DOI: 10.56871/UTJ.2024.32.47.017
УДК 616.36-006-053.2+613.953.1-07-085+616.71-007.151

ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Дарина Михайловна Карушева, Татьяна Владимировна Мишкина, Мария Юрьевна Типикина, Александр Александрович Башкиров, Ирина Михайловна Гайдук, Мария Олеговна Ревнова, Лариса Викторовна Сахно, Екатерина Васильевна Каприор

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru SPIN: 5207-5355

Для цитирования: Карушева Д.М., Мишкина Т.В., Типикина М.Ю., Башкиров А.А., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Сахно Л.В., Каприор Е.В. Тирозинемия I типа: литературный обзор и описание клинического случая // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 196–203. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.32.47.017

Поступила: 10.09.2023 ***Одобрена: 25.11.2023*** ***Принята к печати: 01.12.2023***

РЕЗЮМЕ. Тирозин — ароматическая альфа-аминокислота, получаемая из пищевого белка и синтезируемая эндогенно из фенилаланина. Тирозинемия I типа представляет собой редкое генетически обусловленное метаболическое заболевание, которое при отсутствии своевременной диагностики и лечения приводит к прогрессирующему поражению печени, формированию гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, а также тяжелой неврологической симптоматики. Причина гипертирозинемии — наследственные дефициты ферментов, участвующих в распаде этой аминокислоты, в результате чего метаболизм тироксина идет альтернативным путем с образованием высокотоксичных соединений. Частота тирозинемии в различных популяциях колеблется в пределах 1:100–200 тыс. живых новорожденных. Тирозинемия I типа возникает в разные возрастные промежутки — от раннего неонатального периода (наиболее агрессивная форма) до школьного возраста (медленно прогрессирующее заболевание). Всем пациентам с клиническими и биохимическими данными, характерными для тирозинемии, проводится генетическое исследование на мутации в гене *FAH*. Ферментозаместительная терапия должна начинаться сразу после выявления высокого уровня сукцинилацетона в крови или в моче, не дожидаясь генетического подтверждения, что обеспечивает сохранность печени и почек. Лечение, начатое в первые месяцы-годы жизни, снижает риск раннего развития гепатоцеллюлярной карциномы. Наблюдение осуществляется за всеми пациентами с тирозинемией и включает в себя определение активности печеночных ферментов, альфа-фетопротеина (АФП), полный клинический анализ крови, оценку уровня аминокислот в крови и моче. Контроль поводится ежемесячно в течение первого года терапии, а затем каждые 3 месяца. Важно следить за показателями АФП, при повышении необходимо провести ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию печени для исключения гепатокарциномы. Для своевременной диагностики и начала терапии необходимо повышение уровня знаний врачей в вопросах нарушений обмена веществ, в частности аминокислоты тирозина с целью улучшения диагностики, раннего назначения патогенетической терапии и повышения качества жизни детей с тирозинемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; тирозинемия; фумарилацетоацетаза; гепатомегалия; гипофосфатемический рахит; альфа-фетопротеин; тирозин; сукцинилацетон; нитизинон.

TYROSINEMIA I TYPE: LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

© Darina M. Karusheva, Tatiana V. Mishkina, Maria Yu. Tipikina, Alexander A. Bashkirov, Irina M. Gaiduk, Maria O. Revnova, Larisa V. Sakhno, Ekaterina V. Kaprior

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Irina M. Gaiduk — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: sheveluk@inbox.ru SPIN: 5207-5355

For citation: Karusheva DM, Mishkina TV, Tipikina MYu, Bashkirov AA, Gaiduk IM, Revnova MO, Sakhno LV, Kaprior EV. Tyrosinemia I type: literature review and description of a clinical case. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):196-203. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.32.47.017

