

Клинические рекомендации

Множественная недостаточность карбоксилаз (недостаточность биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: E53.8

Возрастная группа: Дети и взрослые

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5 Иные диагностические исследования.....	19
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов.....	19
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	22
3.1 Патогенетическое лечение.....	22
3.1.1 Лечение пациентов в период метаболического криза.....	23
3.2 Симптоматическое лечение	24

3.3 Хирургическое лечение.....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	25
5.1 Профилактика	25
5.2 Диспансерное наблюдение	26
6. Организация медицинской помощи	29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	30
Список литературы.....	31
Рекомендуемая литература.....	36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	40
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	43
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	44
Приложение В. Информация для пациента	46
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	49
Приложение Г1. Основные клинические и биохимические признаки МНК	49
Приложение Г2. Оценка моторного развития младенцев по шкале Альберта.....	56
Приложение Г3. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	69

Список сокращений

C5OH — 3-гидроксиизовалерилкарнитин;
АКК — ацетил КоА карбоксилаза;
БАД — биологически активная добавка;
МКК — β -метилкротонил КоА карбоксилаза;
МНК — множественная недостаточность карбоксилаз;
НБ — недостаточность биотинидазы;
НСГ — недостаточность синтетазы голокарбоксилаз;
ПК — пируваткарбоксилаза;
ПКК — пропионил КоА карбоксилаза;
ТМС — тандемная масс-спектрометрия.

Термины и определения

Метаболический криз — критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением токсичных производных и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, приступами рвоты, судорогами.

Неонатальный скрининг — проведение массового обследования новорожденных детей на наиболее распространенные врожденные и наследственные заболевания в целях предотвращения развития тяжелых форм заболеваний до развития клинических симптомов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Множественная недостаточность карбоксилаз (МНК) обусловлена двумя наследственными нарушениями метаболизма биотина: недостаточностью биотинидазы (НБ) и недостаточностью синтетазы голокарбоксилаз (НСГ). Снижение активности этих ферментов приводит к дефициту четырех биотинзависимых карбоксилаз. Оба заболевания схожи клинически и биохимически. Основным методом лечения является прием биотина в высоких дозах. При своевременном назначении терапии биотином прогноз при обоих заболеваниях благоприятный. Однако отсроченное начало терапии может привести к необратимым неврологическим повреждениям.

Недостаточность биотинидазы (НБ) (OMIM 253260) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *BTD*, кодирующем фермент биотинидазу. Дисфункция фермента приводит к нарушению отщепления биотина от белка и, как следствие, нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз. Ген *BTD* картирован на коротком плече 3 хромосомы (3p25).

Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (НСГ) (OMIM 253270) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *HLC5*, кодирующем фермент синтетазу голокарбоксилаз, что приводит к нарушению связывания биотина с биотинзависимыми карбоксилазами. Заболевание схоже по своим проявлениям с НБ, но характеризуется более ранним началом и тяжелым течением. Ген фермента синтетазы голокарбоксилаз, *HLC5*, картирован на длинном плече 21 хромосомы (21q22).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Биотин (витамин Н или В7) — это водорастворимый витамин, принадлежащий к комплексу В. Биотин поступает в организм алиментарным путем из рациона и, возможно, в результате синтетической активности желудочно-кишечной микрофлоры. Молекула биотина состоит из гетероциклического кольца с прикрепленных к нему с алифатической стороны карбоксильных групп. Биотин служит коферментом для четырех карбоксилаз: пируваткарбоксилаза (ПК), пропионил КоА карбоксилаза (ПКК), β-метилкротонил КоА карбоксилаза (МКК) и ацетил КоА карбоксилаза (АКК). Эти ферменты участвуют в важнейших реакциях промежуточного метаболизма клетки и играют важную роль в

глюконеогенезе, синтезе жирных кислот и катаболизме аминокислот [1]. Так, ПК катализирует карбоксилирование пирувата до оксалоацетата (один из ключевых этапов глюконеогенеза, липогенеза и биосинтеза нейротрансмиттеров); АКК катализирует первую стадию биосинтеза жирных кислот (карбоксилирование ацетил-КоА в малонил-КоА), ПКК катализирует карбоксилирование пропионил-КоА в малонил-КоА в метаболизме аминокислот с разветвленной цепью и некоторых жирных кислот; МКК катализирует карбоксилирование 3-метилкротонил-КоА в 3-метилглутаконил-КоА в метаболизме лейцина и изовалериановой кислоты [2]. АКК функционирует главным образом в цитоплазме, тогда как другие четыре голокарбоксилазы функционируют в митохондриях и на внешней митохондриальной мембране.

