

ЕХОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ ТИРОЗИНЕМІЇ (ОПИС ДВОХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Б.А. Тарасюк, І.С. Лук'янова, О.М. Муквич, О.Г. Шадрін, С.В. Дюкарева-Безденежних
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України"

З агальновідомо, що існує велика кількість спадкових порушень обміну амінокислот та органічних кислот у людини, які клінічно проявляються у вигляді майже 90 захворювань [4]. Дана група захворювань найчастіше зустрічається у дитячому віці, а саме у періоді новонародженості, та протікає з важкими наслідками. У більшості випадків діти не доживають до дорослого віку. Така ситуація обумовлює необхідність раннього розпізнавання, своєчасного лікування та покращення якості життя дітей із спадковими порушеннями обміну амінокислот.

Варто зазначити, що до цієї групи патологічних станів відноситься тирозинемія, яка характеризується збільшенням печінки, порушенням її функції та розвитком цирозу, а також uszkodженням нирок та периферійних нервів [6]. Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Ген картируван у хромосомі 15q23-q25 [2]. Найбільша кількість хворих на тирозинемію зареєстрована у провінції Квебек (Канада) та у Північній Європі. Захворювання обумовлено дефіцитом фумарилацетоацетат гідролази (ФАГ) — ферментом, який є останнім у ланці деградації тирозину. ФАГ — складається з 419 амінокислот, є цитозольним гомодимером та присутній у тканині печінки, нирок, лімфоцитах, еритроцитах. Наслідком ензимного дефекту є порушення обміну тирозину, а саме, накопичення в тканинах таких метаболітів, як фумарилацетоацетату, малеїлацетоацетату, сукцинілацетону, сукцинілацето-ацетату, які, у свою чергу, викликають токсичну дію на клітини печінки та проксимальні ниркові каналці. Вперше інформація щодо пацієнта із збільшенням рівня тирозину у крові була надана у 1932 році [1]. Повідомлення про хворих із більш типовою клінічною та біохімічною картиною, властивою даній патології, були зроблені наприкінці 1950 років [3,5]. З того часу і до кінця минулого століття у науковій літературі описано близько 500 випадків цієї патології.

Виділяють 3 форми захворювання, які відрізняються різними вродженими помилками в обміні тирозину, які призводять до виникнення тирозинемії.

Стратегія лікування тирозинемії включає дієто-терапію, неонатальний скринінг, а також трансплантацію печінки та нирок. Слід зауважити, що певні сподівання покладаються на медикаментозне лікування цієї патології — застосування нітизинону (Orfadin), який є інгібітором 4-гідроксифеніл-піруват дегідрогенази і попереджує накопичення речовин, які токсично впливають на печінку та нирки.

Наводимо два спостереження тирозинемії у дітей, які проходили обстеження та лікування у

відділенні проблем харчування та соматичної патології дітей раннього віку.

Спостереження 1. Дитина А., 1,5 роки, дівчинка. Поступила у відділення проблем харчування та соматичної патології дітей раннього віку ДУ "ІПАГ АМН України" зі скаргами на субфебрильну температуру, відставання у наборі маси тіла, часткову втрату надбаних навичок (перестала самостійно сидіти, ходити та говорити), збільшення розмірів черева. Народжена від першої вагітності із нормальним перебігом (мати CMV -інфікована) масою 3400 г, зріст 52 см. Грудне вигодовування. Не дивлячись на те, що дитина страждала від періодичної блювоти до 3-х міс. віку, дитина добре розвивалася та набирала вагу (8,5 кг у 7,5 міс.). Від цього віку у дитини відстежувалася субфебрильна температура, яка трималася протягом 2-х міс., збільшилися розміри черева, дитина перестала сидіти. Вперше зроблене УЗД у віці 9 міс. визначило: печінка значно збільшена у розмірах, краї органа затуплені, капсула печінки звита, потовщена до 2 мм, паренхіма неоднорідної структури, визначаються ехопозитивні тяжі середньої інтенсивності, які утворюють "сітчастий" малюнок паренхіми (рис.1, 2). Портальна вена не збільшена — 4 мм. Стінки її не змінені. Жовчний міхур видовженої форми, у розмірах не збільшений. Підшлункова залоза не збільшена у розмірах, контури чіткі, ехогенність паренхіми підвищена. Селезінка у розмірах збільшена 89x31 мм, структура однорідна. Нирки збільшені: права нирка 72x29 мм, контур звивистий; ліва нирка 77 x 31,7 мм, контур також звивистий (рис.3). Паренхіматозний прошарок до 12 мм, ехогенність підвищена. Вільна рідина у черевній порожнині не визначається.

