



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Наследственная тирозинемия I типа у детей

МКБ 10: **E70.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены
Союзом педиатров России**

Согласованы
Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Классификация	7
1.6. Примеры формулировки диагнозов.....	7
2. Диагностика	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование.....	8
2.3 Лабораторная диагностика.....	9
2.4 Инструментальная диагностика.....	12
2.5 Иная диагностика	14
2.6. Дифференциальная диагностика	14
3. Лечение.....	16
3.1 Консервативное лечение	16
3.2 Хирургическое лечение.....	19
4. Реабилитация.....	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	20
5. 1.Профилактика.....	20
5.2. Диспансерное наблюдение.....	20
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	23
Критерии качества оценки медицинской помощи	23
Список литературы	24
Приложение А1. Состав рабочей группы	26
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	27
Приложение А3. Связанные документы	29
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	30
Приложение В. Информация для пациента	31

Приложение Г1. Схема метаболических путей при тирозинемии тип I.....	32
Приложение Г2.Посиндромный дифференциальный диагноз тирозинемии I тип.	33
Приложение Г3. Принципы организации лечебного питания при тирозинемии тип I.....	34
жиры	36
Приложение Г4. Расшифровка примечаний	38

Ключевые слова

- δ -аминолевулиновая кислота
- Ацетоацетат
- Витамин D-резистентный рахит
- Гепатомегалия
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Метионин
- Нитизинон
- Селективный скрининг
- Сукцинилацетоацетат
- Сукцинилацетон
- Тирозин
- Трансплантация печени
- Фумарилацетоацетаза
- Фумарилацетогидролаза
- Фумарат

Список сокращений

- АФП - Альфа-фетопротеин
АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время
АЛТ - Аланинаминотрансфераза
АСТ - Аспаргатаминотрансфераза
ГГТП - Гаммаглукуронилтранспептидаза
ГЦК - Гепатоцеллюлярная карцинома
НТ - Наследственная тирозинемия
НТ 1А - Острая наследственная тирозинемия
НТ 1Б - Хроническая наследственная тирозинемия
КТ - Компьютерная томография
КЩС - Кислотно-щелочное состояние
МРТ - Магнитно-резонансная томография
МРХПГ - Магнитно-резонансной холангиопанкреатография
ПТИ - Протромбиновый индекс
РФП - Радиофармпрепарат
ТМС - Тандемная масс-спектрометрия
ЩФ - Щелочная фосфатаза
ФАН - Фумарилацетогидролаза
NTBC - 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион (нитизинон)
TORCH инфекции - Сокращенное название группы инфекций, передающихся внутриутробно от матери плоду : Т - Toxoplasmosis (токсоплазмоз) О - Others (сифилис, гепатит В, варицелла-зостер вирус, другие вирусы и бактерии), R - Rubella (краснуха), С - Cytomegalovirus (цитомегаловирус), Н - Herpes simplex virus (вирус простого герпеса)
УЗИ – ультразвуковая диагностика

Термины и определения

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты) – сложный циклический ферментативный процесс, при котором в организме происходит окисление пировиноградной кислоты с образованием углекислого газа, воды и энергии в виде АТФ, занимает центральное положение в общей системе обмена веществ и энергии живых организмов.

Синдром Фанкони - генерализованная дисфункция проксимальных канальцев почек, проявляющаяся глюкозурией, аминоацидурией, фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом.

Гипофосфатемический рахит (синонимы: витамин D-резистентный рахит; гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит) - наследственное рахитоподобное заболевание, в основе которого лежит ферментный дефект, проявляющийся снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных отделах почечных канальцев, приводящим к гиперфосфатурии и гипофосфатемии и характеризуется клинической картиной рахита или остеомалации, не поддающихся лечению обычными для терапии рахита дозами витамина D.

Гипертрофическая кардиомиопатия – характеризуется утолщением стенок желудочков (преимущественно левого), нарушением его диастолической функции и нередко сопровождается развитием обструкции выходного отдела.

Тирозинемические кризы - состояния, спровоцированные приемом белковой пищи и сопровождающиеся лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией.

Пренатальная диагностика тирозинемии - комплексная дородовая диагностика с целью выявления наследственной тирозинемии на стадии внутриутробного развития методами прямой или косвенной ДНК-диагностики образцов ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Наследственная тирозинемия 1 типа (НТ1) или гепаторенальная тирозинемия - редкое (орфанное) заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы (FAN)). Синонимы: дефицит фумарилацетоацетазы, дефицит фумарилацетоацетатгидролазы.

1.2 Этиология и патогенез

Дефект фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы, FAN, EC 3.7.1.2), осуществляющего в норме конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. В результате генетического дефекта мутации белка, кодирующего FAN, распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных и канцерогенных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата (Приложение Г1).

Ген FAN локализованном на длинном плече 15-й хромосомы (15q23-q25), состоит из 14 экзонов.

Патогенез НТ1 типа заключается в интоксикации продуктами аномального распада тирозина - фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемического рахита, синдрома Фанкони. Острая тирозинемия сопровождается развитием гипертрофической кардиомиопатии. Без лечения у 40% детей формируется гепатоцеллюлярная карцинома. Кроме того, сукцинилацетон ингибирует δ-аминолевулинат дегидратазу, промежуточный медиатор порфобилиногена, что приводит к нарушению биосинтеза гема и клинически может проявляться симптомами острой перемежающейся порфирии - болями в животе, артериальной гипертензией, периферической полинейропатией.

Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени погибали в возрасте до 10 лет. Выживаемость зависит от сроков появления симптомов.

1.3 Эпидемиология

Частота НТ1 в различных популяциях колеблется от 1: 100 000 -120 000 живых новорожденных. Частота носительства мутаций НТ1 в популяциях 1:150-100 человек. Четких взаимосвязей между генотипом и фенотипом не установлено, различные клинические варианты могут присутствовать у членов одной семьи с одинаковыми мутациями [1,4,10].

1.4 Кодирование по МКБ-10

E 70.2 - Нарушения обмена тирозина

1.5 Классификация

Клинические варианты течения положены в основу классификации НТ 1 – острая (НТ 1А) и хроническая (НТ 1Б).

1.6. Примеры формулировки диагнозов

- Наследственная тирозинемия 1 А типа (острое течение), осложненное острой печеночной недостаточностью, витамин К зависимой коагулопатией, острой постгеморрагической анемией на фоне катастрофического кровотечения (свершившееся кровотечение из острой язвы желудка и внутрижелудочковое).
- Наследственная тирозинемия 1 А типа (острое течение), осложненная циррозом печени, витамин-Д-резистентным рахитом, неполным синдромом Фанкони. Динамическая непроходимость толстой кишки. Сепсис.
- Наследственная тирозинемия 1 Б типа (хроническое течение), осложненная циррозом печени, портальной гипертензией, деформация костей скелета на фоне полного синдрома Фанкони.
- Наследственная тирозинемия 1 Б типа (хроническое течение), осложненное гепатоцеллюлярной карциномой правой доли печени и фиброзом печени [1,4,10].

