

Статья поступила в редакцию 31.10.19 г.

Галиева Г.Ю., Федосеева И.Ф., Бедарева Т.Ю., Урбан Е.Н.
Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БИОТИНИДАЗЫ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Наследственные болезни обмена веществ – моногенные нарушения, вызванные мутациями в генах, кодирующих ферменты или другие белки, участвующие в определенном метаболическом процессе. Особое внимание к этому классу заболеваний связано с тем, что для многих форм наследственных болезней обмена созданы специфические методы терапии. Недостаточность биотинидазы – заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент биотинидазу, что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз, дефициту внутриклеточного биотина. Данное заболевание проявляется неврологическими и кожными симптомами у детей в возрасте 1-6 месяцев. В статье приведен пример собственного клинического наблюдения недостаточности биотинидазы у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: биотинидаза; биотин; судорожный синдром у детей раннего возраста

Galieva G.Yu., Fedoseyeva I.F., Bedareva T.Yu., Urban E.N.

Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

CLINICAL CASE OF BIOTINIDASE INSUFFICIENCY IN A CHILD OF AN EARLY AGE

Hereditary metabolic diseases – monogenic disorders caused by mutations in genes encoding enzymes or other proteins involved in a particular metabolic process. For many forms of hereditary metabolic diseases were created specific treatment. That is why it catches a particular attention. Biotinidase deficiency is a disease caused by mutations in the gene encoding the biotinidase enzyme, which leads to disruption of all biotin-dependent carboxylases, and intracellular biotin deficiency. This disease is manifested by neurological and skin symptoms in children aged 1 to 6 months. The article provides an example of our own clinical observation of biotinidase deficiency in a young child.

Key words: biotinidase; biotin; convulsive syndrome in children of early age

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – моногенные нарушения, вызванные мутациями в генах, кодирующих ферменты или другие белки, участвующие в определенном метаболическом процессе. Отличительной чертой данной группы заболеваний является наличие высокоспецифичных биохимических маркеров, на выявлении которых базируется лабораторная диагностика НБО. Особое внимание к этому классу заболеваний связано с тем, что для многих форм НБО созданы специфические методы терапии [1].

Одним из наиболее курабельных заболеваний группы НБО является множественная карбоксилазная недостаточность (МКН) или недостаточность биотинидазы. МКН – это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент биотинидазу, что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз [2-4]. Частота МКН – 1 случай на 40000 новорожденных детей [3].

Биотинидаза, содержащаяся в клетках печени, почек, в сыворотке крови, участвует в обмене биотина (витамин В7): высвобождая биотин, поступа-

ющий с пищей и связанный с белком, делает его пригодным для связывания с апокарбоксилазой и образования активного фермента; расщепляет биотин (биотиниллизин), являющийся продуктом деградации биотинзависимых карбоксилаз, тем самым обеспечивая восстановление неустойчивого свободного биотина. Недостаточность биотинидазы приводит к дефициту внутриклеточного биотина, который может быть парциальным (10-30 % от средней нормальной активности в сыворотке) или глубоким (менее 10 % нормальной активности в сыворотке) [2, 3].

Нарушение функции карбоксилаз является причиной лактатацидоза и вторичной гипераммониемии. Кетоацидоз является признаком продолжительной недостаточности биотина в организме и может не выявляться на начальных этапах болезни [5].

Средний возраст дебюта заболевания составляет 1-6 месяцев, в редких случаях манифестирует после 10 лет. МКН проявляется в первую очередь неврологической симптоматикой и кожными синдромами (таблица). Неврологические нарушения в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания, степень тяжести которого зависит от уровня активности биотинидазы [6-8].

Приоритетную роль в диагностике МКН играют биохимические и молекулярно-генетические методы исследования.