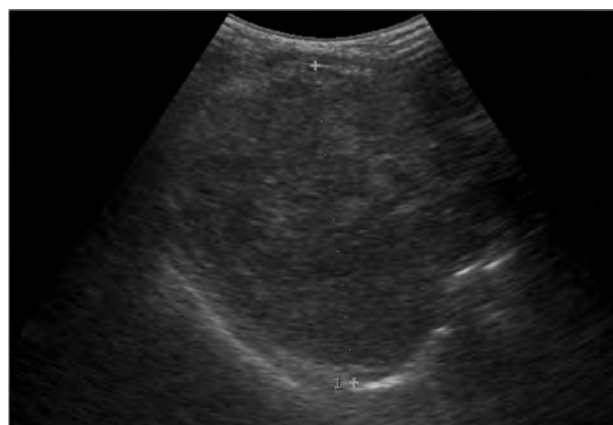


Рис. 1. Ехограма печінки дитини з тирозинемією (правий косий зріз), датчик 5 мГц : неоднорідність структури паренхіми печінки

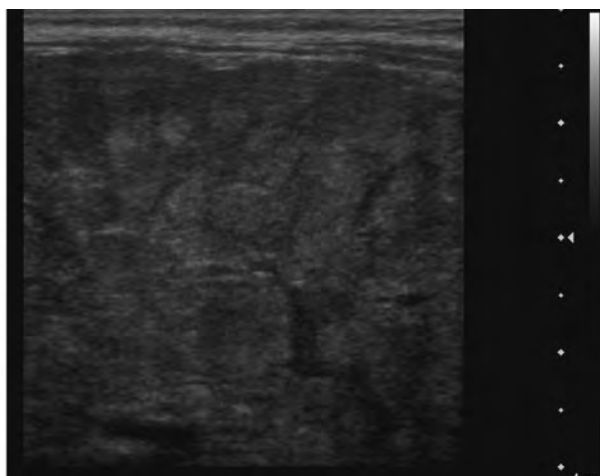


Рис.2. Ехограма печінки дитини з тирозинемією (датчик 8 мГц): звитість контурів гліссонової капсули, множинні вогнищеві утворення у паренхімі органа



Рис.3. Ехограма лівої нирки при тирозинемії (датчик 5 мГц). Збільшення розмірів нирки

Подальше клініко-лабораторне обстеження дозволило виключити вірусний (В,С) характер ураження печінки, а також хворобу Гоше та альфа-1-антитрипсинову недостатність, хворобу Вільсона—Коновалова, муковісцидоз.

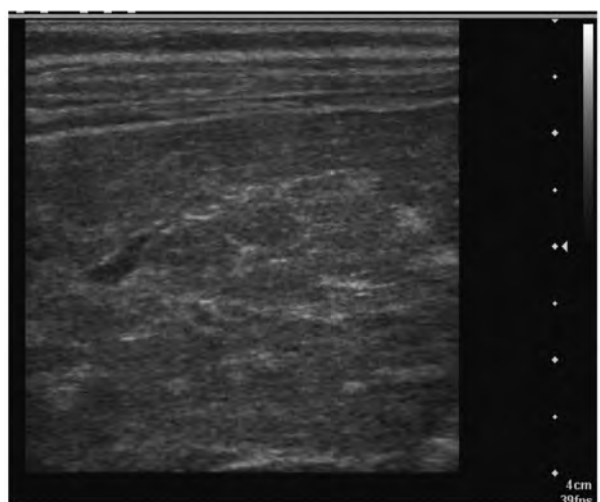


Рис. 4. Ехограма печінки дитини з тирозинемією через 3 міс. після призначення лікування (датчик 8 мГц): звитість контурів капсули печінки, виражені фіброзні зміни у паренхімі органа

Проведена пункційна біопсія печінки. При гістологічному дослідженні біоптатів визначено мультилобулярний цироз печінки на фоні хронічного гепатиту. Реакції на мідь та глікоген — негативні.

