

В помощь практическому врачу

© С. И. ПОЛЯКОВА, 2012

УДК 616.153.587.42-055.5/7-085

С. И. Полякова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИТИЗИНОМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТИРОЗИНЕМИИ I ТИПА

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Даны основные представления о редком аутосомно-рецессивном наследственном заболевании из группы аминокислотопатий – наследственной тирозинемии I типа, критериях диагностики и принципах терапии. Описаны варианты клинического течения. Представлен собственный опыт лечения 8 детей с максимальной продолжительностью 4 года, его безопасность, эффективность терапии нитизином и трудности, с которыми столкнулись дети-инвалиды в затянувшийся период между принятием решений и реальным их выполнением. Вопрос лекарственного обеспечения детей с наследственной тирозинемией зарегистрированным в РФ препаратом – ключевой вопрос их реабилитации; дети, получающие непрерывное лечение, не отличаются от сверстников ни физически, ни интеллектуально.

Ключевые слова: наследственная тирозинемия I типа, орфадин (нитизинон), дети

S. I. Polyakova.

THE EFFECTIVENESS OF ORFADIN (NITISINONE) THERAPY IN THE TREATMENT OF HEREDITARY TYROSINEMIA TYPE I

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

Diagnostic criteria and principles of therapy of hereditary tyrosinemia type 1 (HT1) are submitted in this article. Several variants of clinical presentation of HT1, and our four-year experience in the treatment of eight children are presented. Despite of late start of therapy its safety and efficacy have been proved. The main problem in the treatment of HT1 in Russian Federation is the prolonged period between decision-making and the actual implementing of Orfadin (Nitisinone) supplementation. Non-stop treatment is a key issue for the rehabilitation, children receiving continuous treatment did not differ from their peers, either physically or intellectually

Key words: hereditary tyrosinemia type 1, Orfadin (Nitisinone), children

Главной задачей этой публикации является необходимость привлечь внимание медицинской общественности к больным детям, страдающим наследственной тирозинемией I типа (НТИ): к максимально ранней диагностике заболевания, своевременному и бесперебойному лекарственному обеспечению больных в кратчайшие сроки, объединению усилий врачей различных специальностей для определения оптимальной тактики лечения в каждом случае НТИ, которая характеризуется хорошим ответом на терапию нитизином даже на поздних стадиях заболевания.

Наследственная НТИ, или гепаторенальная тирозинемия, относится к редким генетическим болезням с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы – ФАН), OMIM 276700, код МКБ-Х – E70.2 [1–4]. Ген ФАН локализован на длинном плече 15-й хромосомы (15q23-q25), состоит из 14 экзонов, известно 20 различных мутаций, 4 – частых [1, 5, 6]. Частота НТИ в различных популяциях колеблется от 1:100–200 тыс. живых новорожденных. Частота носительства мутаций НТИ в популяциях 1:150–100 человек.

Для корреспонденции: Полякова Светлана Игоревна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН

Половых различий ни в частоте встречаемости, ни в тяжести течения НТИ не выявлено.

Четких взаимосвязей между генотипом и фенотипом не установлено, различные клинические варианты могут присутствовать у членов одной семьи с одинаковыми мутациями [7].

Патогенез НТИ типа обусловлен интоксикацией продуктами аномального распада тирозина – фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом (рис. 1). Накопление этих метаболитов приводит к развитию печеночной недостаточности, циррозу печени, тубулопатии почек с формированием синдрома Фанкони, полинейропатии, кардиомиопатии, а на более поздней стадии – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, сукцинилацетон ингибирует δ-аминолевулинатдегидратазу, промежуточный медиатор порфибилиногена, что приводит к нарушению биосинтеза гема и клинически может проявляться симптомами острой перемежающейся порфирии – болями в животе, артериальной гипертензией, нейропатией [4, 7, 8].

До 90% больных без специфического лечения и трансплантации печени раньше умирали в возрасте до 10 лет [9, 10]. Было показано, что выживаемость зависела от сроков появления симптомов [10]. Так, при дебюте болезни в возрасте до 2-х мес к году умерли практически все дети (96%), при начале заболевания в возрасте от 2 до 6 мес выживаемость была чуть выше

(до 6 лет умирали 74%), при появлении симптомов в возрасте старше 6 мес в течение 10 лет умирали 38%.

