Наследственная тирозинемия 1 типа

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E70.2 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков

Наследственная тирозинемия 1 типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из-за патогенных вариантов гена FAH, при котором токсичные метаболиты тирозина поражают прежде всего печень и почечные канальцы, а также могут вызывать неврологические кризы. Рекомендация посвящена распознаванию заболевания, биохимическому и генетическому подтверждению, пожизненной терапии нитизиноном и диетой, мониторингу риска гепатоцеллюлярной карциномы и показаниям к трансплантации печени.

Главное

- О НТ1 следует думать при сочетании поражения печени с тубулопатией, гипофосфатемическим рахитом, задержкой роста, гипогликемией или порфирия-подобными неврологическими кризами; настораживают также семейные случаи ранней детской смерти и близкородственный брак.
- Острая форма обычно начинается в первые 2–3 месяца жизни тяжелой печеночной недостаточностью, гепатоспленомегалией, гипокоагуляцией и гипогликемией; хроническая чаще манифестирует после года, нередко в 3–4 года, с прогрессирующим поражением печени и почечных канальцев.
- Патогномоничный лабораторный признак — высокий сукцинилацетон в моче и плазме; материал нужно взять до инфузий, плазмы, компонентов крови и детоксикации.
- Лечение должно быть непрерывным и пожизненным: нитизинон применяют вместе с ограничением тирозина и фенилаланина и специализированной аминокислотной смесью.
- Даже на фоне лечения сохраняется риск гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому необходим пожизненный контроль АФП и визуализация печени; при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному проводят углубленную визуализацию.
- При установленной НТ1 нужен мультидисциплинарный маршрут с участием генетика, гастроэнтеролога, нефролога, диетолога, невролога, офтальмолога, кардиолога, ортопеда и трансплантолога по показаниям.

Диагностика

1. Соберите семейный и клинический анамнез: ранние смерти у сибсов, близкородственный брак, рвота и срыгивания, плохая прибавка массы, кровотечения, гепатоспленомегалия, гипогликемия, деформации конечностей и специфический «капустный» запах.
2. Проведите полный осмотр с оценкой печени и селезенки, признаков печеночной недостаточности, асцита, кровотечения, отеков, рахитоподобных деформаций, гиперестезии и неврологических симптомов.
3. До начала инфузионной и детоксикационной терапии определите аминокислоты, ацилкарнитины и сукцинилацетон методом тандемной масс-спектрометрии; высокий сукцинилацетон в моче или крови подтверждает подозрение на НТ1. УУР С, УДД 5.
4. Определите АФП и исследуйте ген FAH; нормальный АФП делает диагноз НТ1 сомнительным, а молекулярное исследование подтверждает заболевание. Для обоих исследований: УУР С, УДД 5.
5. Оцените тяжесть поражения печени, почек и свертывания: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электролиты, кальций, фосфор, креатинин, трансаминазы, ГГТ, билирубин, альбумин и коагулограмма. Для этих исследований в рекомендации указаны УУР С и УДД 5.
6. Выполните УЗИ брюшной полости и почек; при узлах в печени предпочтительна дальнейшая визуализация МРТ с внутривенным контрастированием. Эластография оценивает степень фиброза, а рентгенография кистей и денситометрия — последствия тубулопатии и гипофосфатемии.
7. Проводите дифференциальную диагностику с галактоземией, нарушениями окисления жирных кислот, болезнями цикла мочевины, митохондриальными гепатопатиями, болезнью Вильсона, цистинозом, синдромом Фанкони и тирозинемиями II–III типов.

