

УДК 616-008.9:577.112.387.]-056.7-027.553

Л.Н. Боярская¹, Г.Н. Дмитрикова¹, И.Г. Денисенко²

Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа

¹Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

²KY «Городская детская многопрофильная больница № 5», г. Запорожье, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):77–81;doi10.15574/PP.2014.60.77

Резюме. В статье дано определение орфанных (редких) болезней. Приведена информация о патогенезе, клинике, диагностике и лечении тирозинемии 1-го типа, которая представляет собой нарушение обмена аминокислоты тирозина. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетатазы. В результате генетического дефекта распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, которые являются митохондриальными токсинами. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тяжелой коагулопатии. Специфическая терапия проводится препаратом «Нитизинон». Описаны два клинических случая цирроза печени у новорожденных (сиссов) с тирозинемией 1-го типа.

Ключевые слова: орфанные болезни, тирозинемия, сукцинилацетон, цирроз, нитизинон.

Орфанные заболевания (редкие заболевания, «сиротские заболевания», rare disease, orphan disease) — это большая группа патологий, распространенность каждой из которых в общей популяции не превышает 1 случая на 2 000 человек. Критерии принадлежности заболевания к орфанным во всех странах разные: критерий в Европейском Союзе — 1 случай на 2 000 человек, в США — 1 случай на 1 250 человек, в России — 1 случай на 10 000 человек.

Термин «орфанные», так называемые «сиротские», используется с января 1983 г., когда в США был принят закон «Orphan Drug Act». Он обозначил 1 600 редких заболеваний, причины возникновения которых и лечение были мало изученными. Акт впервые регламентировал не только наличие редкого заболевания, но и льготы для производителей лекарств, пищевых продуктов, медицинского оборудования, которые необходимы для таких пациентов [3]. На сегодняшний день, по данным Европейской организации EURORDIS (международная организация, которая занимается проблемами редких болезней), насчитывается более 7 000 «сиротских» болезней. В 65% случаев они имеют инвалидизирующее течение, в 50% — неблагоприятный прогноз для жизни, в 35% случаев становятся причиной смерти в течение первого года жизни, в 30% — в возрасте до 5 лет [3].

В 80% случаев орфанные болезни имеют генетическую природу. В остальных случаях причина редких заболеваний — это дегенеративные или пролиферативные изменения, следствия инфекций, аллергических реакций или воздействий вредных факторов окружающей среды.

Диагностика орфанных заболеваний зачастую сложна из-за нетипичной клинической картины и недостаточной осведомленности врачей об этих заболеваниях. А диагностика редких заболеваний в периоде новорожденности особенно сложна ввиду коротких сроков наблюдения за пациентом, полиморфизма клинических проявлений за счет сочетанной патологии и сложностей специфической лабораторной диагностики.

Представляем семейный случай орфанного заболевания — тирозинемии 1-го типа у новорожденных сиссов.

Наследственная тирозинемия 1-го типа (НТ1) относится к редким генетическим заболеваниям. Частота НТ1 в различных популяциях составляет 1:100 000–120 000 новорожденных [6]. Но есть регионы с высокой распространенностью этой патологии: так в северо-восточной части

провинции Квебек распространенность тирозинемии составляет 1:1846 живых новорожденных [7].

НТ1 представляет собой нарушение обмена заменимой аминокислоты тирозина, предшественницей которой является незаменимая аминокислота фенилаланин. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлено мутациями в гене фермента фумарилацетоацетатазы (фумарилацетоацетидазы).

Фермент фумарилацетоацетатазы осуществляет в норме конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. В результате генетического дефекта распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тяжелой коагулопатии; формировании ренальной тубулопатии, гипофосфатемического рахита, синдрома Фанкони; развитием гипертрофической кардиомиопатии. Органы-мишени при НТ1 — печень, почки, нервная система. Печень является наиболее страдающим органом.

Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени погибают в возрасте до 10 лет. Выживаемость зависит от сроков появления симптомов: при манифестации клиники в первые дни жизни ребенка, летальный исход происходит в первые 2 месяца жизни.

НТ1 имеет два клинических варианта течения: острая (НТ1А) и хроническая (НТ1Б). НТ1А характеризуется острым течением, ранним дебютом в возрасте от 2 до 5–7 мес., встречается в 3 раза чаще, чем НТ1Б с подострым или хроническим течением. Развернутая клиническая картина острой формы болезни характеризуется лихорадкой, рвотой, дегидратацией, диареей, динамической кишечной непроходимостью; развитием гепатита и цирроза печени с желтухой, гепатомегалией, спленомегалией, асцитом, безбелковыми отеками, кровотечениями. У части детей отмечается специфический «капустный» запах тела.