2. Диагностика

Диагностика основана на данных анамнеза родословной, анамнеза заболевания, клинических симптомах, результатах показателей функции печени, лабораторных исследований аминокислотного спектра крови, патогенетически значимых метаболитов мочи, данных инструментальных исследований, данных молекулярной (ДНК) диагностики.

2.1 Жалобы и анамнез

Желтуха, потеря массы тела, срыгивания, рвота, увеличение размеров печени, селезенки, носовые кровотечения, кровотечения из мест инъекций, различные деформации скелета (чаще нижних конечностей). Для острой формы заболевания характерно раннее начало (в первые недели/месяцы жизни).

2.2 Физикальное обследование

При острой форме НТ 1А обращает на себя внимание задержка развития; фебрильная температура; рвота, обезвоживание; диарея; гепатоспленомегалия; асцит и динамическая непроходимость кишечника; желтуха (на стадии острого гепатита); острое желудочно-кишечное кровотечение (возможны мелена, рвота кофейной гущей); безбелковые отеки, анасарка, кровотечения за счет снижения белково-синтетической функции печени, иногда специфический «капустный» запах тела; гипергидроз, который выражен в период кризов, особенно на фоне лихорадки и гипогликемии, является вторичным, так как купируется по мере снижения эндогенной интоксикации; гиперестезия кожных покровов (ребенок предпочитает находиться в кроватке, а не на руках у матери) является проявлением полинейропатии. При отсутствии своевременной медицинской помощи при остром течении заболевания возможен летальный исход в возрасте до года (6-8 мес.) от печеночной недостаточности и/или кровотечения.

Хроническая НТ 1Б протекает:

а) с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой);

б) реже с ведущим поражением почек (рахитоподобным заболеванием вследствие тяжелой тубулопатии - вторичного синдрома Фанкони, с аминокислотурией, глюкозурией, фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом);

в) с сочетанным поражением и печени, и почек.

В дебюте заболевания возможны непеченочные симптомы, проявляющиеся по типу острой порфирии периферической нейропатией, острыми абдоминальными кризами); или так называемые «тирозинемические» кризы, которые провоцируются приемом высокобелковой пищи и сопровождаются лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией.

При отсутствии лечения существует высокий риск (до 40%) развития гепатоцеллюлярной карциномы.

У детей грудного и раннего возраста проявления IB типа обнаруживаются в виде гепатомегалии, гипогликемии, потливости, слабости, полиурии, витамин D-резистентного рахита.

Хроническая форма (НТ IB) 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, утраты ранее существовавших навыков ходьбы. При хронической тирозинемии отмечается задержка роста, на 3-4 года отстает физиологическая смена зубов, задерживается костный возраст. Кардиомиопатия и артериальная гипертензия проявляются как результат метаболических процессов, так и вторично на фоне поражения почек.

Криптогенные цирроз печени и/или гепатит от минимальной до высокой степени активности являются показанием к исключению НТ I.

2.3 Лабораторная диагностика

- При подозрении на тирозинемии рекомендовано определение содержания сукцинилацетона в моче и плазме крови. [1,4,10].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Важно помнить, что взятие биологического материала для анализов (мочи на сукцинилацетон и крови для проведения тандемной масс-спектрометрии) должно проводиться до начала инфузионной терапии, особенно введения плазмозамещающих растворов и компонентов крови.*

Патогномоничным признаком НТ I и приоритетным в диагностике является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови (норма 0-2 мМоль/Моль креатинина). Небольшое повышение сукцинилацетона в крови и моче может наблюдаться при перекорме белковой пищей, приводящем к функциональной недостаточности ФАН. На фоне проведения специфической терапии нитизиноном, низкобелковой диеты и проведении детоксикационной терапии уровень сукцинилацетона значительно снижается и достигает нормы в течение суток. Исследование сукцинилацетона необходимо проводить до начала детоксикационной терапии, переливания плазмы и других компонентов крови.

- Рекомендовано определение содержания аминокислот (в первую очередь тирозина, фенилаланина, метионина) в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) или в плазме крови хроматографическим методом [1,4,10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Высокий уровень метионина приводит к появлению «капустного» запаха, который не так специфичен, как описывалось ранее, и скорее отражает печеночно-клеточную недостаточность. Уровень тирозина выше 200 мкмоль/л и повышение его предшественника фенилаланина при тирозинемии определяются лишь у детей с нормальным нутритивным статусом. У истощенных детей с длительным анамнезом и клиникой белково-энергетической недостаточности содержание тирозина и фенилаланина в крови могут быть в норме и даже ниже нормы.*

- Рекомендовано определение альфа-фетопroteина (АФП) в сыворотке (или плазме) крови [1,4,10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *АФП – маркер пролиферации желчных ходов, при НТ 1Б повышен в десятки, а у детей с НТ 1А даже в тысячи раз. АФП не специфичный, но очень чувствительный показатель, при нормальном его уровне диагноз НТ 1 сомнителен. В норме у детей от 0 до 3 мес. АФП <1000 нг/мл; от 3 месяцев до 18 лет АФП <12 нг/мл.*

- Рекомендовано определение содержания δ -аминолевулиновой кислоты методом ТМС [1,4,10,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Повышение δ -аминолевулиновой кислоты является косвенным признаком НТ 1, так как сукцинилациетон ингибирует дегидрогеназу δ -аминолевулиновой кислоты в печени и эритроцитах. В норме содержание δ -аминолевулиновой кислоты в разовой пробе мочи составляет <34 мкмоль/л (формула перерасчета <4,5 мг/л x 7,626), в суточной моче - от 11,4 до 57,2 мкмоль/сут (1,5- 7, 5 мг/сут).*

Повышение концентрации δ -аминолевулиновой кислоты отмечается также при острых порфириях (острая перемежающаяся, «пестрая», врожденная копропорфирия), отравлении свинцом, дефиците аминолевулинат-дегидратазы (гомозиготы). Умеренное повышение может наблюдаться при диабетическом

кетацидозе, беременности, поздней кожной порфирии и при приёме некоторых противосудорожных средств.

- Рекомендовано определение выявления мутаций в гене фумарилацетогидролазы (FAH), кодирующем синтез белка энзима [1,4,5,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано проведение рутинных биохимических анализов крови [1,4,5,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *В крови отмечаются умеренно повышенный уровень трансаминаз (в 2-3 и более раз), высокий уровень гаммаглукуронилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), которые являются признаками внутрипеченочного холестаза. При НТ 1А отмечается умеренный внутрипеченочный холестаз, при НТ 1Б холестаз может быть диссоциированным: при нормальном уровне билирубина отмечается высокий уровень гаммаглукуронилтранспептидазы (ГГТП), а также щелочной фосфатазы (ЩФ), увеличение которой может быть проявлением острого рахита.*

При наличии рахитоподобного заболевания активность ЩФ превышает норму в 5 и более раз. Выраженность тубулопатии определяется электролитным дисбалансом и проявляется низким уровнем кальция и фосфора в сыворотке крови. Синдром Фанкони может быть как полным, так и неполным, оптимально он определяется кальций/креатининовым и фосфор/креатининовым коэффициентом в разовой (второй) порции мочи, которые могут быть ложноотрицательными при низком уровне этих электролитов в крови. Признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокислотурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию. Вторичный гиперпаратиреоз сопряжен с гипокальциемией, гипофосфатемией и соответствующими им кальций- и фосфатурией [1,4,7,9].

