

Клиническая и лабораторная характеристика недостаточности биотинидазы, эффективность применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин»

Михайлова С.В.^{1,2}, Байдакова Г.В.², Баранова П.В.², Заживихина М.В.¹, Вотякова Н.А.¹, Абдуллина М.Э.¹, Захарова Е.Ю.²

1 – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117

2 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522 г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Недостаточность или дефицит биотинидазы (НБ) — наследственное заболевание, связанное с нарушениями в гене биотинидазы и сопровождающееся неврологическими (эпилептические приступы, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития) и метаболическими (метаболический ацидоз, повышенная экскреция органических кислот с мочой) нарушениями. Диагноз НБ устанавливают на основании комбинации клинических и лабораторных данных. При НБ своевременное начало приема биотин-содержащих препаратов в высоких дозах позволяет восполнить дефицит этого кофактора, восстановить функцию биотин-зависимых карбоксилаз и купировать клинические симптомы заболевания. В данной статье представлены результаты терапии пациентов с НБ и первый опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин».

Ключевые слова: недостаточность биотинидазы, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания, наследственные болезни обмена веществ.

Для цитирования: Михайлова С.В., Байдакова Г.В., Баранова П.В., Заживихина М.В., Вотякова Н.А., Абдуллина М.Э., Захарова Е.Ю. Клиническая и лабораторная характеристика недостаточности биотинидазы, эффективность применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин». *Медицинская генетика* 2023; 22(7): 39-50.

Автор для корреспонденции: Захарова Е.Ю.; e-mail: labnbo@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.07.2023

Clinical and laboratory characteristics of biotinidase deficiency and the effectiveness of a specialized dietary supplement «Biotin Vitamin Complex»

Mikhailova S.V.^{1,2}, Baydakova G.V.², Baranova P.V.², Zazhivikhina M.V.¹, Votyakova N.A.¹, Abdullina M.E.¹, Zakharova E.Yu.¹

1 – Russian National Medical Research University named after N.I. Pyrogov 117, Leninsky Prospect, Moscow, 119571, Russian Federation

2 – Research Centre for Medical Genetics n.a. N.P. Bochkov 1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Biotinidase deficiency is a hereditary disease associated with mutations in the gene encoding biotinidase and accompanied by neurological (epileptic seizures, muscle weakness, psychomotor retardation) and metabolic (metabolic acidosis, increased excretion of organic acids in the urine) defects. The diagnosis is made based on clinical and laboratory findings.

Timely administration of high doses of biotin compensates for its deficiency, restores the function of biotin-dependent carboxylases, and alleviates clinical symptoms of the disease.

This article presents the results of the therapeutic application of a specialized dietary supplement «Biotin Vitamin Complex» in patients with biotinidase deficiency.

Key words: biotinidase deficiency, specialized dietary supplement, inborn errors of metabolism.

For citation: Mikhailova S.V., Baydakova G.V., Baranova P.V., Zazhivikhina M.V., Votyakova N.A., Abdullina M.E., Zakharova E.Yu. Clinical and laboratory characteristics of biotinidase deficiency and the effectiveness of a specialized dietary supplement «Biotin Vitamin Complex». *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(7): 39-50. (In Russ.)

Corresponding author: Zakharova E.Yu.; e-mail: labnbo@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.07.2023

Введение

Недостаточность биотинидазы (OMIM 253260) — редкое наследственное заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется выраженными неврологическими и метаболическими нарушениями. При этом заболевании активность биотинидазы — фермента, который участвует в обмене биотина, — снижена. Различают частичную и полную НБ: в первом случае активность фермента составляет 10–30% от средней нормальной активности, во втором — менее 10% [1]. Частота НБ в мире составляет от 1:40000 до 1:60000 живых новорожденных. В некоторых странах, таких как Турция и Саудовская Аравия, НБ встречается намного чаще, что связано с высокой частотой инбредных браков. В Турции частота достигает 1:7116 [2]. По данным неонатального скрининга в США частота НБ с полным дефицитом фермента 1:80000, с частичным — от 1:31000 до 1:40000 живых новорожденных [3]. Высокая частота данного заболевания также была выявлена в Бразилии: 1:9000 живых новорожденных [4].

Ген биотинидазы *BTBD* картирован на коротком плече хромосомы 3 (3p25). Наиболее распространенными являются патогенные варианты с.98_104delGCGGCTGinsTCC (p.Cys33Phefs*36), с.1612C>T (p.Arg538Cys), с.1368A>C (p.Gln456His), с.1330G>C (p.Asp444His) и с.[511G>A;1330G>C] (p.[Ala171Thr;Asp444His]), которые встречаются более чем в 60% случаев НБ [5].

