



ТИРОЗИНЕМИЯ I Б ТИПА С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У 5-ЛЕТНЕГО РЕБЕНКА

Винокурова Л. Н.¹, Шадрина В. В.¹, Фурман Е. Г.¹, Черемных Л. И.², Прокументик В. Р.²

¹ ФГБОУ ВО Пермский Государственный медицинский университет имени ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ (614990, г. Пермь, Россия)

² ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (614066, г. Пермь, Россия)

TYROSINEMIA TYPE B LIVER AND KIDNEY HAVE A 5-YEAR-OLD CHILD

Vinokurova L. N.¹, Shadrina V. V.¹, Furman E. G.¹, Cheremnyh L. I.², Prozumentik V. R.²

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

² Regional children's clinical hospital (614066, Perm, Russia)

Для цитирования: Винокурова Л. Н., Шадрина В. В., Фурман Е. Г., Черемных Л. И., Прокументик В. Р. Тирозинемия I Б типа с поражением печени и почек у 5-летнего ребенка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 140–145.

For citation: Vinokurova L. N., Shadrina V. V., Furman E. G., Cheremnyh L. I., Prozumentik V. R. Tyrosinemia type B liver and kidney have a 5-year-old child. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 140–145.

Винокурова
Лидия Николаевна
Vinokurova Lidiya N.
vinokln@mail.ru

Винокурова Лидия Николаевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии

Шадрина Вера Владиславовна — к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии

Фурман Евгений Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, член-корреспондент РАН

Черемных Любовь Ивановна — заведующая отделения нефрологии

Прокументик Виталий Рувимович — врач-гастроэнтеролог

Резюме

Наследственная тирозинемия — редкое генетическое заболевание, диагностика которого затруднена. Представлен клинический случай ребенка 5 лет с наследственной тирозинемией, с мутацией p.Gln 64 His в гене FAH в гомозиготном состоянии. Клинические проявления заболевания протекали с поражением печени с циррозом и портальной гипертензией, в сочетании с патологией почек и деформацией скелета.

Ключевые слова: наследственная тирозинемия, мутация p.Gln 64 His, ген FAH, цирроз печени

Summary

Hereditary tyrosinemia is a rare genetic disease, the diagnosis of which is difficult. The clinical case of a 5-year-old child with hereditary tyrosinemia presented, with the mutation p.Gln 64 His in the FAH gene in the homozygous state. Clinical manifestations of the disease proceeded with cirrhosis and portal hypertension, kidney pathology and deformation of the bones.

Key words: hereditary tyrosinemia, mutation p.Gln 64 His, FAH gene, liver cirrhosis

Введение

Наследственная тирозинемия 1-го типа (Hereditary tyrosinemia type 1 (HT1, OMIM 276700) – редкое генетическое заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание связано с нарушением обмена аминокислоты тирозина, поступающего в организм ребенка с пищей и синтезируемого эндогенно из фенилаланина. В норме при распаде тирозина образуются нетоксичные продукты обмена фумарат и ацетоацетат. При тирозинемии в результате мутаций в гене фермента фумарилацетоацетазы повышается содержание тирозина и его высокотоксичных и канцерогенных метаболитов: сукцинилацетона, сукцинилацетоацетата [1].

Причиной HT1 являются мутации в гене FAN (fumarylacetoacetate hydrolase). Ген человека FAN располагается на хромосоме 15q23-q25, охватывает 30–35kb и состоит из 14 экзонов. Мутации в гене FAN разнообразны и имеют региональную специфику [2].

Заболевание встречается примерно у 1:100000 человек в мире. В некоторых регионах HT1 встречается значительно чаще, особенно оно распространено в Квебеке (Канада), Финляндии, Норвегии и среди выходцев из Пакистана, проживающих в Великобритании [3].

