

## ТИРОЗИНЕМИЯ 1-ГО ТИПА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л.Я. КЛИМОВ<sup>1</sup>, Т.М. ВДОВИНА<sup>2</sup>, В.А. КУРЬЯНИНОВА<sup>1,3</sup>, Я.Д. МИРОНОВА<sup>1</sup>, С.В. ДОЛБНЯ<sup>1</sup>,  
А.В. ЯГУПОВА<sup>1,3</sup>, К.С. ЭЛЬБЕКЬЯН<sup>1</sup>, М.Г. ГЕВАНДОВА<sup>1</sup>, С.А. ЕГОРОВА<sup>1,3</sup>, Ю.В. БЫКОВ<sup>1,3</sup>,  
С.Н. КАШНИКОВА<sup>1</sup>, Т.А. ИВЕНСКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>АНМО СК Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница имени Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

Климов Л.Я. – <https://orcid.org/0000-0002-1766-3869>; SPIN-код: 5396-7746

### Citation/

библиографиялық сілтеме/  
библиографическая ссылка:

Klimov LYa, Mironova YaD, Vdovina TM, Kuryaninova VA, Elbekjyan KS, Gevandova MG, Dolbnya SV, Yagupova AV, Egorova SA, Bykov YuV, Kashnikova SN. Tyrosinemia type I: literature review and clinical case description. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(2):63-72

Климов ЛЯ, Вдовина ТМ, Курьянинова ВА, Миронова ЯД, Долбня СВ, Ягупова АВ, Эльбекьян КС, Гевандова МГ, Егорова СА, Быков ЮВ, Кашникова СН, Ивенская ТА. I типті тирозинемия: әдебиетке шолу және клиникалық жағдайдың сипаттамасы. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(2):63-72

Климов ЛЯ, Вдовина ТМ, Курьянинова ВА, Миронова ЯД, Долбня СВ, Ягупова АВ, Эльбекьян КС, Гевандова МГ, Егорова СА, Быков ЮВ, Кашникова СН, Ивенская ТА. Тирозинемия 1-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. West Kazakhstan Medical journal. 2022;64(2):63-72

### Tyrosinemia type I: literature review and clinical case description

L.Ya. Klimov<sup>1</sup>, Ya.D. Mironova<sup>1</sup>, T.M. Vdovina<sup>2</sup>, V.A. Kuryaninova<sup>1,3</sup>, K.S. Elbekjyan<sup>1</sup>, M.G. Gevandova<sup>1</sup>, S.V. Dolbnya<sup>1</sup>, A.V. Yagupova<sup>1,3</sup>, S.A. Egorova<sup>1,3</sup>, Yu.V. Bykov<sup>1,3</sup>, S.N. Kashnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

<sup>2</sup>Stavropol Regional Clinical Advisory and Diagnostic Center, Stavropol, Russia

<sup>3</sup>Children's municipal clinical hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol, Russia

The presented review provides information on the prevalence, clinical manifestations, diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia type I. The disease is caused by mutations in the fumarylacetoacetase enzyme gene, which normally performs the final stage of tyrosine breakdown with the formation of non-toxic fumarate and acetoacetate. As a result of a genetically determined defect, tyrosine degradation is carried out along an alternative pathological path with the formation of highly toxic maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate, succinylacetone, which, being mitochondrial toxins, inhibit phosphorylation and block the Krebs cycle. The accumulation of toxic metabolites leads to progressive liver disease with the development of cirrhosis, liver failure, severe coagulopathy; formation of hypophosphatemic rickets, renal tubulopathy, Fanconi syndrome; the development of hypertrophic cardiomyopathy, as well as the formation of severe neurological symptoms. The prognosis of the course of tyrosinemia type I is determined by the clinical phenotype of the disease, the timing of the manifestation of the disease and the timing of the start of pathogenetic therapy. The introduction of liver transplantation and nitizone into clinical practice significantly improved prognosis.

The authors described a case of the development of the disease in a child of 5 months of life with typical clinical and biochemical data, confirmed by the detection of pathognomonic mutations in the FAH gene.

Hereditary tyrosinemia type I is one of the diseases of impaired aminoacid metabolism. The advances in treatment over the past decades due to the use of nitizone allow us to count on a steady increase in the duration and quality of life of patients.

**Keywords:** tyrosinemia, tyrosine, fumarylacetoacetase, succinylacetone, nitizone, liver transplantation

### I типті тирозинемия: әдебиетке шолу және клиникалық жағдайдың сипаттамасы

Л.Я. Климов<sup>1</sup>, Т.М. Вдовина<sup>2</sup>, В.А. Курьянинова<sup>1,3</sup>, Я.Д. Миронова<sup>1</sup>, С.В. Долбня<sup>1</sup>, А.В. Ягупова<sup>1,3</sup>, К.С. Эльбекьян<sup>1</sup>, М.Г. Гевандова<sup>1</sup>, С.А. Егорова<sup>1,3</sup>, Ю.В. Быков<sup>1,3</sup>, С.Н. Кашникова<sup>1</sup>, Т.А. Ивенская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставрополь мемлекеттік медицина университеті, Ставрополь, Ресей

<sup>2</sup>Ставрополь аймақтық клиникалық консультативтік-диагностикалық орталығы, Ставрополь, Ресей

<sup>3</sup>Г.К. Филиппский атындағы балалар қалалық клиникалық ауруханасы,



Климов Л.Я.  
e-mail: klimov\_Leo@mail.ru

Received/  
Келін түсті/  
Поступила:  
18.04.2022

Accepted/  
Басылымға қабылданды/  
Принята к публикации:  
30.05.2022

ISSN 2707-6180 (Print)  
© 2021 The Authors  
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov  
Medical University

