

# Клинический случай поздней диагностики хронического варианта тирозинемии 1-го типа

Н.В. Чеботарева<sup>✉1</sup>, Э.Д. Стафеева<sup>1</sup>, О.А. Ли<sup>1</sup>, А.М. Кучиева<sup>1</sup>, С.И. Полякова<sup>2</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Тирозинемия 1-го типа – генетическое заболевание преимущественно ранних месяцев и лет жизни, обусловленное нарушением нормального катаболизма тирозина с образованием конечных токсических метаболитов, оказывающих прямое повреждающее действие на печень и почки с развитием характерной клинической картины, представленной главным образом ранними функциональными и морфологическими нарушениями со стороны печени, формирующей клинику цирроза в детском возрасте с высокой вероятностью перерождения последнего в гепатоцеллюлярную карциному. Мы представляем редкий клинический случай хронического варианта тирозинемии 1-го типа с ведущим проявлением поражения почек, развитием синдрома де Тони–Дебре–Фанкони и формированием фосфопенической остеомалации, в то время как начальная стадия цирроза печени диагностирована поздно – у взрослой пациентки в возрасте 21 года.

**Ключевые слова:** тирозинемия 1-го типа, поздний дебют хронического варианта, синдром де Тони–Дебре–Фанкони, фосфопеническая остеомалация, нитизинон

**Для цитирования:** Чеботарева Н.В., Стафеева Э.Д., Ли О.А., Кучиева А.М., Полякова С.И., Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Клинический случай поздней диагностики хронического варианта тирозинемии 1-го типа. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):218–221. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203220

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

## A clinical case of late diagnosis of a chronic type I tyrosinemia

Natalia V. Chebotareva<sup>✉1</sup>, Elvira D. Stafееva<sup>1</sup>, Olga A. Li<sup>1</sup>, Agunda M. Kuchieva<sup>1</sup>, Svetlana I. Polyakova<sup>2</sup>, Dzhamal T. Abdurakhmanov<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

## Abstract

Tyrosinemia type 1 is a genetic disease mainly of the first months and years of life caused by a violation of normal tyrosine catabolism with the formation of final toxic metabolites that have a direct damaging effect on the liver and kidneys with the development of a characteristic clinical picture, represented mainly by functional and morphological disorders on a part of the liver that forms a cirrhosis clinic with a high probability of the latter's degeneration into hepatocellular carcinoma. In the article below, we present a clinical case of the first described late onset of a chronic variant of tyrosinemia type 1 with leading manifestations by type of renal dysfunction with the development of de Toni–Debre–Fanconi syndrome, followed by the formation of phosphopenic osteomalacia and the late appearance of diagnostic criteria corresponding to the initial stage of cirrhosis of the liver.

**Keywords:** tyrosinemia type 1, the late onset of chronic variant, Toni-Debre-Fanconi Syndrom, phosphopenic osteomalacia, nitisinone

**For citation:** Chebotareva NV, Stafееva ED, Li OA, Kuchieva AM, Polyakova SI, Abdurakhmanov DT, Moiseev SV. A clinical case of late diagnosis of a chronic type I tyrosinemia. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):218–221. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203220

## Введение

Тирозинемия 1-го типа (TYRS1) – орфанное метаболическое заболевание [1], представляющее собой генетически обусловленную аминокислотную патологию гена *FAN*, кодирующего фермент фумарилацетатазу. Последний, в свою очередь, осуществляет нормальный процесс катаболизма тирозина на его терминальной стадии с образованием неток-

сичных для организма биологических соединений – фумарата и ацетоацетата. Патогенные варианты гена *FAN* приводят к перестройке нормального метаболического пути тирозина на альтернативно патологический, конечными продуктами которого становятся такие митохондриальные метаболиты, как фумарилацетоацетон и сукцинилацетон, которые обладают токсичностью и канцерогенностью [2, 3]. Высокие дозы

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru

**Стафеева Эльвира Денисовна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ли Ольга Александровна** – канд. мед. наук, врач-нефролог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>**Natalia V. Chebotareva** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Elvira D. Stafееva** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-0431-1890

**Olga A. Li** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1739-677X

последних неизбежно ведут к клеточной альтерации, главные прикладные мишени которой – клетки печени и почек.

Функциональные нарушения этих жизненно важных органов дают наиболее часто встречающуюся, характерную для этого заболевания клиническую картину. Печень: развитие прогрессирующей недостаточности, тяжелой коагулопатии и цирроза с высокой вероятностью его перерождения в гепатокарциному. Почки: формирование ренальной тубулопатии, хронической почечной недостаточности, а также синдрома де Тони–Дебре–Фанкони и гипофосфатемического рахита. Именно по причине преимущественного поражения печени и почек второе название тирозинемии 1-го типа – гепаторенальная тирозинемия.