Проведене лабораторне обстеження показало зниження гемоглобіну до 60 г/л, підвищення білірубину до 30,0 мкмоль/л, лужної фосфатази та трансаміназ у 1,5 рази від норми. Рівень тирозину у крові підвищений у 5 разів, у сечі — у 6 разів.

Був встановлений наступний діагноз: тирозинемія 1 типу, хронічна форма, цироз печінки, вторинна нефропатія з порушенням канальцевого апарату нефрона, затримка фізичного та статокінетичного розвитку.

У клініці дитині була розроблена дієта з обмеженням тирозину (під контролем вмісту цієї амінокислоти у крові та сечі), призначені гепатопротектори, препарати заліза, відновлювальний курс лікування центральної нервової системи. В процесі динамічного спостереження за цією дитиною відмічено поліпшення неврологічної симптоматики при збереженні ехографічної картини цирозу печінки (рис.4), спленомегалії та змін з боку нирок.

Спостереження 2. Дитина С., дівчинка, у віці 6 міс. з'явилися скарги на задишку, збільшення черева, пастозність нижніх кінцівок. Батьки — азербайджанці, кровні родичі (двоюрідні брат та сестра). Дитина від ускладненої вагітності, перебіг якої був ускладнений гестозом та загрозою передчасного переривання. Пологи шляхом кесарського розтину. Маса тіла при народженні 4050 г, зріст — 53 см. У 3-місячному віці після планової імунізації зареєстрована кровоточивість з місця ін'єкції та носова кровотеча. З підозрою на ДВС-синдром дитина була госпіталізована до обласної лікарні, де було встановлено наступний діагноз: ЦМВ-інфекція, генералізована форма, важкий перебіг з ураженням ЦНС, паренхіматозних органів, серцево-судинної системи; внутрішньоутробний гепатит з загрозою розвитку цирозу, асцит, портальна гіпертензія; вогнищевий міокардит, кардіопатія. Згідно з висновком гістологічного дослідження тканини печінки (проведена біопсія печінки під час діагностичної лапароскопії) визначено цироз печінки змішаного типу (мікромакронодулярний). У лікарні проводилося комплексне лікування. Виписана додому за наполяганням батьків.

Через місяць дитина поступила до ДУ "ІПАГ АМН України" у важкому стані для уточнення діагнозу та лікування.

При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини (датчик 8—10 МГц) визначено наступне: вільна рідина у черевній порожнині у значній кількості, печінка збільшена у розмірах, край правої частки затуплений. Звертала на себе увагу значна звитість контурів печінки та потовщення гліссонової капсули до 2 мм, відростки від якої входили безпосередньо у тканину печінки. Паренхіма органа була неоднорідної структури, визначаються "ніжні" вогнищеві утворення з чіткими контурами діаметром від 2 до 6 мм, які займали практично весь орган. При енергетичному доплерівському картируванні визначається активний

кровоплин між вогнищевими утворами (рис. 5). Ворітна вена не була збільшеною, стінки судини не потовщені. Швидкісні показники кровоплину не були зміненими. Жовчний міхур скорочений. Селезінка була збільшена у довжину до 92 мм, ехоструктура однорідна; діаметр селезінкової вени — 8 мм. Нирки також збільшені у розмірах: права — 68 x 35 мм, ліва — 70 x 39 мм, звичайної форми та звивистою поверхнею. Паренхіматозний шар досягав 12 мм, ехогенність його порівняно з ехогенністю паренхіми селезінки була збільшеною.

