

Наследственная тирозинемия I типа — эра применения нитизинона

П. МакКириан, С. Сантра, Б. Альперович, П. Гиссен

Hereditary tyrosinemia type 1: the nitisinone era

P. McKiernan, S. Santra, B. Alperovich, P. Gissen

Детская больница государственной службы здравоохранения, Бирмингем, Великобритания;
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Тирозинемия I — редкое наследственное метаболическое заболевание, поражающее в первую очередь печень. При отсутствии лечения большинство пациентов погибают в детском возрасте. Внедрение нитизинона [2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион] открыло новую эру в лечении этого заболевания. Мировой опыт применения нитизинона в течение 18 лет показал, что при раннем назначении, адекватном режиме дозирования и правильном мониторинге лечения нитизинон эффективен как минимум у 90% больных.

Ключевые слова: дети, тирозинемия I типа, нитизинон, раннее начало лечения.

Tyrosinemia type 1 is a rare inherited metabolic disorder that primarily affects the liver. If untreated, most patients die in childhood. Introduction of nitisinone [2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione] has heralded a new era in the management of this disease. The worldwide experience accumulated over the past 18 years of nitisinone use shows that with the early beginning, correct dosing and monitoring, this treatment is effective in at least 90% of patients.

Key words: children, tyrosinemia type 1, nitisinone, early therapy

Тирозинемия I типа является гетерогенным мультисистемным наследственным заболеванием, вызванным дефицитом фумарилацетогидролазы (FAH) — конечного фермента обмена тирозина (см. рисунок). FAH в большом количестве содержится в гепатоцитах, а также клетках почечных канальцев. Дефект, лежащий в основе заболевания — мутация гена *FAH*, отвечающего за синтез данного фермента [1]. Выявлено большое количество мутаций гена *FAH*, вызывающих заболевание [2], однако не установлено очевидной корреляции между генотипом и фенотипом.

Тирозинемия I типа распространена по всему миру с частотой 1:100 000 новорожденных, кроме района Сагены-Лэк Сент-Джин (Saguenay-Lac St-Jean) в Квебеке (Канада), где 1 из 20 жителей является но-

сителем мутантного гена [3].

Исторически [4] тирозинемия I типа разделяется на острую, подострую и хроническую формы. У больных с острой формой, как правило, развивается быстро прогрессирующая печеночная недостаточность, заканчивающаяся смертью ребенка в первые несколько месяцев жизни. При подострой форме клинические проявления обычно развиваются во втором полугодии жизни. У детей выявляются прогрессирующее поражение печени с увеличением последней или с гепатоспленомегалией, замедление роста, рахит, гипотония и коагулопатия. Хроническая форма может не проявляться до подросткового или даже более старшего возраста. Эти больные имеют различные степени поражения печени, нарушения функции почечных канальцев, рахитическую деформацию конечностей вследствие гипофосфатемии, кардиомиопатию, неврологические кризы, напоминающие порфирию, гипогликемию как результат гиперплазии клеток, вырабатывающих инсулин.

Острая форма является наиболее частой и встречается более чем в 3/4 случаев. Подострая и хроническая формы имеют место примерно у 1/5 части всех больных [4]. Опыт показывает, что формы заболевания не четко разграничены, а являются континуумом.

Печень — основное место активности фумарилацетогидролазы, и поэтому патология печени служит основным клиническим проявлением тирозинемии I типа. Примерно у 75% пациентов развивается острая печеночная недостаточность, у всех остальных — хро-

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:31–37

Адрес для корреспонденции: МакКириан Патрик. (McKiernan Patrick) — гепатолог, консультант отделения гепатологии детской больницы государственной службы здравоохранения, Бирмингем, Великобритания
Сантра Сайкат (Santra Saikat) — стажер отделения обмена веществ детской больницы государственной службы здравоохранения, Бирмингем, Великобритания

Альперович Борис Рувинович — к.м.н., доц. кафедры клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова

E-mail: borisalp@gmail.com

П. Гиссен — старший лектор и консультант отделения заболеваний обмена веществ детской больницы государственной службы здравоохранения, Бирмингем, Великобритания