НБ манифестирует в возрасте от 2 недель до 2 лет. В ряде случаев заболевание проявляется в более позднем возрасте [6, 7]. Первыми клиническими симптомами НБ являются неврологические расстройства (эпилептические приступы, резистентные к стандартной антиэпилептической терапии, диффузная мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, снижение зрения и слуха), нарушения вскармливания, алопеция, явления дерматита [8]. Среди дерматологических проявлений могут наблюдаться чешуйчатые эритематозные бляшки на сгибателях и периоральной области, а также высыпания похожие на себорейный дерматит [9]. Наблюдаются расстройства дыхания, такие как апноэ, тахипноэ, одышка, ларингеальный стридор. При позднем дебюте заболевания отмечаются атаксия и мышечная дистония. Вне зависимости от возраста манифестации часто наблюдаются алопеция, дерматит и миелопатия [10].

На фоне избыточного накопления метаболитов может развиваться угнетение сознания от сопора до комы

(особенно в раннем возрасте). Из более поздних проявлений отмечают задержку роста, психомоторного/психоречевого развития. Со стороны органов чувств часто наблюдаются такие симптомы как нейросенсорная тугоухость, атрофия зрительных нервов, в редких случаях — глаукома, миопия и дистрофия сетчатки. Также могут наблюдаться инфекционные осложнения, связанные с ослаблением клеточного иммунитета, преимущественно конъюнктивиты, респираторные заболевания и грибковые инфекции. У пациентов с частичной НБ заболевание протекает в более мягкой форме. Проявляется только часть симптомов (кожные высыпания, алопеция, мышечная гипотония) преимущественно в периоды стресса и инфекционных заболеваний [11].

Для диагностики НБ проводят определение активности биотинидазы в сыворотке, плазме и в высушенных пятнах крови, реже — в фибробластах, лейкоцитах [10, 12]. У пациентов с НБ повышается уровень C5OH в крови, а также уровни 3-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-метилкротонилглицина, тиглиллицина в моче. Стоит отметить, что эти метаболиты могут также повышаться при других наследственных заболеваниях.

Раннее начало приема высоких доз биотина позволяет купировать все симптомы НБ. Биотин — водорастворимый витамин группы В, является кофактором таких ферментов как пируваткарбоксилаза, пропионил-КоА карбоксилаза, метилкротонил-КоА карбоксилаза и двух изоформ ацетил-КоА карбоксилазы, которые участвуют в катаболизме аминокислот, глюконеогенезе, биосинтезе жирных кислот и цикле Кребса [3]. Согласно накопленному мировому опыту, терапия должна начинаться как можно раньше и проводиться пожизненно.

Терапия биотином необходима всем пациентам с полной НБ вне зависимости от клинической стадии болезни [6, 7, 13]. Биотин быстро абсорбируется в организме, достигая максимальной концентрации в течение 1 часа. У всех детей с НБ наступает улучшение состояния после лечения биотином перорально в дозе 5–20 мг в день [14, 15]. В отечественной литературе также описаны случаи успешной терапии биотином у пациентов с НБ [10, 16, 17].

В данном исследовании мы провели анализ клинических и лабораторных данных 32 пациентов с НБ до начала терапии биотином и на фоне приема биотина. У 7 пациентов была оценена эффективность применения отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин».

Методы

Пациенты

В исследование были включены 39 пациентов с подтвержденным диагнозом НБ, среди них 23 пациента женского пола (59%) и 16 мужского (41%) (табл. 1, 2). 7 пациентов из 39 приняли участие в клиническом исследовании специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин» (табл. 2). Пациенты находились на стационарном лечении в отделениях психоневрологического профиля в ФГАОУ «РД-КБ РНИМУ им Н.И Пирогова» и обследованы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ в период с 2004 по 2023 гг. Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных и дали разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Всем пациентам диагноз НБ был подтвержден биохимическим и/или молекулярно-генетическим методами.

Клинические методы исследования

Была проанализирована медицинская документация и проведено развернутое неврологическое обследование. Комплексное обследование включало электроэнцефалографическое (компьютерная электроэнцефалография) и нейрорадиологическое (МРТ головного мозга) исследования.

Клиническое исследование по применению специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин» проведено в соответствии с основополагающими этическими нормами, сформулированными в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (принята на 18-й Ассамблее ВМА в г. Хельсинки в июне 1964 г., последняя редакция утверждена на 64-й Ассамблее в г. Форталеза в октябре 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Рекомендациями Комитетам по этике, осуществляющим экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ и EFGCP (2000 г.), письмом МЗ РФ от 1 сентября 2016 года № 28-1/2406, действующими законодательством и международными нормативными актами.

Лабораторные методы исследования

Биохимические исследования для подтверждения диагноза НБ проводились в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ. Актив-

ность фермента определяли в плазме крови с добавлением субстрата N-(+)-биотинил-4-аминобензойной кислоты методом, описанным ранее [18]. Анализ органических кислот (ОК) мочи проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) на газовом хроматографе 7890A (Agilent, США) с масс-спектрометрическим детектором 5975C (Agilent, США) на капиллярной колонке HP-5MS (30м*0,25мм*4мкм, Agilent, США) в режиме температурного градиента [19]. Количественное определение ОК выполняли методом внутреннего стандарта. Определение уровня креатинина мочи проводили колориметрическим методом Яффе на спектрофотометре EnSpire 2300 (Perkin Elmer, США).