Ставрополь, Ресей

Ұсынылған шолуда I типті тұқым қуалайтын тирозинемияның таралуы, клиникалық көріністері, диагностикасы және емі туралы мәліметтер келтіріледі. Ауру фумарилацетоацетаза ферментінің геніндегі мутацияларға байланысты, ол улы емес фумарат пен ацетоацетат түзе отырып, тирозиннің ыдырауының қалыпты соңғы кезеңін жүзеге асырады. Генетикалық анықталған ақаудың нәтижесінде тирозиннің деградациясы жоғары уытты малеилацетоацетат, фумарилацетоацетат, сукцинилацетон түзе отырып, митохондриялық токсиндер бола отырып, фосфорлануды тежейтін және Кребс циклін блоктайтын баламалы патологиялық жол бойынша жүзеге асырылады. Уытты метаболиттердің жинақталуы цирроздың, бауыр жеткіліксіздігінің, ауыр коагулопатияның дамуымен бауырдың үдемелі ауруына; гипофосфатемиялық рахиттің, ренальды тубулопатияның, Фанкони синдромының пайда болуына; гипертрофиялық кардиомиопатияның дамуына, сондай-ақ ауыр неврологиялық симптомдардың қалыптасуына әкеледі. I типті тирозинемия ағымының болжамы аурудың клиникалық фенотипімен, аурудың манифестация мерзімдерімен және патогенетикалық терапияның басталу мерзімімен анықталады. Бауыр мен нитизинонды трансплантациялауды клиникалық тәжірибеге енгізу болжамды едәуір жақсартты.

Авторлар FAN генінде патогномоникалық мутациялардың анықталуымен расталған, типтік клиникалық және биохимиялық мәліметтермен 5 айлық балада аурудың даму жағдайын сипаттады.

I типтегі тұқым қуалайтын тирозинемия аминқышқылдарының метаболизмі бұзылған аурулардың қатарына жатады. Нитизинон препаратын қолданумен байланысты соңғы онжылдықтарда қол жеткізілген емдеу жетістіктері пациенттердің өмір сүру ұзақтығының тұрақты өсуіне және сапасының жақсаруына сенуге мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** тирозинемия, тирозин, фумарилацетоацетаза, сукцинилацетон, нитизинон, бауыр трансплантациясы

#### Тирозинемия I-го типа: обзор литературы и описание клинического случая

Л.Я. Климов<sup>1</sup>, Т.М. Вдовина<sup>2</sup>, В.А. Курьянинова<sup>1,3</sup>, Я.Д. Миронова<sup>1</sup>, С.В. Долбня<sup>1</sup>, А.В. Ягупова<sup>1,3</sup>, К.С. Эльбекьян<sup>1</sup>, М.Г. Гевандова<sup>1</sup>, С.А. Егорова<sup>1,3</sup>, Ю.В. Быков<sup>1,3</sup>, С.Н. Кашникова<sup>1</sup>, Т.А. Ивенская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>АНМО СК Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница имени Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

В представленном обзоре приводятся сведения о распространённости, клинических проявлениях, диагностике и лечении наследственной тирозинемии I-го типа. Заболевание обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы, осуществляющего в норме конечный этап распада тирозина с образованием нетоксичных фумарата и ацетоацетата. В результате генетически обусловленного дефекта деградация тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути с образованием высокотоксичных малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, сукцинилацетона, которые, будучи митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление токсичных метаболитов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием цирроза, печёночной недостаточности, тяжёлой коагулопатии; формированием гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, синдрома Фанкони; развитием гипертрофической кардиомиопатии, а также формированию тяжёлой неврологической симптоматики. Прогноз течения тирозинемии I-го типа определяется клиническим фенотипом болезни, сроками манифестации заболевания и сроками начала патогенетической терапии. Внедрение трансплантации печени и нитизинона в клиническую практику значительно улучшило прогноз.

Авторами описан случай развития заболевания у ребёнка 5-ти месяцев жизни с типичными клиническими и биохимическими данными, подтверждён обнаружением патогномоничных мутаций в гене FAN.

Наследственная тирозинемия I-го типа относится к числу заболеваний нарушенного обмена аминокислот. Достигнутые за последние десятилетия

успехи в лечении, обусловленные использованием препарата нитизинона, позволяют рассчитывать на неуклонное увеличение продолжительности и повышение качества жизни пациента

В представленном обзоре приводятся сведения о распространённости, клинических проявлениях, диагностике и лечении наследственной тирозинемии I-го типа. Заболевание обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы, осуществляющего в норме конечный этап распада тирозина с образованием нетоксичных fumarата и ацетоацетата. В результате генетически обусловленного дефекта деградация тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути с образованием высокотоксичных малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, сукцинилацетона, которые, будучи митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление токсичных метаболитов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием цирроза, печёночной недостаточности, тяжёлой коагулопатии; формированием гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, синдрома Фанкони; развитием гипертрофической кардиомиопатии, а также формированию тяжёлой неврологической симптоматики. Прогноз течения тирозинемии I-го типа определяется клиническим фенотипом болезни, сроками манифестации заболевания и сроками начала патогенетической терапии. Внедрение трансплантации печени и нитизинона в клиническую практику значительно улучшило прогноз.

Авторами описан случай развития заболевания у ребёнка 5-ти месяцев жизни с типичными клиническими и биохимическими данными, подтверждён обнаружением патогномичных мутаций в гене FAN.

Наследственная тирозинемия I-го типа относится к числу заболеваний нарушенного обмена аминокислот. Достигнутые за последние десятилетия успехи в лечении, обусловленные использованием препарата нитизинона, позволяют рассчитывать на неуклонное увеличение продолжительности и повышение качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** тирозинемия, тирозин, фумарилацетоацетаза, сукцинилацетон, нитизинон, трансплантация печени

Наследственная тирозинемия I-го типа (НТИ) или гепаторенальная тирозинемия, впервые описанная M. Vabek в 1956 г., представляет собой редкое (орфанное) наследственное метаболическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением обмена аминокислоты тирозин, получаемой из пищевого белка и синтезируемой эндогенно из фенилаланина [1].

Частота НТИ в различных популяциях колеблется в пределах 1 : 100–200 тыс. живых новорождённых, более высокая заболеваемость наблюдается в некоторых регионах, таких как канадская провинция Квебек, а также на западе Финляндии и в Бирмингеме [2].