Самая высокая распространенность HT1 была зарегистрирована в 1971 году в регионе Квебека Сагений-Лак-Сен-Жан (Канада). Там она составила 1:1042 новорожденных. Эти данные были получены в результате реализации программы скрининга, введенной в 1970 году на фоне высокой заболеваемости. Уже к 1986 году частоту заболевания удалось снизить до 1:1846 родов [2], а в 2017 году частота встречаемости HT1 в Квебеке составила 1:19819 новорожденных [4].

Наиболее распространенной мутацией из-за «эффекта генетического основателя» во франко-канадском населении Квебека являлась c.1062 + 5G> A (IVS12 + 5G> A), составляющая 90% всех аллелей у больных HT1 в данном регионе, и, кроме того, эта же мутация составляла 33% всех аллелей у больных HT1 во всём мире. Так же высокая частота HT1 была описана в Скандинавии у финского населения Похьянмаа, где 1 человек из 5000 страдал от HT1, тогда как общая заболеваемость HT1 в Финляндии составляла лишь 1: 60000. В этом регионе была распространена мутация (c.786G> A, p.Trp262X) [2].

Данных о частоте встречаемости HT1 в России нет [5,6]. С 2012 года в Свердловской области был внедрен пилотный проект скрининга новорожденных на HT1 [7], однако результаты скрининга в литературе пока не были отражены.

Описано 18 случаев диагностики HT1 у детей, которые наблюдались в Научном центре здоровья детей РАМН [8]. У пятнадцати детей с HT1 были изучены генотипы. Обращало на себя внимание разнообразие мутаций в гене FAN. Всего у детей было выявлено 14 разнообразных мутаций. С наибольшей частотой (7 из 30 аллелей, 23%) была определена мутация IVS6-G> T, и лишь в 10% случаев – наиболее распространенная мутация в мире IVS12+5G> A. У данных пациентов остались

неидентифицированными 6 аллелей. Не было ни одного случая мутации в гомозиготном состоянии.

В настоящее время описано уже 100 различных мутаций в гене FAN и, несмотря на многие усилия, не было обнаружено четкой корреляции между генотипом и клиническим фенотипом [9].

В результате мутаций в гене FAN накапливающиеся продукты обмена тирозина приводят к интоксикации, оказывая токсическое действие на клетки печени с развитием печёночной недостаточности, цирроза, формированием карциномы печени. Развивается ренальная тубулопатия с гипофосфатемическим рахитом и развитием синдрома Фанкони. Без своевременного лечения дети погибают от печеночной недостаточности, рецидивирующих кровотечений, неврологического криза или гепатоцеллюлярной карциномы [10].

Выделяют клинические формы тирозинемии: острую форму (HT1A) и хроническую (HT1B). HT1A характеризуется острым течением, ранним дебютом от 2 до 5–7 месяцев, встречается в 3 раза чаще, заболевание может протекать под «маской» внутриутробной инфекции, сепсиса, фетального гепатита. У детей наблюдается задержка развития, фебрильная лихорадка, рвота, диарея или динамическая непроходимость кишечника, гепатомегалия, желтуха, признаки желудочно-кишечного кровотечения, возможен «капустный» запах тела, гиперестезия кожных покровов. Смерть наступает чаще в возрасте до одного года от печёночной недостаточности и/или кровотечения. HT1B протекает с подострым или хроническим течением, чаще с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой). Возможно поражение почек в виде рахитоподобного заболевания на фоне тяжелой тубулопатии: вторичного синдрома Фанкони, проявляющегося аминокислотурией, глюкозурией, фосфатурией, почечным канальцевым ацидозом. Характерно наличие витамин-D-резистентного рахита с рахитоподобными деформациями скелета. Хроническая форма тирозинемии HT1B, протекает легче, начинается на 1–2 году жизни [11].