Каждая из карбоксилаз, для которых биотин является ковалентно связанным кофактором, синтезируется в виде неактивного апофермента, который далее биотинилируется посредством двух частичных реакций, катализируемых ферментом синтетазой голокарбоксилаз. Биотинсодержащие продукты деградации — биоцитин (ϵ -N-биотинил-L-лизин) и биотиниловые пептиды — подвергаются действию биотинидазы, которая расщепляет амидную связь между лизином и биотином [3]. Освобожденный биотин рециркулируется и поступает в пул свободного биотина (рис.1).

Нарушение функции карбоксилаз приводит к накоплению промежуточных субстратов ферментных реакций, контролируемых карбоксилазами. Эти субстраты и их производные оказывают токсическое воздействие на ЦНС и другие ткани, приводя к развитию метаболического ацидоза и вторичной гипераммониемии.

В цикле утилизации биотина у человека есть два основных дефекта: недостаточность биотинидазы (НБ) и недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (НСГ). Оба заболевания приводят к МНК. НСГ (ОМIM 253270), также известная как ранняя (неонатальная) МНК, представляет собой нарушение биотинилирования. НБ (ОМIM 253260), также известная как поздняя (ювенильная) МНК, представляет собой нарушение рециркуляции биотина. Дефицит отдельных карбоксилаз встречается редко.

Биотинидаза — белок, состоящий из 543 аминокислот, весом 85 кДа [3]. Кодированный его ген *BTD* локализован на коротком плече 3 хромосомы (3p25) и состоит из 4 экзонов и 3 интронов. Общая длина кодирующей последовательности - 1629 пар нуклеотидов [4]. На сегодняшний день известно по меньшей мере о 165 патогенных мутациях в *BTD* [5]. Наиболее частыми мутациями являются делеция семи нуклеотидов со вставкой трех нуклеотидов с.98_104delGCGGCTGinsTCC (p.Cys33Phefs*36), которая встречается у 60% пациентов с НБ [6], и миссенс-мутация с.1612C>T (p.Arg538Cys) [7]. Обе мутации в гомозиготе или компаунд-гетерозиготе приводят к тотальной НБ. Также

довольно часто встречаются миссенс-вариант с.1368A>C (p.Gln456His; Q456H) и вариант с.1330G>C (p.Asp444His; D444H), которые приводят к полной НБ [8]. Компаунд-гетерозигота с.1330G>C;с.511G>A (p.D444H;A171T) снижает активность биотинидазы на 52% и вместе с вариантами p.Cys33Phefs*36, p.Gln456His и p.Arg538Cys составляет 65% всех случаев НБ [9, 10].

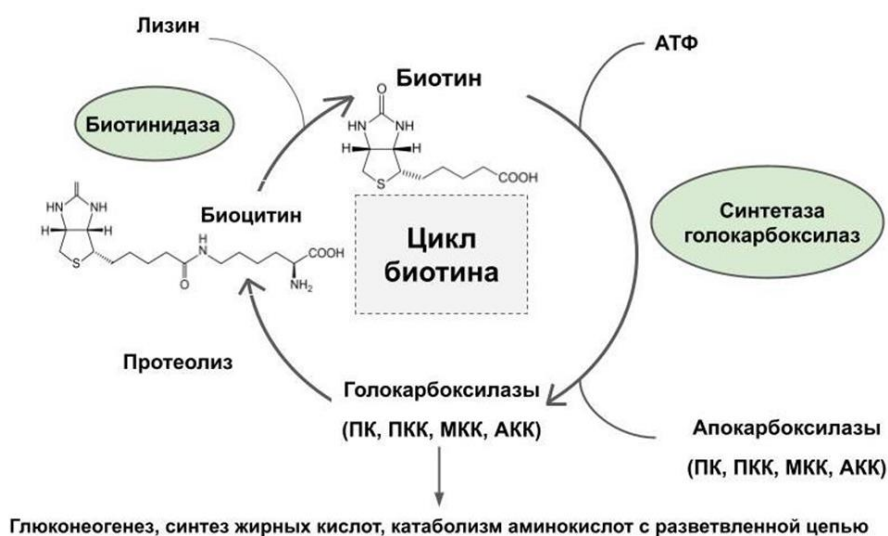


Рисунок 1. Цикл биотина.