В частности, в Квебеке наследственная тирозинемия была описана в 1967 году, а с 1970 года выявлено 98 детей с тирозинемией, географическое распределение показало, что большинство из них родились в северо-восточной части провинции, в регионе Сагены-Лак-Сен-Жан (Saguenay-Lac-St-Jean). Распространённость заболевания при рождении оценивалась в 1 : 1846 живых новорождённых, а уровень носительства патологического гена – в 1 : 20 жителей региона. С использованием регистра населения региона Сагены-Лак-Сен-Жан проанализированы средний коэффициент инбридинга, который, по сравнению с контрольными группами, был повышен незначительно, что подтверждает высокую частоту встречаемости генов в северо-восточном Квебеке [3].

Распространённость тирозинемии I-го типа в попу-

ляции rohjanmaa на западе Финляндии составляет 1 : 5 тыс. населения, при этом в целом в стране она оценивается как 1 : 60 тыс. населения, а наиболее частой мутацией является с.786G>A (p.W262X) [4-7].

В Бирмингеме (Великобритания) мутации в гене FAN зафиксированы у иммигрантов из Пакистана [8].

На сегодняшний день известны 78 мутаций, вызывающих тирозинемия I-го типа, которые зарегистрированы во всём мире, за исключением Центральной Америки и островов Океании. Самыми частыми являются патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене FAN – с.1062+5G>A (IVS12+5G>A), с.554-1G>T (IVS6-1G>T) и с.786G>A (p.W262X) [9].

Тирозинемия I-го типа обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацето-гидролазы – FAN). Ген FAN локализован на длинном плече 15-й хромосомы (15q23–q25), состоит из 14 экзон, известно около 20 различных мутаций, из которых 4 – наиболее частые [10-12].

Фермент FAN осуществляет в норме конечный этап распада тирозина с образованием нетоксичных fumarата и ацетоацетата.

В результате генетически обусловленного дефекта деградация тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути с образованием высокотоксичных малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, сукцинилацетона, которые, будучи митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Следовательно, накопление

этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием цирроза, печёночной недостаточности, тяжёлой коагулопатии; формированием гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, синдрома Фанкони; развитием гипертрофической кардиомиопатии, а также формированию тяжёлой неврологической симптоматики [14].

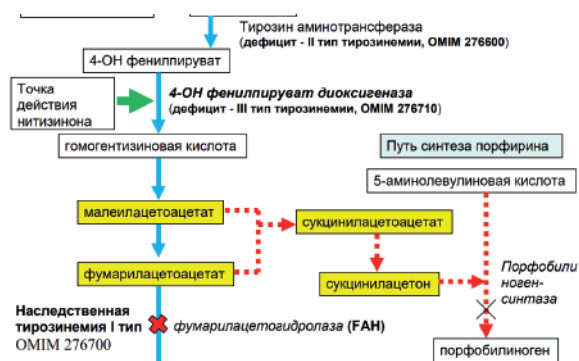


Рис. 1. Пути метаболизма тирозина (сплошные линии – нормальный путь метаболизма, пунктирные – альтернативный путь) [13].

Массовый скрининг новорождённых проводится во многих странах мира и имеет важное значение для обеспечения максимально ранней диагностики и старта лечения уже в неонатальном периоде.

### Сроки манифестации, классификация тирозинемии I-го типа

Тирозинемия I-го типа возникает в возрасте, колеблющемся от раннего неонатального периода (наиболее злокачественная форма) до школьного возраста (медленно прогрессирующее заболевание). До первых проявлений заболевания развитие ребёнка, как правило, не выходит за рамки возрастных показателей [15-17].

Заболевание часто разделяется на острую, подострую и хроническую формы. Острая форма встречается наиболее часто, примерно у 75% больных, как правило, развивается у детей первых месяцев жизни и протекает по типу быстро прогрессирующей печёночной недостаточности, заканчивающейся смертью ребёнка. Общее тяжёлое соматическое состояние сочетается с задержкой психического развития [18].

Почечная недостаточность, водно-солевой дисбаланс и недостаточность дезинтоксикационной функции печени усугубляют тяжесть состояния. В недиагностированных случаях острого течения тирозинемии I-го типа смерть наступает в первом полугодии жизни ребёнка вследствие отёка лёгких, мозга и печёночной недостаточности [19].

При подострой форме прогрессирующее поражение печени с гепато- или гепатоспленомегалией (печёночная недостаточность, цирроз), признаки рахита, задержка роста, мышечная гипотония, коагулопатия в сочетании с задержкой физического развития появляются во втором полугодии жизни. Также наблюдаются неврологические симптомы (симптом Грефе, гидроцефальная конфигурация черепа, задержка психическо-

го и двигательного развития) и непостоянные неврологические кризы (слабость в конечностях, параличи конечностей и диафрагмы, аутоагрессия, рвота и др.). Нередко отмечается гиперпигментация кожи, иногда желтоватое окрашивание ногтевых лож [19].

Хроническая форма болезни проявляется у детей старшего возраста или подростков. При этом наблюдаются различной степени выраженности поражения печени, рахитоподобные изменения скелета, обусловленные гипофосфатемией и гиперфосфатурией, почечные канальцевые дисфункции, неврологические кризы, сходные с порфирическими (болезненные парестезии, артериальная гипертензия, тахикардия, паралитическая непроходимость кишечника, иногда прогрессирующие параличи), кардиомиопатия, гипогликемия, связанная с гиперплазией β-клеток поджелудочной железы и гиперсекрецией инсулина. Хроническая и подострая формы болезни суммарно встречаются примерно у 20–25% больных [19].

Разделение тирозинемии на острую, подострую и хроническую формы в определённой мере носит условный характер и в значительной степени определяется возрастом дебюта заболевания: при острой форме – неонатальный период и грудной возраст; при хронической – старше 6 мес [19]. Несомненно, что возраст возникновения симптоматики коррелирует с тяжестью заболевания [4].

В последнее время выделяют два типа тирозинемии: тип Ia (франко-канадский тип) – манифестирует в течение первого года жизни острым началом, гепатorenальной недостаточностью и быстрым ухудшением состояния и тип Ib (скандинавский) – с хроническим течением, ренальной дисфункцией, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой [19, 20].

При отсутствии патогенетического лечения смерть пациентов наступает в раннем возрасте от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [21].