Received: 10.09.2023 ***Revised: 25.11.2023*** ***Accepted: 01.12.2023***

ABSTRACT. Tyrosine is an aromatic alpha-amino acid derived from dietary protein and synthesized endogenously from phenylalanine. Tyrosinemia type I is a rare genetically determined metabolic disease that, if not diagnosed and treated promptly, leads to progressive liver damage, hypophosphatemic rickets, renal tubulopathy, and severe neurological symptoms. The cause of hypertyrosinemia is hereditary deficiencies of the enzymes involved in the breakdown of this amino acid, as a result of which the metabolism of thyroxine proceeds in an alternative way with the formation of highly toxic compounds. The frequency of tyrosinemia in different populations ranges from 1:100–200 thousand live newborns. Tyrosinemia type I occurs at different age intervals, from early neonatal period (the most aggressive form) to school age (slowly progressive disease). All patients with clinical and biochemical findings consistent with tyrosinemia. genetic testing for mutations in the FAH gene. Enzyme replacement therapy should begin immediately after a high level of succinylacetone in the blood or urine is detected, without waiting for genetic confirmation, which ensures the safety of the liver and kidneys. Treatment initiated in the first months to years of life reduces the risk of early development of hepatocellular carcinoma. Monitoring is carried out for all patients with tyrosinemia and includes the determination of the activity of liver enzymes, alpha-fetoprotein (AFP), a complete clinical blood test, an assessment of the level of amino acids in the blood and urine. Monitoring is carried out monthly during the first year of therapy, and then every 3 months. It is important to monitor the AFP levels, with an increase, conduct ultrasound and MRI of the liver to exclude hepatocarcinoma. For timely diagnosis and initiation of therapy, it is necessary to increase the level of knowledge of doctors in matters of metabolic disorders, in particular the amino acid tyrosine, in order to improve diagnosis, early appointment of pathogenetic therapy and improve the quality of life of children with tyrosinemia.

KEY WORDS: clinical case; tyrosinemia; fumarylacetoacetase; hepatomegaly; hypophosphatemic rickets; alpha-fetoprotein; tyrosine; succinylacetone; nitisinone.

ВВЕДЕНИЕ

Тирозин относится к классу заменимых аминокислот, участвует в синтезе белков, является исходным компонентом для синтеза гормонов щитовидной железы (трийодтиронина и тироксина), катехоламинов, дофамина, диоксифенилаланина, норэпинефрина и меланина [1, 2]. К заболеваниям с нарушением метаболизма тирозина относятся: наследственная тирозинемия, алкаптонурия, переходная тирозинемия новорожденных, болезни печени (гепатоцеллюлярная дисфункция разной этиологии), цинга, гипертиреоз [3]. Среди генетически обусловленных тирозинемий выделяют три типа. II и III типы тирозинемий встречаются значительно реже и связаны с недостаточностью тирозинаминотранферазы при II типе (клинически проявляется гиперкератотическими бляшками на руках и подошвах ног и светобоязнью из-за отложения кристаллов тирозина в роговице) и гидроксифенилпируват-гидроксилазы при III типе (проявляется судорогами, атаксией и умственной отсталостью) [4, 11].

Наследственная тирозинемия I типа (HTI), или гепаторенальная тирозинемия, впервые описанная M. Baber в 1956 г., представляет собой редкое (орфанное) наследственное метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [2, 7]. Тирозинемия I типа обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (FAH). Ген *FAH* находится на длинном плече хромосомы 15 (15q23–q25), включает 14 экзонов. Известно около 100 различных мутаций, из которых 4 (c.554-1G>T, c.1062+5G>A, c.1025C>T (Pro342Leu) c.1090G>C (Glu364Gln)) — наиболее частые [5–7]. Фермент FAH осуществляет в норме конечный этап катаболизма тирозина с образованием нетоксичных фумара-

та и ацетоацетата. В результате генетического дефекта деградация тирозина идет по патологическому пути с образованием малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, сукцинилацетона, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление токсичных метаболитов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием цирроза, печеночной недостаточности, тяжелой коагулопатии, формированию гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, синдрома Фанкони, развитию гипертрофической кардиомиопатии, а также тяжелой неврологической симптоматики [7].

Частота тирозинемии не одинакова в различных регионах: более высокая заболеваемость наблюдается в канадской провинции Квебек, а также на западе Финляндии и в Бирмингеме (Англия) [2, 3, 5]. В России наибольшая встречаемость зарегистрирована в Чеченской Республике — 1:16 020 [7].

