

Тирозинемия 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития: обзор литературы и клиническое наблюдение

Е. А. Саркисян^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7305-9036, heghinesarg@gmail.com

С. В. Черкасова^{1, 3}, cherkasovasv@mail.ru

А. А. Фадеева¹, ORCID: 0009-0001-0614-9215, anastasifade@gmail.com

А. С. Ярушникова¹, ORCID: 0000-0003-2279-5230, anastasiyyarrr@gmail.com

Ю. С. Пилюзина¹, ORCID: 0009-0003-2946-4773, miss.piliuzina@yandex.ru

А. Б. Смольянникова¹, ORCID: 0000-0001-8342-405X, anas24smol@mail.ru

Е. И. Шабельникова¹, eishabelnikova@rambler.ru

Л. М. Макарова², makarova.inf8@yandex.ru

М. А. Овсянникова², marinaovs81@mail.ru

Л. А. Левченко^{1, 3}, ORCID: 0000-0003-0172-0520, levchenko.doctor@gmail.com

Т. Г. Демьянова¹, ORCID: 0009-0008-5910-023X, demyanova@yandex.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Резюме. Наследственная тирозинемия 1-го типа, или гепаторенальная тирозинемия, – тяжелое орфанное аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением обмена тирозина, вызванное дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase, FAH). Заболевание встречается с частотой 1:100 000-1:120 000 случаев живорождения, в ряде регионов (например, на территории Чеченской Республики) наследственная тирозинемия 1-го типа может встречаться значительно чаще. При наследственной тирозинемии 1-го типа отмечается повышение тирозина, сукцинилацетона и других токсических метаболитов в крови, а также их накопление в органах-мишениях, что приводит к поражению печени с развитием цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, почечных канальцев – с развитием синдрома Фанкони и гипофосфатемического ракита, а также центральной нервной системы. В ряде случаев в патологический процесс может вовлекаться миокард с формированием гипертрофической кардиомиопатии. Заболевание представляет большую сложность для дифференциальной диагностики ввиду полигранности поражения, частого сочетания с другими наследственными патологиями. Лечение наследственной тирозинемии 1-го типа на современном этапе основано на применении элиминационной диетотерапии и препаратов для патогенетической терапии. Активно изучаются возможности генно-инженерных методов в этиотропной терапии данного заболевания. В представленной статье описан случай острой формы наследственной тирозинемии 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития центральной нервной системы, включающими в себя синдром Денди – Уокера, с нарушением формирования челюстно-лицевого аппарата, с проявлениями иммунодефицита состояния и тяжелым генерализованным редицирующим инфекционным процессом, обусловленным полирезистентной смешанной бактериально-грибковой флорой. Описана динамика неврологической симптоматики у пациента на первом году жизни на фоне патогенетической терапии основного заболевания, приведены лабораторные показатели функции печени. **Ключевые слова:** тирозинемия 1-го типа, гепаторенальная тирозинемия, множественные врожденные пороки развития, синдром Денди – Уокера, тубулопатия.

Для цитирования: Саркисян Е. А., Черкасова С. В., Фадеева А. А., Ярушникова А. С., Пилюзина Ю. С., Смольянникова А. Б., Шабельникова Е. И., Макарова Л. М., Овсянникова М. А., Левченко Л. А., Демьянова Т. Г. Тирозинемия 1-го типа у ребенка с множественными врожденными пороками развития: обзор литературы и клиническое наблюдение // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.007

Hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects

Heghine A. Sarkisyan^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7305-9036, heghinesarg@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova^{1, 3}, cherkasovasv@mail.ru

Anastasia A. Fadeeva¹, ORCID: 0009-0001-0614-9215, anastasifade@gmail.com

Anastasia S. Yarushnikova¹, ORCID: 0000-0003-2279-5230, anastasiyyarr@gmail.com

Yulia S. Piliuzina¹, ORCID: 0009-0003-2946-4773, miss.piliuzina@yandex.ru

Anastasia B. Smolyannikova¹, ORCID: 0000-0001-8342-405X, anas24smol@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova¹, eishabelnikova@rambler.ru

Lyudmila M. Makarova³, makarova.inf8@yandex.ru

Marina A. Ovsyannikova³, marinaovs81@mail.ru

Lyudmila A. Levchenko^{1, 3}, ORCID: 0000-0003-0172-0520, levchenko.doctor@gmail.com