НТ1А часто остается нераспознанной или подтверждается после смерти ребенка. Причиной смерти при естественном течении НТ1А чаще всего является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне, диагноз затрудняется такими сопут-

ствующими состояниями, как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис [1, 4].

НТ1Б начинается позже, протекает с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой), реже с ведущим поражением почек по типу синдрома Фанкони; с тирозинемическими кризами с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией, провоцируемыми белковой пищей.

Лабораторные данные отражают явления печеночной недостаточности: цитолиз, холестаза, гипопроотеинемия, витамин К-зависимую коагулопатию — дефицит всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII). Коагулопатия при НТ1А протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени. Лабораторные признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокацидурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию.

Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости позволяет выявить диффузные изменения печени, признаки портальной гипертензии.

Диагноз подтверждается обнаружением высокого уровня сукцинилацетона в моче и плазме крови (является приоритетным патогномичным признаком в диагностике НТ1). Повышение уровня тирозина и его предшественника фенилаланина в сыворотке крови, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, при тирозинемии отмечается лишь у детей с нормальным трофологическим статусом. У истощенных детей с длительным анамнезом и клиникой белково-энергетической недостаточности тирозин и фенилаланин может быть в норме и даже ниже нормы [1]. Высокий уровень метионина приводит к появлению специфического «капустного» запаха от ребенка. Генетическое исследование является подтверждающим методом. Дополнительным подтверждающим методом является исследование активности фермента фумарилацетоацетатгидролазы в культуре фибробластов кожи.

При ведущем синдроме гепатита или гепатомегалии дифференциальный диагноз проводится с галактоземией, непереносимостью фруктозы, болезнью Нимана-Пика, болезнью Вильсона, неонатальным гемохроматозом, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, митохондриальной гепатопатией, врожденными нарушениями гликозилирования, дефицитом трансальдолазы, лекарственной интоксикацией, бактериальными инфекциями (сепсис, сальмонеллез, туберкулез), вирусными инфекциями (CMV, гепатит А, В, герпес) [4].

Специфическая терапия проводится препаратом нитизинон (nitisinone) (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион), торговое наименование «Орфадин®», Swedish Orphan Biovitrum (Швеция). Нитизинон блокирует 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу и препятствует образованию конечных токсических метаболитов тирозина. Стандартная доза — 1 мг/кг/сут. Ответ на нитизинон, как правило, быстрый. Показатели коагулограммы улучшаются в течение первых 48 ч., сукцинилацетон в моче и крови исчезает через 24 ч., и все пациенты отвечают на лечение в течение недели [6]. Кроме того, назначается лечебная диета. Зарегистрированы специализированные продукты на основе аминокислот с исключением тирозина и его предшественника фенилаланина: «ХРНЕН TYR Тирозидон» и «TYR Анамикс Инфант». Необходимо пожизненное применение низкобелковой диеты.

Скрининг новорожденных в семьях, где есть случаи тирозинемии, проводится с помощью сукцинилацетона, как наиболее чувствительного и специфичного маркера [6].

Дети с острой формой тирозинемии до установления истинного диагноза обычно попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение с диагнозом сепсиса или острого гепатита, в хирургическое отделение или реанимацию в связи с желудочным кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием. При раннем дебюте заболевания болезнь прогрессирует внутриутробно из-за высокой концентрации тирозина в крови матери, и ребенок уже в периоде новорожденности может иметь сформировавшийся цирроз печени. Как правило, такие дети погибают в первые месяцы жизни.

Представляем собственный случай наблюдения двух детей из одной семьи с острой формой тирозинемии 1-го типа.

Девочка 12.12.2008 г.р. родилась от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Мать в течение 6 лет лечилась по поводу бесплодия. Роды — в срок 39–40 нед., масса тела при рождении — 3250 г, рост — 52 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. На 5-е сутки жизни ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных с явлениями желтухи и билирубиновой интоксикации. При осмотре ребенка отмечались интенсивная желтуха, расширение подкожной венозной сети на животе, гепатомегалия, выраженное вздутие живота.

