

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ-ТИРОЗИНЕМИЯ

Гасымова Е.А., Оруджева Т.А., Гюльмамедова Л.А  
НИИ Педиатрии имени К.Фараджевой

**Тирозинемия - тяжелое наследственное заболевание обмена веществ, в основе которого лежит врожденный дефект синтеза ферментов, участвующих в обмене аминокислоты тирозина. Основными симптомами заболевания являются поражение печени и почек, а также умственная отсталость. При отсутствии лечения тирозинемия приводит к летальному исходу. В статье приводится подробное описание клинической картины, диагностики, лечения тирозинемии у новорожденных, а также клинический случай.**

**Ключевые слова:** тирозинемия, новорожденный, гепатоспленомегалия

Наследственные заболевания обмена веществ новорожденных, большая группа заболеваний, характеризующихся генетически детерминированным дефицитом или недостаточностью ферментных систем, участвующих в тех или иных обменных процессах. К этой группе заболеваний, относятся заболевания, связанные с нарушением обмена аминокислот, органических кислот, углеводов и др. [1].

Одним из тяжелых врожденных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот, является тирозинемия, развитие которой связано с недостаточностью ферментов фумарилацетатацетазы, тирозинтрансаминазы, 4-гидроксифенилпироватдиоксидазы, которые ответственны за обмен тирозина [2]. Тирозин, помимо участия в синтезе аминокислот, является предшественником гормонов надпочечников (адреналина, норадреналина), пигментов (меланина), гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА), который превращается в медиатор дофамин. Дофамин выполняет роль нейротрансмиттера в ядрах мозга. В результате недостаточности ферментных систем происходит накопление токсических продуктов метаболизма тирозина в клетках печени, почек, в коже, роговице, а также в нервных клетках, что в конечном итоге приводит к умственной отсталости [3].

### **Классификация.**

В настоящее время существует шесть типов тирозинемий:

*Тирозинемия тип I*- наследственная или гепаторенальная тирозинемия, в основе которой лежит дефицит фумарилацетатацетат гидролазы, встречаются острая и хроническая формы;

*Тирозинемия тип II*- синдром Ричнера-Ханхарта, развитие которого связано с дефектом растворимой формы тирозинтрансаминазы;

*Тирозинемия тип III*- развивается в результате дефекта гидроксифенилпироватдегидрогеназы (ГФПД);

*тирозиноз* - казуистически редкое асимптоматическое состояние, которое сопровождается накоплением тирозина. Ферментативный дефект неизвестен;

*транзиторная тирозинемия* недоношенных детей, возникает вследствие инактивации ГФПД и по-видимому, не является врожденной ошибкой метаболизма, а отражает реакцию организма на интенсивное потребление белка;

*Хоукинсурия (hawkinsinuria)*- состояние, характеризующееся экскрецией цистеина, образующегося при метаболизме гидроксифенилпировиноградной кислоты (ГФПК) [1,4].

### **Эпидемиология.**

Заболевание впервые описано У. Вабегисавт. в 1956 году. Частота встречаемости заболевания составляет 1:100 000

новорожденных. Однако в северных областях Французской Канады (Квебек) и некоторых Скандинавских странах частота встречаемости тирозинемии тип I возрастает и составляет 1:50 000 новорожденных [5].

#### ***Генетические аспекты тирозинемии.***

В настоящее время молекулярно-генетические особенности различных типов тирозинемий изучаются. Для тирозинемий типов I, II, III характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, т.е. 25% детей двух клинически здоровых родителей (гетерозигот), оказываются заболевшими. Ген тирозинемии тип I (OMIM# 276700) локализуется на хромосоме 15 (регион 15q 23-25); тирозинемии тип II - на длинном плече хромосомы 16 (локус 16q 22.1-q22.3) [3,5].

#### ***Патофизиология.***

Последним ферментом, участвующим в метаболизме тирозина, является фумарилацетоацетат гидролаза, вследствие ферментативного дефекта которого происходит накопление в тканях фумарилацетоацетата, малеилацетоацетата, сукцинилацетона, сукцинилацетоацетата. Перечисленные метаболиты накапливаясь, оказывают токсическое действие на клетки печени и проксимальных почечных канальцев, влияя на процессы канальцевой реабсорбции. В тоже время происходит вторичное ингибирование ряда ферментов, что приводит к значительным биохимическим расстройствам [2,3,6].