Tatyana G. Demyanova¹, ORCID: 0009-0008-5910-023X, demyanovat@yandex.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia

Abstract. Hereditary tyrosinemia type 1 or hepatorenal tyrosinemia is a severe orphan autosomal-recessive disorder of tyrosine metabolism caused by a deficiency of the enzyme fumarylacetate hydrolase (FAH). The disease is diagnosed in approximately 1:100 000-1:120 000 cases of live births, and in certain regions (such as the Chechen Republic in Russian Federation) the estimated frequency of diagnosis can be significantly higher. In hereditary tyrosinemia type 1, blood levels of tyrosine, succinylacetone and other toxic metabolites are increased, which results in the accumulation of the toxic metabolites in target organs causing liver damage with progressive development of liver failure and liver cirrhosis, damage to the renal tubules resulting in Fanconi syndrome and hypophosphatemic rickets, and central nervous system. In some patients, myocardium could be involved in the pathological process, resulting in the development of hypertrophic cardiomyopathy. The disease presents a great challenge for differential diagnosis due to its polyorganic nature and frequent combination with other hereditary disorders. The modern treatment of hereditary tyrosinemia type 1 includes an elimination-based diet and pathogenetic drug therapy. The potential of genetic engineering methods in target therapy of hereditary tyrosinemia type 1 is being actively researched. Within the article if presented a case of early onset hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects of central nervous system, including Dandy – Walker syndrome, and congenital defects of maxillofacial area, with signs of an immunodeficiency state and a severe generalized recurring infectious process involving poly-resistant mixed flora. The dynamic changes of neurologic signs are provided for the first year of life of the patient receiving the pathogenetic therapy for the main disease. Laboratory findings are provided, showing the dynamic changes in liver function of the patient.

Keywords: tyrosinemia type 1, hepatorenal tyrosinemia, multiple congenital defects, Dandy – Walker syndrome, tubulopathy.

For citation: Sarkisyan H. A., Cherkasova S. V., Fadeeva A. A., Yarushnikova A. S., Piliuzina Yu. S., Smolyannikova A. B., Shabelnikova E. I., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A., Levchenko L. A., Demyanova T. G. Hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with multiple congenital defects // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.007

Наследственная тирозинемия 1-го типа (E70.2, нарушения обмена тирозина), или гепаторенальная тирозинемия (наследственная детская тирозинемия, HT1, дефицит фумарилакетоацетатгидролазы, FAHD) – редкое заболевание обмена аминокислот с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями гена FAH (фермент фумарилакетогидролаза) [1-3]. При HT1 нарушен заключительный этап метаболизма тирозина, что приводит к накоплению токсичных метаболитов фумарилакетоацетата (FAA), малеилацетоацетата (MAA) и сукцинилакетона (SA) и проявляется прогрессирующим поражением печени, повреждением почечных канальцев с развитием синдрома Фанкони, гипофосфатемического ракита [1].

Впервые HT1 была описана M. Baber в 1956 г. [4]. Частота ее распространенности в различных популяциях колеблется в пределах 1:100 000-120 000 живорожденных. Современные исследования выявили повышенную частоту встречаемости HT1 в ряде регионов мира. В Финляндии этот показатель составил около 1:60 000 населения, а в некоторых популяциях – 1:5000 населения [5]. Частота встречаемости в России неизвестна, однако установлено, что Чеченская Республика имеет один из самых высоких показателей распространенности в мире – 1:16 020 случаев живорождения [6, 7].

Острая форма HT1 дебютирует в первые месяцы жизни и характеризуется тяжелой печеночной недостаточностью, гепатосplenомегалией, нарушением свертываемости крови,

выраженной интоксикацией и гипогликемией и часто является причиной летального исхода [2]. Первые клинические проявления отмечаются уже на 3-й неделе жизни в виде частых срыгиваний, рвоты, нарастающей мышечной гипотонии, апатии, сонливости. Основные клинические проявления у пациентов с НТ1 связаны с прогрессирующим поражением печени вплоть до цирроза. Ведущие симптомы нарушения функции печени – явления гипокоагуляции [8]. Пациенты с НТ1 уже в раннем возрасте подвержены риску развития гепатоцеллюлярной карциномы [9-11].