К основным клиническим проявлениям тирозинемии I типа относятся: поражение печени с недостаточностью ее функций и нарушением коагуляции, ренальная дисфункция, от легкой формы до почечной недостаточности с тубулопатией и развитием вторичного синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, неврологические симптомы, проявляющиеся острой периферической нейропатией и задержкой умственного развития. В связи с аномальным метаболизмом аминокислот и накоплением продуктов метаболизма тирозина, а также как симптом печеночно-клеточной недостаточности, возможно появление запаха мочи «вареной капусты» [2, 7].

В проведенном на базе НМИЦ НЦЗД исследовании на основании многофакторного статистического анализа определены информативная значимость, чувствительность и специфичность симптомов в дебюте тирозинемии в разных возрастных группах. Так, у детей в возрасте первых 3 месяцев в начале заболевания определялись: лихорадка, отеки, желтуха, диспепсия — срыгивания, рвота, плохие прибавки массы тела. При дебюте заболевания в возрасте старше 4 месяцев жизни диагностически значимыми являются признаки гепато- или гепатоспленомегалии и рахита с деформацией преимущественно нижних конечностей [8]. Патогномоничным лабораторным признаком тирозинемии I типа является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови (норма 0–2 мМ/моль креатинина). Необходимо помнить, что небольшое повышение сукцинилацетона в крови и моче может наблюдаться при перекорме белковой пищей, приводящем к функциональной недостаточности FAH, и проводить исследование необходимо до начала детоксикационной терапии, переливания компонентов крови. В крови пациентов с данной патологией определяется также повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, фенилаланина, пролина, соотношение фенилаланин/тирозин менее 1). Альфа-фетопротеин (АФП) 1b типа повышен в десятки раз, а у детей с тирозинемией типа Ia — даже в тысячи раз. При нормальном уровне АФП диагноз сомнителен (у детей от 0 до 3 месяцев АФП < 1000 нг/мл; от 3 месяцев до 18 лет АФП < 12 нг/мл). Косвенным признаком HTI является повышение δ-аминолевулиновой кислоты [7, 10].

В клиническом и биохимическом анализе крови могут наблюдаться анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, увеличение активности щелочной фосфатазы, гипогликемия, гипофосфатемия, коагулопатия, гипопротеинемия [9, 10]. При исследовании мочи помимо высокого уровня сукцинилацетона определяется генерализованная гипераминоацидурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия [2].

Инструментально по результатам УЗИ при любых формах тирозинемий I типа выявляют множественные печеночные узелки, увеличение размеров и неоднородная эхогенность паренхимы печени, при ренальном поражении — симметричное увеличение почек и наличие кальцификатов в почечной ткани. Рекомендовано проводить эластометрию (эластографию) печени для оценки степени фиброза, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости [2, 7].

Массовый скрининг новорожденных на недостаточность фермента FAH осуществляется во многих странах мира (в том числе в России, введен с 1 января 2023 г.) и имеет важное значение для максимально ранней диагностики и начала лечения уже в неонатальном периоде [7, 18]. В основе — пожизненная патогенетическая терапия препаратом нитизинон в сочетании с низкобелковой диетой и назначением специализированных продуктов на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин.

Нитизинон — ингибитор 4-OH фенилпируватдиоксигеназы, первой фазы деградации тирозина, был разработан в 1992 г. в результате работы над трикетоновыми гербицидами и стал эффективным фармакологическим сред-