Лабораторные данные при поступлении: общий анализ крови от 17.12.2008 г.: гемоглобин — 199 г/л, эритроциты — $5,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $8,0 \times 10^9/л$, эозинофилы — 1%, палочкоядерные — 8%, сегментоядерные — 54%, лимфоциты — 27%, моноциты — 10%, тромбоциты — $220 \times 10^9/л$, СОЭ — 4 мм/час. Билирубин общий — 447 мкмоль/л, прямой — 78 мкмоль/л, АЛат — 1,9 ммоль/л. Общий анализ мочи: уд. вес — 1005, белок — 0,013 г/л, эритроциты — 3–4 в п.з., лейкоциты — 0–1 в п.з.

В течение последующих 2 дней в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика: нарастали симптомы интоксикации, появились срыгивания и рвота, кровотечения из мест инъекций, лихорадка. Ведущим синдромом в клинике были явления динамической кишечной непроходимости: упорная обильная рвота, вздутие живота, обезвоживание. Ребенок не удерживал даже малый объем пищи: после кормления отмечалась рвота, объем рвотных масс превышал объем съеденной накануне пищи, в рвотных массах наблюдалась примесь желчи. Лабораторные данные в динамике: сохранялась гипербилирубинемия (общий билирубин — 440–428 мкмоль/л; прямой — 104–136 мкмоль/л), цитолиз (АЛат — 1,76–1,5 ммоль/л), гипокоагуляция (ПТИ — 38–46%), гипопроотеинемия (общий белок — 42–28 г/л). Ребенок и мать были обследованы на маркеры вирусных гепатитов и TORCH-инфекций — результаты отрицательны. Данные ультразвуковой диагностики органов брюшной полости: гепатомегалия, расширение воротной вены — до 5,5 мм (N — 3–4 мм), выраженные нарушения эвакуаторной функции желудка.

На рентгенограмме верхних отделов желудочно-кишечного тракта через 2 и 4 ч. после дачи молочно-бариевой взвеси определялись 2 уровня жидкости: в просвете желудка и 12-перстной кишки. Контраст частично в кишечник поступал. Заключение рентгенолога: частичная высокая кишечная непроходимость (рис. 1).

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, сохранялась упорная рвота, появился асцит, явления полиорганной недостаточности. Учитывая клинику частичной высокой кишечной непроходимости, принято решение о проведении диагностической лапаротомии. 29.12.2008 г. при ревизии брюшной полости получено до 300 мл серозной жидкости. Желудок и кишечник не изменены. Печень серо-зеленого цвета, плотная. Селезенка увеличена.

Заключение: врожденный цирроз печени. Взят биоптат на гистологическое исследование.

Несмотря на проводимую патогенетическую и симптоматическую терапию на 19-й день жизни при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности ребенок умер. Патологоанатомический диагноз: цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, асцит. Морфологические исследования выявили гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов, лимфоцитарную и лейкоцитарную инфильтрацию перипортальных трактов, а также цирротическую трансформацию ткани печени с развитием соединительной ткани и формированием ложных долек (рис. 2, 3а).

Гигантоклеточный гепатит может быть и вирусной, и бактериальной, и метаболической природы. Реакция печени новорожденного на различные воздействия универсальна. Одним из компонентов всегда является пролиферация гигантских клеток, отражающая повышенную способность печени к регенерации [5].

В качестве этиологических факторов заболевания рассматривались инфекционные, метаболические причины,

порок развития внутрипеченочных желчных ходов. Короткий срок жизни ребенка, ограниченные диагностические возможности не позволили установить этиологию внутриутробного гепатита, приведшего к развитию цирроза.

Через 2 года в семье пациентки родился здоровый ребенок, которому в настоящее время 3 года.

Еще через 3 года 09.04.2014 г. от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 20 нед., на сроке беременности 38 нед., в семье родилась девочка с массой 3350 г, ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

17.04.2014 г. на 8-е сутки жизни ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных с явлениями желтухи. Через сутки ребенок переведен в ОРИТ новорожденных из-за ухудшения состояния с развитием интоксикации, выраженного метеоризма, рвоты, асцита, сохраняющейся гипербилирубинемии.

Лабораторные данные при поступлении: общий анализ крови от 17.04.2014 г.: гемоглобин – 161 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10,9 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0%, палочкоядерные – 20%, с – 37%, лимфоциты – 35%, моноциты – 8%, тромбоциты – $240 \times 10^9/л$, СОЭ – 4 мм/час.