- Рекомендовано определение кислотно-основного состояния (КОС) крови [1,4].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *У не леченных больных КОС крови характеризуется дефицитом бикарбонатов. При остром течении НТ 1А отмечается метаболический ацидоз за счет нарушения компенсации бикарбонатами. Может выявляться гипогликемия, которая связана с печеночно-клеточной недостаточностью и истощением запасов гликогена в печени или обусловлена гиперинсулинизмом.*

- Рекомендовано исследование системы свертывания крови [1,4,7,9,10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Коагулограмма необходима для выявления витамин К–зависимой коагулопатии, которая характеризуется дефицитом всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII), удлинением протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижением протромбинового индекса, фибриногена, антитромбина III. Коагулопатия чаще встречается при острой тирозинемии (НТ 1А), протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени, при этом активность трансаминаз и изменения содержания билирубина могут быть выражены умеренно и не соответствовать тяжести состояния ребенка. Высокая степень цитолиза (как за счет АСТ, так и АЛТ), встречается редко [1,4,7,9,10].

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендована ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, в том числе, с доплеровским картированием сосудов портальной системы [4,10,12].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: ультразвуковая диагностика (УЗИ) позволяет выявить диффузные изменения печени на ранних стадиях, начальные признаки портальной гипертензии в виде спленомегалии, расширения воротной и селезеночной вен, гипер- и гипозехогенные узлы в печени, лимфоузлы в воротах печени, гиперплазию поджелудочной железы, увеличение размеров почек, нарушение дифференцировки слоев.

- Рекомендовано проведение эластографии печени. [1,4,5,6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Фиброэластография - оптимальный неинвазивный ультразвуковой метод количественной оценки плотности ткани печени, позволяет определить эффективность терапии.

- Рекомендовано использование компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ) [1,4,5,6,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Данные методы визуализации необходимы для исключения процесса малигнизации, например, при подозрении на формирование гепатоцеллюлярной карциномы, риск которой очень велик при показателях АФП, превышающих норму в сотни и даже тысячи раз.

- Рекомендовано проведение радиоизотопного исследования печени (гепатосцинтиграфия статическая и динамическая, гепатобилисцинтиграфия) и почек (реносцинтиграфия) [1,4, 6,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Метод сочетает не только визуализацию, но является и функциональным исследованием. Нарушение внутриклеточного транспорта, экскреции радиофармпрепарата (РФП) с желчью, пути выведения его из организма, в том числе, перераспределения печень/селезенка при статической гепатосцинтиграфии, гиперфиксация РФП в селезенке более 15% являются признаком портальной гипертензии. Участки сниженного накопления – это жировая и соединительная ткань, кисты, аденома (доброкачественная опухоль), узлы регенерации с пониженной васкуляризацией.

Реносцинтиграфия позволяет дифференцировано оценить функцию правой и левой почек.

- Рекомендовано исследования минеральной плотности костей (проведение денситометрии, которую целесообразно сочетать с определением костного возраста). [6,9,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Исследование проводится у детей с признаками тубулопатии: изменением лабораторных показателей, рахитоподобными костным деформациями. Рентгенографическое определение костного возраста назначают детям старше 2 лет, денситометрию – как правило, детям старше 5 лет.

- Рекомендована рентгенография костей скелета [4].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: Показана при планируемой ортопедической коррекции.

- Рекомендована по показаниям рентгенография грудной клетки [4].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Исследование показано в случае проведения поднаркозных исследований, при наличии клинических проявлений дыхательной недостаточности, кардиомиопатии.*

- Рекомендована по показаниям ЭКГ, эхокардиография [4].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Данные методы позволяют оценить морфо-функциональное состояние сердца и также необходимы при проведении поднаркозных исследований.*

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуются консультации специалистов (по показаниям) генетика, офтальмолога, невролога, диетолога, кардиолога, логопеда-дефектолога, нейроортопеда пациентам с глутаровой ацидурией тип I, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем [1,4].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

- С диагностической целью рекомендовано проведение биопсии печени [1,4,6,10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *При повторном подъеме альфа-фетопротейна и подозрении на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) следует воздержаться от биопсии печени во избежание гематогенного заноса и метастазирования опухоли.*

2.6. Дифференциальная диагностика

- Острую НТ 1 рекомендовано дифференцировать с другими наследственными нарушениями обмена веществ, особенно при наличии сопутствующего септического состояния, резистентного к терапии антибиотиками широкого спектра действия. Вирус-ассоциированные заболевания (герпес-группы: цитомегаловирус, Эпштейна-Барр вирус, герпес 1, 2 и 6 типов), TORCH инфекции не исключают наличия НТ1 типа [1,4,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Гиперметионинемия рекомендовано дифференцировать с гомоцистинурией, болезнями метаболизма метионина, декомпенсированным циррозом [1,4,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Диагностический поиск при гепатомегалии и гепатите рекомендовано проводить с галактоземией, фруктоземией, непереносимостью фруктозы, болезнью Ниманна-Пика, болезнью Вильсона, неонатальным гемохроматозом, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, митохондриальной цитопатией, врожденными болезнями гликозилирования, дефицитом трансальдолазы, ацетаминофеновой (парацетамолом) интоксикацией, инфекциями (сепсисом, сальмонеллезом, туберкулезом, герпес-вирусной, в том числе, цитомегаловирусной инфекцией, вирусными гепатитами А и В), отравлением грибами, лекарственными средствами на растительной основе. Генерализованная аминоацидемия частый признак печеночной недостаточности, нарушения функции ассимиляции [1,4,6,7].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