Предложена пошаговая диагностика заболевания в России. Диагноз наследственная тирозинемия устанавливается на основании характерных клинических проявлений заболевания, высокого уровня сукцинилацетона в моче и плазме крови, повышенного содержания ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.), повышенных показателей альфафетопротеина. Диагноз подтверждается генетическими методами исследования – обнаружением двух мутаций в гене FAN. Молекулярно-генетическое тестирование улучшает диагностику заболевания, однако не является существенным для определения тактики лечения. Оно может быть использовано для пренатальной диагностики и репродуктивного консультирования [11]. В грудном возрасте диагностика заболевания крайне затруднена в связи с редкостью заболевания, трудностью диагностики, сочетанием с другими заболеваниями (TORCT-инфекцией, сепсисом и др.) [12].

Единственной стратегией, которая могла повлиять на течение заболевания была диета с ограничением белка. В тяжёлых случаях проводилась трансплантация печени [13].

Материалы и методы

В 2018 году впервые в Пермском крае диагностирован случай наследственной тирозинемии I Б типа.

Результаты исследования

Девочка В. в возрасте 5 лет была госпитализирована в отделение нефрологии Краевой детской клинической больницы с жалобами на искривления ног, нарушение походки, боли в костях при ходьбе, носовые кровотечения, геморрагические высыпания на коже и периодически боли в животе.

По данным анамнеза: ребёнок от 4 беременности, протекавшей на фоне урогенитального хламидиоза, анемии, многоводия. Роды 4, срочные. В семье первый ребёнок (девочка) здорова. Второй ребёнок (девочка) умерла в возрасте 3,5 лет. До 2,5 лет она развивалась по возрасту, затем появились: вальгусная деформация голеней, деформация грудной клетки по типу килевидной, имелись гепатоспленомегалия, реномегалия, умеренная протеинурия, глюкозурия, в биохимическом анализе крови снижен фосфор и холестерин, были повышены трансаминазы. Наблюдалась с диагнозом: Болезнь Де Тони Дебре Фанкони, получала витамин Д3, без эффекта. Летальный исход наступил в 3,5 года при присоединившейся пневмонии. Третья беременность у матери закончилась медицинским абортom. Близкородственный брак родители отрицали.

Масса тела ребёнка при рождении была 4036 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Девочка находилась на грудном вскармливании до 4 лет, получала витамин Д. Питание получала по возрасту, прикорм с 6 месяцев. Ходила самостоятельно с 1 года, с того же времени появилась варусная деформация ног, а с двух лет – вальгусная деформация. С двух лет отмечались запоры и энкопрез.

Пациентка поступила в стационар для исключения рахитоподобного заболевания. В физическом развитии не отставала. Рост 109 см, масса тела 16,8 кг, окружность грудной клетки 56 см. Кожа смуглая, на груди слева по ходу 6 ребра имеется очаг шагреновой кожи и 2 пятна цвета «кофе с молоком» на руке и туловище размером 2,0 x 2,0 см. На голенях множественные экхимозы различной давности. Видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, тургор тканей сохранен, отёков не было. Пальпировались единичные мелкие подчелюстные лимфоузлы до 1 см, подвижные, безболезненные. Тонус мышц был сохранен. Выражена вальгусная деформация голеней и бёдер. Отмечался распространенный кариес, гипоплазия эмали, разрушены все зубы. Перкуторно над лёгкими лёгочный звук, дыхание везикулярное,

С 1992 года введено лечение нитиизиномом. Нитиизинон ингибирует 4-гидрооксифенилпируватдиоксигеназу, что уменьшает образование токсических метаболитов [14].

Следует заметить, что это единственный ребенок в крае с таким диагнозом.

проводилось равномерно, хрипов не было. Частота дыхательных движений 24 в минуту.

Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 120 в минуту. АД 110/70 мм ртутного столба.

Живот мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1 см, очень плотная, селезёнка – выступала из-под края реберной дуги на 5 см, плотная. Стул 1 раз в 2 дня, неустойчивый, периодически запоры по 3–5 дней. Мочеполовая система сформирована по женскому типу. Мочилась свободно 5 раз в сутки.

В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения до $97 \cdot 10^9/\text{л}$, в общем анализе мочи лейкоцитурия от 5 до 15 клеток в поле зрения, в биохимическом анализе крови – повышение щелочной фосфатазы до 1217 МЕ/л (норма до 644 МЕ/л). В коагулограмме снижение фибриногена до 1,61 г/л (норма 2–4 г/л).