Свободный биотин, основным источником которого является пища, активно транспортируется через кишечную мембрану и гематоэнцефалический барьер. Этот свободный пул биотина обеспечивает биотином различные апокарбоксилазы (пируваткарбоксилазу (ПК), ацетил-КоА-карбоксилазу (АКК), пропионил-КоА-карбоксилазу (ПКК) и бета-метилкротонил-КоА-карбоксилазу (МКК)). Синтетаза голокарбоксилаз собирает активные голокарбоксилазы, ковалентно связывая биотин с их активными центрами. Голокарбоксилазы важны для глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и катаболизма нескольких аминокислот с разветвленной цепью. Далее голокарбоксилазы протеолитически расщепляются до биоцитина или небольших биотинил-пептидов. Эти соединения расщепляются биотинидазой с образованием лизина и свободного биотина, которые могут поступать в пул свободного биотина, тем самым рециркулируя витамин. АТФ = аденозинтрифосфат.

Синтетаза голокарбоксилаз — белок, состоящий из 726 аминокислот, весом 81 кДа. Кодировующий его ген *HLCS* локализован на длинном плече 21 хромосомы (21q22) и

состоит из 11 экзонов [1]. Общая длина кодирующей последовательности — 240 пар нуклеотидов. В литературе известно по меньшей мере о 35 патогенных вариантах гена *HLCS* [1]. Одним из частых вариантов является с.1522C> T (p.Arg508Trp; p.R508W), обнаруженный в Таиланде, Китае, Франции, Иране и США [11]. В Японии преобладают патогенные варианты с.710T4C (p.Leu237Pro) и с.780delG (p. G261VfsX20) [12], а в Китае — с.1088T> A (V363D) [13].

Также было показано, что лизиновые остатки гистонов H3 и H4 биотинилируются с помощью синтетазы голокарбоксилаз (*in vivo*) и биотинидазы (*in vitro*). Биотинилированные гистоны, вероятно, участвуют в важных биологических функциях, таких как подавление экспрессии генов (сайленсинг), конденсация хроматина, репарация ДНК и пролиферация клеток [14]. Однако, количество биотинилированных гистонов *in vivo*, согласно исследованиям, составляет <0,001%, что ставит их физиологическое значение под сомнение [15].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НБ – панэтническое заболевание. Частота НБ варьирует от 1:40,000 до 1:60,000 новорожденных в мире [16]. В некоторых странах, таких как Турция и Саудовская Аравия, частота выше из-за распространенности близкородственных браков. На основании результатов скрининга новорожденных частота тотальной НБ в США составляет 1:80,000 новорожденных, а частичная НБ – от 1:31,000 до 1:40,000 [17]. Частота НСГ в мире составляет 1:200,000 живых новорожденных [18]. Частота встречаемости НБ и НСГ в Российской Федерации не установлена.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ-10, НБ и НСГ относятся к классу IV — Болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ.

МКБ-10: E53.8 — Недостаточность других уточненных витаминов группы В.

МКБ-11: 5C50.E0 — Классические органические ацидурии.

OMIM: 253260 (НБ) и 253270 (НСГ)

ORPHA code: 79241 (НБ) и 79242 (НСГ)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют МНК с ранним и поздним дебютом. К ранней относится НСГ, к поздней – НБ. НБ, в свою очередь, в зависимости от активности фермента биотинидазы разделяют на тотальную (<10% от нормы активности биотинидазы в сыворотке) и частичную (10-30% от нормы). В норме активность биотинидазы в сыворотке крови составляет 4,4-12 нмоль/мин/мл [19].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Недостаточность биотинидазы (НБ)

В раннем возрасте наиболее частыми первыми симптомами НБ являются эпилептические приступы: в большинстве случаев отмечаются миоклонические приступы, нередко встречаются инфантильные спазмы [20-22]. Иногда основным клиническим симптомом является мышечная гипотония [21]. В ряде случаев НБ манифестирует задержкой психомоторного развития, нарушениями ритма дыхания (дыхание по типу Куссмауля, ларингеальный стридор, апноэ), себорей, атопическим дерматитом, гнездной и/или тотальной алопецией и персистирующими конъюнктивитами [3, 23]. Большинство пациентов имеют сочетание неврологических и кожных клинических проявлений. Частыми неврологическими расстройствами являются нейросенсорная тугоухость и нарушение зрения (чаще всего вследствие атрофии зрительного нерва) [24-26]. Известно о синдроме внезапной детской смерти, который был связан с НБ [27].