#### ***Клиника и диагностика.***

Симптомы болезни удалось выявить путем наблюдения за заболевшими детьми в канадских семьях французского происхождения. У них заболевание проявляется ярче, чем у детей других национальностей. Клинические проявления болезни у ребенка выявляются в возрасте 2-х недель, а иногда в возрасте 1 года. При раннем проявлении тирозинемии прогноз хуже, чем при более позднем. Если у ребенка проявились симптомы в возрасте до 2-х месяцев, то в 60% случаев дети умирают на первом году жизни, если же клиника проявилась после 6 месяцев, то летальность составляет только 4%. При острой (неонатальной) форме тирозинемии тип

Присутствуют признаки нейротоксикоза, мышечной гипотонии, гипертермия. От малыша может ощущаться запах вареной капусты по причине накопления в организме метаболитов метионина. Криз тирозинемии чаще всего возникает спонтанно, поражение печени проявляется развитием асцита, пролонгированной желтухой, гепатоспленомегалией, развитием печеночной недостаточности, завершающейся смертельным исходом. При достижении ребенком двух лет у него развивается рак печени и цирроз. Карцинома печени при тирозинемии развивается в 37 случаях из 100. Прогноз острой формы болезни чрезвычайно неблагоприятен. Существует также хроническая форма тирозинемии тип I, с более поздней манифестацией симптомов и более легким течением, но с острыми приступами периферической полинейропатии [4,7].

При биохимическом исследовании крови у больных с тирозинемией отмечают гипопроотеинемию, гипербилирубинемию, повышение уровня  $\alpha$ -фетопroteина, снижение содержания протромбина. В крови также определяется повышение уровня тирозина, фенилаланина и метионина. Увеличена почечная экскреция N-ацетилтирозина, сукцинилацетона, сукцинилацетоацетата, 4-гидроксифенил молочной,  $\delta$ -аминолевуленовой и 4-гидроксифенилпировиноградной кислот. Характерны нарушения минерального обмена: повышение активности щелочной фосфатазы, снижение содержания фосфора в крови. Обращает внимание необычный запах мочи-типа «кипящей капусты». В лейкоцитах и фибробластах снижена активность фумарилацетоацетазы. УЗИ внутренних органов обнаруживает значительное увеличение печени, повышение эхогенности её паренхимы, признаки фиброза и жировой инфильтрации, наличие множественных различного размера гипоехогенных узлов. Почки также увеличены в размерах, с утолщённым кортикальным слоем. Эхокардиография нередко выявляет гипертрофическую кардиомиопатию. При рентгенологическом исследовании трубчатых костей определяют остеопению, нарушение зон предварительного обызвеств-

ления, расширение и нерегулярность зон роста, укорочение метафизов [1,2,7].

Наиболее достоверным методом диагностики тирозинемии, является жидкостная хроматография / масс-спектрометрия, которая позволяет определить продукты обмена тирозина в крови.

Возраст, при котором проявляются первые клинические симптомы тирозинемии тип II (синдром Ричнера–Ханхарта) весьма variabelен (от неонатального до подросткового), чаще встречается в возрасте 1-4 лет. Это заболевание также принадлежит к аутосомно-рецессивным и проявляется эрозиями роговицы (напоминающими герпес), зонами гиперкератоза на стопах и ладонях, задержкой психического развития. Раньше изменений на коже появляются боль и покраснение глаз, слезотечение и боязнь света. В первые месяцы жизни ребенка появляются повреждения роговицы. Они имеют связь, предположительно, с отложением тирозина. Важна лабораторная диагностика, которая выявляет выраженную гипертирозинемия (20-50 мг%) и тирозинурию. Следует отметить, что тирозин единственная аминокислота, которая повышается в моче у детей с этим типом болезни, в то время как, уровни содержания других аминокислот остаются нормальными, функции печени и почек не страдают [3,8].

Тирозинемия тип III- вариант болезни, клинически проявляющийся на первом году жизни (обычно по истечении неонатального периода) в виде неврологической симптоматики - судорог, атаксии, гемипарезов, мышечной гипотонии, задержки психомоторного развития. Для диагностики нужно выявить повышение тирозина в крови, наличие в моче 4-гидроксифенилпирувата и его метаболитов (4-гидроксифенилмолочной и 4-гидроксифенилуксусной кислот) и низкую активность 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы в биоптатах печени. В клинической практике зафиксировано всего несколько случаев тирозинемии тип III.

#### *Лечение.*

По данным литературы, для лечения тирозинемии тип I, в зарубежных странах имеется опыт применения препарата NT-

BC (2-нитро-4-трифлюорометилбензоил-1,3-циклогексанедион), препятствующий выработке фумарилацетоацетата [4,8]. В США для лечения тирозинемии тип INTBC введен в рутиную практику с 2002 года. В Европе первым одобренным лекарственным препаратом для лечения наследственной тирозинемии тип I, используется тот же препарат, под торговым названием – нитизинон (Nitisinone). Следует, однако отметить, что NTBC эффективен при выявлении заболевания у детей на первом году жизни. По данным М. Ashom, А. Masurel-Pauleti соавт. (2008), NTBC используется в Финляндии и Франции. С 2009 года нитизинон (орфадин\*) зарегистрирован и доступен в РФ. К другим методам терапии тирозинемии тип I, можно отнести диетотерапию, использование гемодиализа и трансплантацию печени, остальные лечебные методики являются симптоматическими.