Клиническая картина НТИ чрезвычайно полиморфна и позволяет заподозрить НТИА при наличии гепатита в сочетании со следующими симптомами:

- витамин К-зависимая коагулопатия – дефицит всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII), коагулопатия с удлинением протромбинового и активированного частичного тромбластинового времени (АЧТВ) при снижении протромбинового индекса, фибриногена, антитромбина III. Коагулопатия чаще встречается при острой тирозинемии (НТИА) и клинически значительно тяжелее, чем при других болезнях печени, тогда как активность трансаминаз и содержание билирубина, напротив, изменены умеренно за счет как АСТ, так и АЛТ, высокая степень цитолиза встречается редко;

- холестаза: при НТИА умеренный внутрипеченочный холестаза, при НТИБ холестаза диссоциированный с нормальным уровнем билирубина, но с высоким уровнем гамма-глобулинон-транспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), изменения последней могут быть проявлением острого рахита;

- вторичный гиперпаратиреоз сопряжен с гипокальциемией и гипофосфатемией и соответствующим им кальций- и фосфатурией. Признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокислотурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию. Причем проявления синдрома могут быть как полными, так и неполными;

- гипогликемия – один из частых и тяжелых симптомов острой тирозинемии, плохо поддается диетотерапии, по мнению ряда авторов, обусловлен гиперпродукцией инсулина [11], что нами не подтверждалось ни в одном из трех наблюдавшихся случаев.

Классификация

В основу классификации НТИ положены клинические варианты ее течения. Тип НТИА характеризуется острым течением, ранним дебютом от 2 до 5–7 мес, встречается в 3 раза чаще, чем тип НТИБ с подострым или хроническим течением. НТИА типа часто остается не распознанной или подтверждается после смерти ребенка. Острая форма НТИ характеризуется задержкой развития, фебрильной лихорадкой, рвотой, диареей, гепатомегалией, живот увеличен, напряжен как за счет гепатомегалии, в меньшей степени спленомегалии, так и за счет асцита и динамической непроходимости. Желтуха может быть на стадии острого гепатита. При остром желудочно-кишечном кровотечении может быть мелена, рвота кофейной гущей, при снижении белково-синтетической функции печени появляются безбелковые отеки, *анасарка, нередко диагностируется как сепсис.*

Причиной смерти при естественном течении НТИА чаще является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне, диагноз затрудняется таки-

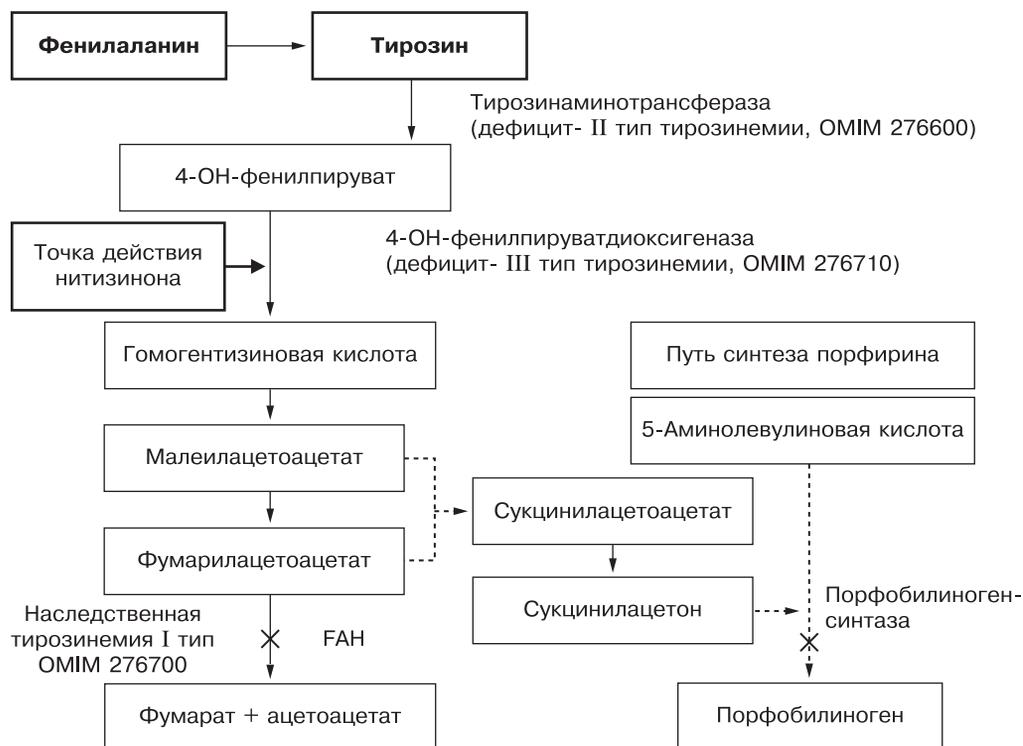


Рис.1. Пути физиологического (сплошная линия) и аномального (пунктирная линия) метаболизма тирозина, точка действия нитизинона.

ми, сопутствующими состояниями как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис.

Хроническое течение НТИ (тип Б) чаще протекает с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой) и реже – с преимущественным поражением почек рахитоподобного заболевания вследствие тяжелой тубулопатии (вторичного синдрома Фанкони – аминокислотурии, глюкозурии, фосфатурии, почечного канальцевого ацидоза). Редко заболевание может начаться с печеночных проявлений по типу порфирии (периферических нейропатий, острых абдоминальных кризов), тирозинемических кризов с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией и нередко провоцируется белковой пищей. Без лечения существует высокий риск (до 40%) развития ГЦК. Начальные проявления даже при IB типе обнаруживаются на 1-м году жизни в виде гепатомегалии, гипогликемии, потливости, слабости, полиурии, витамин D-резистентного рахита.