Для анализа аминокислот и ацилкарнитинов использовалась капиллярная или венозная кровь, собранная на стандартную карточку-фильтр №903. Высушенные образцы крови хранились при +4°C. Подготовка образцов пятен высушенной крови проводилась с использованием набора «NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Tandem Mass Spectrometry Kit» (Perkin Elmer, Финляндия). Анализ аминокислот и ацилкарнитинов проводился на MC/MS 3200 QTrap (AB Sciex, США). Для ионизации образцов использовали источник ионизации электрораспылением. Детектировали ионы положительной полярности в режиме регистрации выбранных ионных переходов. Концентрации метаболитов рассчитывались автоматически путем сравнения интенсивности пиков анализируемых соединений с интенсивностью внутренних стандартов с помощью программ NeoGram (Perkin Elmer Life and Analytical Science, Wallac OY, Финляндия) и ChemoView (AB Sciex, США) [20].

Геномную ДНК из цельной или высушенной на фильтрах крови выделяли, используя набор реактивов Diatom DNA Prep (ООО Биокон, Россия), по методике, рекомендованной изготовителем. Исследование гена *BTD* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру. Секвенирование проводилось согласно протоколу фирмы производителя на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США). Праймеры были выбраны на основании референсной последовательности гена *BTD* (NM_000060.4) и включали все кодирующие экзоны гена и прилегающие к ним участки интронов.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика

У 39 обследованных пациентов (табл. 1, 2) средний возраст дебюта колебался от рождения до 3,5 ме-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с НБ

Table 1. Clinical characteristics of patients with biotinidase deficiency

пациент	Возраст постановки диагноза	Возраст назначения терапии	Возраст первых симптомов	Атаксия	Конъюнктивит	Судороги	ЗПМР	Алопеция	ЧАЭН	Снижение слуха	Гепатолиенальный синдром	Тремор рук	Необычный плач	Вялость	Острая дыхательная недостаточность	Слабость	Острая полиневропатия	Лактацидоз	Улучшение на биотин	МРТ ГМ	Исход по заболеванию
1	9 мес	9 мес	1 мес	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	Нет данных	+	Грубая атрофия вещества ГМ, задержка миелинизации	ДЦП, спастический тетрапарез, эпилепсия, ЗПРР
2	3 мес	3 мес	1,5 мес	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Нет данных	+	Грубая атрофия вещества ГМ	ДЦП, спастический тетрапарез, ЗПРР
3	3 мес	3 мес	2 мес	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Грубая атрофия вещества ГМ	ДЦП, спастический тетрапарез, эпилепсия, ЗПРР
4	7 мес	7 мес	2,5 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Грубая атрофия вещества ГМ	ДЦП, эпилепсия, резистентная форма, спастический тетрапарез, ЗПРР
5	1 мес	1 мес	0 мес	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Грубая атрофия вещества ГМ	Гипердинмический синдром, развитие по возрасту
6	1 мес	1 мес	1 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Грубая атрофия вещества ГМ	Развитие по возрасту
7	11 мес	11 мес	2 мес	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Нет проводилось	Симптоматическая эпилепсия, ЗПРР, синдром гипервозбудимости нервной системы
8	17 мес	17 мес	3 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Грубая атрофия вещества ГМ	ДЦП, нижний парапарез, нейросенсорная тугоухость.
9	3 мес 3 нед	4 мес	1 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Грубая атрофия вещества ГМ	ДЦП, нейросенсорная тугоухость, симптоматическая эпилепсия
10	6 мес	6 мес	2 мес	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Грубая атрофия, глиозная трансформация в затылочных областях	ДЦП, спастический тетрапарез, ЗПМР, симптоматическая эпилепсия, микроцефалия
11	72 мес	72 мес	14 мес	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	Нет проводилось	ДЦП, нижняя параплегия, атрофия зрительных нервов

Продолжение табл. 1 см. на стр. 43.

пациент	Возраст постановки диагноза	Возраст назначения терапии	Возраст первых симптомов	Атаксия	Конъюнктивит	Судороги	ЗПМР	Алопеция	ЧАЗН	Снижение слуха	Гепатолиенальный синдром	Тремор рук	Необычный плач	Вялость	Острая дыхательная недостаточность	Слабость	Острая полиневропатия	Лактацидоз	Улучшение на биотин	МРТ ГМ	Исход по заболеванию
12	6 мес	6 мес	1 мес	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Атрофия головного мозга, ПВЛ, гипоплазия червя мозжечка и полушарий мозжечка	ДЦП, тетрапарез, преимущественно в ногах, ЗПРР
13	12 мес	12 мес	2 мес	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Атрофия головного мозга, ПВЛ, гипоплазия мозжечка	ДЦП, тетрапарез, ЗПРР
14	13 мес	25 мес	2 нед	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Без патологии	Задержка речевого развития, симптоматическая эпилепсия, нейросенсорная тугоухость 4 степени
15	2,5 мес	2,5 мес	2 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга на фоне незавершенной миелинизации. Признаки корковой атрофии, наружной заместительной гидроцефалии.	ДЦП, тетрапарез, преимущественно в ногах, ЗПРР
16	2 мес	3 мес	2 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Не проводилось	Практически здоров
17	12 мес	12 мес	3 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	Нет проводилось	Снижение зрения
18	10 лет	10 лет	8 лет	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Грубая атрофия, вентрикуломегалия	Подкорково-мозжечковый синдром, атрофия зрительных нервов
19	2 мес	2 мес	1 нед	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	Нет проводилось	Легкий нижний парапарез, задержка речевого развития
20	3 мес	3 мес	3 мес	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	Без патологии	Спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия, ЗПРР
21	24 мес	7 мес	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Нет проводилось	Летальный исход в 2 года