Лечение

- Назначайте нитизинон пожизненно и без перерывов. При НТ1А начальная доза составляет 2 мг/кг/сут с последующим снижением до 1 мг/кг/сут; при НТ1В начальная доза — 1–1,5 мг/кг/сут, обычно в 1–2 приема внутрь. Дозу корректируют по сукцинилацетону, тирозину и клинико-лабораторной динамике. Уровень убедительности рекомендаций С, УДД 5.
- Дозу нитизинона увеличивают до 2 мг/кг/сут при отсутствии положительной динамики коагулограммы и уровня сукцинилацетона в моче в течение 2 недель и сохраняющемся уровне тирозина в крови более 800 мкМоль/л. Рекомендуемая концентрация NTBC в плазме в тексте рекомендации — 30–50 мкМоль.
- Пожизненно ограничивайте тирозин и фенилаланин и назначайте специализированную смесь аминокислот без этих аминокислот. При терапии нитизиноном у детей первого года жизни потребность в белке составляет около 2,2–2,3 г/кг/сут, из них 50–60% покрывает специализированная смесь; после года общий белок рассчитывают не более 1,5–1,8 г/кг/сут.
- При порфирия-подобном неврологическом кризе срочно введите нитизинон внутрь или через назогастральный зонд, корректируйте электролиты, гипертензию и боль, при необходимости обеспечьте респираторную поддержку. Возможно введение 10% декстрозы и 0,9% натрия хлорида в дозах 1,5–2 нормальной поддерживающей потребности; гемин может применяться по 3 мг/кг в течение 3 дней. Для детской популяции УУР С, УДД 5.
- Диету с ограничением фенилаланина и тирозина при кризе начинают в течение 24–48 часов от начала лечения. Белковые препараты, включая аминокислотные препараты и гепатопротекторы на основе адеметионина или орнитина, не применяют для предотвращения образования токсичных метаболитов.
- Не применяйте парацетамол, амоксициллин/клавуланат, диазепам, вальпроевую кислоту и другие препараты с выраженной гепатотоксичностью.
- При синдроме Фанкони и витамин-D-резистентном рахите к NTBC добавляют активные метаболиты витамина D, препараты кальция и двуосновные фосфаты; необходимость и коррекцию лечения оценивают по КЩС, электролитам и показателям тубулопатии.
- Трансплантация печени нужна при ГЦК, очаговых образованиях с повторным ростом АФП на фоне нитизинона, отсутствии эффекта NTBC с сохраняющейся гипокоагуляцией, а также при декомпенсированном циррозе с асцитом, энцефалопатией, гипераммониемией или зависимостью от инфузий альбумина.

Когда направить и как наблюдать

- Госпитализируйте для диагностики и лечения, если необходимы длительное наблюдение и мониторинг клинико-лабораторных показателей, интенсивная терапия, подготовка к трансплантации или сама трансплантация печени.
- При признаках приближающегося неврологического криза госпитализация нужна для постоянного наблюдения за дыхательной функцией в острой фазе.
- При острой печеночной недостаточности трансплантацию печени проводят при условии, если профиль коагуляции не улучшается через 1 неделю лечения.
- При подозрительных узлах печени, повторном повышении АФП или диагностированной ГЦК направьте пациента на углубленную визуализацию и консультацию онколога.

Частые вопросы

Какой анализ наиболее специфичен для НТ1?

Высокий сукцинилацетон в моче и плазме крови. Материал необходимо получить до инфузионной терапии, переливания плазмы и детоксикации.

Можно ли отменять нитизинон после нормализации состояния?

Нет. Терапия нитизиноном должна быть непрерывной и пожизненной: перерывы могут вызвать тирозинемические и порфирия-подобные неврологические кризы и повышают риск малигнизации.

Зачем нужна диета, если пациент получает нитизинон?

Нитизинон повышает уровень тирозина, поэтому требуется пожизненное ограничение натурального белка, тирозина и фенилаланина с компенсацией специализированной аминокислотной смесью без этих аминокислот.

Как часто контролировать АФП и печень?

АФП определяют в начале терапии, затем ежемесячно первые 6 месяцев и далее каждые 6 месяцев. УЗИ органов брюшной полости и почек проводят не реже 1 раза в год; КТ или МРТ органов брюшной полости с МРХПГ показаны при начале терапии и далее 1 раз в год.

Нужно ли выполнять биопсию узла печени для подтверждения ГЦК?

У детей с циррозом и высокой вероятностью ГЦК биопсию печени не рекомендуют из-за риска гематогенной диссеминации опухолевых клеток. Для оценки узлов используют МРТ или КТ с контрастированием и динамику АФП.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/409-nasledstvennaya-tirozinemiya-1-tipa. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/409_3