ством [12, 13]. Дозу нитизинона подбирают индивидуально, ее адекватность оценивают по уровню сукцинилацетона в моче и крови, а также уровню тирозина в сыворотке крови [7, 14]. Больным с тирозинемией I типа противопоказаны компоненты крови, диазепам, парацетамол, производные вальпроевой кислоты и другие гепатотоксичные препараты. Вакцинация и введение сывороток проводятся на фоне заместительной терапии нитизиноном [19]. У 90% пациентов на фоне непрерывной заместительной терапии печеночная недостаточность становится контролируемой [15–17]. Ранняя заместительная терапия также снижает потребность в трансплантации печени [18, 20]. При наличии тубулопатии и витамин D-резистентного рахита в обследования включают определение кислотно-щелочного состояния (КЩС) (pH крови, стандартных бикарбонатов, дефицит оснований), активности щелочной фосфатазы, кальция и фосфора крови, тест на аминоацидурию, костную денситометрию. Важно проводить офтальмологическое обследование и исследовать гемостаз [7]. При прогрессирующей печеночной недостаточности, резистентности к нитизинону и развитии гепатокарциномы проводится трансплантация печени [17, 20–24]. Дети с установленным диагнозом «тирозинемия I типа», получающие ферментозаместительную терапию, в стабильном состоянии обычно находятся под амбулаторным наблюдением или обследуются в условиях дневного стационара. Госпитализации требуются для корректировки дозы нитизинона и проведения полного метаболического обследования [7]. Прогноз для жизни зависит от времени постановки диагноза и начала ферментозаместительной терапии нитизиноном в сочетании с лечебным питанием. Средняя продолжительность жизни больных с острой тирозинемией при естественном течении заболевания не превышает одного года, с хронической HTI — 15 лет [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Цель представления клинического разбора: основываясь на данных клинического наблюдения пациента отразить особенности течения заболевания, постановки клинического диагноза, выбора тактики консервативного лечения.

В нашей клинике наблюдалась пациентка женского пола в возрасте 1 год 4 месяца. Поступила в СПбГПМУ из Чеченской Республики с жалобами на дефицит массы тела, отказ от еды, увеличение в объеме живота.

Анамнез заболевания

Из анамнеза болезни известно: низкие прибавки в весе, отказ от прикорма с 7 месяцев — обратились к педиатру по месту жительства, назначен актовегин, элькар, витамин D, пиридоксин. В 9 месяцев масса ребенка была 7800 г (значение ниже среднего по возрасту), далее начала терять в весе. Амбулаторно по месту жительства в возрасте 11 месяцев проведено обследование: АТ к глиадину, ТТГ — норма, выявлены положительные IgE к белкам коровьего молока (БКМ), уровень щелочной фосфатазы в крови 28 Ед/л, изменения в коагулограмме в сторону гипокоагуляции. Осмотрена гематологом по месту жительства: коагулопатия неясного генеза. В общем анализе мочи — лейкоцитурия, глюкозурия 3+. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузные нарушения печени и почек. В возрасте 1 года госпитализирована в стационар г. Грозный с диагнозом: белково-калорийная недостаточность (БКН) тяжелой степени, пищевая аллергия к БКМ, аллергическая энтеропатия? Наследственный дефицит фактора IX. Образование VI ребра справа. За время госпитализации выявлено: АФП — 17 000 нг/мл (норма от 3 месяцев до 18 лет АФП<12 нг/мл), NSE (нейронспецифическая енолаза) — 8,16 н/мл (норма). Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в норме. ЭхоКГ: открытое овальное окно (ООО), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) — признаки патологического перелома VI ребра слева с наличием мягкотканного образования по внутренней поверхности. КТ органов брюшной полости: гепатомегалия, выраженная гиперплазия обеих почек, множественные гиподенсные очаги правой доли печени (кисты). МРТ малого таза — без признаков образований, признаки малого асцита. В стационаре осуществлялась диетическая коррекция, со слов матери, без положительного эффекта: на гидролизной смеси «Пептамен юниор» — жидкий стул, срыгивания, при питании аминокислотными смесями — вздутие живота, «пре-НАН» — запоры, вздутие живота. Диагноз не верифицирован, рекомендовано дальнейшее обследование и госпитализация в СПбГПМУ.

Анамнез жизни

Девочка от первой беременности на фоне токсикоза I триместра, роды первые срочные,

экстренное кесарево сечение (преждевременное излитие околоплодных вод). При рождении вес 3000 г, рост 53 см. К груди приложена сразу. Вакцинация проведена только в роддоме (БЦЖ, гепатит В), в дальнейшем — отказ матери. До года перенесла в 11 месяцев острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (кашель, насморк, без подъема температуры). Травм, операций не было. Наследственность, со слов матери, не отягощена, близкородственные браки, раннюю младенческую смерть в семье отрицает.