Показатели альфафетопroteина 244,33 МЕ/мл (норма 0–6,67 МЕ/мл).

Витамин D-25ОН 42,9 нг/мл (норма 30–100 нг/мл). Проба Сулковича++++. В биохимическом анализе мочи фосфор 24, 35 мг/кг в сутки.

При УЗИ: почки расположены обычно, контур их ровный, четкий. Мочеточники не визуализировались. Паренхима почек дифференцировалась нечётко, экзогенность их была повышена с обеих сторон. Мочевой пузырь овальной формы, контур ровный, чёткий, стенка 2,5мм. Осадок различной плотности в небольшом количестве. Остаточная моча – 5 мл. Кровоток в почках достаточного обогащения, по периферии обеднён. Показатели сосудистого сопротивления в почечных, сегментарных, междольковых, дуговых, междольковых артериях умеренно повышены ($IR=0,71-0,74$; $IP=1,4$) при V_s левой почечной артерии 0,87м/с; правой – 0,93м/с. Заключение: Увеличение размеров почек с диффузными изменениями. Осадок в мочевом пузыре.

При УЗИ желудочно-кишечного тракта отмечалась неоднородная структура печени, с участками преимущественно повышенной и участками пониженной экзогенности. Умеренно усилен сосудистый рисунок и сегментарное строение печени. Желчные ходы расширены были. Желчный пузырь неправильной формы, фиксированный перегиб в области тела. Стенка его 1 мм, размеры 51x 25 мм, осадка не было. В просвете желчного пузыря определялись множественные мелкие гиперэхогенные подвижные включения, без акустических дорожек.

Вирсунгов проток не расширен. Эхогенность поджелудочной железы средняя, структура однородная. Заключение: Увеличение печени с диффузными изменениями. Множественные мелкие плотные включения желчного пузыря. Фиксированный перегиб желчного пузыря. Спленомегалия.

На рентгенограмме грудной клетки позвонки были остеопорозны. Позвоночник незначительно искривлён влево.

На рентгенограмме нижних конечностей выраженная вальгусная деформация коленных суставов, метафизы трубчатых костей укорочены, остеопорозны. Зоны роста расширены, субхондральный склероз. Эпифизы отчетливо не изменены.

По данным денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности кости на 1,6 стандартных отклонений, для большеберцовой кости – на 2,6 стандартных отклонений. Определялась низкая костная масса.

В связи с характерными клиническими проявлениями у ребёнка была заподозрена наследственная тирозинемия, кровь направлена в лабораторию селективного скрининга федерального медико-генетического научного центра (г. Москва), где методом тендежной масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации тирозина до 245,935 мкМ/л (норма 15–235 мкМ/л) и сукцинилацетона до 6,709 мкМ/л (норма 0,11–2,0 мкМ/л).

Для подтверждения диагноза методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ кодирующей части гена FAN (Тирозинемия тип I) и прилегающих интронных областей. Выявлена мутация p.Gln64His (NM000137.2: c. 192G>T, HGMD: CS941483) в гомозиготном состоянии.

Таким образом, диагноз Тирозинемия тип I был подтверждён биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Для определения дальнейшей тактики ведения ребёнка был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, где было проведено дополнительное обследование:

Эластометрия печени по данным FIBROSCAN: Эластичность печени изменена. Результат исследования свидетельствовал о стадии фиброза F4 по METAVIR.

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: печень увеличена за счёт левой доли, паренхима зернистая, плотность снижена до 49–51 HU. Контуры печени бугристые, с нодулярными выпячиваниями по нижней поверхности правой доли и передней поверхности левой доли. Сегмент S1 умеренно увеличен. Селезёнка увеличена, структура однородная. Медуллярный слой паренхимы почек с участками уплотнений.

Эзофагогастродуоденоскопия и еюноскопия – без патологии.