Дисфункция почечных канальцев при НТ1 сопровождается синдромом Фанкони [12]. В современной литературе описаны случаи нарушения фильтрационной функции почек с развитием протеинурии и хронической болезни почек у пациентов с определенными мутациями в гене *FAH* [13]. Нередко у детей с НТ1 на момент постановки диагноза выявляется клинически значимая гипертрофическая кардиомиопатия, часто приводящая к летальному исходу [14]. Частыми неврологическими проявлениями НТ1 являются судороги, выраженный гипертонус [2].

Диагноз НТ1 может быть подтвержден на основании биохимических методов исследования и молекулярного тестирования мутаций в обоих аллелях гена. Для биохимического подтверждения диагноза НТ1, а также с целью проведения дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ применяется комплексное определение концентрации аминокислот и сукцинилацетона в биологических жидкостях методом tandemной масс-спектрометрии [5, 8]. Патогномоничным признаком НТ1 является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови [15]. У больных отмечается повышение концентрации альфа-фетопротеина, тирозина и метионина в плазме крови, в моче выявляются «тироэзильные соединения» [16]. С 31.12.2022 г. НТ1 входит в программу расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ (НБО) [17, 18].

Основой лечения является применение патогенетической терапии в сочетании с низкобелковой элиминационной диетой на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин. На данный момент для патогенетического лечения при НТ1 применяется только один препарат – Орфадин (нитизинон), конкурентный ингибитор 4-гидроксифенилпирватдиоксигеназы [19]. Нитизинон предотвращает накопление промежуточных продуктов метаболизма, приводит к повышению уровня тирозина в плазме [20]. Безопасной считается концентрация тирозина ниже 400 мкмоль/л [13]. Лечение проводится непрерывно, доза подбирается индивидуально с учетом концентрации тирозина в организме, лабораторных данных. Важным моментом в ведении пациентов (в частности, новорожденных и детей раннего возраста) является элиминационная диетотерапия [19-21]. Лечение обязательно должно сочетаться с назначением витаминов, гепатопротекторов и симптоматической терапией [21-24].

Прогноз НТ1 с применением нитизиона значительно улучшился [25, 26]. При поздней диагностике, отсутствии специфической терапии около 90% больных погибают до 10 лет. Показатели смертности высоки при раннем начале заболевания, присутствии сопутствующей врожденной и инфекционной патологии. Важную роль в повышении смертности играет также несоблюдение терапии [27, 28].

Детям с НТ1 в связи с частыми обильными срыгиваниями, повторной рвотой нередко требуется проведение фундопликации желудка с выведением гастростомы [5].

В литературе описаны случаи сочетания НТ1 с пороками развития центральной нервной системы (ЦНС). I. Ferrer-Bolufer с соавт. описали сочетание НТ1 с синдромом Ангельмана – генетически обусловленным пороком развития ЦНС [29]. Сочетание с НТ1 приводит к усугублению неврологического дефицита. Развитие гипертензионно-гидроцефального синдрома ухудшает прогноз у таких детей и может потребовать вентрикулоперитонеального шунтирования [30].

На фоне первичного либо вторичного иммунодефицита у детей с НТ1 возникают частые инфекции, требующие продолжительного лечения.

Целью работы было представить раннюю форму НТ1 у ребенка с множественными пороками развития ЦНС на фоне иммунодефицита и рецидивирующей бактериальной инфекции.

Клинический случай

Девочка Н., от близкородственного брака. Наследственность со стороны обоих родителей не отягощена. От матери 29 лет с отягощенным акушерским анамнезом (кесарево сечение, рубец на матке, внутриутробная гибель плода, гибель ребенка в неонатальном периоде); от 5-й беременности, 5-х родов. Беременность протекала на фоне токсикоза, анемии, вагинита. Родоразрешение – на 36-й неделе гестации оперативным путем. Масса девочки при рождении – 3840 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 5/6/7 баллов. Гестационный сахарный диабет у матери не был выявлен. Крупные для срока гестации размеры ребенка обусловлены наличием наследственной предрасположенности к рождению крупных и крупновесных детей.