Хроническая форма (НТБ) протекает легче, особенно, когда дети отказываются от белковой пищи, а родители не настаивают на ее приеме. Гепатомегалия выявляется у всех детей, поражение почек определяет различную степень рахита – от минимальной гипофосфатемии и вальгусной деформации ног до тяжелой деформации скелета, позвоночника, грудной клетки, вплоть до полной потери опорной способности. Кардиомиопатия и артериальная гипертензия проявляются как в результате метаболических процессов, так и вторично на фоне поражения почек.

Верификация диагноза

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 обратимой ингибции фермента (например, белковым перекорме, приводящем к функциональной недостаточности ФАН, вскармливании неразведенным козьим молоком).

2. Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.), опре-

деляемых методом tandemной масс-спектрометрии, появление "капустного" запаха, который не так специфичен, как описывалось ранее, и скорее отражает печеночно-клеточную недостаточность.

3. Альфа-фетопротеин (АФП) – маркер пролиферации желчных ходов, при НТПБ повышен в десятки, а у детей с НТПА – даже в тысячи раз, повышение АФП не специфичный, но чувствительный признак. При нормальном уровне АФП диагноз НТП 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 НТП является повышение δ -аминолевулиновой кислоты, так как сукцинилацетон ингибирует дегидрогеназу δ -аминолевулиновой кислоты в печени и эритроцитах.

5. Генетическое исследование является подтверждающим методом, обнаружение 2 мутаций (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы) верифицирует диагноз.

Лечение

До 1992 г. единственным радикальным методом лечения НТП была трансплантация печени, которая охватывала только 10% детей, осложнялась 10–20% послеоперационной смертностью [5, 10]. Даже при удачной трансплантации прогрессирование поражения почек не останавливалось, требовалась пожизненная иммуносупрессивная терапия [12]. Редуцирующая безбелковая диета лишь тормозила прогрессирование заболевания и позволяла дожить до трансплантации.

В течение 20 лет в мире в качестве единственного патогенетического средства лечения НТП используется нитизинон (NTBC) [8, 13, 14].

Доза подбирается индивидуально в зависимости от эффективности, которая оценивается по уровню сукцинилацетона в моче и крови и тирозина в сыворотке крови. Обычная терапевтическая доза составляет 1 мг/кг в сутки, начальная доза 1–1,5 мг/кг в сутки, если уровень тирозина менее 600–800 мкмоль/л, но не выше 2 мг/кг в сутки, суточная доза дается в 2 приема внутрь. Увеличение дозы до 2 мг/кг в сутки возможно при отсутствии эффекта (не улучшаются показатели коагулограммы, уровень сукцинилацетона не снижается в течение 2 недель), уровень тирозина составляет более 800 мкмоль/л. Чем выше уровень тирозина в крови, тем жестче должны быть ограничения белка в диете (не более 1 г/кг). Потребность в других незаменимых аминокислотах восполняется назначением лечебного питания (до 2 г/кг), что позволяет добиться нормального роста и развития ребенка. Коррекция дозы нитизинона проводится в зависимости от биохимических показателей и увеличения массы тела ребенка. Около 10% больных на терапию нитизиноном не отвечают, что подчеркивает необходимость биохимического мониторинга (определение сукцинилацетона в моче, функциональные пробы печени, АФП), и являются потенциальными претендентами на трансплантацию печени.

Нитизинон блокирует аномальный распад тирозина, переводит НТП в НТПП (рис. 1). При этом содержание тирозина увеличивается, но не происходит интоксикации продуктами распада, такой механизм действия называется субстрат-редуцирующей терапией, имея в виду субстраты отравляющие организм, а не собственно тирозин. Снижение концентрации тирозина в сыворотке достигается низкобелковой диетой и назначением специализированного диетического продукта "Тирозидон", не содержащего фенилаланина (предшественника тирозина) и тирозина, или его аналогов "Аналога ХРЕН", не содержащего фенилаланина, тирозина и метионина, "TYR Аналога".

До начала терапии нитизиноном в периоде предполагаемого диагноза, когда уже требуется ограничение белка, но еще не верифицирована НТП, у детей первых 2–3 мес жизни целесообразно продолжить грудное вскармливание или рассмотреть возможность донорского вскармливания, у детей 3–5 мес – ограничить объем вскармливания на 1/3 с заменой на

частичное парентеральное питание инфузиями 10% глюкозы (150 мл/кг в сутки) и детям старше 5 мес ввести прикормы на воде, назначить смеси с минимальным содержанием белка 1,2–1,4 г на 100 мл смеси, < 1,5 г на 1 кг массы тела ребенка.