Таким образом, по данным проведенного исследования у ребёнка был диагностирован цирроз печени в исходе наследственной тирозинемии. Внутривенная портальная гипертензия без варикозного расширения вен пищевода. Неполный синдром Фанкони (канальцевая дисфункция). Вальгусная деформация коленных суставов.

Девочке была назначена диетотерапия с ограничением пищевого белка до 2 г/л (1/2 суточной потребности за счёт аминокислотной смеси без фенилаланина и тирозина, нитизинон, урсодезоксихолиевая кислота, витамин Д.

Обсуждение полученных результатов

Таким образом, представленный клинический случай редкого заболевания наследственной тирозинемии I типа демонстрировал постановку диагноза у ребёнка в возрасте 5 лет, на основании характерных клинических проявлений заболевания – были сформированы поражение печени с фиброзом и портальной гипертензией, патология почек и деформация скелета. Девочке назначено комплексное лечение, включая патогенетическую терапию.

На основании 7-летнего опыта, применение нитизинона в России было признано эффективным, даже при позднем старте терапии при НТ1Б [8,15].

Современными исследованиями подтверждено, что эффективность лечения нитизинон зависит от того, насколько рано заболевание распознается и начинается терапия [16]. Известно также, что трансплантация печени реже проводится у пациентов, которым лечение нитизинон было назначено в первые месяцы жизни [17]. Отмечалось, что несмотря на высокую стоимость терапии с использованием нитизинона, расходы на неё со стороны системы здравоохранения компенсировали снижением частоты трансплантации печени [18]. Кроме того, было отмечено, что пациенты, которые были диагностированы до внедрения скрининга и соответственно позже начинали лечение,

значительно чаще имели гепатоцеллюлярную карциному по сравнению с пациентами, выявленными при скрининге новорожденных. Эффективность лечения нитизинон зависела от того, насколько рано заболевание распознавалось и начиналась терапия. В результате недавно проведенных ретроспективных исследований авторы настоятельно рекомендовали внедрять скрининг новорожденных на наследственную тирозинемия [16]. Скрининг на тирозинемия – обнаружение сукцинилацетона в моче, крови, амниотической жидкости считается наиболее надёжным при диагностике наследственной тирозинемии [19].

Специалисты с многолетним опытом наблюдения большого числа больных НТ 1 в Квебеке разработали протокол наблюдения и лечения больных с рождения и после скрининга новорожденных. На сегодняшний день ни один пациент, у которого лечение было начато до 1 месяца, не развил гепатоцеллюлярную карциному по данным наблюдения в течение 20 лет. Эта группа пациентов являлась самой большой в мире, получающей лечение по итогам скрининга новорожденных [20].

Кроме того, данный клинический случай интересен тем, что у девочки выявлена мутация p.Gln64His в гомозиготном состоянии. Так как родители отрицали кровное родство, эта мутация может

быть мажорной мутацией в регионе. У больных, наблюдавшихся в НЦЗД, эта мутация так же была обнаружена. Мутация p.Gln 64 His чаще всего встречалась у больных HT1 в группе иммигрантов из Пакистана, проживающих в Великобритании, преимущественно в Бирмингеме [2, 21].

Интересно, что у больных, наблюдавшихся в НЦЗД, чаще всего выявлялась мутация IVS6-1 (G> T). Данная мутация IVS6-1 (G> T) составляла 58,9% от общего числа аллелей у больных Средиземноморья [22]. Чаще всего эта мутация выявлялась у больных в Испании (66,6% пациентов). Это одна из мутаций, имевшей корреляцию генотипа/

фенотипа – у пациентов реже развивался нефрокальциноз и чаще поражение печени [23].

В Норвегии частота тирозинемии 1 из 74800 рождений не была связана с одним «эффектом основателя» или высокой распространенностью родительского родства, как в предыдущих регионах [24]. В России возможна подобная ситуация. Большое разнообразие мутаций в гене FAN у пациентов, наблюдавшихся в НЦЗД, преимущественно компаунд-гетерозиготное состояние генотипов, свидетельствует о том, что при подозрении или подтверждении диагноза на HT1 поиск наиболее частых мутаций может быть затруднен и потребуются секвенирование гена FAN [8,15].