Продолжение табл. 1 см. на стр. 44.

пациент	Возраст постановки диагноза	Возраст назначения терапии	Возраст первых симптомов	Атаксия	Конъюнктивит	Судороги	ЗПМР	Алопеция	ЧАЗН	Снижение слуха	Гепатолениальный синдром	Тремор рук	Необычный плач	Вялость	Острая дыхательная недостаточность	Слабость	Острая полиневропатия	Лактацидоз	Улучшение на биотин	МРТ ГМ	Исход по заболеванию
22	17 мес	17 мес	3,5 мес	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Грубая атрофия, вентрикуломегалия	ДЦП, нижний парапарез, нейросенсорная тугоухость, снижение зрения
23	5,5 мес	5,5 мес	2 нед	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Задержка миелинизации	Практически здоров
24	4 мес	4 мес	3 мес	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	Грубая задержка миелинизации, Киста правой гемисферы мозжечка	ДЦП, нижний парапарез, частичная атрофия зрительных нервов
25	5 мес	5 мес	1,5 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Атрофия вещества головного мозга, расширение перивентрикулярных пространств	Практически здоров
26	6 мес	6 мес	1,5 мес	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Умеренно выраженная смешанная гидроцефалия. Гипоплазия червя мозжечка	ДЦП, тетрапарез, преимущественно в ногах, ЗППР
27	1 мес	1 мес	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Без патологии	Практически здорова
28	17 мес	12 мес	3,5 мес	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Мультикистозное поражение	ДЦП, тетрапарез, преимущественно в ногах, ЗППР. Эпилепсия.
29	54 мес	54 мес	3 мес	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Гидроцефалия, атрофия	ДЦП, тяжелая эпилепсия, ЗПМР
30	3 мес	1,5 мес	1,5 мес	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Атрофия вещества ГМ	ЗППР, снижение слуха
31	5 мес	5 мес	1,5 мес	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Атрофия вещества ГМ	ДЦП, Симптоматическая эпилепсия
32	1 мес	12 мес	12 мес	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Без патологии	Практически здоров

Примечание: ГМ — головной мозг; ДЦП — детский церебральный паралич; ЗПМР — задержка психомоторного развития; ЗППР — задержка психоречевого развития; МРТ ГМ — магнитно-резонансная томография головного мозга; ПВЛ — перивентрикулярная лейкопатия; ЧАЗН — частичная атрофия зрительного нерва.

Таблица 2. Характеристика участников клинического исследования СППЛП «Биотин»**Table 2.** Characteristics of participants in the clinical trial of specialized dietary supplement "Biotin Vitamin Complex"

пациент	Возраст постановки диагноза	Возраст назначения терапии	Возраст первых симптомов	Семейный случай	ДНК диагностика	Активность биотинидазы, нмоль/мин/мл (4,4–12, среднее 8,2)	Конъюнктивит	Судороги	ЗПМР	Алопеция	ЧАЗН	Снижение слуха	Необычный плач	Беспокойное поведение	Уровень лактата ммоль/л	Улучшение на биотин	МРТ ГМ	Исход по заболеванию на 2023 г.
1	20 мес	20 мес	6 мес	+	c.98_104delGC-GGCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии.	0,13	-	-	6 мес	20 мес		4	6 мес	6 мес	3,3	+	Лейкопатия в темных областях, внутричерепная гипертензия	Нейросенсорная тугоухость, нарушение экспрессивной речи
2	6 мес	6 мес	1 мес	+	c.98_104delGC-GGCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии	0,39	-	1,5 мес	1 г	1 мес	1 г	1 г	-	-	2,1	+	Атрофия ГМ, ПВЛ	ДЦП, тетрапарез, преимущественно в ногах, ЗПРР, ЧАЗН, нейросенсорная тугоухость 4 степени
3	7 мес	7 мес	2 мес	-	c.98_104delGC-GGCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии	0,51	2 мес	2 мес	3 мес	-	-	1 г	-	-	2,2	+	Атрофия ГМ	ДЦП, нижний парапарез, нейросенсорная тугоухость 2 степени, снижение зрения
4	4 мес	4 мес	2 мес 1 нед	+	c.98_104delGCG-GCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии	1,07	-	2 мес 1 нед	6 мес	-	-	-	-	-	1,1	+	Без грубой патологии	ЗПРР
5	4 мес	4 мес	1,5 мес	-	c.98_104delGCGGCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии	1,4	-	1,5 мес	2 мес	-	-	-	-	-	1,6	+	Атрофия вещества ГМ	ЗПРР, атаксия
6	1 мес	1 мес	1 мес	+	c.98_104delGCGGCTGinsTCC (CX952003) в гомозиготном состоянии	0,5	-	1 мес	-	-	-	-	-	-	1,3	+	Без патологии	Развитие по возрасту
7	1 мес	1 мес		-	c.1270G>C (p.Asp424His) в гомозиготном состоянии	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Без патологии	Развитие по возрасту

