

УДК 616.8-056.7

© А.Г. Малов, Э.Б. Серебренникова, Е.С. Овчинникова

ГБОУ ВПО «Пермская Государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»  
Министерства Здравоохранения РФ

г. Пермь, Россия

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА БИОТИНИДАЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**Аннотация.** В статье представлено клиническое наблюдение ребенка в возрасте трех месяцев с наследственной болезнью обмена – дефицитом биотинидазы, основным проявлением которой являлись фармакорезистентные эпилептические припадки. Для дифференциальной диагностики с лейкодистрофией Краббе проведена энзимодиагностика. Показана быстрая и выраженная эффективность биотина с прекращением припадков и возможностью отмены антиконвульсантов.  
**Ключевые слова:** дефицит биотинидазы, энзимодиагностика, эпилептические синдромы у младенцев.

© A.G. Malov, A.B. Serebrennikova, E.S. Ovchinnikova

*Perm State Academy of Medicine named after ac. E.A. Vagner,*

*Perm, Russia*

## DIFFICULTIES OF BIOTINIDASE DEFICIENCY DIAGNOSIS (CLINICAL CASE)

**Abstract.** This article describes clinical cases of a 3-month old child with inherited metabolism- biotinidas deficiency, which mainly resulted in pharmacoresistance epileptic seizures. For differential diagnosis from Krabbe leukodystrophy, enzymodiagnosis was held. High and prompt efficiency of biotin with seizure stoppage that enabled to withdraw anticonvulsants.

**Key words:** biotinidase deficiency, enzymodiagnosis, epileptic syndromes in infancy.

Дефицит (недостаточность) биотинидазы – наследственная болезнь обмена (НБО) из группы органических ацидурий, подгруппы «множественный дефицит карбоксилаз» с аутосомно-рецессивным типом наследования [4; 5]. Заболевание является панэтническим. При проведении массового скрининга новорожденных в США, Италии, Испании, Австрии и других странах его частота оказалась в границах 1:35 000 – 1:54 000

живорожденных, что позволило сделать вывод о необходимости включения данного заболевания в программу массового скрининга [6]. Однако в России описаны лишь единичные наблюдения [1; 2; 3].

Заболевание обусловлено мутациями в гене, картированном в сегменте p25 хромосомы 3, который кодирует фермент биотинидазу. Дефицит биотинидазы приводит к дефициту внутриклеточного биотина (витамина В7), что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз, для которых биотин является коэнзимом. Дефицит биотина может быть парциальным (10-30% от средней нормальной активности в сыворотке) или глубоким (менее 10% нормальной активности в сыворотке).

При дефекте биотинидазы особенно уязвима центральная нервная система, т.к. активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низка, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Дефицит биотина является причиной неврологических нарушений, которые в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания. Миелиновые волокна поражаются в большей степени, чем тела нейронов, поэтому наблюдается дезорганизация миелиновых структур головного мозга.

Возраст дебюта составляет от 1 до 6 месяцев. Первыми проявлениями являются мышечная гипотония и эпилептические судороги. К другим симптомам относятся: дыхательные расстройства (одышка, тахипноэ/апноэ, ларингеальный стридор), дерматит, алопеция, запах кошачьей мочи, исходящий от ребенка. Возможно развитие нарушений сознания, летаргии, комы на фоне метаболического ацидоза, лактатацидоза, иногда сочетающегося с гипераммониемией. Причиной изменений кожных покровов в виде алопеции и кожной сыпи является снижение уровня протективных жирных кислот (в результате нарушения работы пропионил-КоА-

карбоксилазы). Клинические проявления недостаточности биотинидазы представлены в таблице 1 [1].