Корреспонденцию адресовать:

ГАЛИЕВА Галина Юрьевна,
650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22,
ГАУЗ КО КОКБ № 1 им. С.В. Беляева.
Тел: 8 (3842) 39-64-15. E-mail: galievagal@mail.ru

Клинические проявления множественной карбоксилазной недостаточности
Table
Clinical manifestations of multiple carboxylase deficiency

Неврологические	Соматические
- мышечная гипотония/спастический тетрапарез	- ларингеальный стридор
- судороги	- тахипноэ/апноэ
- нарушение сознания (при выраженном лактатацидозе)	- задержка роста
- задержка моторного и речевого развития	- дерматит
- атаксия	- алопеция
- нарушение глотания	- экзема
- сенсоневральная тугоухость	- диспептические проявления
- миелопатия	- иммунодефицит (микозы, частые респираторные заболевания, кератоконъюнктивит)
- снижение остроты зрения, скотомы, атрофия дисков зрительных нервов	

Биохимическими маркерами дефицита биотинидазы являются:

- лактатацидоз (нормальный уровень рН крови 7,35-7,45; лактата крови 0,5-2,2 ммоль/л);
- ацидурия: повышена экскреция с мочой органических кислот: 3-гидроксиизовалериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 3-окси-2-метилмасляной, 3-метил-кротонил-глицина;
- гипераммониемия (в норме аммоний крови 18-72 мкмоль/л);
- низкая активность биотинидазы в крови (референсные значения биотинидазы 4,4-15 нмоль/мин/мл).

Молекулярно-генетическая диагностика: при ранней форме МКН мутантный ген локализован на хромосоме 21, участке q22.1 [9]. Поздняя форма встречается при мутации генов G9gdi3 и Arg538Cys [3].

Лечение МКН заключается в приеме биотина на протяжении всей жизни и в симптоматической терапии [6]. Своевременно назначенный прием биотина не только предупреждает прогрессирование заболевания, но и приводит к купированию тяжелых неврологических проявлений при МКН [3].

Профилактикой МКН является пренатальная диагностика, которая заключается в определении активности биотинидазы в ворсинках хориона и молекулярно-генетических методах исследования. Кроме того, во многих странах (США, страны Европы, Япония) проводится скрининговое исследование уровня биотинидазы в периферической крови, проводимое с помощью бланк-фильтров [9].

В своей статье мы представляем клинический случай, показывающий особенности диагностики и результаты лечения этого заболевания.

Клинический случай

Мальчик С., 2 месяца, госпитализирован в отделение для детей с поражением психики, нервной системы и опорно-двигательного аппарата ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» с жалобами:

- тонические аксиальные и миоклонические приступы, длительностью несколько секунд. В течение дня наблюдалось 10-12 приступов, возникающих как в бодрствовании, так и во время сна;
- задержку развития: ребенок не следит за предметами, голову не удерживает, на звуки не реагирует, отмечается угнетение эмоциональной и двигательной активности;
- стонущее дыхание.

Из анамнеза заболевания выяснено, что до 1,5 месяцев ребенок рос и развивался соответственно возрасту, затем возникли эпилептические приступы в виде серийных симметричных миоклоний в руках длительностью от 10 секунд до 1 минуты. В 1,5 месяца ребенок был обследован в психоневрологическом отделении по месту жительства. При нейросонографии была выявлена дилатация боковых желудочков; на ЭЭГ определена гипсаритмия. УЗИ органов брюшной полости — патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, церулоплазмин) в норме.

По результатам исследования крови методом тандемной масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации 3-гидроксиизовалерил-2-метил-3-гидроксибутирилкарнитина. Содержание аминокислот в моче соответствует нормативным показателям.