При рождении присутствовали признаки кардиореспираторной депрессии, выраженных респираторных расстройств, угнетения ЦНС. Особого внимания заслуживали множественные стигмы дизэмбриогенеза: низкорасположенные уши, деформация голеней, асимметрия костей черепа, расщелины твердого и мягкого нёба. До 10 суток жизни ребенок находился на аппаратной ИВЛ, получал кардиотоническую поддержку. Отмечалась кровоточивость из пупочной ранки, из мест инъекций, обусловленная выявленной гипокоагуляцией. В биохимическом анализе крови – стойкая гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы.

На основании биохимических данных в сочетании с увеличением индекса почечной массы по данным допплерографии сосудов почек у ребенка диагностирована тубулопатия.

На нейросонографии – множественные врожденные пороки развития (МВПР) головного мозга: тетравентрикулярная вентрикуломегалия, ретроцеребеллярная киста, гипоплазия червя мозжечка, гипоплазия мозолистого тела. Диагностирован синдром Денди – Уокера. С 17 суток жизни – появление миоклонических судорог, псевдобульбарного синдрома, требующих назначения противосудорожной терапии (леветирацетам). По данным электроэнцефалографии установлено несоответствие степени зрелости нервной системы возрасту, тяжелое нарушение функционального состояния ЦНС.

Наличие множественных стигм дизэмбриогенеза в сочетании с анамнестическими, клиническими данными (неврологическая симптоматика, геморрагический синдром, ренальная тубулопатия), данными лабораторных исследований

(гипофосфатемия) аргументировало проведение селективного неонатального скрининга на НБО. Выявлено повышение уровня сукцинилакетона. Диагностирована НТ1. С возраста 1 месяца было назначено лечебное элиминирующее питание, ребенок получал смесь TYRAнамикс инфант.

Назначена терапия нитизиноном в дозе 2 мг/кг. На фоне терапии ребенок начал прибавлять массу тела. Впоследствии доза нитизинона была уменьшена в связи с нарастающим эксфолиативным дерматитом. После полного дообследования, назначения соответствующего лечения и стабилизации состояния ребенок выписан домой в возрасте 3 месяцев. В течение 2 месяцев после выписки – неоднократные госпитализации с жалобами на обильные срыгивания, повторную рвоту, жидкий стул. Наблюдались рецидивирующие проявления кожного синдрома с участками массивной мацерации кожных покровов, однократно – эпизод энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Ребенок получал соответствующую терапию. Доза нитизинона корректировалась, однако режим приема со стороны родителей не соблюдался.

В возрасте 6 месяцев ребенок вновь госпитализирован со схожими жалобами. Наблюдалось повышение температуры до 38 °С, нарастила иктеричность кожных покровов. У ребенка отмечалось волнообразное рецидивирующее течение грибково-бактериальной инфекции, ассоциированной с полирезистентными *Klebsiella pneumoniae* и *Candida parapsilosis*. В возрасте 7 месяцев ребенок перенес гематогенный остеомиелит дистального метафиза левой бедренной кости и проксимального метафиза левой большеберцовой кости, в 8 месяцев – тяжелый энтероколит, в 9 месяцев – инвазивный кандидоз, кандидозный и бактериальный эндокардит, коронарит. Данные состояния сопровождались выраженными воспалительными изменениями в периферической крови (лейкоцитоз до $21,84 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным нейтрофилезом до $10,17 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы до 8%, с абсолютным лимфоцитозом до $9,74 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютным моноцитозом до $2,13 \times 10^9/\text{л}$), видимой активностью острофазных белков – прокальцитонин (ПКТ) до 6,9 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – до 37,6 мг/л, длительным интоксикационным синдромом.

Наблюдалось нарушение функции печени: гипербилирубинемия (общий билирубин – до 94 мкмоль/л) за счет конъюгированного билирубина (до 75 мкмоль/л). У ребенка сохранялось стойкое выделение полирезистентной микрофлоры из разных локусов (*Klebsiella pneumoniae ESBL*, *E. coli*, *Candida parapsilosis*), неоднократно менялись схемы антибиотикотерапии с кратковременным положительным эффектом.

Иммунодефицитное состояние объясняло многократные консультации иммунолога, назначение иммунокорригирующей терапии внутривенными иммуноглобулинами. Первичный иммунодефицит не был исключен: родители отказались от проведения генетического обследования.

Констатировалась постепенная отрицательная динамика со стороны функции печени с прогрессированием синдрома холестаза (конъюгированный билирубин – до 94,9 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза – до 336 Ед/л), цитолиза (повышение аланинаминотрансферазы до 85 Ед/л, аспартатаминотрансферазы – до 149 Ед/л).