Таблица 1

**Клинические проявления недостаточности биотинидазы**

Симптомы в раннем возрасте	<ul style="list-style-type: none"><li>● Эпилептические судороги;</li><li>● нарушения сознания (кома при выраженном лактатацидозе, гипераммониемии);</li><li>● мышечная гипотония;</li><li>● нарушения глотания;</li><li>● дерматит, кожная сыпь;</li><li>● алопеция</li></ul>
Дыхательные расстройства	<ul style="list-style-type: none"><li>● Одышка;</li><li>● тахипноэ /апноэ;</li><li>● ларингеальный стридор</li></ul>
Иммунодефицит	<ul style="list-style-type: none"><li>● Микозы;</li><li>● кандидозный кератоконъюнктивит;</li><li>● диспепсические нарушения;</li><li>● частые респираторные заболевания</li></ul>
Нарушения в детском возрасте	<ul style="list-style-type: none"><li>● Задержка роста;</li><li>● задержка двигательного развития;</li><li>● атаксия;</li><li>● нарушения развития речи;</li><li>● отставание в психическом развитии;</li><li>● сенсоневральная тугоухость и снижение слуха;</li><li>● снижение зрения;</li><li>● невропатия;</li><li>● нижний спастический парапарез (наблюдается редко)</li></ul>

«Классическая» полиморфная картина заболевания отмечается далеко не всегда. В качестве примера сложности диагностики дефицита биотинидазы приводим следующее клиническое наблюдение.

*Больная Е.П.*, 2 мес. экстренно госпитализирована в отделение неврологии ГДКБ им. П.И. Пичугина в связи с ежедневными приступами генерализованных тонико-клонических судорог в конечностях и лицевой мускулатуре длительностью до 1 минуты, протекающими с нарушением сознания, мидриазом, гиперемией кожных покровов и сопровождающимися общей слабостью и регрессом психомоторного развития.

*Анамнез заболевания.* Приступы возникли в течение последних 4 дней с нарастающей частотой (от 1 до 7 раз в сутки). В течение недели больна острым ринитом, протекавшим без повышения температуры тела.

*Анамнез жизни.* Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне ОРВИ, анемии легкой степени, отеков. Родилась в срок, отмечался длительный безводный период (12 часов), проводилось родоусиление окситоцином. Масса при рождении 3976 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Перенесла неонатальную гипербилирубинэмию (билирубин в крови до 250 мкмоль/л). Из родильного дома выписана домой. На нейросонограмме в 1,5 мес. – повышение эхогенности перивентрикулярных тканей, неоднородность и мелкие кисты сосудистых сплетений. УЗИ органов брюшной полости – увеличение правой доли печени. С рождения периодически отмечалось шумное дыхание, напоминающее стридор. До настоящего времени развивалась соответственно возрасту: удерживала голову, улыбалась, отмечалось хорошее зрительное и слуховое сосредоточение. При просмотре семейных фотографий отмечено, что рядом с ребенком постоянно находилась кошка, которая, со слов мамы, «следовала за девочкой повсюду».

*Объективный статус.* На момент поступления состояние ребенка тяжелое. Вялая, сонливая, бледная. Кожа и слизистые чистые, в зеве спокойно. Шумное стридорозное дыхание. Менингеальных симптомов нет. Большой родничок нормотоничен. Зрительное и слуховое сосредоточение слабое. Движения глаз в полном объеме, зрачки равные. Бульбарных

расстройств нет. Мышечная дистония, равномерное оживление сухожильных рефлексов. Снижена двигательная активность. Голову не удерживает, слабая опора на ножки (рис. 1).



Рис. 1. Больная Е.П. в возрасте 2 мес.: выраженная вялость и сонливость

*Лабораторное обследование.* Общеклинические анализы крови и мочи – патологии не выявлено. Биохимический анализ крови – негрубое повышение АЛТ (40), АСТ (44), щелочной фосфатазы (390), креатинкиназы (164) и сывороточного железа (22, 9). Анализ крови на антитела к возбудителям ВУИ: ИФА – Ig А к хламидиям не выявлены; Ig М и G к токсоплазмам не выявлены; Ig М к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу не выявлены, Ig G к обоим возбудителям  $> 1/400$ .