Заключение

Таким образом, у наблюдающегося в Пермском крае ребёнка с мутацией p.Gln 64 His в гомозиготном положении в гене FAN клинические проявления наследственной тирозинемии протекали с поражением печени с циррозом и портальной гипертензией, в сочетании с патологией почек и деформацией скелета.

Проведение пилотного скрининга новорожденных на наследственную тирозинемия может дать более полную информацию о частоте встречаемости данной патологии, начать раннее лечение выявленным больным, провести пренатальную диагностику в семьях, в которых будут выявлены больные наследственной тирозинемией.

Литература | Reference

1. Chakrapani A., Gissen P., McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism. Chapter 18. // Saudubray J.-M., Bergh G., Walter J. H. (ed.). Inborn Metabolic Diseases. 5th edition. – Heidelberg: Springer, 2012:275–276.
2. Angileri F., Bergeron A., Morrow G. et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. // JIMD Rep. – 2015. – № 19. – P. 43–58.
3. de Laet C., Dionisi-Vici C., Leonard J. V., et al. Recommendations for the management of tyrosinemia type 1 // Orphanet J. Rare Dis. – 2013. – № 8. – P. 8.
4. Giguère Y., Berthier M. T. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Québec: Update // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – № 959. – P. 139–146
5. Клинические рекомендации Союза педиатров России. Наследственная тирозинемия I типа у детей. 2016 г. [Электронный ресурс] http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ntir.pdf (дата обращения 30.04.2018).
Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii. Nasledstvennaya tirozinemiya I tipa u detey (2016). Available at: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ntir.pdf (accessed 30 April 2018).
6. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Раджабова Г.М. и др. Особенности спектра мутаций при наследственной тирозинемии I типа в различных популяциях российской федерации // Медицинская Генетика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 43–47.
Baydakova G. V., Ivanova T. A., Radzhabova G. M., Saydaeva D. K., Dzhudinova L. L., Akhlakova A. I., Gamzatova A. I., Melikyan L. P., Bychkov I. O., Mikhaylova S. V., Zakharova E. Y. Peculiarities of the spectrum of mutations in hereditary tyrosinemia type I in various populations of the Russian Federation. Medical Genetics. 2017;16(6):43–47. (In Russian)
7. Приказ МЗ Свердловской области от 02.03.2012 г. № 166-п «О совершенствовании массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания на территории Свердловской области» [Электронный ресурс] <http://ekb4.info/ekaterinburg8/prikaz16.htm> (дата обращения: 28.04.2018).
8. Приказ МЗ Свердловской области (2 March 2012). № 166-п «О совершенствовании массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания на территории Свердловской области». Available at: <http://ekb4.info/ekaterinburg8/prikaz16.htm> (accessed 28 April 2018).
9. Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Боровик Т.Э. и др. Семилетний опыт терапии нитизиноном наследственной тирозинемии 1-го типа в России // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 24–31.
Namazova-Baranova L.S., Polyakova S. I., Borovik T. E., Bushuyeva T. V., Varichkina M. A., Gevorkyan A. K. A 7-Year Experience of Therapy with Nitisinone of Hereditary Type 1 Tyrosinemia in Russia. Effective Pharmacotherapy. 2015;3:24–31.
10. Morrow G., Angileri F., Tanguay R. M. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease // Hereditary Tyrosinemia Pathogenesis, Screening and Management Morrow G., Angileri F., Tanguay R. M. (ed.). – Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017. P. 25–48
11. Hegarty R., Hadzic N., Gissen P., Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience // Eur. J. Pediatr. – 2015. – № 174(10). – P. 1387–1392.
12. Намазова-Баранова Л.С., Волюнец Г.В., Никитин А.В. и др. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии 1-го типа у детей. // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 19(3). – С. 132–137.
Namazova-Baranova L.S., Volynets G. V., Nikitin A. V., Skvortsova T. A., Karulina A. S., Smirnov I. E., Bushuyeva T. V., Konova S. R., Ilin A. G., Kurbatova O. V., Potapov A. S., Gevorkyan A. K. Step by step diagnosis of hereditary tyrosinemia type I in children. Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Journal) 2016; 19(3): 132–137. (in Russian). doi: 10.18821/1560–9561–2016–19(3)-132–137.