Примечание: ГМ – головной мозг; ДЦП – детский церебральный паралич; ЗПМР – задержка психомоторного развития; ЗПРР – задержка психоречевого развития; МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга; ПВЛ – перивентрикулярная лейкопатия; ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва.

сяцев, пик манифестации заболевания приходился на 2 месяца. В двух случаях наблюдались поздняя манифестация в 14 месяцев и 96 месяцев и атипичное течение заболевания. В 18 случаях выявлен семейный характер заболевания.

Диагноз НБ был установлен в сроки от 1 до 58 месяцев от начала болезни. Наиболее рано, в том числе на доклинической стадии, диагноз был установлен в семьях, где ранее уже был пациент с НБ.

Первыми симптомами заболевания являлись неспецифические признаки, такие как общая вялость и слабость, необычный плач, тремор конечностей. У четырех пациентов (10%) заболевание дебютировало конъюнктивитом, у 9 (23%) – алопецией.

В 82% случаев к возрасту 2 месяцев наблюдались эпилептические приступы, в 52% случаев они были первыми симптомами заболевания. Среди эпилептических приступов отмечались серийные сгибательные инфантильные спазмы, генерализованные вздрагивания, парциальные приступы. До назначения патогенетической терапии биотином эпилептические приступы имели фармакорезистентный характер и требовали назначения длительной гормональной, различных комбинаций антиэпилептической терапии. Диффузная мышечная гипотония встречалась у 70% больных, задержка психомоторного развития наблюдалась практически у всех пациентов, и у большинства пациентов (72%) наблюдалась алопеция в разной степени выраженности.

У 13 пациентов развилась нейросенсорная тугоухость, пяти из них были установлены кохлеарные

импланты. В одном случае у пациента в возрасте двух лет наступила метаболическая декомпенсация с угнетением сознания до комы с развитием летального исхода.

Колебания лактата в крови наблюдались от нормальных значений до 3 ммоль/л. В одном случае отмечалось повышение лактата до 7 ммоль/л.

При МРТ головного мозга визуализировались кортикальная и субкортикальная атрофия, вентрикуломегалия, перивентрикулярная лейкопатия (ПВЛ), что сопоставимо с данными литературы.

Всем пациентам после установления диагноза НБ была назначена патогенетическая терапия. После ее назначения наблюдалось значительное улучшение в виде купирования или снижения частоты эпилептических приступов, а также улучшения психомоторного развития. Купирование эпилептических приступов после начала приема биотина у большинства пациентов (52%) наблюдалось на 1-5 сутки.

В тех случаях, когда диагноз НБ был установлен поздно, у пациентов сформировался выраженный неврологический дефицит в виде детского церебрального паралича (ДЦП) и нижнего парапареза. У 7 пациентов (18%) до настоящего времени сохраняются фармакорезистентные эпилептические приступы, несмотря на проводимую патогенетическую терапию.

Результаты лабораторной диагностики

Активность биотинидазы в сыворотке крови составляла от 0,01 до 2,07 нмоль/мин/мл, что значительно отличается от референсных значений (рис. 1). У всех

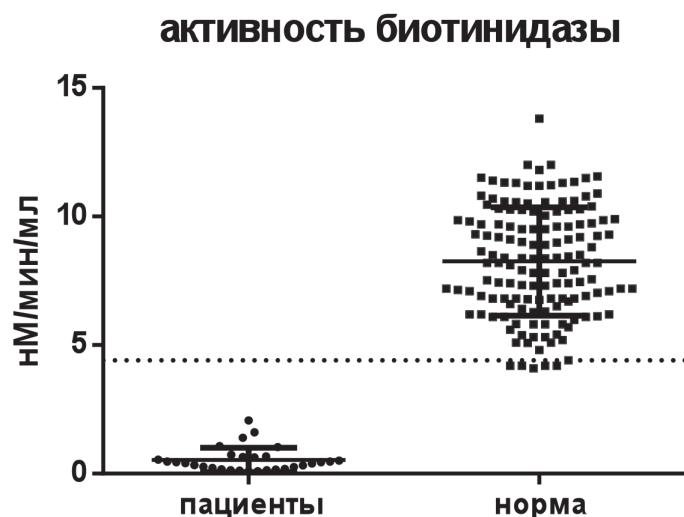


Рисунок 1. Активность биотинидазы в сыворотке крови пациентов с недостаточностью биотинидазы (нМ/мин/мл).