Для лечения тирозинемии тип II, важно исключить из рациона продукты с тирозином, чтобы нормализовать биохимические показатели, при этом повреждения кожи проходят быстро. Необходимо, как можно раньше перевести ребенка на такую диету, для профилактики умственной отсталости.

При лечении тирозинемии тип III из рациона исключают продукты, содержащие фенилаланин и тирозин, добавляют определенные дозы витамина С [1,2,5,8].

Ниже приводим описание клинического наблюдения за новорожденным с тирозинемией.

Целью описания является ознакомление с крайне тяжелым заболеванием обмена веществ и необходимости своевременной постановки диагноза и лечения.

Большая А.Л., 18.08.2017 года рождения, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии имени К.Фараджевой в возрасте 1 месяца 2 дней. Anamnesis vitae: ребенок от первой беременности, первых родов. Возраст матери 36 лет, возраст отца-39 лет, брак не родственник. Роды были в срок, на 38-ой недели гестации, масса тела при рождении составила 2600 г., длина 49 см. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7/8

баллов. Ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой на 5-е сутки жизни, находился на смешанном вскармливании.

Anamnesis morbi: на 25 сутки жизни состояние ребенка ухудшилось, появилась вялость, адинамичность, иктеричность кожных покровов, рвота, вздутие живота, в связи с чем ребенок был госпитализирован в частную клинику, где пробыл 8 дней. Вследствие наличия дыхательной недостаточности ребенок был заинтубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Была проведена консультация хирурга и назначена диагностическая лапароскопия с последующим дренированием брюшной полости, было выведено до 280 мл. асцитной жидкости. Ребенок был переведен на полное парентеральное питание. В динамике состояние ребенка несколько улучшилось, восстановилось спонтанное дыхание, ребенок был экстубирован и переведен на энтеральное безлактозное питание. В возрасте 1 месяца 2 дней состояние ребенка вновь ухудшилось, и он был переведен в НИИ Педиатрии имени К.Фараджевой и помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении состояние ребенка крайне тяжелое. Сознание не ясное, ребенок вялый, стонет, отсутствует сосательный рефлекс; кожные покровы иктеричные, отмечаются микроциркуляторные нарушения и склерема. Дыхание учащенное, отмечается участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, аускультативно дыхание проводится равномерно, хрипов нет; тоны сердца приглушены; живот напряженный, вздутый, отсутствует шум перистальтики кишечника, отмечается асцит и гепатоспленомегалия; мочеиспускание с помощью катетера, отмечается гематурия, акт дефекации произвольный. В течение всего периода госпитализации ребенок был обследован с помощью лабораторно-инструментальных методов исследования.

*Общий анализ крови:* гемоглобин - 94 г/л, гематокрит -28,4%; эритроциты -  $2,98 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты-  $15,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты-  $107 \cdot 10^3$ /л; *Биохимический анализ крови:* аммиак- 95,6 мкмоль/л (повышен);

мочевина-3,3ммоль/л; креатинин - 17 мкмоль/л; альбумин- 34 г/л; ALT-93,6 (повышен); U/L; AST-51,6 U/L (повышен); QQT-12,4U/L (норма); LDH-397,4U/L (повышен); кальций -0,84 ммоль/л (снижен); натрий- 146,2ммоль/л; калий-2.19ммоль/л (снижен); магний -1.2ммоль/л (снижен); общий билирубин – 410 мкмоль/л (повышен, из них прямой били-рубин – 270 мкмоль/л; непрямой билирубин – 140 мкмоль/л); СРБ - 6,06 мг/л; прокальцитонин - 2,33 нг/мл (повышен);

*Коагулограмма:* протромбиновый индекс-26,6 с.; протромбиновое время- 2,33 с.; АЧТВ-47,8 с.

Для исключения врожденного гипотиреоза были проверены гормоны:TSH- тиреостимулирующий гормон был снижен до 1,058 IU/ml; свободный Т4-в норме.

*Кислотно-основное состояние крови:* выраженный декомпенсированный метаболический ацидоз.

*Посев крови:* стерильный.

*Общий анализ мочи:* цвет-желтый; прозрачность- мутная; плотность-1025; рН-5; белок-0,75 г/л; кетон-отсутствует; лейкоциты-7-8 в п/з.

*Общий анализ кала* в пределах нормы.

*Нейросонография:* межполушарная щель до 2 мм. ; боковые желудочки: боковые рога справа-6 мм., слева-6 мм.; очаговых изменений выявлено не было.

*УЗИ органов брюшной полости* показало скопление жидкости в брюшной полости; печень размеры и эхогенность паренхимы в норме;

почки - расположение,форма, размеры в норме.