С целью профилактики развития характерных для заболевания необратимых изменений, которые не только заметно снижают качество и уровень жизни пациентов, но и существенно влияют на ее продолжительность, во многих странах мира, в том числе и в России, проводится массовый скрининг новорожденных на недостаточность фермента FAN (введен с 1 января 2023 г., пациентке данное исследование не проводилось) [4, 5], так как тирозинемия 1-го типа – заболевание, при котором характерна манифестация в первые месяцы и годы жизни [6]. Большинство (до 90%) пациентов без специфической терапии (ограничения белка в питании, патогенетического лечения) и трансплантации печени в случае печеночно-клеточной недостаточности погибали в возрасте до 10 лет [1]. Вследствие того что средняя продолжительность жизни пациентов с установленным диагнозом острой тирозинемии при естественном течении и прогрессировании заболевания не превышает 1 год, а при хронической тирозинемии – 15 лет [7], прогноз для пациентов с уже подтвержденным диагнозом напрямую зависит от времени начала ферментозаместительной терапии препаратом нитизинон – ингибитором 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (фазы I деградации тирозина), препятствующим образованию в организме конечных токсических метаболитов [8]. При этом в результате пожизненного применения препарата уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что в свою очередь считается строгим показанием для соблюдения пациентами низкобелковой диеты и ограничения в потреблении продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин (предшественник тирозина). Прием препарата приводит к улучшению лечения и прогноза наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) [9].

Представленный клинический случай варианта хронического течения тирозинемии 1-го типа с почечным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони уникален тем, что, в отличие от ранее опубликованных научных публикаций, описывающих течение этой патологии, вследствие стертой клинической картины диагноз тирозинемии 1-го типа у пациентки установлен в возрасте 21 года.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 24 года, поступила в отделение нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева с жалобами на боли в костях осевого скелета, ребрах, в области костей таза, боли при ходьбе в области тазобедренных и коленных суставов, судороги нижних конечностей. Из анамнеза известно, что в детском возрасте у пациентки диагностировали гиперкальциемию, позднее появление молочных зубов и раннее зарастание большого родничка, однако обследование для уточнения причины выявленных изменений не проводили.

В 2019 г. в возрасте 19 лет пациентка стала отмечать боли в области реберно-грудинных сочленений, артралгии, артриты правого коленного и тазобедренного суставов, боли в стопах, тазовых костях, для купирования которых принимала нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и парентерально, а также глюкокортикостероиды внутрисуставно с кратковременным эффектом.

В 2020 г. в связи с выявлением признаков сакроилеита на магнитно-резонансной томографии (МРТ) предположительно диагностирован анкилозирующий спондилоартрит, получала терапию сульфасалазином, затем метотрексатом 10 мг/сут без эффекта.

В январе – феврале 2024 г. пациентка обследована в ревматологическом отделении ГБУЗ ОКБ №1 г. Тюмени. Диагностированы множественные компрессионные деформации: Th<sub>I</sub>, Th<sub>IV</sub> – 1-я степень, Th<sub>V</sub>, Th<sub>VI</sub>, Th<sub>VII</sub>, Th<sub>VIII</sub> – 2-я степень, L<sub>V</sub> – 1-я степень, переломы кортикальных пластин метафизов бедренных костей, II плюсневой кости правой стопы, III плюсневой кости левой стопы. При рентгенденситометрии Z-критерий на уровне поясничного отдела позвоночника – 3,2, Z-критерий на уровне шейки бедренной кости – 2,8. HLA-B27 не обнаружен. Исключены системные заболевания, в том числе серонегативный спондилоартрит. Впервые обращено внимание на гипофосфатемию – 0,62 ммоль/л (норма – 0,81–1,45 ммоль/л), гиперфосфатурию – 68,96 ммоль/л (0,4–3,4 ммоль/л), в связи с чем в июне 2024 г. пациентка направлена в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В ходе стационарного обследования отмечалась гипофосфатемия – 0,54 ммоль/л (норма – 0,81–1,45), индекс реабсорбции фосфатов (TRP) – 54,55% (норма – более 85%). В общем анализе мочи (ОАМ) глюкоза – 12,8 ммоль/л, в суточной моче – 12,8 ммоль (норма – до 1,1), глюкоза в крови – в норме. В ОАМ белок – 0,75 г/л (норма – 0–0,094), кислотность мочи – 6,5, снижение относительной плотности мочи – до 1,014. По результатам лабораторных исследований – признаков гипофосфатемии, гиперфосфатурии в сочетании с глюкозурией, гипоурикемией, тубулярной протеинурией, характерной клинической картины у пациентки – установлен диагноз: идиопатический синдром де-Тони–Дебре–Фанкони, фос-