Ребенку был установлен диагноз: синдром Веста. Назначен Депакин сироп в средней терапевтической

Сведения об авторах:

ГАЛИЕВА Галина Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отделением для детей с поражениями психики, ЦНС и опорно-двигательного аппарата, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: galievagal@mail.ru

ФЕДОСЕЕВА Ирина Фаисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 79059492248@yandex.ru

БЕДАРЕВА Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, врач отделения для детей с поражениями психики, ЦНС и опорно-двигательного аппарата, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: bt528320@rambler.ru

УРБАН Елена Николаевна, врач отделения для детей с поражениями психики, ЦНС и опорно-двигательного аппарата, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: lena.u77@mail.ru

дозировке. Рекомендовано определение активности биотинидазы.

На момент поступления в отделение ребенок получал Депакин сироп в дозе 36 мг/кг в день, без положительной динамики по частоте приступов.

Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, 2 родов (1 медицинский аборт). Настоящая беременность протекала на фоне анемии, токсикоза, хронической фетоплацентарной недостаточности, ожирения. Роды срочные, самостоятельные. Вес при рождении 3800 г, рост 55 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Выписан из родильного дома на 5-е сутки. Мать 23 года, отец 26 лет, соматически здоровы. В семье дочь 3-х лет, здорова.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет судорожного синдрома. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы физиологической окраски, на волосистой части головы гнейс, элементы дерматита в области бровей. Отмечается гиперемия век, конъюнктивы бледно-розовая. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, равномерно проводится над легочными полями, с частотой 40 в минуту, периодически ребенок стонет. Тоны сердца ясные, ритмичные с частотой 122 удара в минуту. Живот при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги до 1 см, эластичная. Селезенка не увеличена. Стул неустойчивый, мочеиспускания не нарушены.

Неврологический статус: Окружность головы 41 см. Большой родничок 1,5 × 1,5 см, на уровне костей черепа. Эмоциональная и двигательная активность угнетены. Взгляд не фиксирует, не прослеживает, спонтанные движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, зрачки правильной формы, реакции на свет живые, симметричные. Лицо симметрично. Плач тихий. Глоточный рефлекс сохранен. Тонус мышц диффузно снижен. Сухожильные рефлексы живые, без анирефлексии. Голову не удерживает. Опоры на ноги нет. Реакция на осмотр вялая. Сосет активно, периодически срыгивает. Вскармливание смешанное.

Результаты проведенных в отделении **исследований**:

Общий и биохимический анализ крови (билирубин, сахар, трансаминазы, ионограмма) – без патологических изменений.

Концентрация вальпроевой кислоты в крови 127 мкг/мл.

Активность биотинидазы в крови 2,07 нмоль/мин/мл (в норме 4,4-12 нмоль/мин/мл).

Электрокардиография – вариант нормы.

ЭХО-кардиография: В средней трети межпредсердной перегородки лоцируется дефект 0,2-0,3 см со сбросом крови слева направо. Заключение: Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Открытое овальное окно. Врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки?

УЗИ органов брюшной полости – без патологических изменений.

Осмотрен сурдологом: тугоухость.

Консультация офтальмолога: без патологии.

Мультиспиральная томография головного мозга с последующими 3D, MPR и MIP реконструкциями: Умеренно расширены наружные ликворные пространства. В обеих гемисферах большого мозга и мозжечка множественные полиморфные участки снижения плотности.

На основании результатов обследования был выставлен **диагноз**: Нейрометаболическое заболевание из группы органических аминокислотопатий. Недостаточность биотинидазы. Метаболическая эпилепсия, симметричные тонические аксиальные приступы в сочетании с миоклоническими. Выраженный миотонический синдром. Грубая задержка моторного развития.

Ребенку было проведено **лечение**: биотин 30 мг в день, элькар 30 % 15 капель в день, леветирацетам в растворе 32 мг/кг в день, постепенная отмена Депакина. В динамике состояние ребенка улучшилось, судороги купированы через три дня после начала терапии биотином.