*Эхографическое исследование сердца* определило: недостаточность митрального клапана II степени;недостаточность трикуспидального клапана II степени; дилатацию левого и правого предсердий; открытое овальное окно-3 мм.

*На рентгенографии* органов грудной полости патологических изменений выявлено не было.

На основании клинического наблюдения и проведенных лабораторно-инструментальных методов исследования был выставлен клинический диагноз: Сепсис.

Асцит. Наследственная болезнь обмена веществ?

Для выявления нарушений метаболизма аминокислот и ацилкарнитинов, органических кислот и дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот использовали метод tandemной масс-спектрометрии (ТМС). Анализ спектра аминокислот плазмы показал увеличение содержания таких аминокислот, как фосфосерин, таурин, фосфоэтаноламин, треонин, серин, глутаминовая кислота, глицин, аланин, валин, цистин, метионин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, орнитин, лизин. Анализ спектра органических кислот мочи показал увеличение содержания молочной, гликолевой, 4-гидроксифенилпировиноградной, этилмалоновой, метилсукциниловой, сукцинилациетоуксусной кислот, фумарилацето-ацетатапирувата, сукцинилациетона.

На основании полученных результатов ребенку был поставлен диагноз *тирози-немия тип I*.

Ребенку было назначено комплексное лечение, включающее инфузионную, антибактериальную, респираторную (ИВЛ, в режиме SIMV) и гемостатическую терапию. Ребенок находился на парентеральном питании, без внутривенного введения аминокислот. Несмотря на проводимую терапию состояние ребенка в динамике ухудшалось, развился синдром полиорганной недостаточности, вследствие чего ребенок умер в возрасте 1 месяца 16 дней. Патологоанатомическая причина смерти ребенка установлена не была, в связи с отказом родителей от вскрытия.

Таким образом, учитывая тяжесть наследственных заболеваний обмена веществ, проведение неонатального скрининга новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии имеет важное значение для раннего выявления и лечения этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Полякова С.И. Савостьянов К.В., Пушкин А.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам. Журнал Практика педиатра. 2014- Февраль.- С.4- 16.

2. Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В. Наследственная тирозинемия I типа /Педиатрия.- 2012-60с.

3. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, Ball S, Tanguay RM. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. JIMD Rep. 2015 Feb 15.

4. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia. Pediatr Int. 2015 Feb; 57(1):37-40.

5. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T, Erkan T,

Aydin A. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. Pediatr Int. 2015 Apr; 57(2):281-9.

6. Bahador A, Dehghani SM, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Bahador M, Malek-hosseini SA, Kazemi K, Salahi H. Liver Transplant for Children With Hepatocellular Carcinoma and Hereditary Tyrosinemia Type 1. Exp Clin Transplant. 2014 Mar 28.

7. Maiorana A, Malamisura M, Emma F, Boenzi S, Di Ciommo VM, Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. Mol Genet Metab. 2014 Nov; 113 (3):188-93.

8. Dorothy E.M. Francis Diet for Sick Children Forth Edition. Dietary management of disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defects 1997.

## XÜLASƏ

### YENİDOĞULANLARDA İRSİ METABOLİK XƏSTƏLİKLƏR - TIROZİNEMİYA

**Qasımova Y.A., Orucova T.A., Gülməmmədova L.Ə.**

*K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu*

**Açar sözlər:** tirozinemiya, yenidoğulan, hepatosplenomeqaliya

Tirozinemiya - tirozinin parçalanmasında iştirak edən fermentlərdən birinin çatışmazlığı nəticəsində yaranan ciddi bir irsi metabolik xəstəlikdir. Tirozinemiya zamanı xəstələrdə tirozin amin turşusunun orqanizmdə toplanması nəticəsində qaraciyər və böyrəklərin zədələnməsi, eləcə də əqli gerilik inkişaf edir, müalicə olunmadıqda xəstəlik ölümlə nəticələnə bilər. Məqalədə tirozinemiyanın klinikası, diaqnostikası, müalicəsi və klinik hadisə təqdim olunur.

## SUMMARY

### HEREDITARY METABOLIC DISEASES OF NEWBORNS-TYROSINEMIA

**Gasimova Y.A., Oruchova T.A., Gulmammadova L.A.**

*Scientific Research Institute of Pediatrics*

**Key words:** tyrosinemia, newborns, hepatosplenomegalia

Tyrosinemia is a genetic disorder characterized by disruptions in the multistep process that breaks down the amino acid tyrosine that lead to the predominant lesion of the central nervous system, liver, kidneys, vision, skin and mental retardation, depending on the type of illness. In the absence of treatment, the disease leads to death. This article presents the clinical picture, diagnostic methods, treatment and clinical case of newborn patient with tyrosinemia.