После назначения нитизинона, 1,5–2 г белка на 1 кг массы тела, а соотношение белка пищевого и белка тирозидона составляет 1:1, дефицит незаменимых аминокислот контролируется минимум раз в полгода исследованием аминокислотного спектра сыворотки крови tandemной масс-спектрометрией или аминокислотным анализом. Последующая коррекция белкового дефицита проводится при снижении фенилаланина менее 20 мкмоль/л (норма 20–125 мкмоль/л). При концентрации тирозина в крови более 600 мкмоль/л высока вероятность побочных явлений в виде фоточувствительности, фотобоязни, жжения и зуда в глазах вследствие отложения кристаллов тирозина в роговице, что требует более четкого соблюдения рекомендаций по ограничению белков.

План мониторинга других биохимических параметров направлен главным образом на контроль уровня АФП, несмотря на то что риск развития гепатоцеллюлярной карциномы снижается в 8 раз [9, 15]. Для этого же проводится систематически УЗИ, КТ и МРТ. Периодичность исследования отражена в табл. 1 [3, 5].

В доступной нам литературе нет сведений о сроках рецидива НТП при отмене терапии. Реальность такова, что на сегодняшний день 3 из 8 детей прервали терапию из-за того, что органами местного здравоохранения жизненно необходимое лекарство детям-инвалидам не закупается. Ответственность за неисполнение закона по обеспечению детей зарегистрированным на территории РФ лекарственным средством (торговое название "Орфадин") законодательно не определена. Из 8 детей, живущих в РФ с диагнозом НТП, только трое обеспечиваются бесперебойно (Рязанская, Ульяновская область, Республика Якутия), одна девочка обеспечена только после обращения родителей в прокуратуру с жалобой на нарушение прав ребенка-инвалида, четверо получали препарат от фирмы-производителя от 3 мес до 3,5 года по актам благотворительных пожертвований, а также различных благотворительных фондов трое уже не получают лекарство от 2 до 6 мес. Этим детям мы были вынуждены вернуть к низкобелковой диете 1 г на 1 кг массы тела и менее, они получают исключительно вегетарианскую пищу без сои, бобовых, рекомендованы безбелковые продукты, лапрофины, калорийная недостаточность покрывается за счет растительного масла и углеводов.

Торговое название нитизинона "Орфадин®", "Swedish Orphan Biovitrum" (Швеция), аналогов орфадина в мире не существует. Союз педиатров России рекомендует использовать его в лечении НТП на стадии до развития ГЦК.

Оценка и контроль эффективности терапии

Чем раньше установлен диагноз, тем лучше результат лечения. У 90% пациентов на фоне приема нитизинона печеночная недостаточность становится контролируемой, внепеченочные проявления, как правило, купируются. Нитизинон обладает хорошей переносимостью, ожидаемое повышение в плазме крови уровня тирозина клинически не проявляется у большинства детей. Диагностика ГЦК на поздних стадиях диагностики НТП является важным моментом выбора метода лечения, так как требует назначения нитизинона перед планируемой трансплантацией печени.

Уровень тирозина желателно удерживать в диапазоне от 200 до 400 мкмоль/л, что не позволяет появиться побочным эффектам.

Ультразвуковое исследование брюшной полости должно проводиться каждые 6 мес, а магнитно-резонансная томография (МРТ) печени – ежегодно, если выявляются подозрительные узловые образования, показаны методы визуализации с контрастированием (КТ, МРТ, радиоизотопное исследование), позволяющие подтвердить ГЦК. Уровень АФП должен

Таблица 1

План мониторинга параметров крови и частота инструментальных исследований при назначении нитизинона

Исследование	Начало терапии	Первые 6 мес		После первых 6 мес и далее		
		1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Концентрация аминокислот	1	1		1		
Сукцинилациетон в моче	1	1				
Общий анализ крови (Hb, Ht, Plt, WBC)	1	1				1
Исследование печени и ее функций						
АФП в сыворотке крови	1	1			1	
Протромбиновое время	1	1				
Частичное тромбопластиновое время	1	1				
билирубин	1					+
АЛТ/АСТ	1		1			+
ГГТП	1		1			+
Щелочная фосфатаза	1		1			+
КТ или МРТ ¹	1					1
Почки, скелет						
Общий анализ мочи, креатинин	1	1				
Денситометрия (старше 4 лет) или Рентгенография	1					

Примечание. + – по клиническим данным; ¹ – МРТ предпочтительнее с контрастированием при подозрении на аденому, при обнаружении узлов и для оценки размеров почек.

контролироваться каждые 3–6 мес, а повторное повышение АФП должно служить поводом для углубленного обследования на предмет ГЦК.

Заболевание детей, имеющих печеночную недостаточность, часто протекает крайне тяжело с выраженной коагулопатией и асцитами. Назначение нитизинона обычно приводит к видимому клиническому улучшению в течение нескольких дней, 90% пациентов отвечают на терапию. Если профиль коагуляции не улучшается в течение 1 нед, то дозу нитизинона следует повысить. У большинства детей, которые имеют клинические проявления цирроза и портальной гипертензии, лечение приводит к компенсации и даже регрессу цирротических изменений.