Figure 1. Serum biotinidase activity in patients with biotinidase deficiency (nM/min/ml).

обследованных пациентов также выявлено повышение концентрации ацилкарнитина C5OH (рис. 2). Следует отметить, что данный биомаркер не применяется для диагностики НБ в неонатальный период, поскольку на бессимптомной стадии болезни и у новорожденных с НБ C5OH, как правило, в пределах нормы.

При проведении ДНК-диагностики было выявлено, что патогенные варианты с.38_44delinsTCC и с.235C>T в гене *BTBD* относятся к числу частых у российских пациентов с НБ и составляют более 85% мутантных аллелей (рис. 3).

Клиническое исследование «Эффективность применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин»

Из числа пациентов, наблюдающихся в ФГАОУ «РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 7 (1 пациент мужского пола и 6 пациентов женского пола в возрасте от 2 до 14 лет) дали согласие на участие в клиническом исследовании эффективности применения специализированного пищевого продукта диетическо-

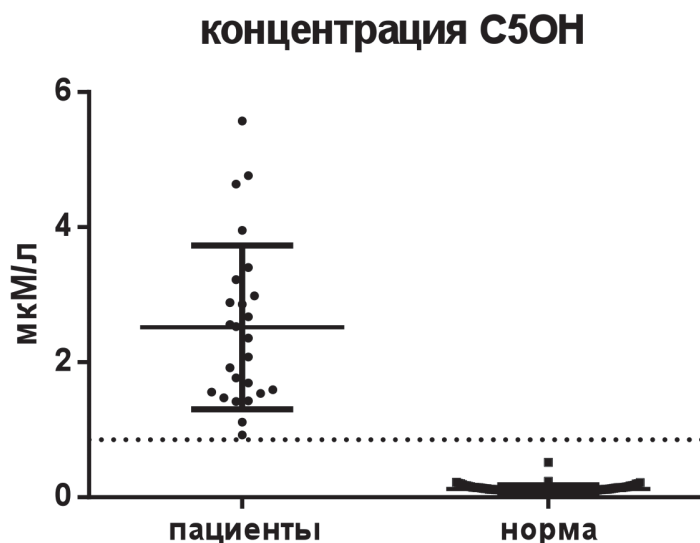


Рисунок 2. Уровень 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH) в сыворотке крови пациентов с недостаточностью биотинидазы (мкМ/л)

Figure 2. The level of 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH) in the blood serum of patients with biotinidase deficiency (μM/l)

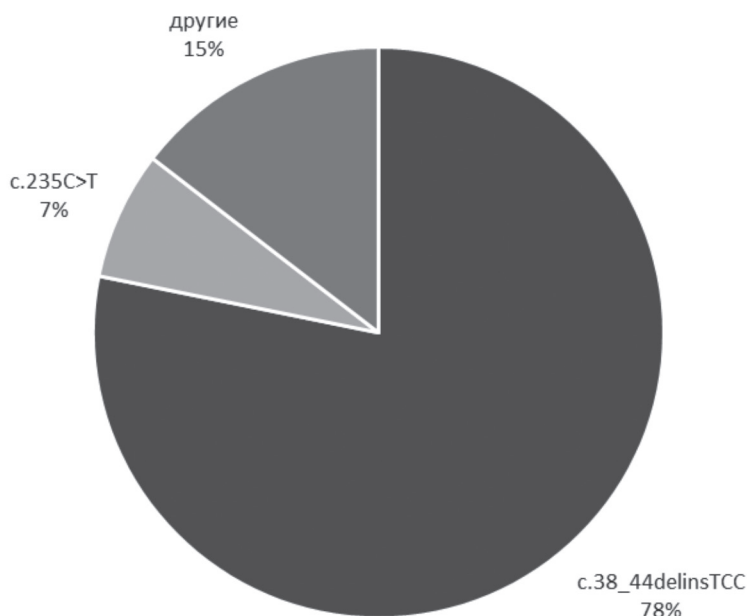


Рисунок 3. Частые патогенные варианты в гене *BTBD* у 39 российских пациентов с НБ.

Figure 3. Common pathogenic variants in *BTBD* gene in 39 Russian patients with biotinidase deficiency.

го лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин» (СППЛП «Биотин») (табл. 2).

СППЛП «Биотин» состоит из двух саше: одно из них содержит биотин в дозе 6 мг, второе — различные витамины группы В (состав приведен в табл. 3).