Тотальная НБ в большинстве случаев манифестирует в возрасте от 3 до 5,5 месяцев. В редких случаях заболевание дебютирует в подростковом возрасте или на первой неделе жизни. Степень тяжести клинических проявлений зависит от уровня активности биотинидазы [28]. Так, высокая остаточная активность фермента (от 30 до 25% от нормы) характерна для доброкачественных ювенильных форм НБ. При дебюте заболевания в подростковом возрасте, первыми симптомами являются мышечная слабость, спастические парезы и зрительные нарушения [29]. Позже может развиваться внезапная потеря зрения с прогрессирующей оптической нейропатией [30, 31].

Активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низкая, поэтому для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Уменьшение концентрации биотина при НБ на первых стадиях заболевания приводит к снижению активности ПК, что вызывает накопление лактата (молочной кислоты) в головном мозге [32]. Этот локальный

лактат-ацидоз обуславливает появление, в первую очередь, неврологических симптомов, в то время как другие признаки заболевания могут манифестировать позднее. Кетоацидоз является признаком продолжительной недостаточности биотина в организме и может не выявляться на начальных этапах болезни. Считают, что причиной нейросенсорной тугоухости является накопление органических кислот, бицитина и более крупных биотинильных белков [32, 33]. Снижение уровня протективных жирных кислот (в результате нарушения работы ПКК), возможно, является причиной появления алопеции и кожной сыпи [34].

Токсическим эффектом объясняются морфологические изменения в мозжечке (отсутствие клеток Пуркинье, разрежение слоя гранулярных клеток и пролиферацию слоя Бергманна, глиоз белого вещества и зубчатых ядер) и большом мозге (некроз с сосудистой пролиферацией и инфильтрацией макрофагами в перивенозном пространстве) [35]. Были описаны изменения в подкорковых структурах, спинном мозге, сходные с таковыми при болезни Лея [36]. Миелиновые волокна поражаются в большей степени, чем тела нейронов, поэтому при НБ часто описывают нарушение процессов миелинизации головного мозга.

В литературе описаны случаи дебюта заболевания с пирамидной симптоматикой и развития прогрессирующего спастического пареза вследствие миелопатией спинного мозга, тяжесть которого уменьшилась на фоне приема биотина [37, 38]. Исследования показывают, что продолжительный прием биотина предотвращает развитие спастического парализа и нейросенсорной тугоухости у пациентов с НБ [38, 39]. Новорожденные с НБ, у которых диагноз установлен до начала проявления клинических симптомов (например, при неонатальном скрининге) и которые получают лечение биотином в высоких дозах, имеют нормальное развитие [25].

Известны случаи бессимптомного течения тотальной НБ [17, 40-42].

Пациенты с частичной НБ имеют мягкую форму заболевания. Симптомы обычно развиваются в состоянии стресса: вследствие хирургического вмешательства, во время инфекции, длительного голодания и т.д. В литературе описан случай, когда у ребенка с частичной НБ, не проходившего лечение биотином, во время эпизода гастроэнтерита в возрасте шести месяцев отмечалась гипотония, кожная сыпь и выпадение волос. При лечении биотином симптомы исчезли [43].

Генотип-фенотип корреляция НБ до конца не установлена. Делеции, инсерции или нонсенс- нуклеотидные варианты обычно приводят к полной потере ферментативной активности биотинидазы, тогда как миссенс-варианты могут приводить или не приводить к ее полной потере. В одном исследовании дети с симптомами тотальной НБ с нуль-

мутациями имели большую вероятность развития потери слуха, чем дети с миссенс-мутациями [44]. Некоторые генотипы коррелируют с тотальной НБ, другие — с частичной. Большинство патогенных вариантов гена *BTD* вызывают полную потерю или почти полную потерю активности фермента биотинидазы. Комбинация двух таких аллелей (гомозигота или компаунд-гетерозигота) приводит к тотальной НБ. Например, компаунд-гетерозиготы р.Asp444His и патогенного варианта, который приводит к тотальной НБ, будут иметь приблизительно 20-25% от нормы ферментативной активности биотинидазы в сыворотке [45].