Физикальная диагностика

На момент поступления в СПбГПМУ находилась на грудном вскармливании, мать нарушала возрастную диету: давала ребенку шоколад, чипсы, сухарики, печенье. Состояние тяжелое по совокупности данных. Возраст 1 года 4 месяца, вес 5700 г, длина 74 см. Индекс массы тела (ИМТ) — 10,4 кг/м^2. На осмотр реагирует негативно, сопротивляется. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность, выраженная гипотрофия, подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует, тургор снижен, варусная деформация нижних конечностей. Мышечная гипотония. Самостоятельно сидит, не ходит. Кожные покровы бледные, без инфекционной сыпи. Периферических отеков нет. Геморрагического синдрома нет. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Зев спокойный. Язык чистый. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) — 28 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритмичные. Частота сердечных сокращения (ЧСС) — 128 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, вздут на фоне отсутствия стула в течение трех дней, печень+4 см, селезенка+2 см, рвота. Мочеиспускание в подгузник. Стул после глицериновой свечки большим объемом, плотный, с примесью крови.

Предварительный диагноз

При поступлении на основании гипотрофии, гепатомегалии, гиперплазии почек с тубулопатией, гипокоагуляции, признаками рахита, повышения АФП заподозрено нарушение обмена аминокислоты тирозина — тирозинемия с сопутствующей аллергией на белок коровьего молока.

Лабораторно-инструментальные исследования

В клиническом анализе крови выявлена анемия тяжелой степени до 64 г/л, в связи с чем проведена гемотрансфузия, перенесла без осложнений. В коагулограмме признаки гипокоагуляции. В крови незначительное повышение ТТГ и T_3, повышение АФП до 70 040 (норма до 12–15 нг/мл), повышение аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 2 норм, снижение кальция до 2,15 ммоль/л, снижение фосфора до 0,38 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы до 1093 ед/л, снижение витамина D до 11 пг/мл, значительное повышение тирозина — 835 мкМ/л (норма до 200 мкМ/л). Исключены герпесвирусные инфекции. В моче повышение сукцинилацетона до 7,5 мМ/моль (при норме менее 2,5 мМ/моль). На МСКТ грудной полости, органов брюшной полости: единичные субплевральные очаги в S_3, S_4 справа. Консолидирующие переломы IV–IX ребер слева и V–VIII ребер справа. КТ-признаки множественных гиподенсных очагов печени (необходимо дифференцировать между множественными микроабсцессами, множественными кистами и аваскулярными Mts). Нарушение перфузии печени. Гепатомегалия. Увеличение размеров почек, со снижением дифференцировки коркового и мозгового вещества и замедлением экскреции. Умеренное количество жидкости в брюшной полости и полости малого таза. Внутрибрюшная лимфаденопатия. По эластографии печени степень F4 по МЕТАВИР. По результатам генетического исследования диагноз «тирозинемия I типа» подтвержден, выявлена мутация гена *FAH*, патогенный вариант c.1025C>T p.Pro342Leu rs779040832 в гомозиготном состоянии.

Клинический диагноз

Установлен на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины с тяжелой БКН, гепатоспленомегалией, изменениями костной системы, гипертирозинемией в крови, высоким АФП, повышением сукцинилацетона в моче.

Основной: E 70.2 — Нарушения обмена тирозина. Тирозинемия I типа.

Динамика и исходы

Ребенок переведен на смесь TYR Анамикс Инфант без тирозина и фенилаланина, на которой отмечено значительное улучшение состояния, уменьшение вздутия живота, снижение АФП до 30 000. Назначена патогенетическая терапия нитизиноном в дозировке 1 мг/кг в сутки в 2 приема длительно, ограничение пищевого белка.