Функция почечных канальцев нормализуется, прекращаются потери кальция и фосфора с мочой.

Лечение нитизиноном в течение первых 3 мес жизни предотвращает развитие кардиомиопатии, при более позднем начале ее течение улучшается независимо от формы заболевания.

Применение нитизинона обеспечивает полное купирование неврологических кризов по типу порфирии.

Показания к трансплантации печени, в том числе при лечении нитизиноном

В состоянии острой печеночной недостаточности трансплантацию печени проводят при условии, если профиль коагуляции не улучшается через 1 нед лечения. В состоянии хронической печеночной недостаточности показания для трансплантации печени определяются больше по тому, имеются ли подозрения в отношении ГЦК, а именно рецидив повышения уровня АФП.

У детей старше 2 лет, которые не получали терапию нитизиноном, остается высокий (40%) риск развития ГЦК, тактика в этом случае является спорной – проводить трансплантацию или отложить ее до появления признаков ГЦК. Рекомендации в этом случае следует давать индивидуально,

назначение нитизинона показано в обоих случаях. Рецидив нарастания АФП в сыворотке крови, требует комплексного исследования, при котором ведущими являются различные методы визуализации (МРТ, КТ) подозрительного на ГЦК объемного образования печени и морфологическое исследование ткани печени, подтверждающего ГЦК.

Собственные данные

Диагноз НТИ был установлен у 11 детей с 2006 по 2012 г., 3 умерли до появления возможности субстратредуцирующей терапии (в табл. 2 строки умерших детей выделены серым), однозначно установить острое или хроническое течение у части детей затруднительно, так как относительно поздний дебют в 15 мес у ребенка Магомеда Х. сочетался с регрессом навыков, гипогликемией и острейшим течением рахита, ребенок Никита М. к 5 годам имел полную развернутую картину острой тирозинемии с полиорганной недостаточностью, дыхательной недостаточностью IIБ степени, кардиомиопатией, полинейропатией, циррозом и тяжелейшим фосфатдиабетом, хотя дебют отмечался в возрасте 1 года, случайным обнаружением на УЗИ объемного образования печени.

5 детей с хронической НТИ получают лечение от 1 мес до 4 лет. Средний возраст начальных проявлений болезни 9 мес. До начала терапии из 6 больных острый "цветущий" рахит был установлен у 5, у 2 – тяжелые скелетные деформации. Гипогликемия не ниже 3 ммоль/л клинически не проявлялась, коагулопатия компенсированная. У 4 из 6 детей отмечалось повышение активности ГГТП, при нормальных показателях билирубина, что свидетельствовало об умеренном холестазае. Цитоллиз соответствовал минимальной степени активности гепатита (менее двух норм активности трансаминаз АСТ > АЛТ).

Из 5 детей с острой НТИ дебют отмечался в возрасте 2 мес. Высокий уровень цитоллиза был отмечен у детей, умерших впоследствии, непосредственными причинами смерти были сепсис и острая пневмония. Однако в отличие от НТИБ типа

Таблица 2

Возраст дебюта заболевания и выраженность основных клинических проявлений НТИ

Дебют	Диагноз наблюдения	Гепатомегалия	Цитоллиз	Холестаз: билирубин, ГГТП	Коагулопатия	Гипогликемия	Метаболический ацидоз	Рахит
ХРОНИЧЕСКАЯ НТИБ								
Алина С., 9 мес	Цирроз, рахит	++	2н	н/8н	+	+/-	+	++
Дима К., 14 мес	Гликогеновая болезнь IV, цирроз	+++	2н	н/2н	+/-	++	+	+
Никита М., 4 мес	Цирроз, синдром Фанкони	++	н	н/н	+	+/-	+++	+++++
Дима Б., 2 года	Синдром Фанкони	+	<2Н	н/н	-	-	+++	+++++
Таня Б., 1 год	Анемия (Hb 19 г/л!!) Гипотрофия, рахит, хронический гепатит	++	<2 н	2н/5 н	++	+	+	+++
Магомед Х., 15 мес	Гликогеновая болезнь, рахит	+	н	н/3н	++	+++	++	+++
ОСТРАЯ НТИ А								
Елена К., 3 мес	CMV Гепатит	+	<2 н	2н/2н	++++	+++	-	++
Вика Б., 2 мес	Сепсис, экссудативная энтеропатия	+	2н	2н/4н	++++	+	-	+
Толя А., 2 мес	Грибковый сепсис, парез кишечника	++	<2н	2н/4н	++	+++	+	++
Николай А., 4 мес	Холест. гепатит	++	5н	7н/н	++	++	++	+
Никита А., 3 мес	Атрезия желчевыводящих путей	+	5н	3н/2н	-	-	+	+

у всех больных было выявлено 2–7-кратное повышение уровня билирубина, с равным соотношением прямого и непрямого билирубина и идентичное повышение активности ГГТП. Отмечены повышенная кровоточивость при резком снижении ПТИ (< 60% у всех больных, минимум 9%) и увеличении протромбинового времени (вплоть до полного отсутствия свертывания), гипогликемия менее 2–1 ммоль/л. Рахитические изменения выражены меньше при НТИА, что связано с возрастом, гипокальциемия и гипофосфатемия, потери этих электролитов с мочой чаще отмечалась у детей с НТИБ в условиях почечного канальцевого ацидоза, был характерен и более выражен дефицит оснований и тяжелый метаболический ацидоз.