Основные клинические и биохимические признаки НБ по данным литературы приведены в таблице 1 (приложение Г1).

Добавлено примечание ([1]): предлагаю убрать таблицу, так как она не доработана и необязательна

Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (НСГ)

НСГ известна как ранняя (неонатальная) форма МНК. Заболевание обычно манифестирует в первые несколько часов жизни, дней или недель после рождения, реже — на первом году жизни или детском возрасте. Клинические проявления НСГ очень схожи с НБ. Первыми клиническими симптомами являются отказ от еды, повторная рвота, повышенная сонливость или возбудимость, респираторные нарушения, мышечная гипотония и эксфолиативный дерматит. У некоторых детей также наблюдается кожная сыпь, алопеция, задержка развития, метаболический ацидоз, гипераммониемия и, как и в случае НБ, изменение спектра органических кислот в моче в виде повышения концентрации β-гидроксиизовалерата, β-метилкротонилглицина, β-гидроксипропионата, метилцитрата, C5OH, лактата (молочной кислоты) и тиглилглицина [46]. Иногда у пациентов с НСГ наблюдается гипогликемия как следствие снижения активности ПК [47, 48].

Как и в случае НБ, тяжесть симптомов уменьшается на фоне приема биотина.

При отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует, развиваются резистентные эпилептические приступы, метаболический ацидоз, отек мозга, угнетение сознания и кома [46]. У таких пациентов часто отмечается субэпендимальные кисты, увеличение объема желудочков и внутрижелудочковое кровоизлияние [49].

Поскольку НСГ и НБ схожи биохимически и клинически, для установления точного диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического анализа генов *BTD* и *HLCS*.

Основные клинические и биохимические признаки НСГ по данным литературы приведены в таблице 2 (приложение Г1).

Добавлено примечание ([2]): Таблица не составлена. Мы либо убираем ее, либо дорабатываем.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Критерии установления диагноза и состояния

Критерием установления диагноза является определение пониженной активности ферментов биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз в плазме или сыворотке крови, повышение концентрации уровня β -гидроксиизовалерата, β -метилкротонилглицина, β -гидроксипропионата, метилцитрата, лактата и тиглилглицина при количественном и качественном анализе органических кислот мочи, а также повышение концентрации ацилкарнитинов крови (C5OH) [46].

Выявление патогенных вариантов генов *BTD* и *HLCS* по результатам ДНК-диагностики позволяет подтвердить диагноз на молекулярно-генетическом уровне.

Дифференциальная диагностика проводится с менингитом, первичным иммунодефицитом, энтеропатическим акродерматитом, нейросенсорной тугоухостью, аутизмом, миелопатией, атрофией зрительного нерва, себорейным дерматитом, инфантильными спазмами [50], а также заболеваниями спектра оптиконевромиелита [51].

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- *отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);*
- *манифестация заболевания до 3-6 месяцев;*

- нарушения вскармливания;
- необъяснимое беспокойство, плач, тремор конечностей, гипервозбудимость;
- вялость, слабость, быстрая утомляемость;
- дыхательные расстройства, включая гипервентиляцию, ларингеальный стридор и эпизоды апноэ;
- угнетение сознания от сонливости до комы;
- эпилептические приступы, резистентные к антиэпилептической терапии;
- снижение слуха по типу нейросенсорной тугоухости;
- снижение зрения (частичная атрофия зрительных нервов);
- алопеция (полная или частичная);
- атопический дерматит;
- повторные конъюнктивиты;
- волнообразное (кризовое) течение заболевания;
- остановка/ задержка/ утрата ранее приобретенных психомоторных навыков;
- мышечная диффузная гипотония.

В детском возрасте также наблюдаются следующие симптомы:

- нарушение походки (спастический парализ, мозжечковая атаксия, полинейропатия);
- прогрессирующее нарушение зрения (частичная атрофия зрительных нервов);
- нарушение слуха (нейросенсорная тугоухость);
- энцефаломиелополирадикулонейропатия;
- задержка/ нарушение психоречевого развития;
- алопеция;
- волнообразное (кризовое) течение заболевания.