*Инструментальное обследование.* Видео-ЭЭГ мониторинг дневного сна на третий день после поступления: диффузные изменения корковой

ритмики в виде низкоамплитудной активности с преобладанием тета- и дельта-волн. При повторном видео-ЭЭГ мониторинге через 1 неделю: стадии сна не дифференцируются, зарегистрирована эпилептиформная активность в виде острых волн и комплексов «острая-медленная волна» в лобных и затылочных отведениях. Офтальмоскопия – диски зрительных нервов бледные, границы четкие. Не исключается частичная атрофия дисков зрительных нервов.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга – признаки генерализованной церебральной атрофии, подозрение на лейкодистрофию (рис. 2).

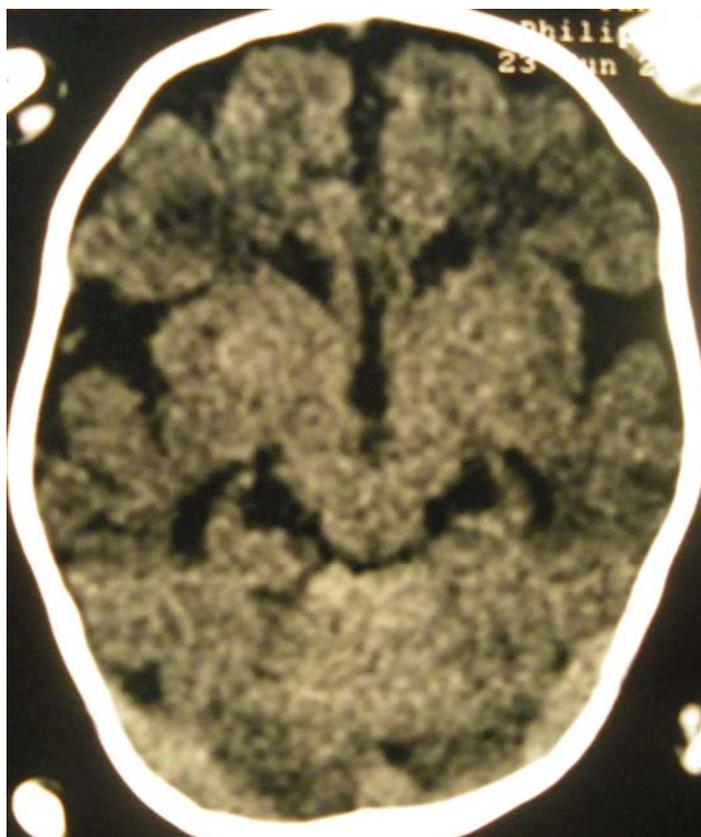


Рис. 2. КТ головного мозга больной Е.П. в возрасте 2 мес.: признаки генерализованной церебральной атрофии

Электронейромиография (ЭНМГ): выявлены признаки демиелинизирующей полинейропатии в виде снижения амплитуды М-ответов и скорости проведения импульса до 22 м/с по нервам рук и ног.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Несмотря на проводимую противоэпилептическую терапию (вальпроаты в форме депакина-сиропа 31,25 мг/кг/сут) припадки участились до 13 в сутки, нарастали явления спастического тетрапареза. Через 1,5-2 недели присоединился гиперкинетический синдром: высовывание языка, сосательные движения, гиперкинезы в кистях рук. Глюкокортикоидная терапия (дексазон внутримышечно ежедневно № 9, затем преднизолон 0,7 мг/кг/сут перорально две недели) – без эффекта.

При осмотре генетика заподозрена НБО, рекомендовано дообследование. Скрининг мочи на НБО: белок, кетоновые тела, редуцирующие вещества – не обнаружены; кальций ++; рН – 6,0; проба с FeCl<sub>3</sub> (Феллинга) – отрицательна. В крови выявлено повышенное содержание лактата: 7,9 ммоль/л при норме до 2,4 ммоль/л.