Целью клинического исследования являлась оценка клинко-лабораторных изменений на фоне приема (СППЛП «Биотин»). У двух из семи пациентов диагноз был подтвержден в первый месяц жизни, и к моменту включения в исследование психомоторное развитие соответствовало возрасту. В двух случаях дети наблюдались с клиническим диагнозом ДЦП, нижний парез, задержка психоречевого развития (ЗПРР), в двух случаях — ЗПРР и в одном случае — нейросенсорная тугоухость, нарушение экспрессивной речи (табл. 2).

До включения в исследование все пациенты принимали биотин зарубежного производства в дозе 30 мг в сутки. После подписания информированного согласия в ходе клинического исследования пациенты начали прием СППЛП «Биотин» в дозе 30 мг, равномерно распределив в течение дня на протяжении 30 дней. Всем пациентам до и после курса лечения проводились клиническое и лабораторное исследования.

Эффективность применения СППЛП «Биотин»

Эффективность терапии определяли по выраженности основных неврологических проявлений заболевания (частота эпилептических приступов, изменение мышечного тонуса, нарушение походки, общее самочувствие, раздражительность, нарушение сна и другие), а также по лабораторным показателям. Общая эффективность лечения оценивалась как исследователем, так и родителями пациентов.

При общей оценке эффекта у пяти из семи больных (71,4%) отмечалась стабильная неврологическая картина. У двоих пациентов (28,6%) наблюдались легкие нежелательные явления: в первом случае отмечалась повышенная раздражительность, во втором — повышенная раздражительность и нарушение сна. В первом случае, повышенная раздражительность появилась на 5 день после ОРВИ (исследование было завершено, ребенок был переведен на биотин зарубежного производства). Во втором случае родителями было принято решение выйти из клинического исследования. В анализах крови на кислотно-щелочное состояние (уровень pH, уровень лактата) и в анализах мочи на ОК методом tandemной масс-спектрометрии на фоне лечения не было выявлено значимого влияния СППЛП «Биотин» на основные параметры лабораторных исследований.

Таким образом, применение СППЛП «Биотин» не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями. Через 30 дней после курса лечения СППЛП «Биотин» значимых изменений неврологической (пирамидной, экстрапирамидной, чувствительной) симптоматики не выявлено. Не выявлено изменений в уровне ацилкарнитинов и ОК мочи.

В результате проведенного исследования рекомендовано рассмотреть вопрос об изготовлении СППЛП «Биотин» в другой дозировке, чтобы облегчить прием препарата и соблюдение режима дозирования для пациентов с НБ всех возрастных групп. Свидетельство о государственной регистрации специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «Витаминный комплекс Биотин» АМ.01.48.01.004.R.000144.05.23 от 24.05.2023 г.

Таблица 3. Состав СППЛП «Биотин»

Table 3. Composition of specialized dietary supplement «Biotin Vitamin Complex»

Наименование компонента	Содержание г в 100 г сухого продукта	Содержание мкг в 1 мл рекомендованного раствора
Витамин В3, содержание не более	0,04	1,333
Витамин В5, содержание не более	0,01	0,333
Витамин В6, содержание не более	0,004	0,133
Витамин В1, содержание не более	0,003	0,100
Витамин В2, содержание не более	0,0036	0,120
Витамин В9, содержание не более	0,0008	0,027
Витамин В7, содержание не менее	0,3	10,000
Мальтодекстрин (носитель)	49,77482	1,53
Декстроза (носитель)	49,77482	1,53

Заключение

НБ относится к наследственным нарушениям обмена веществ, которые хорошо корректируются биотином в высоких дозах. При ранней диагностике и своевременном начале лечения удается избежать развития необратимых нарушений и инвалидизации. Новорожденные, диагноз которым установлен до начала клинических проявлений (например, при неонатальном скрининге) и которые получают лечение биотином, развиваются соответственно возрасту. Как показывает наш опыт, даже после манифестации заболевания и развития эпилептических приступов и тяжелого метаболического ацидоза назначение биотина позволяет довольно быстро в большинстве случаев купировать эти проявления.

В данном исследовании приведены результаты первого применения СППЛП «Биотин» у пациентов с НБ, показаны хорошая переносимость продукта и отсутствие выраженных побочных явлений. Свидетельство о государственной регистрации АМ.01.48.01.004.Р.000144.05.23 СППЛП «Биотин» получено 24.05.2023 г.

Благодарности: Авторы благодарят все семьи, которые приняли участие в исследовании

Литература

1. Gannavarapu S., Prasad C., DiRaimo J., et al. Biotinidase deficiency: spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007–2014). *Molecular genetics and metabolism*. 2015 Nov 1;116(3):146–51.
2. Canda E., Kalkan Uçar S., Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2020 May 4;127–33.
3. Strovel E.T., Cowan T.M., Scott A.I., et al. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(10):Oct.
4. Neto E.C., Schulte J., Rubim R., et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(3):295–299.
5. Kürs S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for: biotinidase deficiency—update 2015. *European Journal of Human Genetics*. 2016 Jul;24(7):3–5.
6. Wolf B., Spencer R., Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 2002;140(2):242–246.
7. Ferreira P., Chan A., Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Rep*. 2017;36:117–120.
8. Wolf B., Heard G.S., Weissbecker K.A., et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol*. 1985;18(5):614–617.
9. Mock D.M. Skin manifestations of biotin deficiency. *Semin Dermatol*. 1991;10(4):296–302.