- Поражение почек при НТ 1 рекомендовано дифференцировать с цистинозом, синдромом Lowe (окулоцереброренальная дистрофия), почечным канальцевым ацидозом, синдромом Фанкони. При рахитоподобных изменениях скелета рекомендовано исключать гипофосфатазию (низкий уровень щелочной фосфатазы и фосфора в сыворотке), дефицит витамина D (нутритивного и генетически обусловленного), синдром Фанкони [1,4,9].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Неврологические кризы рекомендовано дифференцировать от проявлений отека мозга и кровоизлияний, бактериального менингита, гипернатриемического обезвоживания, острой перемежающейся порфирии [1,4,9].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- При изолированной гипертирозинемии рекомендовано исключать нарушение в пищевом рационе (повышенное употребление пищевого белка), что сопровождается состоянием транзиторного тирозиноза, функциональной недостаточностью фермента FАН. Также рекомендовано исключать тирозинемии II и III типов, другие болезни печени с нарушением синтетической и детоксикационной функции. [1,2,8].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Посиндромный дифференциальный диагноз отражен в приложении Г2.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Для лечения наследственной тирозинемии тип I рекомендована пожизненная патогенетическая терапия препаратом нитизинон^ж (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион), код АТХ -A16AX. в сочетании с низкобелковой диетой и назначением специализированных продуктов на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин [2,8,9,10].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Для большей эффективности лечения нитизинон целесообразно использовать на стадии, предшествующей развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Механизм действия препарата заключается в том, что он блокирует 4-гидроксифенилпируват диоксигеназу и препятствует образованию конечных токсических метаболитов, уровень тирозина в сыворотке крови при этом повышается, что является строгим показанием для ограничения в диете натурального пищевого белка, а вместе с ним и фенилаланина (как предшественника тирозина) и тирозина. Дефицит белка компенсируется путем назначения специализированной диеты с ограничением этих аминокислот.*

Доза нитизинона подбирается индивидуально в зависимости от эффективности, которая оценивается по уровню сукцинилацетона в моче и крови, и уровню тирозина в сыворотке крови. Острая форма тирозинемии (НТ 1А) требует назначения нитизинона в дозе 2 мг/кг, по мере роста и увеличения массы тела ребенка доза снижается до 1 мг/кг.

Поддерживающая терапевтическая доза при НТ 1А составляет 1 мг/кг/сутки, при НТ 1Б начальная доза 1-1,5 мг/кг/сутки, если уровень тирозина менее 600-800 мкмоль/л, суточная доза дается в один-два приема внутрь. Период полувыведения составляет 54 часа, что позволяет рекомендовать однократный прием суточной дозы. Коррекция дозы нитизинона проводится в зависимости от биохимических показателей и нарастания массы тела ребенка. Около 10% больных на терапию нитизиноном не отвечают, что определяется результатами биохимического мониторинга (сукцинилацетона в моче, функциональные пробы печени, альфа-фетопротеин (АФП). Такие пациенты являются потенциальными претендентами на трансплантацию печени.

При высоком уровне билирубина (>100 мкмоль/л) и острой печеночной недостаточности в сочетании с гипераммониемией (> 100 мкмоль/л) не исключается необходимость в экстренной трансплантации печени.

Снижение уровня сукцинилацетона на фоне терапии нитизиноном происходит в течение 24 часов, концентрация аминокислот (тирозина и фенилаланина) повышается в зависимости от количества пищевого натурального белка. АФП снижается медленно и зависит от начальных концентраций, не всегда достигает нормы.

- Рекомендовано увеличение дозы нитизинона до 2 мг/кг/сутки при отсутствии положительной динамики показателей коагулограммы и уровня сукцинилацетона в моче в течение 2 недель, сохраняющемся высоком уровне тирозина в крови (более 800 мкмоль/л). Лечение нитизиноном должно быть непрерывным. В ходе терапии препаратом концентрация тирозина увеличивается, перерывы в терапии грозят развитием тирозинемических кризов (порфириноподобных неврологических кризов, малигнизацией). Рекомендованная концентрация NTBC в плазме 30-50 мкмоль. Дети с ожирением требуют поддержания чуть меньшей концентрации препарата на 1 кг веса, в среднем 35 мг/м²/день. Эффективность лечения зависит от сроков установления диагноза и своевременного начала лечения. У 90% пациентов на фоне приема нитизинона печеночная недостаточность становится контролируемой, внепеченочные проявления, как правило, купируются. Мировой опыт применения нитизинона (NTBC) у детей, начавших лечение в возрасте до 2 месяцев жизни, показал, что риск развития у них гепатоцеллюлярной карциномы снижается с 40 до 5% [1,4,9].

(Сила рекомендаций А; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано усилить ограничения общего белка в диете (1-1,5 г/кг/сутки) при повышении содержания тирозина в крови и при отсутствии лечения нитизиноном [1,8].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Потребность в других незаменимых аминокислотах восполняется назначением специализированных смесей без тирозина и фенилаланина, что позволяет повысить квоту потребления белка и добиться нормального роста и развития ребенка, а также снизить концентрацию тирозина в сыворотке, уменьшить частоту и выраженность возможных побочных эффектов.*

Основные принципы организации лечебного питания, примеры расчетов и информационные материалы представлены в Приложении ГЗ.

- Рекомендовано проводить контроль терапии в течение первой недели лечения [1,4,9,10].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Контролю подлежат следующие показатели крови: КЩС, функциональные пробы печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, альбумин), коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген), мочевины, электролиты, креатинин, кальций, фосфор, клеточный состав крови, аминокислотный спектр, АФП, сукцинилациетон, по возможности, концентрация NTВС, при острой печеночной недостаточности – дополнительно определение аммония, глюкозы; а также показатели мочи: глюкоза, аминокислоты, фосфор- и кальций/креатининовые коэффициенты, альбумин, белок, бета-2-микрोगлобулин.*

В дальнейшем после нормализации показателей интервал между исследованиями составляет не менее 6 месяцев.

- Рекомендован по показаниям контроль уровня фолатов, витамина В₁₂, сывороточного железа и ферритина, витаминов А, Е, D, микроэлементов селена, цинка, меди [1,4,8].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Фолаты крови контролируют при нарушениях свертывающей функции крови и с целью дифференциального диагноза коагулопатий.*

- Рекомендуется консультация офтальмолога (осмотр с помощью щелевой лампы) [1,4,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Осмотр следует проводить до начала медикаментозной терапии и через месяц после начала лечения. Так как возможны побочные эффекты нитизинона - конъюнктивит, помутнение роговицы, кератит, светобоязнь, обратимая лейкопения, гранулоцитопения и тромбоцитопения. Реже отмечаются лейкоцитоз, блефарит, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, эритематозная сыпь.*

- При лечении больных тирозинемией не рекомендовано применять белковые препараты и производные крови [1,2,3,4,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Производные крови применяются исключительно по жизненным показаниям при проведении экстракорпоральных методов детоксикации, заменном переливании плазмы, исключаются препараты на основе аминокислот (в том числе гепатопротекторы на основе адеметионина, орнитина и др.). Вакцины и сыворотки могут использоваться в случае крайней необходимости и после назначения нитизинона.*

- Не рекомендовано применять парацетамол и другие медикаментозные препараты, выводящиеся из организма преимущественно печеночным путем [1,2,3,4,10].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *Парацетамол экскретируется через систему цитохрома P450. Диазепам, препараты вальпроевой кислоты и другие препараты с печеночным путем метаболизма могут вызвать передозировку и ухудшение функционального состояния печени.*

3.2 Хирургическое лечение

- При прогрессирующем течении патологического процесса в печени рекомендована трансплантация печени [4,7,8].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *В состоянии острой печеночной недостаточности трансплантацию печени проводят при условии, если профиль коагуляции не улучшается через 1 неделю лечения. В состоянии хронической печеночной недостаточности показанием для трансплантации печени является гепатоцеллюлярная карцинома, а именно рецидив повышения уровня альфа-фетопротеина и/или декомпенсация цирроза печени, при котором ведущими являются различные методы визуализации (МРТ, КТ), появление узлов диаметром более 10 мм и количественное их увеличение. Биопсии узлов следует избегать в связи с риском метастазирования. Решение о трансплантации печени принимается консилиумом врачей.*

- Рекомендовано назначение нитизинона перед планируемой трансплантацией печени при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), выявленной на поздних стадиях НТ 1. [4,7,8].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)

4. Реабилитация

Рекомендованы реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение функции печени, состояния нервной системы, коррекцию скелетных деформаций.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1.Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Семьям, имеющим ребенка с НТ1 рекомендуется консультация генетика, который может пояснить генетические риски для семьи. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при НТ1 для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика НТ1 возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики образцов ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности.