Катамнез заболевания: при динамическом наблюдении в возрасте 1 года отмечена положительная динамика в психомоторном развитии – ребенок самостоятельно сидит, хорошо ползает, встает и ходит у опоры. Наблюдается сурдологом по поводу нейросенсорной тугоухости 3 степени. Противосудорожную терапию не получает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакорезистентные судороги в сочетании с симптомокомплексом «вялого ребенка» и проявлениями дерматита позволили предположить у ребенка наследственное заболевание обмена. В дальнейшем, в результате диагностического поиска был выявлен дефицит биотинидазы. Назначение биотина в возрастной дозировке позволило полностью купировать судорожный синдром и привело к регрессу неврологических симптомов в течение нескольких месяцев.

Information about authors:

GALIEVA Galina Yuryevna, candidate of medical sciences, head of the department for children with mental disorders, central nervous system and musculoskeletal system, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after SV Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: galievagal@mail.ru

FEDOSEEVA Irina Faisovna, candidate of medical sciences, docent of the department of neurology, neurosurgery, medical genetics and medical rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 79059492248@yandex.ru

Bedareva Tatyana Yuryevna, candidate of medical sciences, doctor of the department for children with mental disorders, central nervous system and musculoskeletal system, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after SV Belyaev Kemerovo, Russia. E-mail: bt528320@rambler.ru

URBAN Elena Nikolaevna, doctor of the department for children with mental disorders, central nervous system and musculoskeletal system, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after SV Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: lena.u77@mail.ru

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EY, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of hereditary metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. Russian (Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ //Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018. Т. 5, № 3. С. 96-105.)
2. Zykov VP, Zavadenko AN, Milovanova OA, Stepanishchev IL, Samigulina MG. Biotinidase deficiency. *Medical Council*. 2009; (1): 39-44. Russian (Зыков В.П., Заваденко А.Н., Милованова О.А., Степанищев И.Л., Самигулина М.Г. Недостаточность биотинидазы //Медицинский совет. 2009. № 1. С. 39-44.)
3. Mikhailova SV, Zakharova EY, Petrukhin AS. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. М., 2017. P. 41-46. Russian (Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М., 2017. С. 41-46.)
4. Moses VG. The role of systemic lesion of connective tissue in the genesis of varicose veins of the small pelvis in adolescents. *Kazan Medical Journal*. 2006; 18(2): 102-104. Russian (Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков //Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 18, № 2. С. 102-104.)
5. Lawler MG, Frederick DL, Rodriguez-Anza S, Wolf B, Levy HL. Newborn screening for biotinidase deficiency: pilot study and follow-up of identified cases. *Screening*. 1992; (1): 1.
6. Poteshkina OV, Artyushkina YN, Schugareva LM, Povzun AA, Savelyeva EA, Ivanov DV. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency in the practice of a pediatric neurologist. *Pediatrician*. 2018; 9(1): 106-111. Russian (Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М., Повзун А.А., Савельева Е.А., Иванов Д.В. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога //Педиатр. 2018. Т. 9, № 1. С. 106-111.)
7. Malov AG, Vasilieva ES, Serebrennikova EB. Criteria for the early diagnosis of epilepsy due to biotinidase deficiency. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; (4): 66-69. Russian (Малов А.Г., Васильева Е.С., Серебренникова Э.Б. Критерии ранней диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом биотинидазы //Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 4. С. 66-69.)
8. Malov AG, Ovchinnikova ES, Serebrennikova EB. Problems of nosological diagnosis of epilepsy in congenital metabolic disorders. *Neurological Journal*. 2013; (5): 31-33. Russian (Малов А.Г., Овчинникова Е.С., Серебренникова Э.Б. Проблемы нозологической диагностики эпилепсии при врожденных нарушениях метаболизма //Неврологический журнал. 2013. № 5. С. 31-33.)
9. Temin PA, Nikanorova MY. Epilepsy and convulsive syndromes in children. – М.: «Medicine», 1999. P. 458-463. Russian (Темин П.А. Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. М.: «Медицина», 1999. С. 458-463.)

* * *