Больная заочно проконсультирована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ, г. Москва. Кровь ребенка отправлена в МГНЦ для исследования. Результаты энзимодиагностики: активность бета-D-галактозидазы и галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови в пределах нормы (лейкодистрофия Краббе исключена); активность биотинидазы в плазме крови резко снижена (0,47 нмоль/мин/мл при норме 4,4-15 нмоль/мин/мл). Диагностирована НБО – недостаточность биотинидазы (поздняя форма множественного дефицита кокарбоксилаз).

Ребенку назначен биотин в дозе 30 мг/сут. (4,2 мг/кг/сут.). Сразу после первого приема препарата эпилептические припадки прекратились. В течение нескольких дней девочка стала активнее, начала улыбаться, появилось зрительное и слуховое сосредоточение, уменьшилась выраженность гиперкинезов. Учитывая, что вальпроаты не рекомендуются при ряде НБО, в т.ч. при дефиците биотинидазы, начата постепенная замена депакина-сиропа на топирамат (топамакс) в дозе 4 мг/кг/сут.

При выписке из отделения через месяц от поступления рекомендован постоянный прием биотина 30 мг/сут. в сочетании с курсами L-карнитина.

*Катамнез через 2 месяца (в возрасте 5 мес.).* Состояние ребенка с положительной динамикой: активная, уверенно держит голову, улыбается, лепечет (рис. 3).

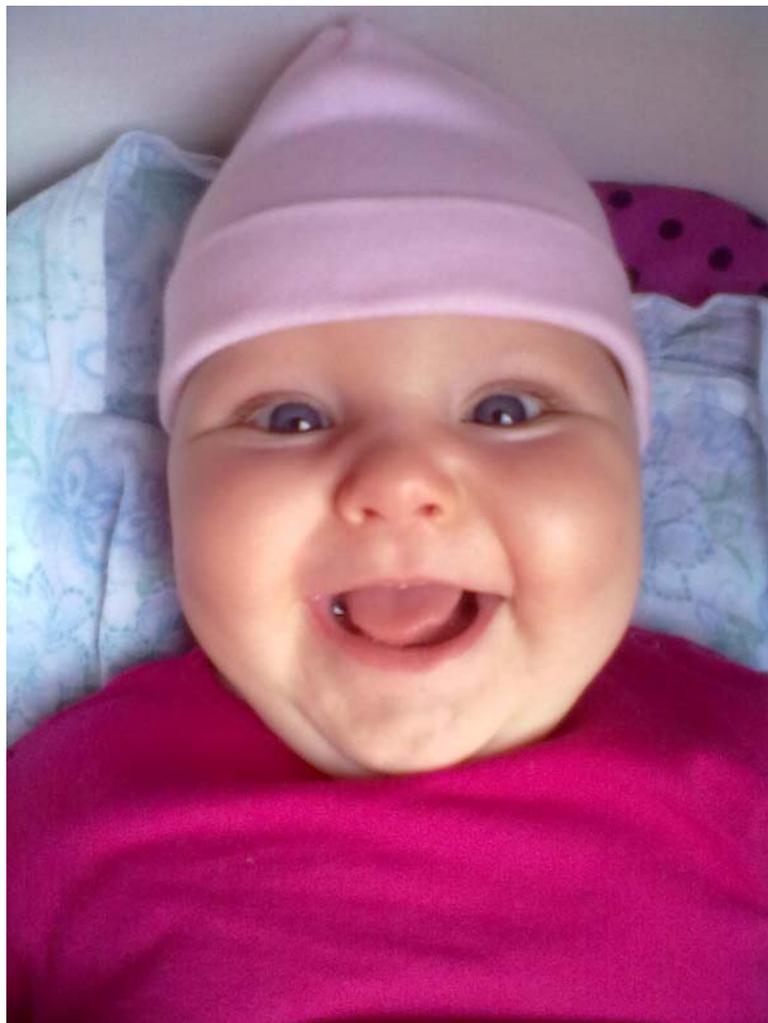


Рис. 3. Больная Е.П. в возрасте 5 мес.: психическое развитие хорошее

Маму беспокоит неуверенная опора девочки на ножки и тотальная алопеция, развившаяся сразу после выписки из стационара. Девочка получает биотин в поддерживающей дозе 20 мг/кг/сут. Припадки после выписки не повторялись, несмотря на самовольную отмену топамакса.