Целесообразно проводить селективный скрининг новорожденных при наличии отягощенного наследственного анамнеза, смертей младенцев в семье от сепсиса, внутрижелудочковых или иных кровоизлияний и кровотечений, смертей детей от неустановленной острой печеночной недостаточности. Селективный скрининг заключается в исследовании уровня сукцинилацетона в моче и/или крови как при рождении, так и через неделю и через месяц после рождения.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

5.2. Диспансерное наблюдение

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза и начала специфической терапии. Ответ на лечение нитизиноном отмечается в первые дни. Продолжительность госпитализации зависит от скорости восстановления показателей коагулограммы и обычно составляет 30 дней.

Дети в возрасте старше года наиболее часто, до установления диагноза, госпитализируются по поводу гепатита, объемного образования печени в хирургическое

отделение, обращаются за консультацией к онкологу, инфекционисту и гастроэнтерологу – гепатологу.

Проведение дифференциальной диагностики, установление диагноза и назначение специфической терапии сокращает срок госпитализации. На фоне назначения нитизинона продолжительность стационарного лечения обычно не превышает 14 дней. Пациентов со стабильными показателями мониторинга метаболизма и уровня АФП можно наблюдать в амбулаторно-поликлинических условиях и в дневном стационаре (длительность госпитализации не менее 10 суток).

Ультразвуковое исследование брюшной полости должно проводиться каждые 6 месяцев, а магнитно-резонансная томография (МРТ) печени ежегодно, если выявляются подозрительные узловые образования, показаны методы визуализации с контрастированием (КТ, МРТ, радиоизотопное исследование), позволяющие подтвердить гепатоцеллюлярную карциному. Уровень альфа-фетопротейна должен контролироваться каждые 3-6 месяцев, а повторное повышение АФП должно служить поводом для углубленного обследования на предмет ГЦК. Показана консультация детского онколога.

Контроль терапии нитизиноном включает определение уровня фенилаланина и тирозина. При низком (менее 20 мкмоль/л) уровне фенилаланина необходимо увеличение белка в диете. Уровень тирозина желательнее удерживать в диапазоне 200-400 мкмоль/л, что не позволяет появиться побочным эффектам. Нежелательные эффекты в виде фотобоязни и чувства «песка в глазах» появляются при увеличении концентрации тирозина в сыворотке крови выше 800 мкмоль/л и обусловлено не столько действием нитизинона, сколько нарушением диеты и низкой комплаентностью родителей.

Заболевание детей, имеющих печеночную недостаточность, часто протекает крайне тяжело с выраженной коагулопатией и асцитом. Назначение нитизинона приводит к клиническому улучшению в течение нескольких дней, при этом 90% пациентов отвечают на терапию. Если коагулограмма не улучшается в течение 1 недели, то дозу нитизинона следует повысить. На фоне лечения 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 месяцев жизни предотвращает развитие кардиомиопатии, при более позднем начале терапии ее течение улучшается независимо от формы заболевания.

Применение нитизинона обеспечивает полное купирование неврологических кризов по типу порфирии.

Терапия нитизиноном переключает фенотип НТ I в фенотип тирозинемии II (см. Приложение Г1). Естественный ход развития НТ II типа, представляет собой генетический дефицит 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы, является чрезвычайно редким и плохо описанным в литературе, но задержка интеллектуального развития является общеизвестным компонентом в структуре данного заболевания.

Лечение тубулопатии (синдрома Фанкони) и витамин Д-резистентного рахита наиболее эффективно на ранних стадиях и включает кроме NTBC назначение активных метаболитов витамина Д (кальцитриола^{ак,вк}), препаратов кальция и двуосновных фосфатов. Обследование включает определение КЩС (рН крови, стандартных бикарбонатов, дефицит оснований).

Сочетание аминоацидурии, глюкозурии, фосфатурии, почечного канальцевого ацидоза свидетельствует о полном синдроме Фанкони и приводит к тяжелому рахиту, нефрокальцинозу, гломерулосклерозу и хронической почечной недостаточности.

Объем и кратность исследований при лечении нитизиноном представлены в таблице 1 и имеет целью как предотвращение осложнений НТ1, так и контроль побочных эффектов и раннюю диагностику осложнений НТ1, ГЦК в первую очередь.

Таблица 1 - План мониторингов параметров крови и частота инструментальных исследований на фоне комплексной терапии

Исследование	Начало терапии	Первые 6 мес.		После первых 6 мес. и далее		
		1 раз/мес.	раз / 3 мес.	раз/ 3 мес.	раз/ 6 мес.	1 раз в год
Концентрация аминокислот в крови	X	X		X		
Сукцинилацетон в моче	X	X			X	
Концентрация нитизинона в крови		X			X	
Общий анализ крови (Hb, Ht, Plt, WBC)	X	X				X
исследование печени и ее функций						
АФП в сыворотке крови	X	X			X	
Протромбиновое время	X	X				
Частичное тромбопластин. время	X	X				
билирубин	X					+
АЛТ/АСТ	X		X			+
ГГТП	X		X			+
Щелочная фосфатаза	X		X			+

КТ или МРТ ¹	X					X
почки, скелет						
Общий анализ мочи, креатинин	X	X				
Денситометрия (старше 4 лет) или Рентгенография	X					+
осмотр офтальмолога						
Осмотр в щелевой лампе, оценка остроты зрения	X	X				X

+ = по клиническим данным;

¹МРТ предпочтительнее с контрастированием при подозрении на аденому, при обнаружении узлов и для оценки размеров почек.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Без лечения нитизином подавляющее большинство детей погибает до 15-летнего возраста, определяющим в прогнозе является время дебюта заболевания, т.е. дети с острой и подострой тирозинемией (НТ1А) умирают до 1 года. Использование нитизина без патогенетической диетотерапии также приводит к медленному прогрессированию нарушений функции печени и почек, изменениям опорно-двигательного аппарата.

Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности и доказательств	Уровень убедительности и рекомендаций
1	Выполнено определение уровня аминокислот и органических кислот в сыворотке крови и патологических метаболитов моче методом тандемной масс-спектрометрии (при первичной диагностике далее не реже 1 раза в год).	A	I
2	Выполнено определение содержания сукцинилацетона в крови и моче (при первичной диагностике далее не реже 1 раза в год)	A	I
3	Выполнено определение содержания альфа-фетопротеина в крови (при первичной диагностике далее не реже 1 раза в год)	B	II
4	Выполнено ультразвуковое исследование и эластограмма печени (при первичной диагностике далее не реже 1 раза в год)	B	II
5	Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография печени при диагностике	C	II

	гепатоцеллюлярной карциномы		
6	Проведена терапия нитизиноном после подтверждения диагноза	А	II
7	Выполнено назначение низкобелковой диеты с использованием специализированных продуктов без фенилаланина и тирозина.	А	II

Список литературы

1. Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В., Бушуева Т.В., Вашурина Т.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Варичкина М.А. Наследственная тирозинемия I типа (серия «Болезни детского возраста от А до Я». Союз педиатров России).- Педиатрия.- 2012-60с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
3. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
4. Полякова С.И. Савостьянов К.В., Пушков А.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам. Журнал Практика педиатра.2014- Февраль.- С.4-16.
5. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, Ball S, Tanguay RM. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. JIMD Rep. 2015 Feb 15.
6. Bahador A, Dehghani SM, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Bahador M, Malekhosseini SA, Kazemi K, Salahi H. Liver Transplant for Children With Hepatocellular Carcinoma and Hereditary Tyrosinemia Type 1. Exp Clin Transplant. 2014 Mar 28.
7. 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 Dec; 4(12):1380-5.
8. Dorothy E.M. Francis Diet for Sick Children Forth Edition. Dietary management of disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defects 1987.

9. Maiorana A, Malamisura M, Emma F, Boenzi S, Di Ciommo VM, Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. *Mol Genet Metab.* 2014 Nov;113(3):188-93.
10. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 2015 Feb;57(1):37-40.
11. van Ginkel WG, Gouw AS, van der Jagt EJ, de Jong KP, Verkade HJ, van Spronsen FJ. Hepatocellular carcinoma in tyrosinemia type 1 without clear increase of AFP. *Pediatrics.* 2015 Mar;135(3):e749-52.
12. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T, Erkan T, Aydin A. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int.* 2015 Apr;57(2):281-9.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Намазова-Баранова Л.С.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н. заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.
3. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
4. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
6. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
7. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
8. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
9. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
10. **Куцев С.И.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
11. **Михайлова С.В.** – д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
12. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
13. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
14. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
15. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.

**Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов,
который необходимо обнародовать.**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.08.19);
- врачи общей семейной практики (семейная медицина)(код специальности 31.08.54);
- генетики (код специальности 31.08.30);
- диетологи (код специальности 31.08.34);
- неврологи (код специальности 31.08.42);
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04);
- дефектологи (код специальности 44.03.03);
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица III – Уровни убедительности доказательств

Уровни убедительности доказательств	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

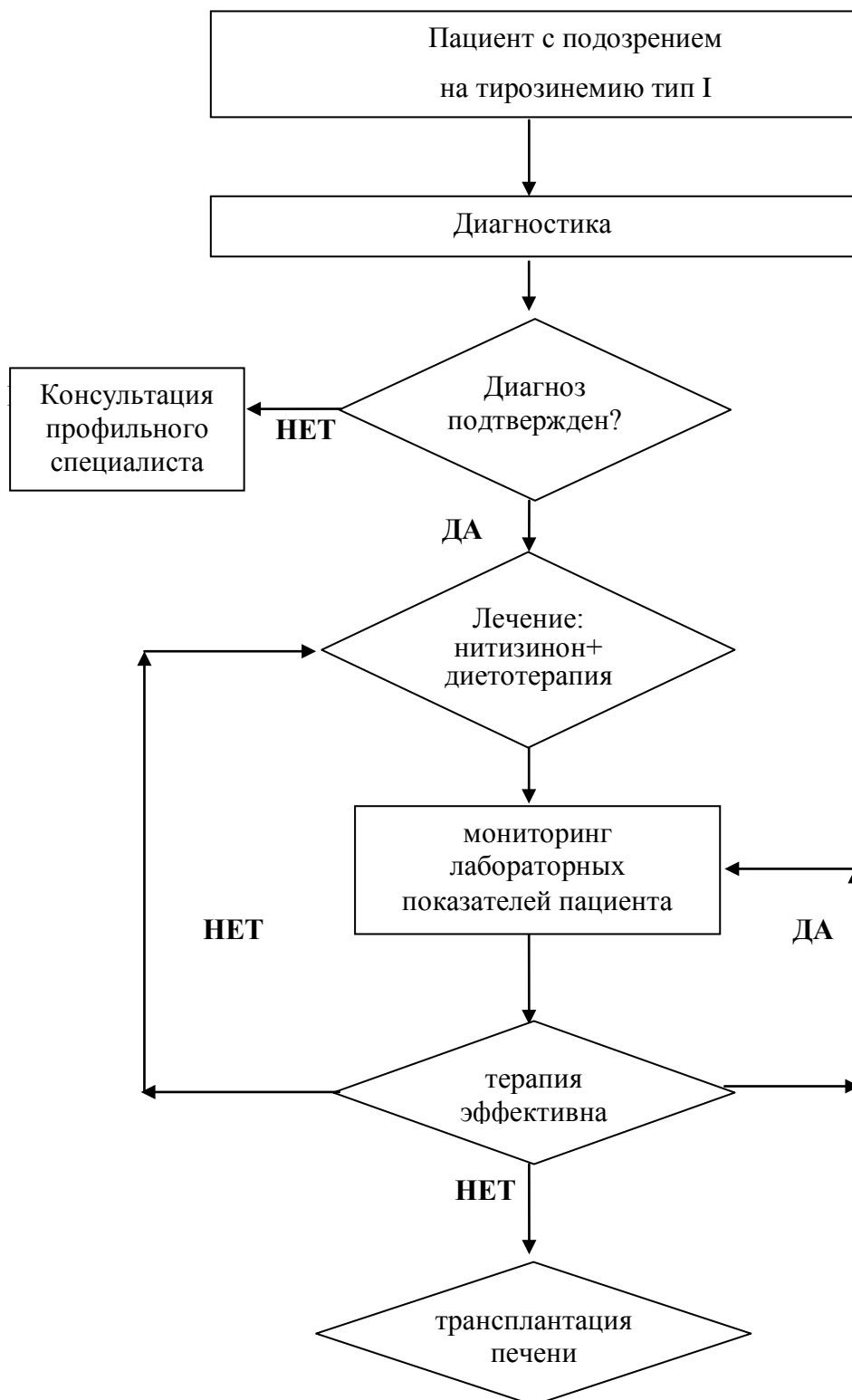
Таблица П2 – Сила рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Тирозинемия I типа – это наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма аминокислоты тирозин и проявляющееся интоксикацией продуктами ее обмена, поражением печени, почек, центральной нервной системы.