У детей или взрослых с нелеченой частичной НБ могут проявляться любые из вышеперечисленных признаков и симптомов, но проявления легкие и возникают только при стрессе, интеркуррентных инфекциях, оперативных вмешательствах.

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления НБ и НСГ:

- *тотальная или частичная алопеция;*
- *атопический дерматит;*
- *мышечная диффузная гипотония («синдром вялого ребенка»);*
- *задержка психомоторного развития;*
- *эпилептические приступы, плохо поддающиеся терапии;*
- *увеличение печени и селезенки (в 10% случаев).*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза НБ и НСГ включают определение активности ферментов биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз в плазме или сыворотке крови, количественный и качественный анализ органических кислот мочи, определение ацилкарнитинов крови и молекулярно-генетические исследования генов *BTD* и *HLCS*. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

Исследование уровня/активности биотинидазы в крови является одним из первых подтверждающих биохимических тестов для НБ, позволяющий провести дифференциальную диагностику с другими наследственными нарушениями обмена веществ [52]. В норме активность биотинидазы в сыворотке крови составляет 4,4-12 нмоль/мин/мл [19]. Как правило, для тестирования активности биотинидазы требуется 1–2 мл сыворотки или плазмы. Образцы должны быть немедленно заморожены и оставаться замороженными до момента проведения исследований. Пятна крови, собранные для скрининга новорожденных, должны быть полностью высушены перед отправкой в лабораторию, поскольку высокая влажность приводит к значительной потере активности ферментов. Референсные диапазоны должны устанавливаться каждой лабораторией. Важно учитывать возраст пациентов, поскольку активность биотинидазы у доношенных

новорожденных составляет 38–70% от средней нормальной активности биотинидазы взрослых [53]. Активность биотинидазы у новорожденных обычно повышается в течение первых дней или недель жизни [54].

- **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Для НБ на доклинической стадии концентрации C5OH могут быть в пределах нормы. Алгоритм скрининга при НБ и НСГ приведен в приложении Б.

- **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче; комплекс исследований для диагностики органических ацидурий пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Характерным для НБ и НСГ является повышение концентрации уровня β -гидроксиизовалерата, β -метилкротонилглицина, β -гидроксипропионата, метилцитрата, лактата и тиглилглицина [17, 46].

- **Рекомендовано:** молекулярно-генетическое исследование вариантов нуклеотидной последовательности в гене *BTB* всем пациентам со сниженной активностью фермента биотинидазы с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: большинство патогенных вариантов у пациентов с НБ могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена *BTB*, но в небольшом проценте случаев нуклеотидные замены с применением стандартных методов обнаружить не удастся. Описаны следующие

частые мутации: с.98_104delGCGGCTGinsTCC (р.Cys33Phefs*36), которая встречается примерно у 60% пациентов хотя бы в одном аллеле [6], и мутация с.1612C> T (р.Arg538Cys) [7]. Обе мутации приводят к тотальной НБ. Почти все пациенты с частичной НБ имеют вариант с.1330G>C (р.Asp444His; D444H) в одном аллеле в сочетании с патогенным вариантом, ассоциированным с тотальной НБ [57]. Также достаточно часто обнаруживают варианты с.1368A>C (р.Gln456His) и с.1330G>C (р.Asp444His), которые приводят к тотальной НБ [8]. Компаунд-гетерозигота с.1330G>C; с.511G> A (р. D444H; A171T) снижает активность биотинидазы на 52% и вместе с вариантами р.Cys33Phefs*36, р.Gln456His и р.Arg538Cys составляет 65% всех случаев НБ [9, 10].

- **Рекомендовано:** молекулярно-генетическое исследование вариантов нуклеотидной последовательности в гене *HLC5* всем пациентам с нормальной активностью фермента биотинидазы, но с биохимическими изменениями, характерными для НСГ, с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Одним из частых вариантов является с.1522C> T (р.Arg508Trp; р.R508W), обнаруженный в Таиланде, Китае, Франции, Иране и США [11]. В Японии преобладают патогенные варианты с.710T4C (р.Leu237Pro) и с.780delG (р. G261VfsX20) [12], а в Китае — с.1088T> A (V363D) [13].

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Исследование проводится при первичной диагностике и в динамическом наблюдении.

- **Рекомендовано:** исследование уровня водородных ионов (рН) крови; исследование уровня буферных веществ в крови; **обнаружение кетоновых тел в моче** пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью своевременной коррекции терапии при подозрении на развитие метаболического криза [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований.