12. Мельникова Н.И., Карцева Е.В., Кирсанов А.С. и др. Трудность диагностики редкий форм врожденных нарушений аминокислотного обмена у детей первых месяцев жизни (врожденная тирозинемия) (клиническое наблюдение) // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 3. – С. 16–18.
Melnikova N.I., Kartseva E.V., Kirsanov A.S., Stroganov I.A., Ageeva L.N., Kharitonova G.D., Olhova E.B., Belyaeva T. Yu. The difficulty in diagnosing of acute forms of inborn errors of amino acid metabolism in children during the first months of life (congenital tyrosinemia) (clinical observation). *Anesthesiology and Intensive Care*. 2015;3:16–18.
13. Готье С.В., Цирульников О.М., Ахаладзе Д.Г. и др. Трансплантация левой доли печени от ab0-несовместимого родственного донора с транспозицией внутренних органов (situs inversus) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. том XVI. – 2014. – № 4. – С. 106–110.
Gautier S. V., Tsirolnikova O. M., Akhaladze D. G., Monakhov A. K., Khizroev Kh.M., Tsirolnikova I. E., Meshcheryakov S. V., Dzhanbekov T. A., Saranov G. A., Abramova N. N. Left lobe liver transplantation from AB0-incompatible living donor with situs inversus. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2014;4:106–110.
14. Bartlett D.C., Lloyd C., McKiernan P.J., Newsome P.N. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2014. – № 37(5). – С. 745–752.
15. Полякова С.И., Севостьянов К.В., Пушков А.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам. // Практика педиатра. – 2014. – № 1. – С. 4–16.
Polyakova S.I., Sevost'yanov K.V., Pushkov A.A. Nasledstvennaya tirozinemiya 1-go tipa: chto nuzhno znat' peditram. *Praktika peditra*. – 2014. – no. 1, – pp. 4–16.
16. Geppert J., Stinton C., Freeman K. et al. Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1 patients: a systematic review // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2017. – № 12 – P.154.
17. McKiernan P.J., Preece M. A., Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening // *Arch. Dis. Child.* – 2015. – № 100(8). – P.738–741.
18. Simoncelli M., Samson J., Bussi eres J.F. et al. Cost-Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I // *Can. J. Hosp. Pharm.* – 2015. – № 68(3). – P. 210–217.
19. Stinton C., Geppert J., Freeman K. et al. Newborn Screening for Tyrosinemia Type 1 Using Succinylacetone – a Systematic Review of Test Accuracy // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2017. – № 12. – P. 48.
20. Alvarez F., Atkinson S., Bouchard et al. The Qu bec NTBC Study // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – № 1 (959). – P.187–195.
21. Ijaz S, Zahoor M. Y., Sibtain Afzal M. I. et al. Direct sequencing of FAH gene in Pakistani tyrosinemia type 1 families reveals a novel mutation // *JPEM.* – 2015. – № 29(3). – P.327–332.
22. Arranz J.A., Pi ol F., Kozak L. et al. Splicing mutations, mainly IVS6–1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients // *Hum. Mutat.* – 2002. – № 20(3). – P.180–188.
23. Couce M.L., Dalmau J., del Toro M. et al. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome // *Pediatr. Int.* – 2011. – № 53(6). – P.985–989.
24. Blikrud Y.T., Brodtkorb E., Backe P. H. et al. Hereditary tyrosinaemia type I in Norway: incidence and three novel small deletions in the fumarylacetoacetase gene // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – № 72(5). – P. 369–373.