витамин К зависимая коагулопатия, катастрофическое кровотечение (свершившееся кровотечение из острой язвы желудка и внутрижелудочковое), острая постгеморрагическая анемия.
- Наследственная тирозинемия 1 а типа (острое течение), осложненная циррозом печени, витамин-Д-резистентным рахитом, неполным синдромом Фанкони. Динамическая непроходимость толстой кишки. Сепсис.
- Наследственная тирозинемия 1 б типа (хроническое течение), осложненная циррозом печени, портальной гипертензией, деформация костей скелета на фоне полного синдрома Фанкони.
- Наследственная тирозинемия 1 б типа (хроническое течение), осложненное гепатоцеллюлярной карциномой правой доли печени и фиброзом печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Острую НТ 1 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, Эпштейна-Барр вирус, герпес 1, 2 и 6 типов), TORCH инфекции не исключают наличия НТ1 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), отравлении грибами, лекарственными средствами на растительной основе.

Поражение почек при НТ1 следует дифференцировать с цистинозом, синдромом Lowe (окулоцереброренальная дистрофия), почечный канальцевый ацидоз, синдромом Фанкони.

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

Неврологические кризы могут быть проявлениями отека мозга и кровоизлияний, бактериального менингита, гипернатрийемического обезвоживания, острой перемежающейся порфирии.

Гипертирозинемия встречается при белковом перекорме (транзиторный тирозиноз, функциональная недостаточность ФАН), тирозинемии II и III типов, других болезнях печени с нарушением синтетической и детоксикационной функции.

Посиндромный дифференциальный диагноз отражен в таблице 1.

Таблица 1.

Дифференциально-диагностический алгоритм

Симптом	Возможный диагноз
Гипертирозинемия	Высокое содержание белка в рационе Тирозинемия II типа Тирозинемия III типа Другие болезни печени
Гиперметионинемия	Гомоцистинурия Нарушение метаболизма метионина Другие болезни печени
Заболевание печени	Галактоземия тип 1, 3 Непереносимость фруктозы Болезнь Нимана-пика тип A/B Болезнь Вильсона Неонатальный гемохроматоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Митохондриальная гепатопатия Врожденные нарушения гликозилирования Дефицит трансальдолазы Ацетаминофеновая интоксикация (ПАРАЦЕТАМОЛОМ!!) Бактериальные инфекции (сепсис, сальмонелла, 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 Фанкони синдром
Рахит	Гипофосфатазия Дефицит витамина Д (нутритивный или генетически детерминированный) Гипофосфатемический рахит Фанкони синдром
Неврологический кризис	Отек мозга, кровоизлияние Вирусный/бактериальный менингит Гипернатриемическая дегидратация Острая перемежающаяся порфирия

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Возможно проведение прямой или косвенной ДНК-диагностики на 8-11 неделях беременности путем исследования хорионических ворсин, исследование показано

матерям, имеющим детей больных НТ1, и имеет целью прерывание нежелательной беременности по медицинским противопоказаниям.

Целесообразно проводить **селективный** неонатальный скрининг при наличии отягощенного наследственного анамнеза при наличии смертей младенцев в семье от сепсиса, внутрижелудочковых или иных кровоизлияний и кровотечений, смертей детей от неустановленной острой печеночной недостаточности. Неонатальный скрининг заключается в исследовании уровня сукцинилацетона в моче и/или крови как при рождении, через неделю и через месяц после рождения. Менее чувствительно исследование аминокислотного спектра крови (сухие пятна крови) с акцентом на уровень тирозина и метионина. Повышение уровня этих аминокислот необходимо дифференцировать с НТ1 типа, транзиторной тирозинемией новорожденных, тирозинемией II и III типов, другими болезнями печени. Высокий уровень метионина может отражать тяжелую печеночную недостаточность, врожденный дефект метаболизма метионина – гомоцистинурию (дефицит бета-синтетазы цистатионина).

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 δ -аминолевуленовой кислоты (PBG-синтазы).

Скрининг: в Российской Федерации не проводится.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия проводится препаратом *нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион), A16AX04 Nitisinonum*.