Рис. 1. Через 4 часа после сдачи молочно-бариевой взвеси определяется частичная задержка контраста в значительно эктазированной желудке и 12-перстной кишке

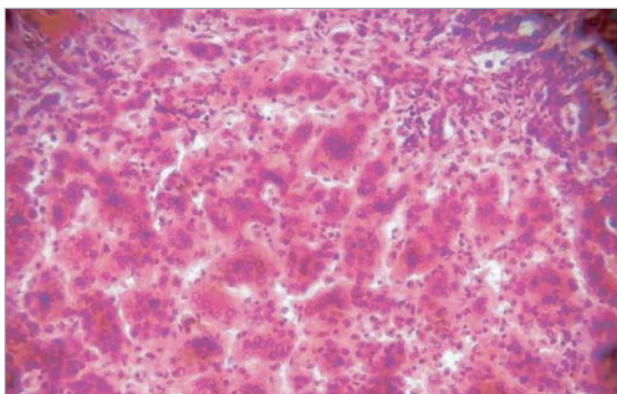


Рис. 2. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Лимфоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация перипортальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

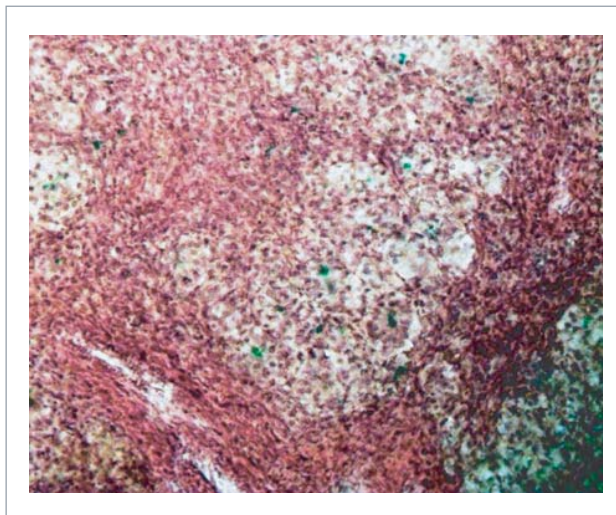


Рис. 3а. Цирротическая трансформация ткани печени с развитием соединительной ткани и формированием ложных долек. Окраска по Ван-Гизону. $\times 40$

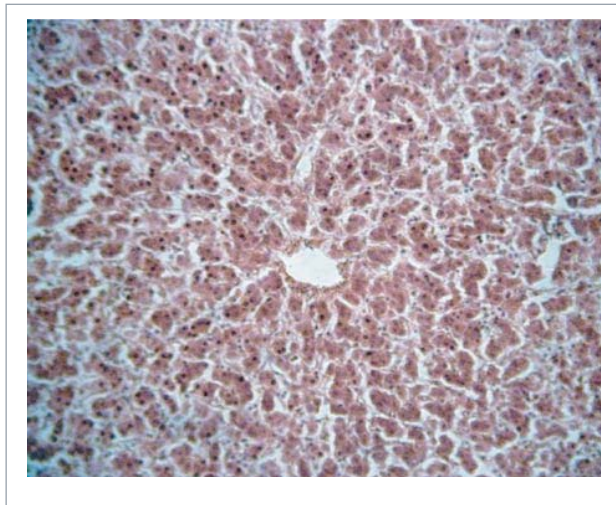


Рис. 3б. Для сравнения: нормальная морфология печени. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Общий анализ мочи от 17.04.2014 г.: уд. вес — 1015, реакция кислая, белок — 0,256 г/л, эритроциты — 6–8 в п/з., лейкоциты — 1–2 в п/з.

Биохимический анализ крови от 17.04.2014 г.: билирубин — 339 мкмоль/л, прямой — 74 мкмоль/л, тимоловая проба — 1,43 ед., АЛаТ — 3,79 ммоль/л, общий белок — 55 г/л, креатинин — 98 мкмоль/л, мочевина — 2,5 ммоль/л, глюкоза — 2,0 ммоль/л.

Коагулограмма от 18.04.2014 г. — сгусток не образовывался. Коагулограмма от 21.04.2014 г.: ПТИ — 47%, АЧТВ — 43 с, фибриноген — 1,5 г/л, РМФК — отр. УЗД органов брюшной полости: гепатомегалия, асцит.

Ребенок и мать были обследованы на маркеры вирусных гепатитов В, С и TORCH-инфекций — результаты отрицательны.