### Клиническая картина заболевания

К основным симптомам тирозинемии I-го типа относятся: поражение печени с недостаточностью её функций, нарушение коагуляции с развитием кровотечений, ренальная дисфункция, от лёгкой формы до почечной недостаточности, наиболее часто сопровождающаяся тубулопатией, которая приводит к гипофосфатемическому рахиту, неврологические симптомы, проявляющиеся острой периферической нейропатией и задержкой умственного развития. В связи с аномальным метаболизмом аминокислот и накоплением продуктов метаболизма для пациентов типично появление специфического запаха мочи (запах «варёной капусты») и изменение её цвета на солнце (подоконниковая проба) [19].

В проведённом на базе НМИЦ НЦЗД исследовании на основании многофакторного статистического анализа определены информативная значимость, чувствительность и специфичность симптомокомплексов в дебюте НТИ в разных возрастных группах. Согласно предложенному алгоритму обследования, больные в возрасте первых 3-х месяцев в дебюте НТИ имеют диа-

гностически значимый симптомокомплекс, в который входят лихорадка (чувствительность 100%, специфичность 66,7%), отёки (чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%), желтуха (чувствительность 75%, специфичность 69,2%), диспепсия (чувствительность 100%, специфичность 46,1%) [22].

При дебюте заболевания в возрасте старше 4-х месяцев жизни диагностически значимыми являются признаки гепато- или гепатоспленомегалии (чувствительность 66,7%, специфичность 100%) и острого рахита (чувствительность 85,7%, специфичность 100%).

Значимыми лабораторными показателями в диагностике НТИ явились анемия (чувствительность 75%, специфичность 60%), гипербилирубинемия (чувствительность 75%, специфичность 69,2%), одновременное повышение уровней билирубина и цитолитической активности (чувствительность 84,6%, специфичность 83,3%), коагулопатия (чувствительность 62,5%, специфичность 77,8%), тромбоцитопения (чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%).

При выявлении данных клинических (1-й шаг) и параклинических (2-й шаг) признаков авторы рекомендуют проведение уточняющих и более специфических методов диагностики: определение уровня ароматических аминокислот в крови, уровня сукцинилацетона в крови и моче (3-й шаг), генетическое исследование на мутации в гене FAN (4-й шаг) [22].

Тирозинемия имеет множество клинических «масок» и при манифестации может имитировать другие заболевания и патологические состояния. В частности, в периоде новорожденности дети могут госпитализироваться с клиникой острой печёночной недостаточности и проявлениями печёночного криза – повышение температуры, болезненный вид, раздражительность, диарея, рвота, гепатомегалия, асцит, анасарка, геморрагический синдром (гастроинтестинальное кровотечение), нередко к этому возрасту уже отмечается специфический запах мочи [19].

Другие синдромы и состояния, такие как гепатомегалия, выявленная при рутинном обследовании, подозрение на поражение почек, в частности, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, симптомы периферической полинейропатии, геморрагический синдром, витамин D-резистентный рахит, задержка физического развития и приступы болей в животе также являются вариантами клинической манифестации НТИ [23, 24].

В пользу диагноза тирозинемии I-го типа у детей свидетельствуют также задержку физического и психомоторного развития и/или наличие гипофосфатемического рахита, признаков поражения почек, и/или в случае выявления неврологических нарушений по периферическому типу, и/или при развитии коагулопатии при неэффективности терапии витамином К, и/или появление необъяснимых болей в животе, в сочетании с гепатомегалией и признаками печёночной недостаточности [19].

#### **Инструментальная и лабораторная диагностика**

По результатам УЗИ, при любых формах НТИ выявляются множественные печёночные узелки, увеличе-

ние размеров и неоднородная эхогенность паренхимы печени, а в случае поражения почек – симметричное увеличение почек и наличие кальцификатов в почечной ткани [19]. В то время, как наиболее распространёнными признаками при компьютерной томографии органов брюшной полости являются гипер- и гиподенсивные узелки и неоднородный рисунок паренхимы печени [25].

В биохимическом анализе крови может быть повышен уровень тирозина (более 3 мг%, при норме 1 мг%), фенилаланина, метионина, отношение фенилаланин/тирозин менее 1, увеличен уровень  $\alpha$ -фетопротейна; определяется гипогликемия, гипопротейнемия, гипофосфатемия, повышение концентрации билирубина, увеличение активности щелочной фосфатазы, повышение активности аминолевулиновой дегидратазы (определение возможно в сухих пятнах крови), недостаточность фумарилацетоацетатгидролазы в лимфоцитах, эритроцитах, биоптатах печени.

В биохимическом анализе мочи определяется повышенный уровень сукцинилацетона и 4-гидроксибензилдерииватов (малеилацетоацетат, фумарилацетоацетат, и др.). Также увеличено содержание фенилпировиноградной, гидроксифенилуксусной и молочной кислот, повышено содержание порфиринов (аминолевулиновой кислоты); метионинурия и тирозинурия, наблюдается генерализованная гипераминиоацидурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия [19].

Верификация диагноза проводится по следующим признакам:

1. Патогномоничным признаком НТИ является высокий уровень сукцинилацетона в моче (норма 0–2,0 ммоль на 1 моль креатинина) и плазме крови; однако появление сукцинилацетона в крови и моче может быть при обратимом ингибировании фермента (например, белковым перекорме, приводящем к функциональной недостаточности FAN, вскармливании неразведённым козьим молоком).

2. Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, фенилаланина, пролина и др.), определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, появление «капустного» запаха, который не так специфичен, как описывалось ранее, и скорее отражает печёочно-клеточную недостаточность.

3. Альфа-фетопrotein (АФП) – маркер пролиферации желчных ходов, при тирозинемии типа Ib повышен в десятки раз, а у детей с тирозинемией типа Ia – даже в тысячи раз. Повышение АФП – неспецифичный, но весьма чувствительный лабораторный признак заболевания. При нормальном уровне АФП диагноз НТИ сомнителен (у детей от 0 до 3 мес АФП < 1000 нг/мл; от 3 мес до 18 лет АФП < 12 нг/мл).