Торговое наименование и формы выпуска: Орфадин®, Swedish Orphan Biovitrum (Швеция), флаконы по 60 капсул, содержащих 2 мг, 5 мг, 10 мг нитизинона. Аналогов Орфадина в мире не существует. Союз педиатров России рекомендует использовать его в лечении НТ1 типа на стадии до развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Нитизинон 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 подбирается индивидуально в зависимости от эффективности, которая оценивается по уровню сукцинилацетона в моче и крови, и уровню тирозина в сыворотке крови. Острая форма тирозинемии требует назначения нитизинона 2 мг/кг, снижения дозы не требуется, по мере роста и увеличения массы тела ребенка доза автоматически снижается до 1 мг/кг.

Поддерживающая терапевтическая доза при НТ1А составляет 1 мг/кг/сутки, при НТ1Б начальная доза 1-1,5 мг/кг/сутки, если уровень тирозина менее 600-800 мкмоль/л, суточная доза дается в один-два приема внутрь. Период полувыведения составляет 54

часа, что позволяет рекомендовать, и это предпочтительнее, однократный прием суточной дозы.

Увеличение дозы до 2 мг/кг/сутки возможно при отсутствии эффекта (не улучшаются показатели коагулограммы, уровень сукцинилацетона не снижается в течение 2 недель), уровень тирозина составляет более 800 мкмоль/л. Чем выше уровень тирозина в крови, тем жестче должны быть ограничения белка в диете (0,5- 1 г/кг/сутки). 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 нитизиноном не отвечают, что определяется результатами биохимического мониторинга (сукцинилацетона в моче, функциональные пробы печени, альфа-фетопротеин (АФП)). Такие пациенты являются потенциальными претендентами на трансплантацию печени.

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

При высоком уровне билирубина (>100 мкмоль/л) и острой печеночной недостаточности в сочетании с гипераммониемией (> 100 мкмоль/л) не исключается необходимость в экстренной трансплантации печени.

Снижение уровня сукцинилацетона на фоне терапии нитизиноном происходит в течение 24 часов, концентрация аминокислот (тирозина и фенилаланина) повышается в зависимости от количества диетического белка. АФП снижается медленно и зависит от начальных концентраций, не всегда достигает нормы.

Требования к лечению нитизиноном

Лечение должно быть непрерывным (!). В ходе терапии концентрация тирозина увеличивается, перерывы в терапии грозят развитием тирозинемических кризов (порфириноподобных неврологических кризов, малигнизацией). Рекомендуемая концентрация NTBC в плазме 30-50 мкмоль. 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:

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

- 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 этих исследований составляет от 6 месяцев до года. Так же в зависимости от клинической ситуации требуется контроль уровня фолатов, витамина В12, сывороточного железа и ферритина, витамина А, Е, Д, микронутриентов – селена, цинка, меди.

Побочные эффекты нитизинона

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

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

До и через месяц после от начала терапии ребенок должен быть осмотрен офтальмологом с помощью щелевой лампы.

Лечебное питание

В Российской Федерации зарегистрированы специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина и тирозина, расчет объема проводится по белковому эквиваленту:

1) ХРЕН, ТУР Тирозидон (производитель SHS Нутриция Великобритания) с высоким содержанием белкового эквивалента (77 г на 100 г сухого продукта) добавляется в среднем из расчета 1 г/кг;

2) ТУР Анамикс Инфант (или эквивалент) для детей 0-12 мес. 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.

Таблица 2.

Белковый состав и энергетическая ценность специализированных продуктов

Основные характеристики продукта в 100 г сухой смеси	Тур Анамикс	Тирозидон
Энергия	457 ккал/1915 кДж	326 ккал/ 1386 кДж
Белки (эквивалент), г	13,1 г	77 г

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 (табл. 2), остальная часть (40-50%) компенсируется белком сцеженного материнского молока или детской молочной смеси с низким 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 100мл 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 желателно 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 адеметионина, орнитина и др.). Вакцины и сыворотки могут использоваться в случае крайней необходимости и после назначения нитизинона. Не следует применять парацетамол с жаропонижающей целью в связи с метаболизмом его через систему цитохрома P450. Диазепам, препараты вальпроевой кислоты и другие препараты с печеночным путем метаболизма могут вызвать передозировку и ухудшение функционального состояния печени. Необходимо 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 уменьшить 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 (NTBC) у детей, начавших лечение им в возрасте до 2 мес. показал, что риск гепатоцеллюлярной карциномы снижается с 40 до 5%.

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на поздних стадиях диагностики NT1 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) следует 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 АФП должно служить поводом для углубленного обследования на предмет ГЦК. Показана консультация детского онколога.