- **Рекомендовано:** исследование уровня глюкозы, аммиака, молочной кислоты в крови пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, и при подозрении на метаболический ацидоз с целью диагностики и своевременной коррекции терапии [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью выявления поражения печени [58, 60-62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано:** компьютерная томография головного мозга и/или магнитно-резонансная томография головного мозга и **спинного мозга** пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью оценки состояния головного мозга, дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями и выявления изменений характерных для НБ и НСГ [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: при проведении компьютерной томографии/ магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с МНК выявляют корково-подкорковую атрофию, расширение желудочков мозга, задержку миелинизации, субдуральные скопления жидкости, субэпендимальные кисты и внутрижелудочковое кровоизлияние [17, 49, 63]. Следует отметить, что данные нарушения не являются

Добавлено примечание ([3]): перепроверить номенклатуру для спинного мозга (там указывается "один отдел")

высокоспецифичными и могут наблюдаться при других заболеваниях. Наркоз проводится по показаниям.

- **Рекомендовано:** электроэнцефалография; электроэнцефалография с видеомониторингом пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью своевременной диагностики и контроля лечения эпилепсии [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Для НБ и НСГ характерны эпилептические приступы, резистентные к антиэпилептической терапии.

- **Рекомендовано:** тональная и/или речевая аудиометрия пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ с целью выявления поражений органа слуха [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: у пациентов с НБ и НСГ наблюдается снижение слуха по типу нейросенсорной тугоухости [24, 39, 44, 64]. Врач-отоларинголог проводит следующие диагностические исследования: исследование вызванной отоакустической эмиссии; тональная аудиометрия, речевая аудиометрия, игровая аудиометрия; регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест) при отсутствии экссудативного отита). Исследования проводятся в зависимости от клинической ситуации.

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

Для наблюдения пациентов с установленным диагнозом НБ и НСГ необходимо применение мультидисциплинарного подхода ввиду того, что данные заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, что, в свою очередь, диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. Показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-дерматолога, а также врачей других

специальностей пациентам с НБ и НСГ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, с целью определения поражений органа зрения [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при дебюте заболевания в подростковом возрасте одним из первых симптомов НБ и НСГ являются зрительные нарушения (снижение зрения, появление скотом, атрофия зрительных нервов) [24-26, 29-31]. Позже может развиться внезапная потеря зрения с прогрессирующей оптической нейропатией [30, 31]. Врач-офтальмолог проводит следующие диагностические исследования: офтальмоскопия, визометрия, рефрактометрия, компьютерная периметрия, офтальмотонометрия, исследование цветоощущения, регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга, биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры, биомикроскопия глазного дна, оптическое исследование головки зрительного нерва и слоя нервных волокон с помощью компьютерного анализатора по показаниям. Исследование проводится 1 раз в 6 месяцев и по показаниям.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра, врача-генетика первичный и повторный всем детям с НБ и НСГ с целью назначения патогенетической терапии и далее ее коррекции при необходимости [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, при подозрении или наличии неврологических нарушений с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в раннем возрасте в большинстве случаев отмечаются миоклонические приступы, нередко встречаются инфантильные спазмы [20-22]. При дебюте заболевания в подростковом возрасте, первыми симптомами являются мышечная слабость, спастические парезы [29]. В ряде случаев заболевания манифестируют задержкой психомоторного развития. Шкала Альберта моторного развития младенцев приведена в приложении Г1. Интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

- **Рекомендовано:** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.) первичный и повторный; разработка индивидуальной программы дефектологической реабилитации; разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации пациентам с НБ и НСГ и их семьям с целью оказания психолого-педагогической поддержки [65, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пациентам необходимо тестирование по утвержденным методикам для определения интеллектуального развития. Психологическая помощь пациентам может потребовать курс занятий в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и семьи.

Услуги логопеда:

- Медико-логопедическое исследование при дисфагии;
- Медико-логопедическое исследование при афазии;
- Медико-логопедическое исследование при дизартрии;
- Медико-логопедическая процедура при дисфагии;
- Медико-логопедическая процедура при афазии;
- Медико-логопедическая процедура при дизартрии;
- Медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура;
- Медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий.