10. Зыков В.П., Заваденко А.Н., Милованова О.А. и др. Недостаточность биотинидазы. *Медицинский совет*. 2009(1):39–44.
11. Михайлова С.В., Ильина Е.С., Захарова Е.Ю. и др. Множественная карбоксилазная недостаточность, обусловленная мутациями в гене биотинидазы. *Медицинская генетика*. 2005;4(2):65–70.
12. Borsatto T., Sperb-Ludwig F., Lima S.E., et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One*. 2017 May 12;12(5):e0177503.
13. Van Winckel G., Ballhausen D., Wolf B., et al. Severe distal motor involvement in a non-compliant adult with biotinidase deficiency: The Necessity of Life-Long Biotin Therapy. *Frontiers in neurology*. 2020 Oct 26;11:516799.
14. Grimsey P., Frey N., Bendig G., et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *International journal of Pharmacokinetics*. 2017 Nov;2(4):247–56.
15. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Current treatment options in neurology*. 2003 Jul;5(4):321–8.
16. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ильина Е.С. и др. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2005;6:79–82.
17. Горощко Л.В. Клиническое наблюдение недостаточности биотинидазы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(1):29–30.
18. Cowan T.M., Blitzer M.G., Wolf B., et al. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2010 Jul 1;12(7):464–70.
19. Villani G.R., Gallo G., Scolamiero E., et al. “Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clinical and experimental medicine*. 2017 Aug;17:305–23.
20. Liu Q., Yin A., Wen S., et al. Analysis of amino acids and acylcarnitines profiles in small, appropriate, and large for gestational age neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Feb 1;35(3):439–46.

References

1. Gannavarapu S., Prasad C., DiRaimo J., et al. Biotinidase deficiency: spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007–2014). *Molecular genetics and metabolism*. 2015 Nov 1;116(3):146–51.
2. Canda E., Kalkan Uçar S., Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2020 May 4;127–33.
3. Strovel E.T., Cowan T.M., Scott A.I., et al. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(10):Oct.
4. Neto E.C., Schulte J., Rubim R., et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(3):295–299.
5. Kürs S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for: biotinidase deficiency—update 2015. *European Journal of Human Genetics*. 2016 Jul;24(7):3–5.
6. Wolf B., Spencer R., Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr*. 2002;140(2):242–246.
7. Ferreira P., Chan A., Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Rep*. 2017;36:117–120.

8. Wolf B., Heard G.S., Weissbecker K.A., et al. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol*. 1985;18(5):614–617.
9. Mock D.M. Skin manifestations of biotin deficiency. *Semin Dermatol*. 1991;10(4):296–302.
10. Zykov V.P., Zavadenko A.N., Milovanova O.A. et al. Nedostatochnost' biotinidazy [Biotinidase deficiency]. *Meditinskiy sovet [Medical Council]*. 2009(1):39–44. (In Russ.)
11. Mikhailova S.V., Ilyina E.S., Zakharova E.Yu. et al. Mnozhestvennaya karboksilaznaya nedostatochnost', obuslovlennaya mutatsiyami v gene biotinidazy. [Multiple carboxylase deficiency caused by mutations in the biotinidase gene]. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]*. 2005;4(2): 65–70. (In Russ.)
12. Borsatto T., Sperb-Ludwig F., Lima S.E., et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One*. 2017 May 12;12(5):e0177503.
13. Van Winckel G., Ballhausen D., Wolf B., et al. Severe distal motor involvement in a non-compliant adult with biotinidase deficiency: The Necessity of Life-Long Biotin Therapy. *Frontiers in neurology*. 2020 Oct 26;11:516799.
14. Grimsey P., Frey N., Bendig G., et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *International journal of Pharmacokinetics*. 2017 Nov;2(4):247–56.
15. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Current treatment options in neurology*. 2003 Jul;5(4):321–8.
16. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Ilyina E.S. et al. Diagnostika i lecheniye nedostatochnosti biotinidazy u detey rannego vozrasta. [Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency in infants]. *Lechaschiy vrach [Lechaschi Vrach Journal]*. 2005;6:79–82. (In Russ.)
17. Goroshko L.V. Klinicheskoye nablyudeniye nedostatochnosti biotinidazy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Clinical case of biotinidase deficiency]*. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics]*. 2013;58(1):29–30. (In Russ.)
18. Cowan T.M., Blitzer M.G., Wolf B., et al. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2010 Jul 1;12(7):464–70.
19. Villani G.R., Gallo G., Scolamiero E., et al. “Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clinical and experimental medicine*. 2017 Aug;17:305–23.
20. Liu Q., Yin A., Wen S., et al. Analysis of amino acids and acylcarnitines profiles in small, appropriate, and large for gestational age neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Feb 1;35(3):439–46.