4. Косвенным признаком НТИ является повышение  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты, так как сукцинилацетон ингибирует дегидрогеназу  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты в эритроцитах и печени.

5. Генетическое исследование является подтверждающим методом, обнаружение любого из двух вариантов мутаций (гомозиготы или компаунд-гете-

розиготы) позволяет с абсолютной достоверностью верифицировать диагноз [11].

В качестве примера приводим наблюдаемый нами клинический случай.

Ребенок С., 5 месяцев жизни, 11.04.2018 г. поступил в приёмное отделение ГБУЗ «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя с жалобами на задержку прибавки роста, резкое вздутие живота, запоры, обесцвеченный стул, мелкоочечные кровоизлияния на коже нижних конечностей, вздрагивание во сне.

Мать считает ребёнка больным с 3-х месячного возраста, когда после перенесённого эпизода вирусной инфекции с гипертермией отметила однократные судороги. Сразу после выздоровления ребёнка мать обратила внимание на увеличение размеров живота, появление сыпи на коже, при этом общее состояние, по её словам, не страдало.

В связи с вышеуказанными жалобами обращалась к специалистам по месту жительства, где данные изменения были расценены как проявления рахита, терапия не назначалась. Позже самостоятельно обратились в инфекционную больницу г. Ставрополя, где были осмотрены инфекционистом, выставлен диагноз: «Цирроз печени, возможно, обменного характера».

В условиях инфекционной больницы исключены HCV, ВПГ и ЦМВ были как причина дегенеративных изменений печени. На УЗИ органов брюшной полости: резко выраженная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени, спленомегалия, увеличение размеров почек с диффузными нарушениями в их паренхиме, без признаков нарушения гемодинамики, признаки асцита.

По тяжести состояния ребёнок был переведён в ДГКБ им. Г.К. Филиппского.

Анамнез жизни: ребёнок от 2-ой беременности, первых родов (первая беременность – мед. аборт). Беременность протекала без особенностей. Роды самостоятельные, срочные. После рождения ребёнок закричал после похлопывания по ягодицам (обвитие пуповины). Масса при рождении – 3500 гр, рост – 55 см. К груди был приложен на третьи сутки. Из роддома выписан на 6-ые сутки в удовлетворительном состоянии. На момент осмотра находится на грудном вскармливании, в качестве докорма получает фруктовые соки и пюре.

Объективно: состояние при поступлении ближе к тяжёлому, телосложение правильное, пониженного питания. Вес – 7,0 кг, рост – 42,5 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски с множественными элементами петехиальной сыпи по всему телу, рассеянные элементы розовой папулёзной сыпи на лице. Голова округлой формы, большой родничок 5x4 см на уровне костных краёв. Маленький родничок открыт. Фенотип: антимонолоидный разрез глаз, глазной гипертелоризм, гипоплазия надбровных дуг, диспластичные ушные раковины, складка под нижней губой, сандалевидная щель. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 36 в мин. Одышка сме-

шанного характера. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 121 уд. в мин. Живот увеличен в объёме за счёт явлений асцита, гипотрофии внутренних органов. При перкуссии в отлогих местах живота отмечается притупление перкуторного звука (асцит). Печень +3 см от края реберной дуги, плотноэластической консистенции, край заострён. Селезенка +4 см. В неврологическом статусе: умеренная диффузная мышечная гипотония. Задержка моторного развития.

Ребёнок после проведения дезинтоксикационной, регидратационной и симптоматической терапии обследовался в условиях гастроэнтерологического отделения.

По данным лабораторного обследования: на момент поступления у ребёнка в гемограмме отмечалась анемия (эритроциты –  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 99 г/л.), лейкоцитоз ( $14 \cdot 10^9/л$ ) без выраженного сдвига формулы влево, тромбоцитопения ( $61 \cdot 10^9/л$ ); в биохимическом анализе крови: гипопропротеинемия (общий белок 45,0 г/л), незначительная билирубинемия с преобладанием непрямой фракции (общий билирубин – 29,3 ммоль/л., прямой – 10,34 ммоль/л.), низкая цитолитическая активность (АСТ – 63 ед/л., АЛТ – 38,0 ед/л.); признаки гипокоагуляции: АЧТВ 82,7\*, МНО 6,2, ПТВ 61,1 сек., ПТИ 20%, фибриноген 0,6 г/л.

В ходе диагностического поиска проведены обследования:

Рентгенография органов грудной полости: признаки отёчно-интерстициального синдрома, тимомегалия 2 ст.

УЗИ органов брюшной полости: резко-выраженная гепатомегалия, с диффузными изменениями паренхимы органов, спленомегалия. Диффузные изменения поджелудочной железы. Увеличение размеров почек с диффузными изменениями в их паренхиме. Признаки асцита.

УЗИ почек: отёчно-инфильтративные изменения обеих почек (большие белые почки)

КТ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, за счёт увеличения левой доли. Небольшое количество жидкости по нижнему краю печени. Увеличение размеров селезенки. Увеличение полостных элементов почек и их дилатация. Снижение накопительной функции почек.

КТ головы с контрастированием: признаки открытой наружной гидроцефалии.

ЭХО-графия головного мозга: субдуральное скопление жидкости по межполушарной борозде и лобных областях, признаки дилатации боковых желудочков головного мозга.

Пациент был консультирован генетиком – диагноз «Цирроз печени неуточнённого генеза. Гепатоспленомегалия. Асцит», гематологом – «Коагулопатия вторичная, на фоне цирроза печени, печёночной недостаточности 2-3 ст., неизвестного генеза. Гиперспленизм (анемия, тромбоцитопения)», нефрологом – «Врождённая аномалия органов мочевой системы: удвоение ЧЛС, двусторонняя пиелоектазия».

При дообследовании по рекомендации генетика получены следующие результаты:

1) Определение уровня органических кислот в моче: 4-гидрокси-фенилацетат – 6,31 мМ/М креатинина (N 6-28), 4-гидрокси-фенилпируват – 2014,75 мМ/М креатинина (N 0-2), сукцинилациетон 215,85 мМ/М креатинина (N 0-2), 4-гидрокси-фениллактат 2234,26 мМ/М креатинина (N 6-28), фениллактат – 23,75 мМ/М креатинина (N 0-2).