**Кучиева Агунда Мэлсовна** – зав. отд-нием нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Полякова Светлана Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Абдурахманов Джамал Тинович** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Моисеев Сергей Валентинович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Agunda M. Kuchieva** – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8360-7734

**Svetlana I. Polyakova** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-6528-1873

**Dzhamal T. Abdurakhmanov** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3160-2771

**Sergey V. Moiseev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7232-4640

фосфеническая остеомаляция, развившаяся вследствие синдрома Фанкони. Назначена терапия – альфакальцитрол 0,25, дигидрофосфат/дигидрат моногидрофосфата натрия 620/360 мг 3 раза в сутки с эффектом: нормализация уровня фосфора, уменьшение болей в костях.

Для уточнения причины синдрома Фанкони пациентке провели полноэкзомное секвенирование, по результатам которого обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация в гене *FAN*, что позволило диагностировать тирозинемия 1-го типа. В большинстве случаев болезни в раннем детском возрасте на первый план выходит поражение печени (печеночная недостаточность, развитие цирроза печени и без лечения – развитие гепатоцеллюлярной карциномы – ГЦК) [1], однако в представленном случае отсутствовали клинико-лабораторные признаки поражения печени, в связи с чем заболевание не заподозрено и диагноз не был установлен.

В сентябре 2024 г. пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. При поступлении женщина жаловалась на боли в грудной клетке, грудина, области реберных дуг. Общее состояние больной было удовлетворительным, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, высыпаний нет. Подкожно-жировая клетчатка умеренно развита. Рост – 150 см, вес – 45 кг, индекс массы тела – 20 кг/м<sup>2</sup>. Отеков нет. Лимфоузлы не пальпируются. Отмечалась килевидная деформация грудины, других костных деформаций не обнаружено. Утиная походка. В легких дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При обследовании выявлен полный синдром Фанкони – фосфатурия, гипофосфатемия (скорректированная на момент поступления), гипоурикемия: мочевая кислота – до 83,2 мкмоль/л (норма – 154–357 мкмоль/л), калий снижен до 3,2 ммоль/л (норма – 3,5–5,1 ммоль/л). В ОАМ повышены белок до 1,290 г/л (норма – 0–0,94 г/л) и глюкоза. Кроме того, отмечался метаболический ацидоз (кислотно-щелочное состояние венозной крови – 7,29).

Учитывая высокий риск поражения печени и развития ГЦК, проведено исследование уровня  $\alpha$ -фетопротейна. Отмечено его повышение в 2 раза – 11,4 МЕ/мл (норма – 0–5,8 МЕ/мл). Печеночные пробы аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, билирубин сохранялись в пределах нормы.

Для исключения ГЦК выполнено МРТ печени с контрастным усилением гадооксетовой кислотой.

Печень: обычной формы и положения, размеры 89×198 мм. Вертикальный размер правой доли по правой среднеключичной линии – 109 мм. Контуры неровные, четкие. Структура – диффузно неоднородная. В паренхиме определяются узлы гиперинтенсивного МР-сигнала на T1-ВИ размерами до 11×15 мм.

В поддиафрагмальном отделе SVIII определяется участок гипоинтенсивного МР-сигнала без признаков активного накопления контрастного препарата размерами 8×11 мм. В гепатоспецифическую фазу участок гипоинтенсивен остальной паренхиме печени.

Внутрипеченочные протоки не расширены. Гепатохоледох диаметром до 3 мм. Воротка дифференцированы. Контрастный препарат определяется в просвете желчных протоков на 10-й минуте после начала его внутривенного введения.

FLIS (Functional Liver Imaging Score): печень – почка – 2, печень – воротная вена – 2, контрастный препарат определяется в просвете внепеченочных желчных протоков и в двенадцатиперстной кишке – 2, сумма – 6 баллов. Заключение: МРТ-картина может соответствовать циррозу печени.

Установлен заключительный клинический диагноз: тирозинемия 1-го типа. Полный синдром Фанкони. Хроничес-

кая болезнь почек С1 (скорость клубочковой фильтрации – 104 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Фосфеническая остеомаляция. Компрессионные деформации Th<sub>I</sub>, Th<sub>IV</sub> – 1-я степень, Th<sub>V</sub>, Th<sub>VI</sub>, Th<sub>VII</sub>, Th<sub>VIII</sub> – 2-я, L<sub>V</sub> – 1-я. Переломы кортикальных пластин метафизов бедренных костей, II плюсневой кости правой стопы, III плюсневой кости левой стопы.