У ребенка сохранялась вторичная коагулопатия со стойкой нарастающей гипофибриногенемией (до 0,55 г/л), гипотром-

бинемией. Коагуляционные нарушения обусловили периодическое проведение трансфузий свежезамороженной плазмы и криопреципитата. В возрасте 7 месяцев проведена операция по выведению гастростомы. Несмотря на постепенное расширение объема энтерального питания после операции, сохранялись диспептические нарушения, признаки гастроэзофагеального рефлюкса. Допустимый объем энтерального питания составлял 50–60 мл. Выполнение фундопликации откладывалось по причине тяжелого, нестабильного состояния ребенка. Сохранялся псевдобульбарный синдром, отмечалась грубая задержка психомоторного развития, к неврологической симптоматике присоединились двигательные нарушения, спастическая диплегия.

По данным серии магнитно-резонансных томограмм головного мозга выявлено прогрессирование тетравентрикулярной гидроцефалии в стадии субкомпенсации. Подтверждены ранее диагностированные пороки развития головного мозга. Состояние ребенка требовало проведения повторных лечебно-диагностических вентрикулярных пункций. Полученная ликворограмма – без воспалительных изменений. Наращающие клинические симптомы гипертензионно-гидроцефального синдрома с быстро прогрессирующим нарастанием размеров желудочковой системы головного мозга обусловили необходимость проведения вентрикулоперитонеального шунтирования в возрасте 10 месяцев. В 11 месяцев состояние ребенка позволило провести фундопликацию желудка. В послеоперационном периоде – рецидив бактериально-грибковой инфекции с высокой активностью воспалительных маркеров (в клиническом анализе крови – лейкоцитоз до $15,94 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный нейтрофилез – до $8,86 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – до 12%; в биохимическом анализе крови – СРБ до 66,7 мг/л, ПКТ – до 6,20 нг/мл).

Проведена коррекция проводимой терапии, в частности антибактериальной и противогрибковой. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось нарастание признаков поражения печени, общеотечного синдрома, вторичной коагулопатии. На фоне течения основного заболевания, рецидивирующей грибково-бактериальной инфекции развились признаки полиорганной недостаточности. Сердечно-сосудистая недостаточность с выраженным нарушениями гемодинамики требовала проведения комбинированной вазопрессорной и кардиотонической поддержки. Дыхательная недостаточность с развитием острого респираторного дыхательного синдрома обусловила проведение ИВЛ с жесткими параметрами и дотацией 100% кислорода. Наблюдалась печеночная недостаточность (холестаз, цитолиз), острое повреждение почек (KDIGO III ст.) с развитием анасарки, абдоминального компартмент-синдрома, гепаторенального синдрома (анурия, гиперкалиемия до 7,9 ммоль/л). Нарастала неврологическая симптоматика в виде спастической диплегии, миоклонусов, псевдобульбарного синдрома. В биохимическом анализе крови – резкое увеличение воспалительных белков (ПКТ – 31 нг/мл, СРБ – 179 мг/л). Наблюдалось развитие декомпенсированного смешанного ацидоза с гиперлактатемией. В возрасте 11 месяцев и 15 дней произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводились в течение 30 минут без эффекта. Констатирована клиническая смерть ребенка.

Обсуждение

HT1 – редкое врожденное метаболическое заболевание, острая форма которой часто приводит к летальному исходу в раннем возрасте. Низкая приверженность лечению, наличие сопутствующей патологии негативно влияют на прогноз. Аутосомно-рецессивный тип наследования обуславливает более высокую частоту встречаемости HT1 у детей от близкородственных браков. Заболевание довольно сложно поддается дифференциальной диагностике, однако включение HT1 в программу расширенного неонатального скрининга облегчает правильную и своевременную постановку диагноза [31].

В представленном клиническом случае описан ребенок от двоюродных брата и сестры, с ранним появлением клинических симптомов – на первом месяце жизни. Проведение селективного неонатального скрининга позволило вовремя диагностировать HT1 у данного ребенка, назначить элиминационную диетотерапию и необходимое лечение с 1 месяца жизни [25]. Однако у данного пациента, несмотря на лечение, сохранялась стойкая неврологическая симптоматика, которая могла быть связана как с действием токсических метаболитов тирозина, так и с наличием у ребенка МВПР головного мозга: тетравентрикулярная вентрикуломегалия, ретроцеребеллярная киста, гипоплазия червя мозжечка (синдром Денди – Уокера). Вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка нередко приводят к раннему формированию выраженного психомоторного дефицита, а при наличии синдрома Денди – Уокера часто являются причиной летального исхода [29, 30, 32].