Гепатомегалия отмечалась как при НТИА, так и при НТИБ.

На представленных диаграммах динамики (рис. 2, 3, 4) наиболее значимых параметров обмена указаны нулевые точки, до начала терапии, при острых формах точки 1 и 2 выполнены с интервалом 1 и 2 мес, при хроническом течении НТИ интервалы составляют 6 мес. Эти параметры наиболее значимы для подтверждения диагноза, с одной стороны, и отражают эффективность терапии – с другой. АФП (см. рис. 4.) наиболее специфичный маркер вероятной ГЦК.

Из 8 детей одна частая мутация IVS12+5G-A установлена у 1 ребенка, IVS6-1G-T – у 5 (у троих в гомозиготном положении и у двоих в гетерозиготном), в лаборатории НБО МГНЦ РАМН установлена ранее не описанная мутация в гене FAN у одного из больных, приоритет описания которой принадлежит сотрудникам лаборатории.

Первое лечение нитизиноном в нашей стране 4 февраля 2008 г. начала Алина С., 2005 года рождения, еще до момента регистрации препарата, получив разреше-

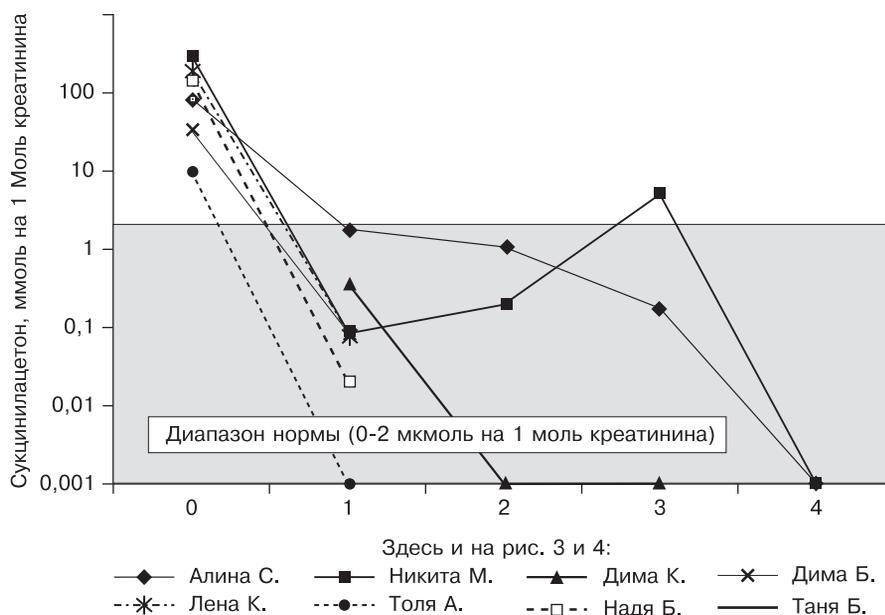


Рис. 2. Динамика сукцинилациетона в моче детей, получающих орфадин не менее 6 мес (0 – до лечения, далее каждые 6 мес.)

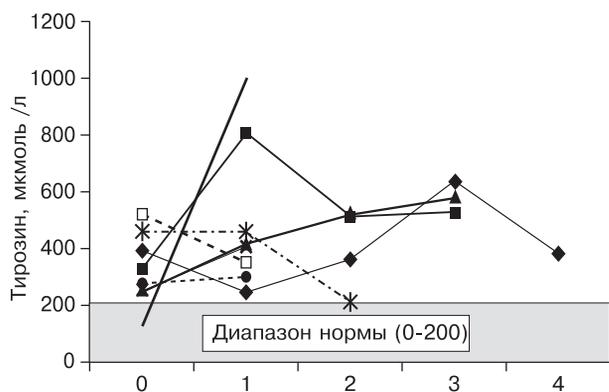


Рис. 3. Динамика содержания тирозина в сыворотке крови детей с НТИ на фоне терапии орфадинам (1 мг/кг).

ние локального этического комитета и информированное согласие матери, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 9.08.05 № 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям". Начата терапия, приведшая к стабилизации состояния и регрессу цирроза и портальной гипертензии, восстановился минеральный обмен, развитие девочки стало соответствовать возрасту.