Учитывая данные клиники и результатов лабораторных исследований ребенка, которые были идентичны данным первого ребенка в семье, умершего в 2008 г. от декомпенсированного цирроза печени, стало очевидно, что патология печени у пациентки носит не инфекционный, а генетически обусловленный наследственный характер. Дифференциальный диагноз проводился между метаболическими заболеваниями — галактоземией и тирозинемией. Течение болезни склонило мнения в пользу тирозинемии: при попытке кормить ребенка смесью «Альфа-ре», которая представляет собой гидролизат белка и не содержит лактозы, у ребенка значительно ухудшилось состояние: многократная обильная рвота, жидкий стул, выраженный метеоризм, специфический неприятный запах от тела ребенка. При попытке же перевести ребенка на парентеральное питание раствором глюкозы в течение 2 дней с полной отменой белковой пищи отмечалась быстрая положительная динамика состояния с регрессом всех патологических симптомов, возникших на фоне питания аминокислотными смесями. Это свидетельствовало о том, что у ребенка нарушен обмен аминокислот.

Был выставлен клинический диагноз: наследственное нарушение обмена аминокислот — тирозинемия 1-го типа. Исследование мочи ребенка в лаборатории Харьковского специализированного медико-генетического центра выявило повышенный уровень сукциниацетона (маркер тирозинемии 1-го типа) и метаболиты тирозина — 4-гидроксифенилпируват — 3256,35 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ KREA (при норме — 0–28,57 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) и гидроксифенил-лактат — 23208,8 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ KREA (при норме — 0–167,01 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$). Таким образом, диагноз тирозинемии 1-го типа был подтвержден лабораторно.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Наростал асцит, явления полиорганной недостаточности, в лабораторных данных сохранялись анемия (гемоглобин — 85 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л), цитолиз (АЛаТ — 1,5 ммоль/л) и гипокоагуляция (ПТИ — 28%). 08.05.2014 г. на 29-й день жизни у ребенка развились массивные кровоизлияния в мягкие ткани, плевральную полость, кровотечения из мест инъекций, что на фоне нарастающих гемодинамических нарушений привело к смерти ребенка. Патологоанатомическое заключение: врожденный гепатит с формированием цирроза печени. Гистологически — гигантоклеточная трансформация гепатоцитов с образованием многоядерных клеток — симпластов, фиброз, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация перипортальных трактов.

Представленные клинические случаи продемонстрировали редкую наследственную патологию аминокислотного обмена — тирозинемии 1-го типа у двух новорожденных детей-сирот, которая проявлялась гигантоклеточным гепатитом с формированием цирроза печени уже в периоде новорожденности.

Терапия орфанных заболеваний препаратами, разработанными специально для конкретных метаболических состояний, требует больших финансовых затрат, поэтому, как правило, финансируется государством.

Верховная Рада Украины приняла закон от 15.04.2014 г. №1213-VII (будет введен в действие с 01.01.2015 г.) «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань».

Законом установлено, что орфанным считается заболевание, которое угрожает жизни человека, либо хронически прогрессирует, приводит к укорочению продолжительности жизни человека или его инвалидности, и распространенность которого среди населения не чаще, чем 1:2000 [2]. Согласно закону, будет утвержден перечень орфанных заболеваний, создан реестр больных, установлен порядок оказания медицинской помощи пациентам.

В соответствии с законом, граждане, страдающие орфанными заболеваниями, должны обеспечиваться необходимыми лекарственными средствами и соответствующими пищевыми продуктами для специального диетического питания.

Внедрение в жизнь этого закона позволит улучшить диагностику, обеспечить лечение и профилактику орфанных заболеваний в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полякова С.И. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам / С.И. Полякова // Практика педиатра. — 2014. — Февраль. — С. 4–16.
2. Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань: Закон України від 15.04.2014 р. № 1213-VII / Верховна Рада України [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.rada.gov.ua/news/Novyny/Povidomlennya/91598.html>. — Назва з екрана.
3. Проблеми орфаних хвороб / І.Д. Шкробанець, І.В. Ластівка, М.І. Поліщук, Ю.Д. Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — Т. III, № 2 (8). — С. 19–24.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с наследственной тирозинемией 1 типа [Электронный ресурс] / Союз педиатров России. — Режим доступа : http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_tiro.pdf. — Название с экрана.
5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 864 с.
6. Corinne de Laet Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1 [Electronic resource] / Corinne de Laet, Carlo Dionisi-Vici, James V Leonard [et al.] // Orphanet Journal of Rare. — Access mode : <http://www.ajrd.com/content/8/1/8>. — Title from screen.
7. De Braekeleer M. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay — Lac-St-Jean / M. De Braekeleer, J. Larochelle // Am. J. Hum. Genet. — 1990. — Aug., Vol. 47 (2). — P. 302–307.