Прогноз для данного пациента

При соблюдении диеты с ограничением пищевого белка и использованием специа-

лизированного питания, постоянного приема нитизинона в ближайшие 7–10 лет относительно благоприятный. Мы можем с большой вероятностью говорить об улучшении функции печени и почек, показателей физического и нервно-психического развития ребенка, коррекции минерального обмена [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай тирозинемии I типа у ребенка показывает необходимость углубления знаний педиатров в вопросах нарушений обмена веществ, в частности аминокислоты тирозина. Расширенный неонатальный скрининг должен улучшить диагностику пациентов с данной патологией и как можно раньше начать патогенетическую терапию и диетическую коррекцию, что позволит улучшить качество и продолжительность жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W. (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. New-York: McGraw-Hill. 2001: 1777–1805.
2. Новиков П.В. Тирозинемия I типа: клиника, диагностика и лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. 2012; S3.
3. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean Am J Hum Genet. 1990; 47(2): 302–7.
4. St-Louis M., Leclerc B., Laine J. et al. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. Hum Mol Genet. 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69.
5. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. Hum Mutat. 1997; 9(4): 291–9. DOI:10.1002/(SI CI)1098-64 (2) 2022 West Kazakhstan Medical Journal 71 1004(1997)9:43.0.CO;2-9.
6. Angileri F., Bergeron A., Morrow G. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. JIMD Rep. 2015; 19: 43–58. DOI:10.1007/8904_2014_363.
7. Клинические рекомендации. Наследственная тирозинемия I типа у детей. 2021.
8. Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Никитин А.В. и др. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии 1-го типа у детей. Российский педиатрический журнал. 2016; 19(3): 132–7. DOI:10.18821/15609561-2016-19(3)-132-137.
9. Полякова С.И. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии I типа. Российский педиатрический журнал. 2012; 6: 59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085.
10. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А. и др. Тирозинемия 1-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. West Kazakhstan Medikal jornal. 2022; 64(2): 63–72.
11. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. Am. J. Med. Genet. PartC. Semin. Med. Genet. 2006; 142(2): 121–6. DOI: 10.100y2/ajmg.c.30092.
12. Santra S., Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(7): 1229–36. DOI: 10.1517/14656566.9.7.1229. PMID: 18422479.
13. Wendy J Introne. Nitisinone: two decades treating hereditarytyrosinaemia type 1. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 409–11. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00121-2.
14. El-Karaksy H., Rashed M., El-Sayed R. et al. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? Eur J Pediat. 2010; 169: 6: 689–93. DOI: 10.1007/s00431-009-1090-1.

15. Строкова Т.В. Наследственные метаболические болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2012; 17: 60–5.
16. Honar N., Shakibazad N., SeratiShirazi Z. et al. Neurological crises after discontinuation of Nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia Iran J Child Neurol. 2017; 11(4): 66–70.
17. Nobili V., Jenkner A., Francalanci P. et al. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. Pediatrics. 2010; 126(1): 235–8. DOI: 10.1542/peds.2009-1639.
18. Spiekerkoetter U., Couce M.L., Das A.M. et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 427–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9. Epub 2021 May 21. PMID: 34023005.
19. Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Зуева Е.И. Тирозинемия 1 типа. Обзор литературы с описанием клинического случая. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(1): 57–64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64.
20. Arnon R., Annunziato R., Miloh T. et al. Liver transplantation for hereditarytyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. Pediat Transplant. 2011; 15: 4: 400–5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
21. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
22. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
23. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб.: СпецЛит; 2014.
24. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
25. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр. 2019; 64(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-69-83.
26. Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Боровик Т.Э. и др. Семилетний опыт терапии нитизиноном наследственной тирозинемии 1-го типа в России. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2015; 3: 24–31.