Сочетание HT1 с тяжелой патологией ЦНС привело к прогрессирующему ухудшению состояния ребенка, развитию нейропсихического дефицита и полиорганной недостаточности, снижению эффективности проводимого лечения. Протекающая на фоне иммунодефицита рецидивирующая полирезистентная смешанная бактериально-грибковая инфекция также способствовала развитию полиорганной недостаточности. Летальный исход наступил в раннем возрасте (11 месяцев и 15 дней) и мог быть обусловлен течением основного заболевания у ребенка с МВПР головного мозга и с генерализацией бактериально-грибковой инфекции на фоне иммунодефицита.

Заключение

Данный случай демонстрирует тяжелое течение HT1 с сочетанной патологией ЦНС (МВПР головного мозга). С учетом отягощенного акушерского анамнеза, семье ребенка рекомендована консультация генетика с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства. Данный клинический случай иллюстрирует, что, несмотря на раннее начало терапии, нитизинон не способен полностью остановить развитие HT1 и прогрессирование поражения печени. Сочетание HT1 с пороками развития ЦНС, первичным либо вторичным дефицитом ухудшает прогноз для пациента. Это обуславливает важность разработки более современных подходов к лечению данного заболевания. В настоящее время активно изучаются возможности генно-инженерной терапии в лечении HT1. В исследованиях на животных хорошо себя проявили препараты на основе мРНК [33]. Лентивирусная векторная терапия *in vivo* в испытаниях на свиньях с моделью HT1 позволила достичь полного излечения и предотвратить прогрессирование поражения печени [34]. Внедрение в клиническую практику генной и клеточной тера-

пии в будущем может привести к значительному улучшению прогноза для детей с HT1, а также исключить необходимость пожизненной терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Russo P. A., Mitchell G. A., and Tanguay R. M. Tyrosinemia: a review // Pediatr Dev Pathol. 2001;4(3):212-221. DOI: 10.1007/s100240010146.
2. Клинические рекомендации: «Наследственная тирозинемия I типа». Год утверждения: 2021. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. [Clinical guidelines: "Hereditary tyrosinemia type I". Year of approval: 2021. Russian Union of Pediatricians, Association of Medical Genetics. (In russ.)]
3. Morrow G., Angileri F., Tanguay R. M. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease // AdvExp Med Biol. 2017; 959: 25-48. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_36.
4. Baber M. D. A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome // Arch Dis Child. 1956; 31 (159): 335-339. DOI: 10.1136/adc.31.159.335.
5. Åärelä L., Hiltunen P., Soini T., Vuorela N., Huhtala H., Nevalainen P. I., et al. Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study // Orphanet J. 2020; 15 (1): 281. DOI: 10.1186/s13023-020-01547.
6. Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Раджабова Г. М. и др. Особенности спектра мутаций при наследственной тирозинемии I типа в различных популяциях Российской Федерации // Медицинская генетика. 2017; 16 (6): 43-47. [Baydakova G. V., Ivanova T. A., Mikhaylova S. V., et al. The Unique Spectrum of Mutations in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Different Regions of the Russian Federation // JIMD Reports. 2019; 45: 89-93. DOI: 10.1007/8904_2018_144. (In russ.)]
7. Maksimova N. R., Gurinova E. E., Sukhomyslova A. L., Danilova A. L., Kaimonov V. S., Savvina M. T., et al. A novel homozygous mutation causing hereditary tyrosinemia type I in yakut patient in Russia: case report // WiadLek. 2016; 69 (2 Pt 2): 295-308.
8. Полякова С. И., Савостянов К. В., Пушкин А. А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам // Журнал Практика педиатра. 2014. Февраль. С. 4-16. [Polyakova S. I., Savostyanov K. V., Pushkin A. A. Hereditary tyrosinemia type 1: what pediatricians need to know // Journal of Pediatric Practice. 2014. February. P. 4-16. (In russ.)]
9. Schady D. A., Roy A., Finegold M. J. Liver tumors in children with metabolic disorders // TranslPediatr. 2015; 4 (4): 290-303. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.08.
10. Hajji H., Imbard A., Spraul A., Taibi L., Barbier V., Habes D. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening // Mol Genet Metab Rep. 2022; 33: 100933. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100933.
11. Khanna Rajeev, Verma Sanjeev Kumar. Pediatric hepatocellular carcinoma // World JGastroenterol. 2018; 24 (35): 3980-3999. Published online 2018 Sep 21. DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
12. Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K. A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity // Mol Genet Metab Rep. 2022; 32: 100892. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100892.
13. Chi H., Gan C., Jiang Y., Chen D., Qiu J., Yang Q., et al. The compound heterozygous mutations of c.607G>a and c.657delC in the FAH gene are associated with renal damage with hereditary tyrosinemia type 1 (HT1) // Mol Genet Genomic Med. 2023; 11 (1): e2090. DOI: 10.1002/mgg3.2090.
14. Berrak Bilginer Gürbüz, H. Hakan Aykan, Kismet Çiku. Cardiomyopathy in patients