Заключение: в моче повышена концентрация ряда метаболитов – данные изменения характерны для тирозинемии.

2) Определение сукцинилациетона в моче – 62,16 мМ/М креатинина (N 0-2).

Заключение: резкое повышение концентрации сукцинилациетона в моче, установлен диагноз «Тирозинемия I-го типа».

3) В ходе ДНК диагностики методом ПЦР-ПДРФ пациенту проведён тест на частные мутации в гене FAN (MIM 613871, транскрипт (RefSeq: NM\_000137.2), диагноз – тирозинемия I тип, аутомно-рецессивный тип наследования. Обнаружена мутация p.Pro 3241Leu (NM\_000137.2: c. 1025 C>T) в гомозиготном состоянии. Вариант описан в базах данных (dbSNP; rs779040832 и HGMD; CM940753).

Ведущими синдромами являлись гепатоспленомегалия, коагулопатия, одновременное повышение уровней билирубина и цитолитической активности, анемия, тромбоцитопения и признаки острого рахита в анамнезе, что является характерно для манифестации тирозинемии I типа у детей после 4-х месячного возраста.

Таким образом, в наблюдаемом нами случае диагноз тирозинемии I-го типа был верифицирован на основании типичных клинических данных, подтверждён биохимическими и молекулярно-генетическими методами исследования.

Лечение наследственной тирозинемии I-го типа.

Этиотропная терапия и ферментозаместительная терапия больных тирозинемией I-го типа не разработаны.

До начала 1990-х годов единственными доступными стратегиями для лечения симптомов наследственной тирозинемии 1-го типа были ограниченные белком диеты (обычно с низким содержанием фенилаланина, метионина и тирозина) и трансплантация печени. В 1992 году было введено альтернативное лечение – введение 2-(2-нитро-4-4-трифлюорометилбензоила)-1,3-циклогексан-диона, также известного как нитизинон (NTBC), ингибирующего фермент 4-гидрооксифенилпируватдиоксигеназу, тем самым препятствующего образованию токсичных метаболитов сукцинилациетоацетата и фумарилацетоацетата [2]. Применение его в дозе 0,3–0,6 мг/кг в сутки дало положительный эффект [26].

В настоящее время лечение больных тирозинемией I-го типа проводится по четырём направлениям:

- 1) применение нитизинона (орфадина);
- 2) диетическое лечение;

3) трансплантация печени;

4) симптоматическое лечение [19].

Нитизинон используется в качестве патогенетической терапии, блокируя распад тирозина, образование и накопление гепато- и нефротоксичных метаболитов. С 2009 г. нитизинон под торговым названием Орфадин зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации (регистрационный номер ЛСР-007750/09). При раннем начале лечения нитизинон может предотвратить печёночную недостаточность, формирование поражения почек и неврологические приступы, а также снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Показано, что нитизинон безопасен, хорошо переносится и его с помощью достигается долгосрочная эффективность лечения [26-28].

Однако вызванные применением нитизинона высокие уровни тирозина могут привести к офтальмологическим и кожным проблемам, что требует пожизненного диетического ограничения тирозина (менее 500 мкмоль/л) и его предшественника фенилаланина [29]. Кроме того, появились предположения, что с момента введения нитизинона развиваются нейрокогнитивные нарушения, патофизиологические механизмы которых ещё не до конца изучены [30].

Сообщалось, что раннее начало лечения нитизиноном препятствовало развитию жизнеугрожающих печеночных осложнений. В то время как лечение, начатое в позднем возрасте, часто сопровождалось случаями трансплантации печени и летальными исходами [31].

Наиболее эффективным способом раннего начала лечения нитизиноном является неонатальный скрининг, а именно определение сукцинилациетона в крови. Тирозин не является ни специфичным, ни чувствительным параметром. Если начать терапию нитизиноном в период новорожденности, то можно предотвратить такие осложнения, как гепатоцеллюлярная карцинома, дисфункция печени и почек, рахит, неврологические кризы. Персонализированный подход в лечении может быть достигнут путем использования метаболического мониторинга уровней тирозина, фенилаланина и нитизинона в крови [32].

Диетотерапия показана в тех случаях, когда нитизинон недоступен, отмечается резистентность к препарату, если отсутствует эффект от трансплантации печени, если пациент ожидает трансплантации печени. Диетическое лечение предусматривает строгое ограничение поступления с пищей белка (ограничение белка до 0,5–1 г на 1 кг массы, в среднем до 0,8 г/кг), метионина, фенилаланина и тирозина до минимальной суточной потребности. С целью белковой диетической коррекции и устранения дефицита других аминокислот в рационе дополнительно назначаются специальные гидролизаты белка или смеси L-аминокислот. В диету вводят фрукты (кроме бананов), овощи с низким содержанием белка, пшеничную, кукурузную или рисовую муку, черносмородиновое пюре, сахар, молоко, специальный безбелковый хлеб и другие безбелковые изделия. В целом, около 20% кало-

рийности рациона обеспечивается малокалорийным белком, 25% – жирами, 55% – углеводами. Дополнительно назначают витамин D (10 000–20 000 МЕ), витамины группы В, минеральные смеси. Диета должна обеспечивать содержание фенилаланина в крови на уровне 30–70 мкмоль/л и тирозина на уровне 200–400 мкмоль/л (норма 30–120 мкмоль/л), чтобы минимизировать образование токсичных продуктов [19].

После подключения диетического лечения обычно уже через 5–7 дней наблюдается улучшение клинического состояния ребёнка. Строгая диета способна предотвратить или восстановить нарушенные почечные функции, улучшить показатели роста, однако изолированная диетотерапия не может предотвратить прогрессирование поражения печени, формирование цирроза и печёночной недостаточности, а также развитие гепатоцеллюлярной карциномы [33].

Трансплантация печени является функциональным метаболическим способом лечения, обеспечивающим длительную выживаемость 85% больных. До внедрения нитизинона трансплантация печени была методом выбора в лечении, и обсуждалось только время её проведения. Данный метод может использоваться в тех ситуациях, когда больные резистентны к Орфадину или имеет место гепатоцеллюлярная карцинома. В состоянии острой печёночной недостаточности трансплантацию печени проводят при условии, если профиль коагуляции не улучшается через 1 неделю после начала терапии [15, 34–35].