Контроль эффективности лечения

Контроль терапии нитизиноном включает определение уровня фенилаланина и тирозина, при низком (менее 20 мкмоль/л) уровне фенилаланина необходимо увеличение белка в диете. Уровень тирозина желателно удерживать в диапазоне 200-400 мкмоль/л, что не позволяет появиться побочным эффектам. Побочные эффекты в виде фотобоязни и чувства «песка в глазах» 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 асцитами. Назначение нитизинона обычно приводит к поразительно быстрому 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 терапии ее течение улучшается независимо от формы заболевания.

Применение нитизинона обеспечивает полное купирование неврологических кризов по типу порфирии.

Терапия нитизиноном переключает фенотип НТ1 в фенотип тирозинемии II (рис.1). Естественный ход развития НТII типа, представляет собой генетический дефицит 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы, является чрезвычайно редким и плохо описанным в литературе, но задержка интеллектуального развития является общеизвестным компонентом в структуре данного заболевания.

Лечение тубулопатии (синдрома Фанкони) и витамин Д-резистентного рахита наиболее эффективно на ранних стадиях и включает кроме НТВС назначение активных метаболитов витамина Д (кальцитриола), препаратов кальция и двуосновных 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.

Объем и кратность исследований при лечении нитизиноном представлены в таблице 3 и имеет целью как предотвращение осложнений НТ1, так и контроль побочных эффектов и раннюю диагностику осложнений НТ1, ГЦК в первую очередь.

Таблица 3.

План мониторинга параметров крови и частота инструментальных исследований при назначении нитизинона

Исследование	Начало терапии	Первые 6 мес.		После первых 6 мес. и далее		
		1 раз/мес.	раз / 3 мес.	раз/ 3 мес.	раз/ 6 мес.	1 раз в год
Концентрация аминокислот	X	X		X		
Сукцинилациетон 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 ¹	X					X
ПОЧКИ, СКЕЛЕТ						
Общий анализ мочи, креатинин	X	X				
Денситометрия (старше 4 лет) или Рентгенография	X					+
ОСМОТР ОФТАЛЬМОЛОГА						
Осмотр в щелевой лампе, оценка остроты зрения	X	X				X

+ = по клиническим данным;

¹МРТ предпочтительнее с контрастированием при подозрении на аденому, при обнаружении узлов и для оценки размеров почек.

! Важно помнить, что забор мочи на сукцинилацетон и крови для проведения tandemной масс-спектрометрии (ТМС) аминокислот должны проводиться до начала инфузионной терапии, особенно введения плазмозамещающих растворов и компонентов крови

ПРОФИЛАКТИКА

Заключается в пренатальной диагностике и прерывании беременности на ранних сроках. Возможна при наличии в семье больных НТ1 типа или смертей детей с неустановленным диагнозом от печеночной недостаточности, кровотечений или внутричерепных кровоизлияний, от сепсиса, или ГЦК. Пренатальная диагностика включает кроме молекулярно-генетического исследования обоих родителей, 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, т.е. дети с острой и подострой тирозинемией (НТ1А) умирают до 1 года.

Последние годы появились сообщения о течение беременности и благополучных родах у двух женщин больных НТ1, получающих NTBC, 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), появлении узлов диаметром более 10 мм и количественном их увеличении. Биопсии узлов следует избегать в связи с риском метастазирования.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ТИРОЗИНЕМИЕЙ

Дети с острой формой тирозинемии, до установления истинного диагноза, обычно попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение с диагнозом сепсис или острый гепатит, в хирургическое отделение или реанимацию в связи с желудочным кровотечением или внутрисерепным кровоизлиянием.

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза и начала специфической терапии. Ответ на лечение *нитизином* отмечается в первые дни. Продолжительность госпитализации зависит от скорости восстановления показателей коагулограммы и обычно составляет 30 дней.

Дети в возрасте старше года наиболее часто, до установления диагноза, госпитализируются по поводу гепатита, объемного образования печени в хирургическое отделение, обращаются за консультацией к онкологу, инфекционисту и гастроэнтерологу – гепатологу.

Проведение дифференциальной диагностики, установление диагноза и назначение специфической терапии сокращает срок госпитализации. На фоне назначения *нитизинона* продолжительность стационарного лечения обычно не превышает 14 дней. Пациентов со стабильными показателями мониторинга метаболизма и уровня АФП можно наблюдать в амбулаторно-поликлинических условиях и в дневном стационаре (длительность госпитализации не менее 10 суток).