- with type 1 tyrosinemia, and the effect of nitisinone treatment on cardiomyopathy // Cukurova Medical Journal. 2021; 46 (4): 1419-1425. DOI: 10.17826/cumj.984072.
15. Sniderman King L., Trahms C., Scott C. R. In: Adam M. P., Everman D. B., Mirzaa G. M., et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301688.
16. Кузнецова М. А., Зрячkin Н. И., Цареева Ю. А., Зуева Е. И. Тирозинемия 1-го 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. [Kuznetsova M. A., Zryachkin N. I., Tsareva Yu. A., Zueva E. I. Tyrosinemia type (literature review) with a description of the clinical case // Rossiiskiy Pediatriceskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2019; 22 (1): 57-64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64. (In russ.)]
17. Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 21, 2022 N 274n "On approval of the procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases". (In russ.)]
18. Tang Y, Kong Y. Hereditary tyrosinemia type I: newborn screening, diagnosis and treatment // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 50 (4): 514-523. English. DOI: 10.3724/zdxbxyb-2021-0255.
19. Clinical Review Report: Nitisinone (MDK-Nitisinone): (MendeliKABS Inc.): Indication: For the treatment of patients with hereditary tyrosinemia type I in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr. PMID: 30457782.
20. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Бушueva Т. В., Маслова О. И. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. М., 2013. 97 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Ladodo K. S., Bushueva T. V., Maslova O. I., et. al. Diet therapy for hereditary diseases of amino acid metabolism // Methodical letter. Moscow, 2013. 97 p. (In russ.)]
21. Daly A., Adam S., Allen H., et al. UK Dietary Practices for Tyrosinaemias: Time for Change // Nutrients. 2022; 14 (24): 5202. Published 2022 Dec 7. DOI: 10.3390/nu14245202.
22. Maiorana A., Dionisi-Vici C. NTBC and Correction of Renal Dysfunction // AdvExp Med Biol. 2017; 959: 93-100. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_8.
23. Chen H. Y., Yeh Y. C. Detection of tyrosine and monitoring tyrosinase activity using an enzyme cascade-triggered colorimetric reaction // RSC Adv. 2020; 10 (50): 29745-29750. DOI: 10.1039/d0ra05581f.
24. Chinsky J. M., Singh R., Ficicioglu C., van Karnebeek C. D. M., Grompe M., Mitchell G., Waisbren S. E., et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations // Genet Med. 2017; 19 (12). DOI: 10.1038/gim.2017.101.
25. Spiekerkoetter U., Couce M. L., Das A. M., de Laet C., Dionisi-Vici C., Lund 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): 427-435. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9.
26. Van Ginkel W. G., Rodenburg I. L., Harding C. O., Hollak C. E. M., Heiner-Fokkema M. R., van Spronsen F. J. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1 // Paediatr Drugs. 2019; 21 (6): 413-426. DOI: 10.1007/s40272-019-00364-4. PMID: 31667718; PMCID: PMC6885500.
27. Škarić A., Zekušić M., Fumić K., Rogić D., Uroić V., Petković Ramadža D., et al. Diagnosis and the importance of early treatment of tyrosinemia type 1: A case report // Clin Mass Spectrom. 2019; 12: 1-6. DOI: 10.1016/j.clinms.2019.01.005.
28. Dweikat I., Qawasmi N., Najeeb A., Radwan M. Phenotype, genotype, and outcome of 25 Palestinian patients with hereditary tyrosinemia type 1 // Metabol Open. 2021; 9: 100083. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100083.
29. Ferrer-Bolufer I., Dalmau J., Quiroga R., et al. Tyrosinemia type 1 and Angelman syndrome due to paternal uniparental isodisomy 15 // J Inherit Metab Dis. 2009; 32 Suppl1: S349-S353. DOI: 10.1007/s10545-009-9014-9.
30. Oria M. S., Rasib A. R., Pirzad A. F., Wali Ibrahim Khel F., Ibrahim Khel M. I., Wardak F. R. A Rare Case of Dandy-Walker Syndrome // Int Med Case Rep J. 2022; 15: 55-59. Published 2022 Feb 15. DOI: 10.2147/IMCRJ.S350858.
31. Черкасова С. В. Клинический случай тирозинемии тип I у новорожденного ребенка // Медицинская генетика 2022; 21 (5): 46-48. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.05.46-48. [Cherkasova S. V. Clinical case of tyrosinemia type I in the newborn // Medicinskayagenetika [Medical genetics]. 2022; 21 (5): 46-48. (In Russ.)]
32. Chen H., Bai P., Yang S., et al. Short-Term and Long-Term Outcomes of Fetal Ventriculomegaly beyond Gestational 37 Weeks: A Retrospective Cohort Study // J Clin Med. 2023; 12 (3): 1065. Published 2023 Jan 30. DOI: 10.3390/jcm12031065.
33. Cacicedo M. L., Weinl-Tenbruck C., Frank D., Wirsching S., Straub B. K., Hauke J., Okun J. G., et al. mRNA-based therapy proves superior to the standard of care for treating hereditary tyrosinemia 1 in a mouse model // Mol Ther Methods Clin Dev. 2022; 26: 294-308. DOI: 10.1016/j.omtm.2022.07.006.
34. Nicolas C. T., VanLith C. J., Hickey R. D., et al. In vivo lentiviral vector gene therapy to cure hereditary tyrosinemia type 1 and prevent development of precancerous and cancerous lesions // Nat Commun. 2022; 13 (1): 5012. Published 2022 Aug 25. DOI: 10.1038/s41467-022-32576-7.