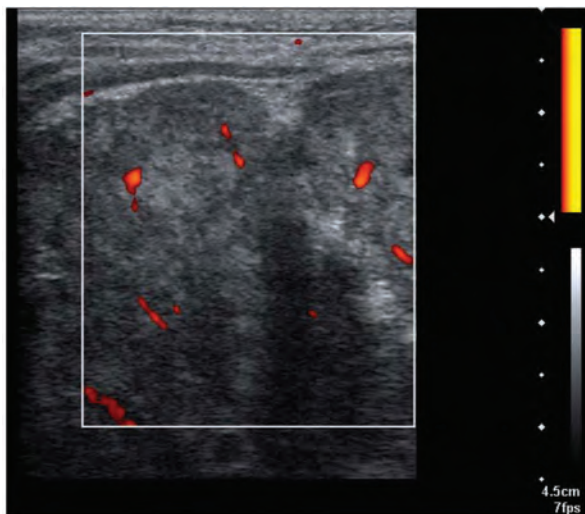


Рис. 5. Ехограма печінки дитини з тирозинемією (датчик 8 МГц): потовщення капсули та звитість капсули печінки, фіброзний тяж входить до паренхіми

При проведенні комплексного клініко-біохімічного та імунологічного обстеження було визначено значне перевищення рівня тирозину та метіоніну у крові : тирозин — 20,32 мг% (норма — 5,098 мг%), метіонин — 23,36 мг% (норма — 1,32 мг%); у сечі (тирозин — 26,01 мг%, метіонин — 6,25 мг% при нормі — 4,3 і 1,5 мг% відповідно).

Грунтуючись на сукупності характерних клінічних та біохімічних даних, встановлено наступний клінічний діагноз: тирозинемія I типу, гостра форма, печінкова недостатність, цирроз, асцит, портальна гіпертензія, рахіт II.

Батькам хворого запропоновано провести трансплантацію печінки дитині, від якої вони відмовилися.

З наведених прикладів ультразвукового обстеження при такому досить маловідомому захворюванні, як тирозинемія, можна зробити висновки про те, що детальне обстеження паренхіматозних органів черевної порожнини чітко диференціює циротичне ураження печінки у дітей віком до року, що само по собі має насторожувати лікарів, адже такі форми ураження печінки вкрай рідкісні у педіатричній практиці. Також збільшення розмірів нирок, зміна їх ультразвукової структури є важливим симптомом, який притаманний цій патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Baber M.D. A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome // *Arch. Dis. Child.* — 1956. — Vol.31. — P.335 — 339.
2. Berube D., Phanenf D. et al. Assignment of the fumarylacetoacetat hydrolase gene to chromosome 15q23—15q25 // *Cytogenet. cell genet.* — 1989. — V. 51(962). — P. 245 — 247.
3. Medes G. A new error of tyrosine metabolism: tyrosinosis. The intermedulary metabolism of tyrosine and phenylalanine // *Biochem.J.* — 1932. — Vol.26. — P.917 — 940.
4. Pass K.A., Morrissey M. Enhancing newborn screening for tyrosinemia type I // *Clin Chem.* . — 2008. — Vol. 54(4). — P. 627 — 629.
5. Sakai K., Kitagawa T. An atypical case of tyrosinosis (1-parahydroxyphenyllactic aciduria).Part 1. Clinical and laboratory findings // *Jikei Med.J.* — 1957. — Vol.2. — P.1 — 10.
6. Tyrosine promotes oxidative stress in cerebral cortex of young rats/ A.M. Sgaravatti, B.A. Vargas, B.R. Zandon, K.B. Deckmann et al. // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2008. — P. 551 — 559.

РЕЗЮМЕ. Приведено описання двох випадів тирозинемії у дітей до года. При ультразвуковом исследовании определялись признаки, характерные для цирротического поражения печени: извитость контуров органа, утолщение глиссоновой капсулы, наличие мелкоочаговых образований в паренхиме диаметром от 2 мм (при использовании высокочастотного сканирования), зарегистрированы признаки фиброза. Пациентам проводилась пункционная биопсия печени. Гистологический диагноз — цирротические изменения. У детей отмечалось также значительное увеличение размеров почек при сохранении их структуры и селезенки. Диагноз тирозинемии был установлен на основании повышения уровня тирозина в крови и моче.

SUMMARY. Two cases of tyrosinemia in children under 1 year have been presented. The main echographic sings of the disease could be characterized as cirrhotic process in the liver. The results of liver puncture biopsy have verified the diagnosis of cirrhosis in both cases. This patients had increase size of kidneys and spleen. Tyrosinemia have been diagnosed in both cases by the increased tyrosin level in blood and urine.