Продолжительность терапии составляет от 50 мес до 1 мес, у 3 детей отмечается перерыв в лечении, что чревато развитием осложнений, поскольку высокие концентрации тирозина могут привести к тирозинемическим кризам в условиях отсутствия терапии. Систематический контроль и контакт с больным позволили предупредить развитие нежелательных побочных явлений, заблаговременно больные были переведены на безбелковую диету, с замещением до 2/3 белка за счет тирозидона, постепенно проведено снижение суточной дозировки орфадина до 0,5–0,3 мг/кг с целью экономии лекарственного средства. Безысходность ситуации существенно повысила комплаентность терапии. Лишь одна больная из социально неблагополучной семьи ускользает от нашего внимания. В результате предпринятых мер ни у одного из детей, прервавшего терапию через 3–4 мес после прекращения лечения, не отмечено повышения уровня сукцинилациетона, уровень тирозина был оптимальным в пределах 200–400 мкм/л. Наблюдение продолжается, надеемся, что постановление Правительства РФ от 26.04.12 № 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инва-

лидности, и его регионального сегмента" будет реализовано и лечение детям будет гарантировано.

Эффективность лечения наблюдавшихся нами детей представлена на рис. 2–4. Кроме основного метаболита – сукцинилациетона (см. рис. 2), собственно тирозина (рис. 3), онкомаркера – АФП (рис. 4), изучались уровни ГГТП, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и других клинических и биохимических параметров крови, отражающих эффективность лечения НТИ. Нами систематически определяются биохимические параметры мочи: кальций- и фосфор-креатиновые коэффициенты, глюкозурия, проводится функциональная проба по Зимницкому, а также определение кислотно-основного состояния крови, показателей коагулограммы (ПТИ, ТВ, фибриноген, АЧТВ), в частности витамин К-зависимых факторов, гормоны костного метаболизма и уровня общего и ионизированного кальция и фосфора в крови.

Из 8 детей у 2 мальчиков (Никита М. и Дима Б.) с вторичным синдромом Факони, витамин-D-резистентным рахитоподобным заболеванием отмечались тяжелые деформации скелета с потерей опоры на ноги, саблевидная деформация трубчатых костей, сколиоз позвоночника и грубая варусная деформация стоп, кроме того у Димы Б. отмечается сложная деформация коленных суставов, вывих коленных чашечек, вывих тазобедренных суставов. За год терапии нитизиномом, на фоне коррекции КЩС, назначения активных метаболитов витамина D (кальцитриола), препаратов кальция и двусосновых фосфатов купирован почечный канальцевый ацидоз, вторичный гиперпаратиреоз, восстановился минеральный обмен, у обоих нормализовалась по данным денситометрии минеральная плотность костей и костный возраст отстает не более чем на 2 года. У Никиты М. отмечалась грубая деформация грудной клетки, приведшая к дыхательной недостаточности ПБ, которая после года терапии и эффективной дыхательной гимнастики (с повышенным сопротивлением на выдохе) привела к восстановлению вентиляционных показателей. Через год лечения нитизиномом нами совместно с сотрудниками ортопедического отделения удалось выполнить операцию корригирующей остеотомии на обеих ногах у Никиты М. и одной ноге у Димы Б.

У всех детей по данным фиброэластометрии печени отмечено снижение плотности печеночной паренхимы минимум на 1 балл по Metavir за 1 год. От контрольной биопсии печени по этическим соображениям, получив положительную динамику по другим параметрам, мы воздерживаемся.

Данных за риск формирования ГЦК (см. рис. 4) не выявлено ни у одного ребенка.

Таблица 3

Перечень больных с НТИ, возраст диагностики и продолжительность терапии

Больной	Возраст	Возраст диагностики НТИ	Начало терапии	Продолжительность терапии	Перерыв в терапии
Алина С.	6 лет 10 мес	2 года 3 мес	2 года 6 мес	50 мес	1 мес
Никита М.	8 лет	2 года 2 мес	5 лет	36 мес	4 мес
Дима К.	7 лет	4,5 года	4 года 6 мес	30 мес	3 мес
Лена К.	2 года	7 мес	8 мес	14 мес	нет
Дима Б.	13 лет	12 лет	12 лет	15 мес	3 мес
Толя А.	17 мес	7 мес	7 мес	5 мес	нет
Надя Б.	10 мес	2 мес	2 мес	4 мес	нет
Таня Б.	17 мес	11 мес	12 мес	1 мес	1 нед

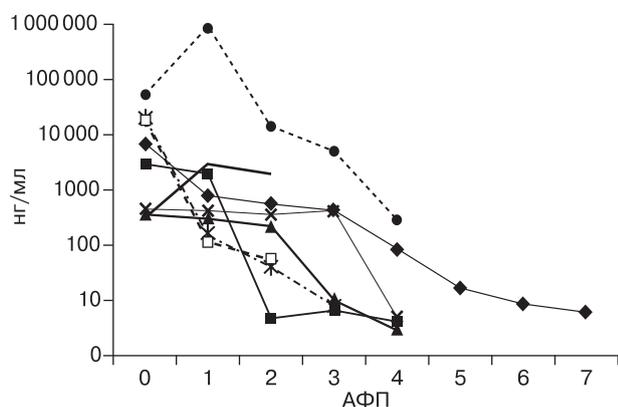


Рис. 4. АФП в сыворотке крови на фоне лечения нитизиномом.