E-mail: p.gissen@bham.ac.uk

119992 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

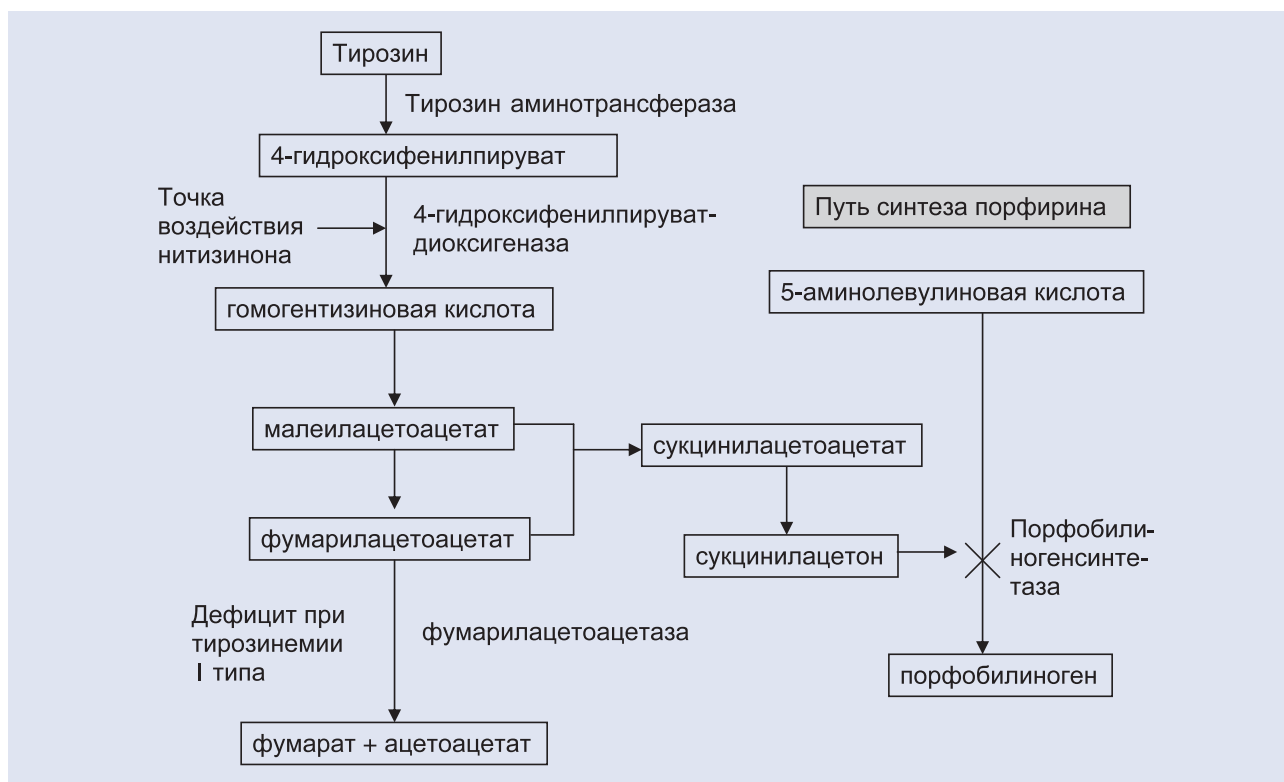


Рисунок. Путь катаболизма тирозина и синтеза порфирина.

У пациентов, страдающих тирозинемией I типа, имеется дефицит фумарилацетоацетазы. В клетках накапливаются токсичные вещества, образующиеся проксимально по отношению к метаболическому блоку. Они оказывают местное и системное токсическое действие. Нитизинон ингибирует 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу и предотвращает образование токсичных метаболитов.

ническое поражение печени [4]. На протяжении всей жизни у больных имеется крайне высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Наиболее сильно страдает синтетическая функция печени, и при исследовании плазмы крови может быть обнаружена выраженная коагулопатия при относительно умеренном повышении уровня билирубина и активности трансаминаз, увеличение содержания тирозина и метионина, значительное повышение уровня α -фетопротеина. У детей, помимо гепатоспленомегалии, наблюдаются желтуха, асцит, периферические отеки, склонность к кровоточивости. Острая или хроническая печеночная недостаточность может провоцироваться или усиливаться интеркуррентными заболеваниями. Нарушение свертывания крови может быть обнаружено уже в первый день жизни новорожденного, что свидетельствует об антенатальном развитии патологии.

Все пациенты имеют ту или иную степень цирроза печени. Это основное проявление хронической формы болезни. Цирроз имеет смешанный микромакроузловый тип с некоторой степенью стеатоза.

Патогномоничным лабораторным признаком тирозинемии I типа является наличие сукцинилацетона в моче. Диагноз подтверждается определением активности фумарилацетоацетазы в фибробластах или

лимфоцитах либо выявлением мутации гена *FAH* [3].