REFERENCES

1. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W. (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. New-York: McGraw-Hill. 2001: 1777–1805.
2. Novikov P.V. Tirozinemiya I tipa: klinika, diagnostika i lecheniye. [Tyrosinemia type I: clinical picture, diagnosis and treatment]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. Prilozheniye. 2012; S3. (in Russian).
3. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean Am J Hum Genet. 1990; 47(2): 302–7.
4. St-Louis M., Leclerc B., Laine J. et al. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. Hum Mol Genet. 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69.
5. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. Hum Mutat. 1997; 9(4): 291–9. DOI: 10.1002/(SI CI)1098-64 (2) 2022 West Kazakhstan Medical Journal 71 1004(1997)9:43.0.CO;2-9.
6. Angileri F., Bergeron A., Morrow G. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. JIMD Rep. 2015; 19: 43–58. DOI: 10.1007/8904_2014_363.
7. Klinicheskiye rekomendatsii. Nasledstvennaya tirozinemiya I tipa u detey. [Hereditary tyrosinemia type I in children]. 2021. (in Russian).
8. Namazova-Baranova L.S., Volynets G.V., Nikitin A.V. i dr. Poshagovaya diagnostika nasledstvennoy tirozinemii 1-go tipa u detey. [Step-by-step diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 in children]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2016; 19(3): 132–7. DOI: 10.18821/15609561-2016-19(3)-132-137. (in Russian).
9. Polyakova S.I. Effektivnost' terapii nitizinonom nasledstvennoy tirozinemii I tipa. [Efficacy of nitisinone therapy for hereditary tyrosinemia type I]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2012; 6: 59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085. (in Russian).
10. Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Kur'yaninova, V.A. i dr. Tirozinemiya 1-go tipa: obzor literatury i opisaniye klinicheskogo sluchaya. [Tyrosinemia type 1: review of the literature and description of a clinical case]. West Kazakhstan Medikal jornal. West Kazakhstan Medikal jornal. 2022; 64(2): 63–72. (in Russian).
11. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. Am. J. Med. Genet. PartC. Semin. Med. Genet. 2006; 142(2): 121–6. DOI: 10.100y2/ajmg.c.30092.
12. Santra S., Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(7): 1229–36. DOI: 10.1517/14656566.9.7.1229. PMID: 18422479.
13. Wendy J Introne. Nitisinone: two decades treating hereditarytyrosinaemia type 1. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 409–11. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00121-2.
14. El-Karaksy H., Rashed M., El-Sayed R. et al. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? Eur J Pediat. 2010; 169: 6: 689–93. DOI: 10.1007/s00431-009-1090-1.

15. Strokova T.V. Nasledstvennyye metabolicheskiye bolezni pecheni. [Hereditary metabolic liver diseases]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2012; 17: 60–5. (in Russian).
16. Honar N., Shakibazad N., SeratiShirazi Z. et al. Neurological crises after discontinuation of Nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia Iran J Child Neurol. 2017; 11(4): 66–70.
17. Nobili V., Jenkner A., Francalanci P. et al. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. Pediatrics. 2010; 126(1): 235–8. DOI: 10.1542/peds.2009-1639.
18. Spiekerkoetter U., Couce M.L., Das A.M. et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 427–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9. Epub 2021 May 21. PMID: 34023005.
19. Kuznetsova M.A., Zryachkin N.I., Tsareva Yu.A., Zuyeva Ye.I. Tirozinemiya 1 tipa. Obzor literatury s opisaniyem klinicheskogo sluchaya. [Tyrosinemia type 1. Review of the literature with a description of a clinical case]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2019; 22(1): 57–64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64. (in Russian).
20. Arnon R., Annunziato R., Miloh T. et al. Liver transplantation for hereditarytyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. Pediat Transplant. 2011; 15: 4: 400–5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
21. Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya. [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
22. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
23. Aleshina Ye.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detey i podrostkov. [Methods for studying nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2014. (in Russian).
24. Brus T.V., Yevgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoy nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
25. Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Nasledstvennaya tirozinemiya 1-go tipa u detey. [Hereditary tyrosinemia type 1 in children]. Ros vestn perinatol i pediatr. 2019; 64(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-69-83. (in Russian).
26. Namazova-Baranova, L.S., Polyakova S.I., Borovik T.E. i dr. Semiletniy opyt terapii nitizinonom nasledstvennoy tirozinemii 1-go tipa v Rossii. [Seven years of experience in nitisinone therapy for hereditary tyrosinemia type 1 in Russia]. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2015; 3: 24–31 (in Russian).