Орфанні хвороби : сімейний випадок тирозинемії 1-го типу

Л.М. Боярська¹, Г.М. Дмитрякова¹, І.Г. Денисенко²

¹Запорозький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²КУ «Міська дитяча багатопрофільна лікарня № 5», м. Запоріжжя, Україна

Резюме. Наведено визначення орфанних (рідких) хвороб. Надано інформацію про патогенез, клініку, діагностику й лікування тирозинемії 1-го типу, яка являє собою порушення обміну амінокислоти тирозину. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип спадкування і обумовлено мутаціями в гені ферменту фумарилцетоацетатази. В результаті генетичного дефекту тирозин розпадається альтернативним патологічним шляхом з утворенням високотоксичних сукцинілацетону, малеїлацетоацетату, фумарилцетоацетату, які є мітохондріальними токсинами. Накопичення цих токсинів призводить до прогресуючого захворювання печінки з розвитком печінкової недостатності, цирозу, важкої коагулопатії. Специфічна терапія проводиться препаратом «Нітізінон». Наведено два клінічні випадки цирозу печінки в новонароджених (сібсів) із тирозинемією 1-го типу.

Ключові слова: орфанні хвороби, тирозинемія, сукцинілацетон, цироз печінки, нітізінон.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):77–81;doi10.15574/PP.2014.60.77

Orphan diseases: a family case of tyrosinaemia type 1

L.N. Boyarskaya¹, G.N. Dmytryakova¹, I.G. Denisenko²

¹Запорозький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²КУ «Міська дитяча багатопрофільна лікарня № 5», м. Запоріжжя, Україна

Summary. The article provides a definition of orphan (rare) diseases. Information is given about pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of tyrosinaemia type 1, which is a violation of the amino acid tyrosine metabolism. The disease has an autosomal recessive type of inheritance and is caused by mutations in the enzyme fumarylacetoacetase gene. As a result of a genetic defect decomposition of tyrosine is carried out by pathological alternative way forming high level of succinylacetone, maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate which are mitochondrial toxins. The accumulation of these toxins leads to progressive liver disease with the development of liver failure, cirrhosis, and severe coagulopathy. Specific drug therapy is conducted by nitisinone. We have presented a description of two clinical cases of cirrhosis in newborns (sibs) with tyrosinaemia type 1.

Key words: orphan diseases, tyrosinaemia, succinylacetone, cirrhosis, nitisinone.

Сведения об авторах:

Боярская Людмила Николаевна — к.мед.н., проф., зав. каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 28; тел.: +38 (061) 224-93-75.

Дмитрякова Галина Николаевна — ассистент каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 28; тел.: +38 (061) 224-93-75; e-mail: gala55@ukr.net.

Денисенко Ирина Георгиевна — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУ «Городская детская многопрофильная больница № 5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28а. тел.: +38 (061) 224-93-81.

Статья поступила в редакцию 29.11.2014 г.

НОВОСТИ

«Солнечный» витамин предотвращает рака кишечника

Рак толстого кишечника входит в первую пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей. Высока и смертность при этом заболевании, поскольку оно часто обнаруживается на поздних стадиях.

Вместе с тем риск развития этого рака можно значительно снизить с помощью нормализации уровня витамина D в организме — от этого будет немалая польза и сердцу.

Связь дефицита витамина D с риском развития опухолей толстого кишечника обнаружили американские ученые из Института рака Дана—Фарбер (Dana—Farber Cancer Institute).

Авторы исследования изучали истории болезни 218 больных с установленным диагнозом «рак толстой кишки» и медицинские данные 624 участников исследования, которые онкологическими заболеваниями не страдали.

Всем больным раком диагноз был поставлен после 2000 года.

Уникальностью этой научной работы является то, что в распоряжении ученых была информация об уровне витамина D в крови испытуемых, страдавших раком кишечника, еще в 90-е годы XX века, то есть задолго до развития у них болезни.

Исследователи обнаружили, что риск развития рака толстой кишки обратно коррелировал с уровнем витамина — чем выше была его концентрация в крови испытуемых, тем меньше была опасность развития у них этой опухоли.

Авторы исследования полагают, что в этом случае витамин D стимулировал иммунную систему — ее компоненты фагоциты начинали более эффективно уничтожать подвергшиеся озлокачествлению клетки организма, включая и раковые клетки кишечника.

Источник: <http://med-expert.com.ua>