Для симптоматического лечения в начальных стадиях заболевания применяются жирорастворимые витамины, для коррекции рахитоподобных изменений одновременно используются витамин D и его активные метаболиты, препараты фосфора, кальция, минеральные вещества. Для улучшения функции печени применяются гепатопротекторы [19].

#### Прогноз и осложнения

Прогноз течения тирозинемии I-го типа определяется клиническим фенотипом болезни, сроками манифестации заболевания и сроками начала патогенетической терапии. В прежние годы, до внедрения в практику Орфадина, даже на фоне применения специальной диеты выживаемость больных в течение первого года жизни составляла менее 40%, если клинические признаки болезни развивались в первые 2 месяца жизни, 77% – при манифестации в сроки от 2 до 6 месяцев и 96% – при появлении симптомов после

6-месячного возраста. Смерть наступала, как правило, от печёночной недостаточности [18].

Гепатоцеллюлярная карцинома остаётся одним из основных осложнений при тирозинемии I-го типа. Высокий риск развития ГЦК наблюдается при поздней диагностике НТИ (старше 1 месяца) и соответственно при поздно начатом лечении. Диагноз ГЦК устанавливается при наличии чётких узловых образований размером более 1 см, а также постоянно повышенного уровня АФП. Методом выбора в лечении гепатоцеллюлярной карциномы является трансплантация печени, которую целесообразно планировать в возрасте 3-4 года при наличии узловых образований [11, 36].

При наследственной тирозинемии I-го типа могут развиваться неврологические кризы, причём как у пациентов, не получавших лечение совсем, так и после прекращения терапии. Риск непреднамеренного прекращения приёма нитизинона, а также важность этого средства при лечении тирозинемии I-го типа были описаны на примере трёх детей (2,5 года, 3 года, 3,5 года), поступивших в декабре 2015 года в отделение неотложной помощи больницы Немази (Шираз, Иран), у которых после прекращения приёма нитизинона развился диафрагмальный паралич и респираторный дистресс-синдром. После возобновления приёма нитизинона состояние двух пациентов улучшилось, заметное клиническое улучшение наступило примерно через 2 месяца в то же время, один пациент скончался из-за дыхательной недостаточности. Очевидно, что прекращение приёма нитизинона может вызвать диафрагмальный паралич и дыхательную недостаточность, поэтому приём нитизинона должен осуществлять пожизненно и не прерываться [37].

До настоящего времени отсутствуют результаты длительного катамнеза заболевания, проанализированные на достаточной выборке пациентов, поэтому окончательный прогноз полностью не ясен [38, 39].

Таким образом, наследственная тирозинемия I-го типа относится к числу заболеваний нарушенного обмена аминокислот с вполне определёнными биохимическими, клиническими и лабораторными признаками, которое в настоящее время может быть подтверждено обнаружением определённых мутаций в гене FAN. Достигнутые за последние десятилетия успехи в лечении этого заболевания позволяют рассчитывать на неуклонное увеличение продолжительности и повышение качества жизни пациентов.

#### Список литературы:

- Mitchell G, Grompe 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.
- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, Vitoria I, Navas V, Martín-Hernández E, García-Volpe C, Pintos G, Peña-Quintana L, Hernández T, Gil D, Sánchez-Valverde F, Bueno M, Roca I, López-Ruzafa E, Díaz-Fernández C. Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain Medicine (Baltimore). 2019;98(39):e17303. DOI: 10.1097/MD.00000000000017303.
- 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):302–307.
- Kvittingen EA, Jellum E, Stokke O. Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase in human liver-deficient activity in a case of hereditary tyrosinemia. Clin Chim Acta. 1981;115(3):311–319. DOI:10.1016/0009-8981(81)90244-8.
- St-Louis M, Tanguay RM. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. Hum Mutat. 1997;9(4):291–299. DOI:10.1002/(SI CI)1098-