Острая форма тирозинемии I типа проявляется в первые недели/месяцы жизни фебрильной лихорадкой, рвотой, диареей, обезвоживанием, желтухой с увеличением размеров печени и селезенки, острым желудочно-кишечным кровотечением, задержкой развития, специфическим «капустным» запахом тела. *Хроническая тирозинемия I типа протекает* с преимущественным поражением печени (циррозом), почек, с тирозинемическими кризами, которые сопровождаются лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией и провоцируются приемом белковой пищи. При хронической тирозинемии отмечается задержка роста, на 3-4 года отстает физиологическая смена зубов, задерживается костный возраст. При отсутствии своевременной диагностики и лечения прогноз заболевания серьезный.

После установления диагноза назначается патогенетическая терапия заболевания с использованием препарата нитизинон и диетотерапии, характеризующейся ограничением в рационе белка и применением специализированных смесей аминокислот. Лечение проводится под строгим контролем врача.

Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования и высокий риск повторного рождения в семье больного ребенка, показано медико-генетическое консультирование семей.

Приложение Г1. Схема метаболических путей при тирозинемии тип I.

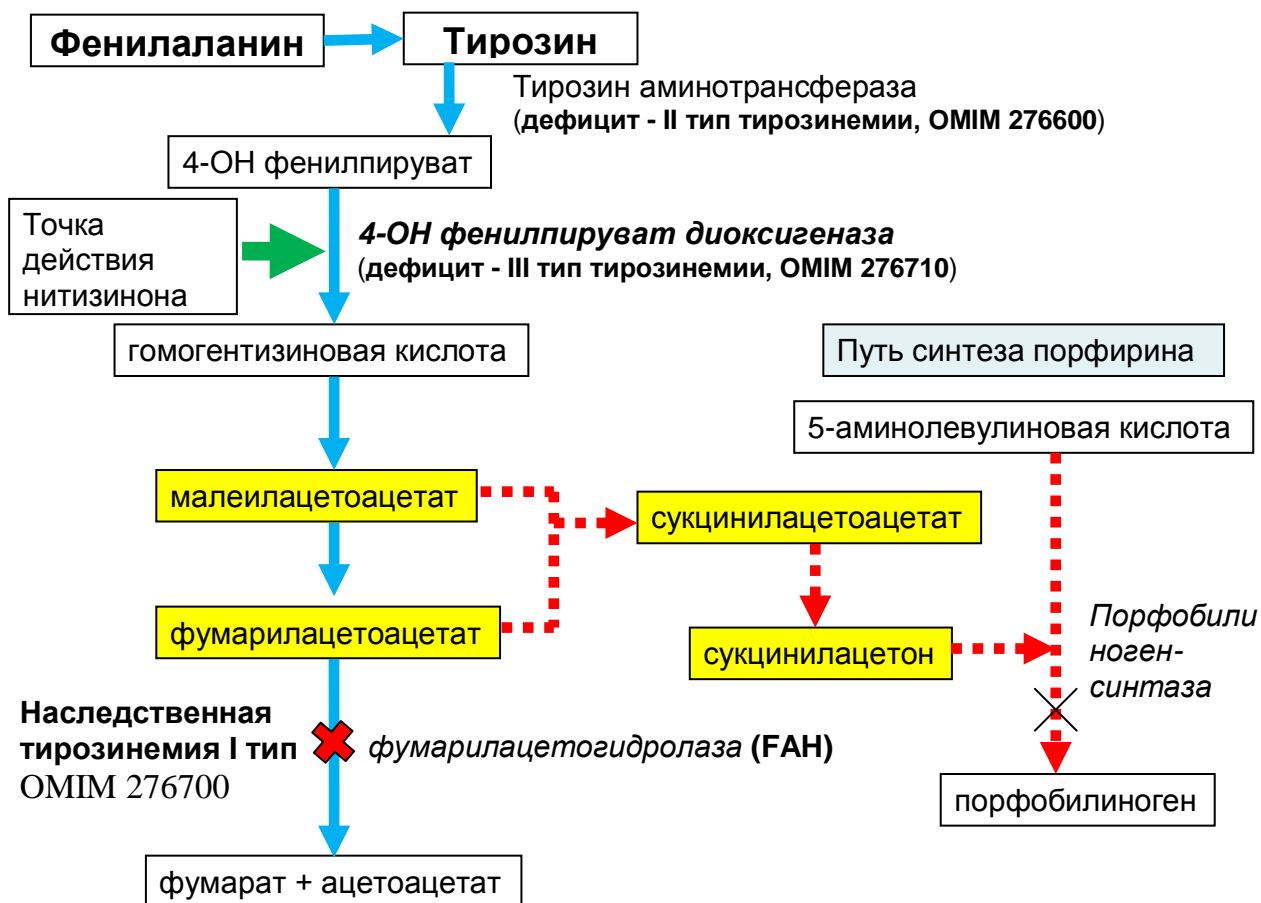


Рис.1. Пути метаболизма тирозина (сплошная линия – нормальный путь метаболизма, пунктирные – альтернативный путь).

**Приложение Г2.Посиндромный дифференциальный диагноз
тирозинемии I тип.**

Симптом	Возможный диагноз
Гипертирозинемия	Высокое содержание белка в рационе Тирозинемия II типа Тирозинемия III типа Другие болезни печени
Гиперметионинемия	Гомоцистинурия Нарушение метаболизма метионина Другие болезни печени
Заболевание печени	Галактоземия тип 1, 3 Непереносимость фруктозы Болезнь Нимана-пика тип A/B Болезнь Вильсона Неонатальный гемохроматоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Митохондриальная гепатопатия Врожденные нарушения гликозилирования Дефицит трансальдолазы Ацетаминофеновая интоксикация (ПАРАЦЕТАМОЛОМ!!) Бактериальные инфекции (сепсис, сальмонелла, туберкулез) Вирусные инфекции (CMV, гепатит A, B, герпес) Отравление грибами (бледной поганкой) Лекарства из растительного сырья Идиосинкразия на различные агенты Инфильтративный или ишемический процесс
Заболевание почек	Синдром Лоу Цистиноз Почечный канальцевый ацидоз Фанкони синдром
Рахит	Гипофосфатазия Дефицит витамина D (нутритивный или генетически детерминированный) Гипофосфатемический рахит Фанкони синдром
Неврологический кризис	Отек мозга, кровоизлияние Вирусный/бактериальный менингит Гипернатриемическая дегидратация Острая перемежающаяся порфирия

Приложение Г3. Принципы организации лечебного питания при тирозинемии тип I.