В объективном статусе: «пушковые» волосы на голове, кожа чистая. Дыхательных нарушений нет. Отчетливое зрительное и слуховое

сосредоточение. Черепно-мозговая иннервация – без патологии. Мышечный тонус умеренно повышен по спастическому типу, больше в ножках. Сухожильные рефлексы оживлены, равные. Не постоянный рефлекс Бабинского с обеих сторон. Опора слабая, на носочки. Гиперкинезов нет.

Контрольный видео-ЭЭГ мониторинг дневного сна: основная ритмическая активность сформирована, физиологические паттерны сна отчетливо выражены; сохраняется негрубая эпилептиформная активность в левых височных отведениях. В связи с ремиссией по припадкам противозэпилептическую терапию решено не возобновлять.

Таким образом, в данном наблюдении клинико-анамнестическими данными, позволившими заподозрить НБО на раннем этапе, стали: острое начало и быстрое прогрессирование фармакорезистентного эпилептического синдрома, регресс психомоторного развития, нарастание симптомов интоксикации (вялость, шумное стридорозное дыхание), а также указание на необычное поведение кошки, которая, вероятно, чувствовала специфический запах от младенца, не заметный людям.

Особенностями течения дефицита биотинидазы, послужившими поводом для дифференциальной диагностики с лейкодистрофией, являлись: преобладание очаговой неврологической симптоматики над общемозговой с ранним развитием спастического тетрапареза и гиперкинетического синдрома, признаки демиелинизирующей полинейропатии по данным ЭНМГ, а также позднее развитие такого яркого проявления биотинидазной недостаточности как алопеция.

Типичным является быстрая и выраженная эффективность биотина с прекращением припадков и возможностью отмены антиконвульсантов, что позволяет использовать назначение биотина в качестве терапии *ex juvantibus* при резистентном эпилептическом синдроме у детей раннего возраста.

### Список литературы:

1. Зыков В.П., Заваденко А.Н., Милованова О.А., Степанищев И.Л., Самигулина М.Г. Недостаточность биотинидазы. 2009. URL: <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/pediatrics/detail.php?ID=30741>
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ильина Е.С., Петрухин А.С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2005. – №6. – С. 79–82.
3. Чернигина М.Н., Измайлова Э.Э., Азовцева И.А., Карнович Е.И. Клинический случай недостаточности биотинидазы у девочки 11 месяцев // Клиническая эпилептология. – 2010. – №1. – С. 64–69.
4. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. – М.: «Медицина», 1999. – С. 458–463.
5. Wolf B., Heard G.S., Weissbecker K.A. et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis // Ann Neurol. – 1985. – № 18. – P. 614–617.
6. Wolf B., Heard G.S. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience // Pediatrics. – 1990. – № 85. – P. 512–517.

**Малов Александр Германович** – доцент, д.м.н., сот. тел. **8-950-44-504-13**.

Раб. адр.: 614000, Россия, г. Пермь, ул. 25 октября 42, кафедра неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, тел. (8-342) 2-12-55-76.

Дом. адр.: 614060, Россия, г. Пермь, ул. Уральская, 113-154, тел. (8-342) 2-66-01-35.

E-mail: [malovag1959@mail.ru](mailto:malovag1959@mail.ru)

**Серебренникова Элеонора Борисовна** – врач отделения неврологии ГДКБ им. П.И. Пичугина.

**Овчинникова Елена Сергеевна** – аспирант кафедры неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России.