- 1004(1997)9:43.0.CO;2-9.
6. Bateman RL, Ashworth J, Witte JF, Baker LJ, Bhanumoorthy P, Timm DE, et al. Slow-onset inhibition of fumarylacetoacetate hydrolase by phosphinate mimics of the tetrahedral intermediate: kinetics, crystal structure and pharmacokinetics. *Biochem J.* 2007;402(2):251–260. DOI:10.1042/BJ20060961.
  7. St-Louis M, Leclerc B, Laine J, Salo MK, Holmberg C, Tanguay RM. 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.
  8. Hutchesson AC, Bunday S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet.* 1998;35(5):366–370. DOI:10.1136/jmg.35.5.366.
  9. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type I. *JIMD Rep.* 2015;19:43–58. DOI:10.1007/8904\_2014\_363.
  10. Arranz JA, Pinol F, Kozak L, Pérez-Cerdá C, Cormand B, Ugarte M, Riudor E. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients. *Hum. Mutat.* 2002;20:180–188. DOI: 10.1002/humu.10084.
  11. Полякова СИ. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии I типа. *Российский педиатрический журнал.* 2012;6:59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085. *Poliakova SI. Effektivnost terapii nitizinonom nasledstvennoi tirozinemii I tipa. Rossiiskii pediatricheskii žurnal.* 2012;6:59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085. (In Russian)
  12. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. *Am. J. Med. Genet. Part C. Semin. Med. Genet.* 2006;142(2):121–126. DOI:10.1002/ajmg.c.30092.
  13. Клинические рекомендации. Наследственная тирозинемия I типа у детей. МКБ 10: E70.2 Год утверждения (частота пересмотра): 2016. *Klinicheskie rekomendatsii. Nasledstvennaia tirozinemiia I tipa u detei. MKB 10: E70.2 God ūtverjdeniia (chastota peresmotra): 2016. (In Russian)*
  14. Боярская ЛН, Дмитриева ГН, Денисенко ИГ. Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа. *Перинатология и педиатрия.* 2014;4:77–81. DOI:10.15574/PP.2014.60.77. *Boiarskaia LN, Dmitriakova GN, Denisenko IG. Orfannye bolezni: semeinyi slŭchai tirozinemii 1-go tipa. Perinatologia i pediatria.* 2014;4:77–81. DOI:10.15574/PP.2014.60.77. (In Russian)
  15. Sokal EM, Bustos R, Van Hoof F, Otte J.B. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: early transplantation following the patient's stabilization. *Transplantation.* 1992;54:937–939. DOI: 10.1097/00007890-199211000-00035.
  16. Halvorsen S, Kvittingen EA, Flatmark A. Outcome of therapy of hereditary tyrosinemia. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:425–428. DOI:10.1111/j.1442-200x.1988.tb02532.x.
  17. Larochelle A, Mortezaei A, Belanger M, Tremblay M, Claveau JC, Aubin G. Experience with 37 infants with tyrosinemia. *Canad Med Ass J.* 1967;97:1051–1054.
  18. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994;20:1187–1191.
  19. Новиков ПВ. Тирозинемия I типа: клиника, диагностика и лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение,* 2012;S3:1–27. *Novikov PV. Tirozinemiia I tipa: klinika, diagnostika i lechenie. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. Prilozhenie,* 2012;S3:1–27. (In Russian)
  20. Сорокина ТВ, Серебренникова ТЕ, Фоминых ГВ, Байдакова ГВ, Покровская АЯ, Захарова ЕЮ, Кочкина НА. Случай острой формы тирозинемии I типа у новорождённого ребенка. *Педиатрия.* 2008;4:148–150. *Sorokina TV, Serebrennikova TE, Fominyh GV, Baidakova GV, Pokrovskaiia Ala, Zaharova Eŭ, Kochkina NA. Slŭchai ostroi formy tirozinemii I tipa ū novorojden'nogo rebenka. Pediatria.* 2008;4:148–150. (In Russian)
  21. Bliksrud YT, Brodtkorb E, Andresen PA, van den Berg IET, Kvittingen EA. Tyrosinaemia type I-de novo mutation in liver tissue suppressing an inborn slobbering defect. *J. Molec. Med.* 2005;83:406–410. DOI: 10.1007/s00109-005-0648-2.
  22. Намазова-Баранова ЛС, Вольнец ГВ, Никитин АВ, Скворцова ТА, Карулина АС, Смирнов ИЕ, Бушуева ТВ, Конова СР, Ильин АГ, Курбатова ОВ, Потапов АС, Геворкян АК. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии 1-го типа у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2016;19(3):132–137. DOI:10.18821/1560-9561-2016-19(3)-132-137. *Namazova-Baranova LS, Volynets GV, Nikitin AV, Skvortsova TA, Karulina AS, Smirnov IE, Byshyeva TV, Konova SR, Ilin AG, Kyrbatova OV, Potapov AS, Gevorkian AK. Poshagovaiia diagnostika nasledstvennoi tirozinemii 1-go tipa ū detei. Rossiiskii pediatricheskii žurnal.* 2016;19(3):132–137. DOI:10.18821/1560-9561-2016-19(3)-132-137. (In Russian)
  23. Sovik O, Kvittingen E-A, Steen-Johnsen J, Halvorsen S. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:1063–1068. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11384.x.
  24. Gibbs TC, Payan J, Brett EM, Lindstedt S, Holme E, Clayton PT. Peripheral neuropathy as a presenting feature of tyrosinemia type I and effectively treated with an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1993;56:1129–1132. DOI: 10.1136/jnnp.56.10.1129.
  25. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Karamnejad H, Malekpour A. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation *Int J Prev Med.* 2013;4(12):1380–1385.
  26. Linstedt S, Holme E, Lock E, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992;340:813–817. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92685-9.
  27. El-Karakasy H, Rashed M, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, El-Hawary M, Al-Dirbashi O. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? *Eur J Pediatr.* 2010;169:6:689–693. DOI:10.1007/s00431-009-1090-1.
  28. Daly A. Tyrosinemia type I: a case study. Improved natural protein tolerance following the use of NTBC. *International Metabolic Dietitians' Group'SSIEM.* 1997;38.
  29. Wendy J Introne. Nitisinone: two decades treating hereditary tyrosinaemia type 1. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jul;9(7):409–411. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00121-2.
  30. van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. 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.
  31. Spiekerkoetter U, Couce ML, Das AM, Corinne de Laet, Dionisi-Vici C, Lund AM, Schiff M, Spada M, Sparve E, Szamosi J, Vara R, Rudebeck M. 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.
  32. Anibh Martin Das. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *Appl Clin Genet.* 2017;10:43–48. DOI: 10.2147/TACG.S113310.
  33. Kvittingen EA, Rootwelt H, van Dam H, van Faassen H, Berger R. Hereditary tyrosinemia type I: lack of correlation between clinical findings and amount of immunoreactive fumarylacetoacetate protein. *Pediatr Res.* 1992;31:43–46. DOI: 10.1203/00006450-199201000-00008.
  34. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, Suchy F, Kerker N. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011;15:4:400–405. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
  35. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD, Kelly DA. Indication and outcome of liver transplantation in tyrosinemia type I. *Eur J Pediatr.* 1999;158:Suppl.2:S49–54. DOI:10.1007/pl00014321.
  36. Строкова ТВ. Наследственные метаболические болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2012;17:60–65. *Strokova TV. Nasledstvennye metabolicheskie bolezni pecheni. Effektivnaia farmakoterapiia.* 2012;17:60–65. (In Russian)

37. Honar N, Shakibazad N, Serati Shirazi Z, Dehghani SM, Inaloo S. Neurological crises after discontinuation of Nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia Iran J Child Neurol. 2017;11(4):66–70.
38. Nobili V, Jenkner A, Francalanci P, Castellano A, Holme E, Callea F, Dionisi-Vici C. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. Pediatrics. 2010;126(1):235–238. DOI: 10.1542/peds.2009-1639.
39. Baumann U, Duhme V, Knerr I, Pronicka E, Auth MK, Voit PT. Lectin – reactive alpha – fetoprotein in tyrosinaemia type I. Klin Padiatr. May-Jun. 2005;217(3):142–146. DOI: 10.1055/s-2005-836508.