В Российской Федерации зарегистрированы специализированные продукты отечественного и зарубежного производства на основе аминокислот без фенилаланина и тирозина, предназначенные для больных различного возраста (таблица 1). Расчет необходимого количества продукта проводится по белковому эквиваленту

Таблица 1 - Химический состав специализированных продуктов лечебного питания для больных тирозинемией I тип (в 100 г сухого продукта)*

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
Нутриген 14 - tyr -phe	14	23 в т.ч. ДЦПНЖК	50,3	470	0-12 мес
Нутриген 20 - tyr -phe	20	18	50,2	443	С 1 года
Нутриген 40 - tyr -phe	40	13,0	31,4	401	С 1 года
Нутриген 70 - tyr -phe	70	0	4,0	296	С 1 года
TYR Анамикс Инфант	13,1	23 в т.ч. ДЦПНЖК	49,5	457	0-12 мес
ХРНЕН, TYR Тирозидон	77	0	4,5	326	Дети и взрослые

*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза и включены в Перечень специализированных продуктов для детей –инвалидов согласно Постановлению Правительства №333 от 9 апреля 2015 года.

Расчет лечебного питания (при наличии терапии нитизиноном) для детей первого года жизни производят исходя из потребности в белке, близкой к физиологической (2,2 – 2,3 г/кг массы тела в сутки), данные приведены в таблице 2.. Не менее 50%-60% суточной потребности в белке удовлетворяется за счет специализированной смеси аминокислот (таблица 1), остальная часть (40-50%) компенсируется белком сцеженного материнского молока или детской молочной смеси с низким содержанием белка (1,2-1,3 г белка на 100 мл восстановленной смеси), а после 4-х месяцев также низкобелковыми продуктами прикорма (овощные и фруктовые пюре, безмолочные каши с содержанием белка не более 0,5 г на 100 мл готовой каши, специализированные низкобелковые продукты на основе крахмалов, например, саго и др.). При назначении диеты с низким содержанием тирозина и фенилаланина ориентируются на минимальные потребности в этих аминокислотах (таблица3). Дефицит калорийности лечебного рациона компенсируется с помощью добавления жиров (растительного масла, но не более 3,5-4 г общего жира на кг массы тела

в сутки) и увеличения квоты углеводов за счет добавления вышеуказанных низкобелковых продуктов, а также 5% глюкозы. Аналогичным образом строится лечебный рацион у больных старше года, общий белок рассчитывается исходя из безопасных потребностей в белке (не более 1,5-1,8 г/кг массы тела в сутки).

При отсутствии терапии нитизиномом принципы организации диетотерапии остаются те же, но ограничения в белке более жесткие. Расчет производится, исходя из минимальных потребностей в белке на кг массы тела в сутки (на первом году жизни –1,5 мг/кг массы тела, у детей старше года от 1,5 до 1,2 г/кг массы тела). Для сбалансированности суточного рациона используют низкобелковые натуральные и специализированные продукты на основе крахмалов, а также растительные масла, в этих продуктах желательно учитывать содержание патогенетически значимых аминокислот. Необходимо пожизненное применение диеты с низким содержанием фенилаланина и тирозина, в остром периоде количество общего белка снижается до 1,2-1,5 г/кг массы тела до нормализации содержания сукцинилациетона в моче и/или крови. Пример расчета питания и суточный набор продуктов представлены в таблицах 3-4.

Таблица 2 - Рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей различного возраста [2,3]

Возраст	RDA США (г/кг/сутки)	ВОЗ (г/кг/сутки)	Евросоюз (г/кг/сутки)	Россия
0-6 мес	2,2	1,38	-	2,2 (г/кг/сутки)
6-12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6-2,9 (г/кг/сутки)
1-2 года	-	-	-	36 г/сут
2-3 года	-	-	-	42 г/сут
1-3 года	1,2	0,97	1,1	-
4-6 лет	1,1	0,84	1,0	54 г/сут
7-10 лет	1,0	0,8	1,0	63 г/сут
Мальчики 11-14 лет	1,0	0,79	1,0	75 г/сут
Мальчики 14-18 лет	0,9	0,69	0,9	87 г/сут
Девочки 11-14 лет	1,0	0,76	0,95	69 г/сут
Девочки 14-18 лет	0,8	0,64	0,85	76 г/сут

Таблица 3 - Допустимое количество значимых аминокислот в питании детей с наследственными аминокислотопатиями [8].

Возраст детей	Допустимое количество аминокислоты (мг/кг/сутки)	
	Фенилаланин+тирозин	Метионин
0-12 мес	80	25-20
1-3 года	60	15-10
4-6 лет	25-20	10
старше 7 лет	15-10	8

Таблица 4 - Пример расчета питания для ребенка 3-х лет с тирозинемией I-го типа.

Масса тела 14 кг[2].

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее допустимое суточное количество белка	$1,5 \times 14 = 21 \text{ г}$	
Общее допустимое суточное количество фенилаланина+тирозин в сутки	$25 \times 14 = 350 \text{ мг}$	на 1 кг массы тела –25-30мг допускается фенилаланина
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов	7г	1 г белка содержит 50 мг фенилаланина
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Нутриген 20 -phe, -tir</i>	$21 - 7 = 14 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Нутриген 20 -phe, -tir</i>	$(14 \times 100) : 20 = 70 \text{ г}$	100 г сухой смеси содержит 20 г белка

Таблица 5 - Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей раннего возраста (1-3 года) с тирозинемией I типа [2].

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энергоценность, ккал	Фенилаланин+тирозин, мг
		белки	жиры	углеводы		
Хлеб б/б	50	0,38	1,25	30,7	135,1	25
Хлебобулочные изделия	13	0,1	1,17	8,4	45,5	5
Сухая смесь «Оладышек»	31	0,5	0,3	28,2	130,3	30
Вермишель б/б	6,8	0,06	0,04	5,7	24,3	4
Саго искусст.	17	0,01	0,03	14,7	61,2	-
Сухой б/б напиток	12	-	2,5	8,6	57	-
Масло слив.	20	0,1	16,5	0,16	149	5
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7	-
Масло растит.	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	30	-	-	29,9	113,7	-
Варенье	20	-	-	14,0	56	-
Картофель	50/35	0,7	0,14	5,7	28	35
Капуста свеж.	110/88	1,58	0,1	4,2	23,8	80
Морковь	80/64	0,83	0,06	4,06	21,8	42
Свекла	50/40	0,6	0,04	3,6	16,8	30
Кабачки	20/15	0,09	0,05	0,74	3,5	7
Огурцы	10/9	0,07	0,01	0,23	1,3	3
Салат	5/4	0,06	-	0,09	0,7	3
Помидоры	10/9	0,9	0,02	0,34	2,1	25
Томат-паста	2	0,1	-	0,38	2,0	0,5
Лук репчатый	8/7	0,09	-	0,64	2,9	5,0
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6	2
Соки	100	0,5	-	11,7	47	20
Фрукты свежие	150/127	0,64	0,38	12,45	58,4	45
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	10
За счет натур продуктов	-	6,9	62	191	1341	347
<i>Нутриген 20 -phe, -tir</i>	70	14	12,6	36,12	314	-
Итого		21	74,6	227,12	1655	347

Приложение Г4. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)