Нами не обнаружено публикаций о преднамеренном лишении больных возможности специализированного лечения в других странах Европы и мира. Подобного клинического материала, которым располагаем мы, в течение последних 20 лет в мире не существует. Средние сроки установления диагноза НТИ за рубежом не превышают 2 мес, а в ряде стран НТИ входит в перечень заболеваний для неонатального или селективного скрининга [2]. Лечение может быть остановлено в связи с индивидуальной непереносимостью нитизинона, что является показанием к трансплантации печени.

К сожалению, несмотря на предпринятые меры по лекарственному обеспечению детей, большинство детей имели возможность лечиться только за счет фирмы-производителя в течение 4 лет. Нами были разосланы письма представителям власти на местах, в Минздравсоцразвития России, уполномоченному представителю Президента по правам ребенка, губернаторам регионов, где проживают дети, Главным прокурорам субъектов Федерации и другим адресатам, родители объединились в сообщество и примкнули в пациентской организации СПИПОРЗ, но до сих пор лечение получают только 3 из 8, наблюдаемых у нас детей, число детей в РФ с диагнозом НТ, по нашим данным, может составлять всего 12–13 человек, часть из них проживают в удаленных от Москвы регионах и отказываются от поездки в Москву. Это, на наш взгляд, не может быть основанием для отказа в качественной медицинской помощи. Отдельного обсуждения заслуживает описание качества жизни детей и особенно родителей, годами обивающих пороги учреждений в надежде получить лекарство.

Клиническая эффективность нитизинона значимо выше, как видно из представленных графиков (см. рис. 2, 4) с логарифмической шкалой динамики АФП и сукцинилациетона до начала терапии и на ее фоне, независимо от типа НТ. Средние концентрации тирозина (см. рис. 3) на фоне лечения у большинства детей не превышают 600 мкмоль/л, у двоих показатели 1000 и 800 мкмоль/л были связаны с улучшением самочувствия детей и несоблюдением диеты, иногда тайным, на что было указано.

При анализе мониторинга биохимических показате-

телей у детей, не прерывавших терапию, можно сделать следующие выводы:

- побочных явлений не было выявлено ни у одного ребенка;
- лечение эффективно на стадии как цирроза (НТИБ), так и острой печеночной недостаточности (НТИА);
- хороший эффект получен даже при позднем старте терапии (НТИБ), хотя чем раньше начата терапия тем лучше результат;
- при 3-летнем наблюдении и комплексном лечении регрессирует тубулопатия и восстанавливается минеральная плотность костей вследствие снижения потерь кальция и фосфора с мочой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arranz, J. A., Pinol F., Kozak L. et al: 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.
2. Holme E., Lindstedt S. Neonatal screen for hereditary tyrosinaemia type I. *Lancet.* 1992; 340: 850.
3. Roth K. S. Tyrosinemia. <http://www.emedicine.com/ped/topic2339.htm>
4. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay R. Hypertyrosinemia. In: Scriver C. R., Beauder A. L., Sly W. S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8-th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 1777–1805.
5. http://www.angis.org.au/bin/Databases/BIRX/birx_doc?ptomim+276700
6. Scott C. R. The genetic tyrosinemias. *Am. J. Med. Genet. Part C. Semin. Med. Genet.* 2006; 142 (2): 121–126.
7. Poudrier J., Lettre F., Scriver C. R. et al. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol. Genet. Metab.* 1998; 64: 119–125.
8. Santra S., Preece M. A., Hulton S. A., McKierman P. J. Renal tubular function ion children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31 (3): 399–402.
9. Gartner J. C., Zitelli B. J., Malatack J. J. et al. Orthotopic liver transplantation in children: two-year experience with 47 patients. *Pediatrics.* 1984; 74: 140–145.
10. van Spronsen F. J., Berger R., Smit G. P. A. et al. Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989; 12: 339–342.
11. Baumann U., Preece M. A., Green A. et al. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28: 131–135.
12. Kvittingen E. A., Talseth T., Halvorsen S. et al. Renal failure in adult patient with hereditary tyrosinaemia type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1991; 14: 53–62.
13. Holme E., Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998; 21: 507–517.
14. Lindstedt S., Holme I., Lock E. A. et al. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992; 340: 813–817.
15. Kim S. Z., Kupke K. G., Ierardi-Curto L. et al. Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinaemia I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000; 23: 791–804.

Поступила 12.09.12

Сведения об авторе:

Полякова Светлана Игоревна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН