

© Коллектив авторов, 2006

Т.В. Сорокина¹, Т.Е. Серебренникова¹, Г.В. Байдакова² Л.Д. Фоминых¹,
А.Я. Покровская², Е.Ю. Захарова², Н.А. Кочкина¹

СЛУЧАЙ ОСТРОЙ ФОРМЫ ТИРОЗИНЕМИИ 1-го ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

¹ГЛПУ Кировская областная детская клиническая больница, г. Киров,
²ГУ Медико-генетический центр РАМН, Москва

Наследственных нарушений обмена аминокислот и органических кислот насчитывается около 90 заболеваний [1], с большинством из которых врач может столкнуться в неонатальном периоде. Новорожденный с клинической симптоматикой такого заболевания – критическая ситуация, поскольку в большинстве случаев острая манифестация и быстрое прогрессивное течение заболевания приводят к тяжелым последствиям и летальному исходу при отсутствии своевременной диагностики и специального раннего лечения. Примером подобных случаев является острая (неонатальная) форма тирозинемии 1-го типа.

Тирозинемия 1-го типа (тирозиноз, гепаторенальная тирозинемия) – одна из форм наследственного нарушения обмена аминокислоты тирозин, получаемой из пищевого белка и синтезируемой эндогенно из фенилаланина. Характеризуется повышением содержания тирозина и его метаболитов в биологических жидкостях организма. Заболевание обусловлено дефектом фермента фумарилацетоацетазы, который катализирует заключительный этап деградации тирозина – гидролиз фумарилацетоацетата на фумаровую и ацетоуксусную кислоты (рис. 1) [2].

При поступлении в областную детскую клиническую больницу состояние очень тяжелое, обусловлено отечным синдромом, гипербилирубинемией, синдромом угнетения. Кожа иктеричная, выражена венозная сеть на животе и груди, плотные отеки в области лица, головы, брюшной стенки, поясницы и конечностей, асцит, вялость, адинамия, мышечная гипотония. Тоны сердца глухие, частота сердечных сокращений 110 ударов в минуту. В легких дыхание жесткое, частота дыхания 48 в мин. Живот увеличен в объеме, вздут. Печень на 1 см ниже края реберной дуги.

Несмотря на интенсивное лечение в течение всего времени пребывания в стационаре, состояние ребенка оставалось постоянно тяжелым за счет полиорганной недостаточности, отмечались ухудшения, связанные с геморрагическим синдромом (желудочное кровотечение в виде «кофейной гущи», макрогематурия) и острым нарастанием асцита. Самостоятельно не сосала, кормилась

через зонд. Сохранялась выраженная желтушность кожных покровов, склер. Со стороны внутренних органов – систолический шум в области сердца, без нарушения ритма, увеличения размеров печени в динамике на 2 см ниже края реберной дуги, селезенки – до 3 см. По дренажу из брюшной полости отходила асцитическая жидкость. Отмечалось снижение диуреза. Отсутствовала прибавка массы тела с последующим развитием постнатальной гипотрофии (дефицит массы тела 34%). Смерть ребенка наступила в возрасте 1 месяца 27 дней.

С момента поступления в областную детскую клиническую больницу ребенок неоднократно был консультирован генетиком, проводилась дифференциальная диагностика наследственных заболеваний обмена веществ (галактоземия, тирозинемия, гликогеноз). Учитывая тяжесть состояния ребенка с первых дней жизни, исключались наиболее частые причины неонатальной патологии: внутриутробная инфекция, врожденный гепатит, гипоксическо-геморрагическое поражение ЦНС.

На 1-м месяце жизни на нейросонографии определялись выраженные гипоксические изменения структур головного мозга, в динамике – патологии не выявлялось.

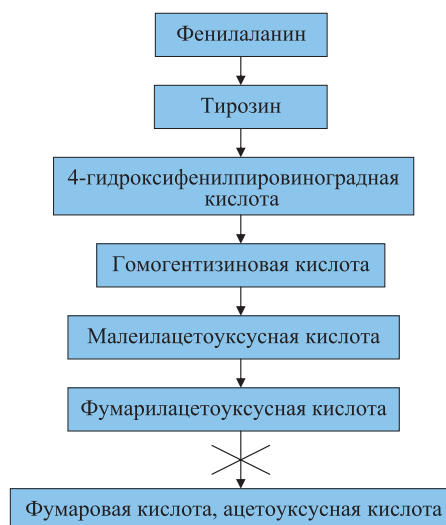


Рис. 1. Метаболический блок при тирозинемии 1-го типа.

При УЗИ органов брюшной полости были установлены выраженные диффузные изменения печени, поджелудочной железы, селезенки, гепатоспленомегалия, асцит.

ЭХОКГ выявила открытое овальное окно.

В общих анализах крови отмечались анемия от средней степени тяжести до тяжелой (гемоглобин до 64 г/л, эритроциты $2 \cdot 10^{12}$ /л), тромбоцитопения (до $77 \cdot 10^6$ /л). В общих анализах мочи определялась постоянная протеинурия (от 0,033 г/л до 3,3 г/л).

Обследование ребенка на внутриутробные инфекции и маркеры гепатита дало отрицательные результаты.

При исследовании биохимических анализов крови обращали на себя внимание увеличение активности трансаминаз – АЛТ до 65 ед/л (норма 9–36 ед/л), АСТ до 197 ед/л (норма 10–31 ед/л), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (максимальный общий билирубин до 475 мкмоль/л, прямой – 210 мкмоль/л), гипопроотеинемия до 24–35 г/л (норма 46–70 г/л), гипофибриногенемия до 0,6–1,3 г/л (норма 1,5–4,5 г/л), гипопротромбинемия до 25–54% (норма 80–100%), гипогликемия до 0,7 ммоль/л (норма 2,77–5,55 ммоль/л), высокий уровень в сыворотке крови α -фетопroteина – 5 372 МЕ/мл (норма 5–13 МЕ/мл), гипонатриемия до 112 ммоль/л (норма 136–146 ммоль/л), гипокалиемия до 3,2 ммоль/л (норма 3,5–5 ммоль/л), устойчивый метаболический ацидоз (рН 7,26, ВЕ от –11,2 мэкв/л до –6,6 мэкв/л).

Недостаточность фермента ведет к накоплению фуарилацетоацетата и малеилацетоацетата и образованию их производных – сукцинилацетоацетона и сукцинилацетона, оказывающих токсическое действие на клетки печени и проксимальные почечные каналцы.

Мутантный ген картирован на хромосоме 15 в локусе q23–q25. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования.

Тирозинемия 1-го типа имеет две клинические формы течения – острую и хроническую. При острой форме клиника развивается в первые недели и месяцы жизни, заболевание протекает исключительно тяжело, свыше половины детей не доживают до 1 года [3]. Уже в пуповинной крови ребенка можно выявить значительное повышение уровня α -фетопroteина, что указывает на внутриутробное поражение печени [4]. Заболевание характеризуется острой манифестацией, появляются рвота, диарея, дегидратация, увеличение объема живота, гепато- и спленомегалия, рецидивирующая лихорадка, неврологические нарушения от гипервозбудимости до летаргии, мышечная гипотония, дыхательные расстройства, прекращается прибавка массы тела. Признаки поражения печени быстро нарастают. Гипопроотеинемия, гипогликемия и снижение факторов свертывания крови приводят к отеку, асциту и кровоточивости. Описан исходящий от некоторых детей запах «капусты». В терминальной стадии наблюдаются анемия, желтуха, мелена, гематурия, диарея, экхимозы. Смерть наступает от печеночной недостаточности или кровотечения, реже цирроза и карциномы печени.

Диагноз ставится на основании совокупности характерных клинических и биохимических проявлений патологии. Недостаточность фуарилацетоацетазы опре-

деляется в лимфоцитах, эритроцитах, биоптате печени.

Специфическое лечение больных тирозинемией 1-го типа комплексное и включает целенаправленную диетотерапию с ограничением тирозина, фенилаланина и метионина на основе специализированных смесей аминокислот; широкое применение трансплантации печени; использование препаратов, ингибирующих ранние этапы метаболизма тирозина (НТВС) [5].

Ниже приводим случай установленного диагноза тирозинемии 1-го типа у ребенка в раннем возрасте.

Девочка К. (рис. 2) на 11-е сутки жизни доставлена транспортом санитарной авиации из районной больницы в Областную детскую клиническую больницу г. Киров.

Из анамнеза известно, что ребенок от III беременности, протекавшей на фоне анемии, носительства золотистого стафилококка, хронической внутриутробной



Рис. 2. Внешний вид больной К. с тирозинемией 1-го типа (пояснение в тексте).

гипоксии (I беременность – медицинский аборт, II – антенатальная гибель плода в сроке 38 недель, внутриутробная асфиксия). Роды II срочные, маловодие, околоплодные воды зеленые. Масса тела при рождении 3090 г, длина – 47 см, окружность головы 35 см, груди 34 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

С первых суток отмечались срыгивания после каждого кормления, на 2-е сутки – резкое ухудшение состояния, подъем температуры тела до 38,5°C, беспокойство, тонические судороги на фоне гипогликемии.

По результатам неонатального скрининга обнаружена гиперфенилаланинемия: 2,75 – 17,3 – 6,06 мг % (норма 1–2 мг %).

Для уточнения наследственной природы заболевания проводилось исследование крови и мочи в лаборатории наследственных болезней обмена ГУ Медико-генетического центра РАМН г. Москва:

1) активность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы в пределах нормы – 4,98 ед/мин/г гемоглобина (норма 4,4–15), исключая классическую галактоземию;

2) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено превышение концентрации сукцинилацетона в моче почти в 10 раз – 197 мМ/М креати-

нина (норма 0–20), что является патогномичным признаком тирозинемии 1-го типа;

3) методом тандемной масс-спектрометрии выявлено умеренное повышение уровня тирозина – 264 мкМ/л (норма 11–200), а также повышение метионина – 229 мкМ/л (норма 6–65), являющиеся диагностическими маркерами тирозинемии 1-го типа.

На основании комплекса полученных данных на 15-й день пребывания в стационаре был подтвержден диагноз: тирозинемия 1-го типа, острая форма. Для лечения ребенка решался вопрос о закупке специальной аминокислотной смеси Тирозидон (Нутриция). Но течение заболевания имело исключительно тяжелый и быстро прогрессирующий характер с летальным исходом.

Данные патоморфологического и гистологического исследования печени свидетельствовали о неспецифическом циррозе печени с атрофией гепатоцитов, холестазом и имбибицией желчью гепатоцитов (рис. 3), изменениях в почках в виде зернистой дистрофии эпителия извитых канальцев вплоть до некроза в сочетании с микрокальцинозом канальцев и ишемией клубочков.

Наше наблюдение показывает, что необходимым условием успешной и быстрой диагностики данной группы наследственных заболеваний является тесное взаимодействие педиатров и генетиков для совместного планирования тактики обследования в каждом конкретном случае, так как эти заболевания не обладают достаточно характерной клинической симптоматикой и для их верификации требуется применение специаль-

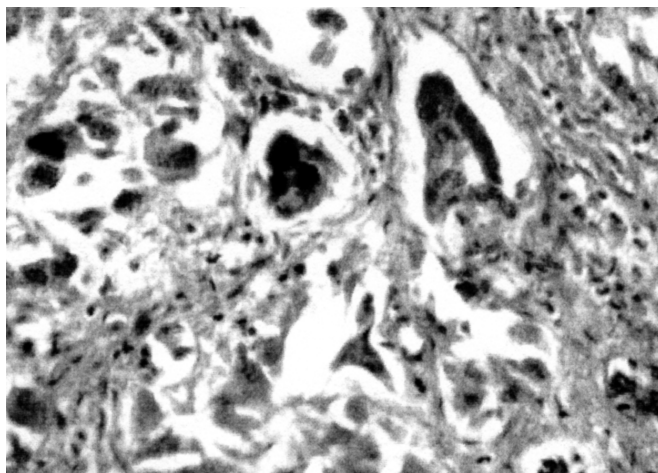


Рис. 3. Гистологический препарат печени больной К. с тирозинемией 1-го типа.

ных лабораторных методов исследования. Чрезвычайно важно неотложное решение вопроса о специфическом лечении больного, хотя не при всех формах оно дает положительный клинический эффект.

Развитие современных диагностических технологий в педиатрии и генетике позволяет выявить метаболическую природу заболевания и установить правильный диагноз генетически детерминированных обменных расстройств, что играет в дальнейшем решающее значение при планировании деторождения и проведения пренатальной диагностики в этих семьях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burlina AB, Bonafe L, Zacchello F. Seminars in Perinatology. 1999; 23, 2: 162–173.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005: 364.
3. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. М.: Ме-

дицина, 2001: 432.

4. Педиатрия. Руководство. Книга 2. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ: Пер. с англ. Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. 2-е изд. М.: Медицина, 1991: 528.

5. Lindstedt S, Holme E, Lock EA et al. Lancet. 1992; 340: 813–817.

© Коллектив авторов, 2007

Г.А. Самсыгина, Т.А. Дугина

МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра детских болезней №1 ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Метилмалоновая ацидемия (ММА) наряду с общей гомоцистеинемией описаны за рубежом уже более чем у 700 детей и подростков в возрасте от 4 дней жизни до 19 лет [1, 2]. В отечественной литературе эти описания еще редкость. Хотя благодаря зарубежным описаниям известно, что максимальная концентрация метилмалоновой кислоты (ММК) в плазме крови (от 0,4 до 1,7 ммоль/л) наблюдается, если ММА выявляется в возрасте от 6 нед до 6 мес жизни. Уже после 6 мес у детей плаз-

менный уровень ММК не превышает 0,25 ммоль/л, а начиная с 12-месячного возраста концентрация ММК при ММА не превышает 0,2 ммоль/л [1].

ММА проявляется главным образом задержкой нервно-психического развития ребенка, в ряде случаев диабетом, кардиоваскулярной и ренальной недостаточностью [2].

Приводим наше наблюдение.

Девочка Л. Алина поступила в реанимационное от-