Прогноз определяется возрастом начала заболевания и клиническим фенотипом. До начала применения нитизинона, на фоне диетотерапии выживаемость в течение первого года составляла менее 40% среди тех пациентов, у которых клинические проявления развились в первые 2 мес жизни, 77% — у пациентов с развитием клинической картины между 2-м и 6-м месяцем жизни и 96% — при появлении симптомов после 6 мес жизни. Смерть в детском возрасте обычно наступает в результате печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярная карцинома становится значимой причиной смерти во втором десятилетии жизни [4]. Трансплантация печени и применение нитизинона изменили прогноз тирозинемии I типа [5].

Патогенетические механизмы развития тирозинемии I типа

Механизм печеночной и почечной недостаточности у пациентов, страдающих тирозинемией I типа, неизвестен. Однако у животных и в экспериментах на клетках были получены данные, что дисфункция органов возникает вследствие токсического действия метаболитов, накапливающихся в клетках печени и почечных канальцев в результате метаболического блока, а именно фумарилацетоацетата, малеилаце-

тоацетата и их производных — сукцинилацетона и сукцинилацетоацетата (см. рисунок). По результатам исследований на животных известно, что фумарилацетоацетат вызывает апоптоз [6, 7], дает мутагенный [8] и оксидантный эффекты [3].

Сукцинилацетон оказывает системное действие, являясь мощным ингибитором порфобилиноген-синтетазы, что вызывает неврологические кризы по типу порфирии. Данный эффект можно определить по повышению уровня 5-аминолевулиновой кислоты в моче. Кроме того, циркулирующий сукцинилацетон оказывает токсическое действие на каналцы почек и подавляет клеточный рост [11].

Доказано, что само по себе повышение уровня тирозина и метаболитов, образующихся на первых этапах его катаболизма, не вызывает поражения печени у людей, страдающих тирозинемией I, II и III типов или алкаптонурией [3]. У мутантных мышей с полным отсутствием фумарилацетоацетатазы и 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы (см. рисунок) не развивались поражения печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Это заставляет предположить, что только дистальные метаболиты 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы являются цитотоксичными [12, 13].

Каким образом метаболические нарушения, характерные для тирозинемии I типа, обуславливают формирование различных клинических фенотипов, пока остается неясным. Не выявлено корреляции генотип—фенотип, и хорошо известны случаи разных фенотипов внутри одной семьи [14, 15]. На основании результатов экспериментов у животных предполагается, что печеночная недостаточность развивается в случаях, когда апоптоз становится доминирующим. Известно, что у больных тирозинемией I типа наблюдается высокий уровень хромосомных поломок и нестабильности [9]. Частично это связано с подавлением активности ДНК-лигазы и последующим влиянием на репликацию и репарацию ДНК [10]. В то же время некоторые нарушения экспрессии гена *FAH* могут быть адаптационными. В таком случае создаются условия для выживаемости клеток, что проявляется фенотипом с хроническим течением процесса. При этом платой за увеличение продолжительности жизни клеток является повышенный риск развития мутагенеза и гепатоцеллюлярной карциномы [16]. Факторы, определяющие судьбу клеток, до конца непонятны, однако очевидно, что они включают индивидуальные генетические, антиоксидантные, воспалительные и биохимические механизмы [17].

Другим фактором, определяющим фенотипическую вариабельность, является феномен генетической реверсии мутантного гена к нормальному гену «дикого» типа. При этом реверсия встречается в одном аллеле [18]. Реверсивные клетки в дальнейшем получают преимущество в выживании, и их клоны развиваются таким образом, что печень начинает представлять

собой мозаичную структуру из фумарилацетоацетата-негативных и -позитивных участков. В результате происходит некоторая (неполная) фенотипическая коррективка, что, однако, не предотвращает развитие гепатоцеллюлярной карциномы [18–20]. Эта коррективка имеет функциональную значимость, так как ее степень обратно пропорциональна тяжести клинических проявлений заболевания [19].

Лечение тирозинемии I типа

Трансплантация печени изменила подходы к ведению больных с тирозинемией I типа, этот метод по своей сути представляет функциональный метаболический способ лечения, обеспечивающий долговременную выживаемость 85%. До внедрения нитизинона трансплантация была методом выбора в лечении и обсуждалась только время ее проведения [5, 21].

Нитизинон

Нитизинон — 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион является трикетонем, изначально разработанным как гербицид. В ранних токсикологических тестах у подопытных крыс развивалось поражение роговицы. Исследования показали, что это происходило в случаях приобретенной тирозинемии, развившейся в результате ингибирования 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы [22]. S. Lindstedt и соавт. [23] высказали предположение, что подавление данного фермента предотвратит продукцию фумарилацетоацетата и малеилацетоацетата при тирозинемии I типа. Несомненно рискуя в надежде на благополучный исход, они ввели данное вещество маленькому пациенту с тяжелой формой заболевания. Это дало внезапный и поразительный положительный клинический эффект. Эффективность была вскоре подтверждена у четырех других пациентов, и наступила эра нитизинона. Данный исходный эксперимент положил начало мультицентровому исследованию нитизинона в Гетеборге (Швеция), включающему более 300 детей в разных странах мира и продолжающемуся до настоящего времени [24].

С 1993 г. нитизинон, сначала имевший название NTBC, распространяется компанией Сведиш Орфан. В 2002 г. нитизинон под торговым названием Орфадин получил одобрение Федерального агентства США по контролю за лекарственными средствами, медицинской техникой и медицинскими исследованиями, а в феврале 2005 г. — Европейского агентства по контролю за медицинскими продуктами.

Фармакокинетика и метаболические эффекты нитизинона

Нитизинон эффективно и быстро абсорбируется и поглощается печенью, почками и слезными железами. Нитизинон гидроксилируется в печени, а экскретируется в одинаковых количествах с мочой и калом

[22, 25, 26]. Измеренный у добровольцев период полувыведения составляет более 50 ч [27].

Лечение нитизином начинают с дозы 1 мг/кг в сутки за 1 прием. Наблюдается быстрый метаболический эффект: содержание нитизина в плазме увеличивается в течение нескольких часов, сукцинилацетон в моче исчезает в течение нескольких дней [28]. Сукцинилацетон в плазме крови находится в связи с белком и, следовательно, более длительно не исчезает. Активность порфобилиногенсинтазы эритроцитов (биомаркер уровня сукцинилацетона) приходит к норме в течение 1 мес [28]. Уровень α -фетопротеина в крови логарифмически снижается. Уровень аминокислот в моче быстро снижается, но никогда полностью не нормализуется [24].

Клинические эффекты нитизина

Печеночная недостаточность. Заболевание у детей, имеющих печеночную недостаточность, часто протекает крайне тяжело с выраженной коагулопатией и асцитом. Назначение нитизина обычно приводит к поразительно видимому клиническому улучшению в течение нескольких дней, и, как минимум, 90% пациентов полностью отвечают на терапию [5, 29–31]. У части пациентов эффективная доза нитизина, определяемая по полному подавлению экскреции сукцинилацетона с мочой, может достигать 2 мг/кг в сутки. Однако необходимо помнить, что в ряде случаев для полного подавления экскреции сукцинилацетона может понадобиться до 3 мес [28].

В тех случаях, когда коагулограмма улучшается в течение 1 нед, можно говорить о выздоровлении [5]. При недостаточном эффекте максимально рекомендуемой дозы нитизина необходима трансплантация печени. У большинства детей с клиническими проявлениями болезни имеются признаки цирроза.

Хроническое поражение печени является менее распространенным и более гетерогенным состоянием. Назначение нитизина вызывает улучшение клинического и пищевого статуса. Регрессируют симптомы портальной гипертензии, а выявленные печеночные узелки могут исчезнуть [3, 23, 32, 33]. При использовании нитизина в чрезвычайно редких случаях требуется трансплантация печени в связи с риском гепатоцеллюлярной карциномы.

Внепеченочные проявления тирозинемии I типа. Функция почечных канальцев быстро улучшается и обычно нормализуется, причем у пациентов, получавших лечение начиная с раннего детства, функция канальцев остается в норме [34]. Функция клубочков сохраняется стабильной по данным длительного наблюдения, но по этому вопросу существует немного доступной информации [24].

Кардиомиопатия исчезает при применении нитизина или после пересадки печени [35].

Назначение нитизина обеспечивает полное пре-

дотвращение развития неврологических приступов по типу порфирии. У детей, уже имеющих приступы, они заметно реагируют на применение нитизина.

Профилактическое лечение, назначенное до появления симптомов болезни

Существует мнение, что нитизин в идеале должен назначаться до начала заболевания и в особенности до развития цирроза. Это может быть достигнуто, если существует эффективная неонатальная программа скрининга в сочетании с выборочным поиском сибсов, находящихся в группе риска. В нашем отделении в Бирмингеме мы имеем опыт установления диагноза вышеописанным образом у 8 детей. Нитизин назначался в возрасте в среднем 4 нед. Все дети не имели клинических проявлений, функция печени была в норме, структура печени по данным ультразвукового исследования была в неизменном состоянии в среднем после 3 лет наблюдения.

В Квебеке с 1970 г. работает эффективная неонатальная программа скрининга на тирозинемии I типа. Она была начата в связи с большим количеством пациентов в этом регионе и наличием одной и той же мутации у большинства больных. Результаты лечения данной группы больных положительны, пациенты развиваются без признаков печеночной дисфункции [34].

Проведение пренатальной диагностики возможно путем взятия образцов ворсин хориона или, если мутация неизвестна, путем определения уровня сукцинилацетона в амниотической жидкости [3]. Доступность быстрой постнатальной диагностики у сибсов и превосходный эффект лечения, назначаемого до появления клинических признаков болезни, снижают необходимость проведения пренатальной диагностики.

Мониторинг лечения

Соблюдение диеты. Лечение нитизином должно сочетаться с соблюдением диеты с ограничением потребления тирозина и фенилаланина. Диета является ограничительной, но не должна расцениваться как приговор. Опираясь на принципы диетического питания, при должной фантазии диету можно сделать разнообразной, интересной и соответствующей обычаям населения. Эффективность диетотерапии оценивается путем контроля уровня тирозина в крови, который должен быть менее 500 мкмоль/л. Существуют данные, что при более высоких его значениях возможно токсическое действие на головной мозг, орган зрения и кожу [3]. Повышенное потребление тирозина также может вызвать усиление катаболического пути обмена, что, как выявлено в экспериментах на мышах, связано с повышенным риском поражения печени [13].

В нашей практике все пациенты обучены взятию капиллярной крови на дому. Пробы крови посылаются в лабораторию для регулярного мониторинга уровня аминокислот.

Контроль обмена веществ. В нашей клинике мы осуществляем определение уровня сукцинилацетона в плазме крови и моче и порфобилиногенсинтетазы эритроцитов ежемесячно в течение первых 3 мес терапии и далее каждые 3 мес. Уровень порфобилиногенсинтетазы эритроцитов должен нормализоваться, а сукцинилацетон в моче не должен определяться. Подбор дозы нитизинона в начале лечения в период активного роста ребенка проводится ежемесячно в расчете на 1 кг массы. Корректировка дозы в дальнейшем осуществляется не часто и должна быть направлена на поддержание метаболизма на описанном выше уровне. В настоящий момент отсутствуют убедительные рекомендации относительно уровня нитизинона в плазме, который следует обеспечить у больных на фоне лечения. Наблюдения свидетельствуют, что при терапевтической дозе 1 мг/кг в сутки у большинства пациентов содержание нитизинона в крови составляет более 30 мкмоль/л [28].

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы основана на совместном проведении радиологического и биохимического мониторинга. Мы рекомендуем осуществлять ультразвуковое исследование брюшной полости каждые 6 мес и магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени ежегодно. Если выявляются подозрительные узелковые утолщения, это обычно является показанием для трансплантации, но в таком случае для установления точного характера патологии могут использоваться другие методы, такие как ультразвуковое исследование с контрастированием или МРТ с контрастированием.

Уровень α -фетопroteина в крови ребенка должен контролироваться каждые 3 мес. Любое повышение или снижение содержания α -фетопroteина должно служить поводом для беспокойства. Общий α -фетопroteин — чувствительный показатель, но неспецифичный для гепатоцеллюлярной карциномы [24]. Лектинреактивная фракция α -фетопroteина является более специфичной для этого вида опухоли [33, 37].

Оценка уровня развития. Задержка развития не входит в число обязательных проявлений тирозинемии I типа [3, 17]. Однако следствием терапии нитизином является копирование фенотипа тирозинемии III типа. Это заболевание обусловлено наследственным дефицитом 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, встречается редко и плохо описано в литературе, но задержка развития служит одним из симптомов данной патологии [38, 39]. В этой связи представляется обоснованным рекомендовать регулярный контроль уровня развития у детей с тирозинемией I типа, получающих терапию нитизиномом.

Нежелательные эффекты нитизинона

Нитизинон обладает очень хорошей переносимостью. В начале лечения, пока не назначается диета с ограничением тирозина, наблюдается повышение

уровня этой аминокислоты до 1300—1500 мкмоль/л. Теоретически возможно отложение кристаллов тирозина в органе зрения, но на практике глазная патология встречается редко [40]. Существуют единичные сообщения о транзиторной нейтропении или тромбоцитопении [24], которые скорее связаны с поражением печени, чем с приемом препарата.

Однако глобальный опыт применения нитизинона остается небольшим в абсолютных значениях. Очень важно, чтобы все центры поддерживали сотрудничество в рамках составления базы данных по получившим лечение пациентам, и у всех пациентов лечение проведено в соответствии с правилами протокола. Особенно важно оценивать состояние нервной системы.

Предотвращает ли нитизинон развитие гепатоцеллюлярной карциномы?

Это наиболее сложный вопрос, возникающий при длительном применении нитизинона. Механизм канцерогенеза при тирозинемии I типа до конца неясен, но необходимо различать пациентов, находящихся в группе риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы, и тех, у кого карцинома уже имеется. Согласно полученным данным? гепатоцеллюлярная карцинома редко развивается ранее 2 лет жизни [4, 41] и в исключительных случаях — ранее 1 года жизни [24, 42, 43].

Логично предположить, что раннее начало лечения, способное контролировать метаболизм и подавлять действие токсичных метаболитов, должно впоследствии уменьшить риск развития карциномы. Данные, полученные в ходе мультицентрового исследования (Гетеборг), достоверно подтверждают это предположение [24]. Исключение составляет случай, когда у ребенка уже имелась гепатоцеллюлярная карцинома на момент начала лечения [42]. Только у 1 ребенка, получавшего лечение до достижения возраста 1 год, было отмечено развитие гепатоцеллюлярной карциномы, но течение данного новообразования было нетипичным, характеризовалось очень ранним метастазированием, первичным сморщиванием опухоли и метастазами в легкие, которые регрессировали после химиотерапии [43]. Подобное течение процесса более характерно для гепатобластомы, чем для гепатоцеллюлярной карциномы, и в таком случае должен вставать вопрос о правомочности диагноза. Среди детей, начавших получать лечение между 1-м и 2-м годом жизни в рамках исследования в Гетеборге, у двух уже имелась гепатоцеллюлярная карцинома к моменту начала лечения и только у 1 ребенка спустя 11 лет лечения нитизиномом была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома (индивидуальное наблюдение). Это значительно более низкая частота патологии, чем зарегистрированная в период до появления нитизинона (18—37%).

Однако приведенные данные — не повод для спокойствия. Нитизинон не влияет на нарушенную экс-

прессию генов печени [9], маркеров фиброгенеза [45, 46] или на дисплазию печени [5], наблюдаемые у пациентов с тирозинемией I типа. В экспериментах на мышцах показано, что гепатоцеллюлярная карцинома возникает, несмотря на пожизненное лечение [47], даже, если высокие дозы назначаются в комбинации со строгой диетой, ограничивающей употребление тирозина [13]. Примечательно, что у мутантных мышей с полным дефицитом ферментов фумарилацетоацетазы и 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы не развивается поражение печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Это наводит на мысль, что, по крайней мере, в дозировках, используемых в настоящее время, нитизинон не полностью подавляет активность 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы [12, 13].

Ситуация не выглядит столь оптимистичной, если терапия нитизинонем начинается после 2 лет жизни. При длительном наблюдении за данной группой больных частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (или случаев, где подозрение на ее наличие является достаточно весомым для проведения трансплантации печени) составляет приблизительно 25%. У таких пациентов гепатоцеллюлярная карцинома развивается самое позднее через 6 лет после начала лечения [24, 48]. Позитивным является тот факт, что во всех зарегистрированных случаях карцинома, развившаяся на фоне лечения нитизинонем, располагалась в узелковых утолщениях печени и сочеталась с высоким уровнем α -фетопротеина.

Кто нуждается в трансплантации печени в эру лечения нитизинонем?

При развитии острой печеночной недостаточности решается вопрос о трансплантации печени, если показатели коагуляции не улучшаются через 1 нед лечения.

При наличии хронической печеночной недостаточности показания для трансплантации печени определяются в большей степени подозрениями на наличие гепатоцеллюлярной карциномы нежели прогрессированием печеночного поражения. На новообразование может указать появление новых узелковых утолщений в печени или повышение уровня α -фетопротеина в крови. Ситуация осложняется в тех случаях, когда в печени уже имелись узелковые утолщения до начала терапии нитизинонем. Тогда стоит испытать действие нитизинона, но если узелки продолжают сохраняться, нельзя полностью исключить наличие гепатоцеллюлярной карциномы и следует думать о проведении трансплантации.

Пациенты, у которых терапия нитизинонем началась в возрасте старше 2 лет, имеют высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. На данный момент тактика в этом случае является спорной — проводить ли избирательную трансплантацию или отложить до появления признаков карциномы. Рекомендации в этом случае следует давать индивидуально. Критериями являются жизненная необходимость в трансплантации, результаты локальной пересадки печени, динамика по листу ожидания, а также мнение семьи.

Заключение

Внедрение препарата нитизинон открыло новую эру в лечении тирозинемии I типа. Применение нитизинона показано всем пациентам, страдающим тирозинемией I типа, и пересадка печени может быть рекомендована только, если терапия была начата слишком поздно или в редких случаях неэффективности нитизинона. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения ранней диагностики и лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Russo P.A., Mitchell G.A., Tanguay R.M. Tyrosinemia: a review // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2001. Vol. 4. P. 212—221.
2. Health S.K., Gray R.G., McKiernan P. et al. Mutation screening for tyrosinemia type I // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002. Vol. 25. P. 523—524.
3. Mitchell G.A., Grompe M., Lambert M. et al. Hypertyrosinemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 1777—1805.
4. van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P.A. et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment // *Hepatology*. 1994. Vol. 20. P. 1187—1191.
5. Mohan N., McKiernan P., Preece M.A. et al. Indication and outcome of liver transplantation in tyrosinemia type I // *Eur. J. Pediatr.* 1999. Vol. 158. Suppl. 2. P. S49—S54.
6. Jorquera R., Tanguay R.M. Cyclin B-dependent kinase and caspase-1 activation precedes mitochondrial dysfunction in fumarylacetoacetate-induced apoptosis // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 2284—2298.
7. Kubo S., Sun M., Miyahara M. et al. Hepatocyte injury in tyrosinemia type I is induced by fumarylacetoacetate and is inhibited by caspase inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. P. 9552—9557.
8. Jorquera R., Tanguay R.M. Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 1741—1752.
9. Luijckx M.C., Jacobs S.M., van Beurden E.A. et al. Extensive changes in liver gene expression induced by hereditary tyrosinemia type I are not normalized by treatment with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. P. 901—909.
10. Prieto-Alamo M.J., Laval F. Deficient DNA-ligase activity in the metabolic disease tyrosinemia type I // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. P. 12614—12618.
11. Tschudy D.P., Ebert P.S., Hess R.A. et al. Growth inhibitory activity of succinylacetone studies with Walker 256 carcinosarcoma, Novikoff hepatoma and L1210 leukemia // *Oncology*. 1983. Vol. 40. P. 148—154.
12. Endo F., Kubo S., Awata H. et al. Complete rescue of lethal albino c14CoS mice by null mutation of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase and induction of apoptosis of hepatocytes in these mice by in vivo retrieval of the tyrosine catabolic path-

- way // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 24426—24432.
13. Al Dhalimy M., Overturf K., Finegold M. et al. Long-term therapy with (NTBC) and tyrosine-restricted diet in a murine model of hereditary tyrosinemia type I // *Mol. Genet. Metab.* 2002. Vol. 75. P. 38—45.
 14. 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. Vol. 64. P. 119—125.
 15. Heath S.K., Gray R.G., McKiernan P. et al. Mutation screening for tyrosinemia type I // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002. Vol. 25. P. 523—524.
 16. Vogel A., van Den Berg J., Al-Dhalimy M. et al. Chronic liver disease in murine hereditary tyrosinemia type I induces resistance to cell death // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. P. 433—443.
 17. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type I // *Semin. Liver Dis.* 2001. Vol. 21. P. 563—571.
 18. Kvittingen E.A., Rootwelt H., Berger R. et al. Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type I // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. P. 1657—1661.
 19. Demers S.I., Russo P., Lettre F. et al. Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia // *Hum. Pathol.* 2003. Vol. 34. P. 1313—1320.
 20. Kim S.Z., Kupke K.G., Ierardi-Curto L. et al. Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinemia I // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000. Vol. 23. P. 791—804.
 21. Sokal E.M., Bustos R., Van Hoof F. et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: early transplantation following the patient's stabilization // *Transplantation.* 1992. Vol. 54. P. 937—939.
 22. Lock E.A., Ellis M.K., Gaskin P. et al. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998. Vol. 21. P. 498—506.
 23. Lindstedt S., Holme E., Lock E.A. et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 813—817.
 24. Holme E., Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia // *Clin. Liver Dis.* 2000. Vol. 4. P. 805—814.
 25. Lock E.A., Gaskin P., Ellis M.K. et al. Tissue distribution of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) and its effect on enzymes involved in tyrosine catabolism in the mouse // *Toxicology.* 2000. Vol. 144. P. 179—187.
 26. Lock E.A., Gaskin P., Ellis M.K. et al. The effect of low-protein diet and dietary supplementation of threonine on tyrosine and 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane-1,3-dione induced corneal lesions, the extent of tyrosinemia, and the activity of enzymes involved on the tyrosine catabolism in the rat // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998. Vol. 150. P. 125—132.
 27. Hall M.G., Wilks M.F., Provan W.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (NTBC) (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotriene, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. P. 169—177.
 28. Holme E., Lindstedt S. Tyrosinemia type I and (NTBC) (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998. Vol. 21. P. 507—517.
 29. Barkaoui E., Debray D., Habes D. et al. Favorable outcome of treatment with NTBC of acute liver insufficiency disclosing hereditary tyrosinemia type I // *Arch. Pediat.* 1999. Vol. 6. P. 540—544.
 30. Croffie J.M., Gupta S.K., Chong S.K. et al. Tyrosinemia type I should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure // *Pediatr.* 1999. Vol. 103. P. 675—678.
 31. Joshi S.N., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinemia type I: an alternative to liver transplantation // *Ann. Trop. Pediat.* 2004. Vol. 24. P. 259—265.
 32. Crone J., Moslinger D., Bodamer O.A. et al. Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinemia type I // *Acta Pediat.* 2003. Vol. 92. P. 625—628.
 33. McKiernan P.J., Baumann U., Preece M.A. et al. Should we monitor lectin reactive alpha-fetoprotein in children with tyrosinemia type I? // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005. Vol. 28. Suppl. 1. P. 58.
 34. Alvares F., Bussieres J.-F., Dallaire L. et al. Nitisinone (NTBC) treatment of hepatorenal tyrosinemia in Quebec // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005. Vol. 28. Suppl. 1. P. 49.
 35. Arora N., Stumper O., Wright J. et al. Cardiomyopathy in tyrosinemia type I is common but usually resolves // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. Vol. 29. P. 54—57.
 36. Gibbs T.C., Payan J., Brett E.M. et al. Peripheral neuropathy as a presenting feature of tyrosinemia type I and effectively treated with an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993. Vol. 56. P. 1129—1132.
 37. Bauman U., Duhme V., Knerr I. et al. Lectin-reactive alpha-fetoprotein in tyrosinemia type I // *Klin. Pediat.* 2005. Vol. 217. P. 142—146.
 38. Ellaway C.J., Holme E., Standing S. et al. Outcome of the tyrosinemia type III // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001. Vol. 24. P. 824—832.
 39. Giardini O., Cantani A., Kennaway N.G. et al. Chronic tyrosinemia associated with 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase deficiency with acute intermittent ataxia and without visceral and bone involvement // *Pediat. Res.* 1983. Vol. 17. P. 25—29.
 40. Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A. et al. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinemia type I on NTBC // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003. Vol. 26. P. 13—16.
 41. Weinberg A.G., Mize C.E., Worthen H.G. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia // *J. Pediat.* 1976. Vol. 88. P. 434—438.
 42. Perez-Cerda C., Merinero B., Sanz P. et al. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinemia type I // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1995. Vol. 18. P. 119—122.
 43. Dionisi-Vici C., Boglino C., Marcellini M. et al. Tyrosinaemia type I with early metastatic hepatocellular carcinoma: combined treatment with NTBC, chemotherapy and surgical mass removal // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997. Vol. 20. Suppl. 1. P. 15.
 44. van Spronsen F.J., Smit G.P., Wijburg F.A. et al. Tyrosinemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1995. Vol. 18. P. 111—114.
 45. Pitkanen S., Salo M.K., Vetteranta K. et al. Serum type III procollagen in children with type I hereditary tyrosinemia // *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.* 1999. Vol. 29. P. 38—41.
 46. Hanauske-Abel H.M., Popowicz A., Remotti H. et al. Tyrosinemia type I, a model for human diseases mediated by 2-oxoacid-utilizing dioxygenases: hepatotoxin suppression by NTBC does not normalize hepatic collagen metabolism // *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 35. P. 73—78.
 47. Grompe M., Lindstedt S., Al Dhalimy M. et al. Pharmacological correction of neonatal lethal hepatic dysfunction in murine model of hereditary tyrosinemia type I // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10. P. 453—460.
 48. van Spronsen F.J., Bijleveld C.M., van Maldegem B.T. et al. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment // *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.* 2005. Vol. 40. P. 90—93.

Поступила 01.07.09