Пациентке назначены пожизненная патогенетическая терапия препаратом нитизинон в дозировке 1 мг/кг в сутки в 2 приема [10], соблюдение лечебной диеты с ограничением количества белка. Нитизинон – ингибитор 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (первой фазы деградации тирозина), который препятствует образованию в организме конечных токсических метаболитов [8]. При этом в результате пожизненного применения препарата уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что в свою очередь считается строгим показанием для соблюдения пациентами низкобелковой диеты и ограничения потребления продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин (предшественник тирозина). Принимать препарат необходимо под контролем содержания сукцинилацетона в моче, состояния функции печени и концентрации  $\alpha$ -фетопротейна.

## Обсуждение

Представлен клинический случай поздней диагностики тирозинемии 1-го типа с преобладающим в клинической картине поражением почек – синдромом Фанкони и фосфенической остеомаляцией в сочетании с поздним проявлением типичных диагностических критериев, соответствующих начальной стадии цирроза печени, вследствие чего ранняя диагностика этой генетической патологии у пациентки была затруднена.

Прогноз пациентки будет определяться динамикой поражения печени – уровнем  $\alpha$ -фетопротейна – и динамикой формирования узлов в печени, определяющих риск ГЦК. Однако, учитывая высокий риск развития ГЦК, требуется регулярный контроль уровня  $\alpha$ -фетопротейна и МРТ печени 1 раз в год. Пациентка направлена в трансплантационный центр для постановки в лист ожидания трансплантации печени.

## Заключение

Случай поздней диагностики тирозинемии 1-го типа со стертой клинической картиной – первое клиническое описание такого рода, что заставляет обратить внимание на важность выявления и изучения синдрома канальцевых дисфункций с выполнением молекулярно-генетического исследования у молодых взрослых, у которых могут встречаться стертые варианты течения генетической патологии, а диагноз тирозинемии 1-го типа может быть пропущен из-за отсутствия типичных клинических проявлений со стороны печени.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interest.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare that compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding sours.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Боярская Л.Н., Дмитриева Г.Н., Денисенко И.Г. Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа. *Перинатология и педиатрия*. 2014;60(4):77 [Boyarskaya LN, Dmytryakova GN, Denisenko IG. Orphan diseases: a family case of tyrosinaemia type 1. *Perinatologiya i pediatriia*. 2014;60(4):77 (in Russian)]. EDN:TTKNCL
2. Иванова О.Н. Наследственная тирозинемия I типа. *Medicus*. 2016;10(4):44-5 [Ivanova ON. Hereditary tyrosinemia type I. *Medicus*. 2016;10(4):44-5 (in Russian)]. EDN:WDHDBD
3. Mitchell G, Grompe M, Lambert M, Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. New-York: McGraw-Hill, 2001; p. 1777-805.
4. Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Зуева Е.И. Тирозинемия I типа. Обзор литературы с описанием клинического случая. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(1):57-64 [Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YA, Zueva EI. Tyrosinemia I type (literature review) with a description of the clinical case. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2019;22(1):57-64 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64
5. Полякова С.И. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии I типа. *Российский педиатрический журнал*. 2012;6:59-65 [Poliakova SI. The effectiveness of orfadin (nitisinone) therapy in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2012;6:59-65 (in Russian)]. DOI:616.153.587.42-055.5/7-085
6. Шакирова А.Р., Камалова А.А., Калиничева А.Е. Клинический случай тирозинемии 1 типа у ребенка первого года жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(2):75-8 [Shakirova AR, Kamalova AA, Kalinicheva AE. A clinical case of tyrosinemia type 1 in an infant of the first year of life. *Voprosy detskoi dietologii*. 2013;11(2):75-8 (in Russian)]. EDN:PYWKSF
7. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., и др. Тирозинемия 1-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022;64(2):63-72 [Klimov LJa, Vdovina TM, Kuryaninova VA, et al. Tyrosinemia type 1: literature review and clinical case description. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022;64(2):63-72 (in Russian)]. DOI:10.24412/2707-6180-2022-64-63-72
8. Клинические рекомендации. Наследственная тирозинемия I типа у детей. МКБ 10: E70.2. 2016. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2.pdf>. Ссылка активна на 24.11.2024 [Klinicheskie rekomendatsii. Nasledstvennaia tirozinemia I tipa u detei. MKB 10: E70.2 2016 Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2.pdf>. Accessed: 24.11.2024 (in Russian)].
9. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, et al. Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17303. DOI:10.1097/MD.00000000000017303
10. Äärelä J, Pauliina H, Tea S. Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:1-11. DOI:10.1186/s13023-020-01547-w

**Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2024**

**Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025**



OMNIDOCTOR.RU