Сведения об авторах:

Саркисян Егине Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; heghinesarg@gmail.com

Черкасова Светлана Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; cherkasovasv@mail.ru

Фадеева Анастасия Андреевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasifade@gmail.com

Ярушникова Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Педиатрия

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasiyyarrr@gmail.com

Пилюзина Юлия Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; miss.piliuzina@yandex.ru

Смольянникова Анастасия Борисовна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; anas24smol@mail.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eishabelnikova@rambler.ru

Макарова Людмила Михайловна, заведующая 8-м инфекционным отделением (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; makarova.inf8@yandex.ru

Овсянникова Марина Анатольевна, неонатолог 8-го инфекционного отделения (для новорожденных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, 29; marinaovs81@mail.ru

Левченко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; неонатолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15; levchenko.doctor@gmail.com

Демьянова Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; demyanovat@yandex.ru

Information about the authors:

Heghine A. Sarkisyan, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; heghinesarg@gmail.com

Svetlana V. Cherkasova, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov

Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; cherkasovasv@mail.ru

Anastasia A. Fadeeva, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasifade@gmail.com

Anastasia S. Yarushnikova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasiyyarrr@gmail.com

Yulia S. Piliuzina, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; miss.piliuzina@yandex.ru

Anastasia B. Smolyannikova, 6th-year student of Paediatric faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anas24smol@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova, MD, assistant of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

Lyudmila M. Makarova, MD, Head of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow;

29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; makarova.inf8@yandex.ru

Marina A. Ovsyannikova, MD, Neonatologist of the Infectious Diseases Department for Newborns № 8 at the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow;

29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; marinaovs81@mail.ru

Lyudmila A. Levchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; neonatologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Filatov N. F. Children's City Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russia; levchenko.doctor@gmail.com

Tatyana G. Demyanova, MD, Associate professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., 117997, Russia; demyanovat@yandex.ru

Поступила/Received 24.04.2023

Принята в печать/Accepted 26.04.2023