2.5.2 Дифференциальная диагностика

Пациентам с клиническими признаками, характерными для НБ и НСГ, необходимо проведение дифференциальной диагностики с менингитом, первичным иммунодефицитом, энтеропатический акродерматитом, нейросенсорной тугоухостью, аутизмом, миелопатией, атрофией зрительного нерва, себорейным дерматитом, инфантильными спазмами, заболеваниями спектра оптиконевромиелита [50, 51].

Алгоритм дифференциальной диагностики МНК с другими заболеваниями, ассоциированными с изменением уровня С5ОН, приведены на рис. 1Б в приложении Б.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основные принципы терапии при НБ и НСГ направлены на предотвращение метаболической декомпенсации (метаболического криза), снижение образования токсичных органических кислот, предупреждении развития токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов, с обеспечением при этом процессов нормального роста и развития детей.

Основными компонентами лечения пациентов с НБ и НСГ являются препараты биотина. По показаниям назначают противосудорожные препараты и другие виды симптоматической терапии.

3.1 Патогенетическое лечение

Пациентам с тотальной НБ и НСГ назначают лекарственные препараты биотина в высоких дозах с целью патогенетического лечения [67]. У всех детей с клиническими проявлениями НБ и НСГ происходит улучшение после лечения биотином в дозе 5-10 мг в день. Все пациенты, выявленные при проведении неонатального скрининга с активностью биотинидазы менее 10%, должны получать лекарственные препараты биотина.

Рекомендуемые дозы Британского национального формуляра для детей (BNFC) [68]:

- новорожденные: 5 мг один раз в сутки, обычная поддерживающая доза 10–50 мг в сутки, могут потребоваться более высокие дозы;

- от 1 месяца до 18 лет: 10 мг 1 раз в сутки; обычная поддерживающая доза 10-50 мг в сутки, но может потребоваться до 100 мг в сутки.

Биотин входит в состав БАД и обычно выпускается в виде таблеток или капсул (большая часть которых представляет собой наполнитель: количество биотина ничтожно мало по сравнению с количеством наполнителя). Чтобы дать биотин младенцу или ребенку младшего возраста, таблетку можно растолочь или смешать содержимое капсулы с грудным молоком или смесью в ложке, дозаторе лекарств или шприце. Содержимое таблетки или капсулы не следует помещать в бутылочку, потому что смесь прилипнет к бутылочке и/или не сможет пройти через соску, что приведет к непостоянству доз.

Хотя биотин иногда выпускается в виде раствора или сиропа, жидкие препараты не стоит принимать, так как смесь, которая представляет собой суспензию, имеет тенденцию оседать (особенно при охлаждении). Жидкие препараты обычно не обеспечивают постоянную дозу и не должны добавляться в молоко в бутылочке.

На фоне терапии биотином происходит нормализация метаболических показателей и купируются эпилептические приступы. Рост волос у детей с алопецией возобновляется через несколько недель или месяцев. Атрофия зрительного нерва и потеря слуха могут сохраняться, особенно если лечение было начато поздно на фоне выраженных неврологических нарушений.

С момента появления скрининга новорожденных на НБ известно о множестве детей с симптомами частичной НБ, которые не проходили скрининг или не лечились после того, как были выявлены скринингом. Симптомы появляются в состоянии стресса из-за инфекции или умеренно тяжелого гастроэнтерита. Поскольку биотин безопасен и не обладает известной токсичностью, многие программы скрининга новорожденных, особенно в Соединенных Штатах Америки, назначают детям с частичной НБ лечение биотином в суточной дозе от 1 до 5 мг [67].

3.1.1 Лечение пациентов в период метаболического криза

При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию метаболического ацидоза и водно-электролитных нарушений, а также энергетическую поддержку. При угрозе или в случае развития метаболического криза необходима экстренная

госпитализация с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Лечение метаболического криза проводится в отделении реанимации интенсивной терапии врачом-анестезиологом-реаниматологом, а также другими врачами-специалистами (врач-невролог, врач-нефролог, врач-гастроэнтеролог и др.). В период кризов необходимо введение декстрозы внутривенно даже при нормальном уровне глюкозы для поддержания ее концентрации на верхнюю границу нормы, что позволяет подавлять кетогенез. При снижении уровня рН (<7,1) проводят болюсное введение бикарбоната (1 ммоль/кг в течение 10 минут) с последующей непрерывной инфузией. При этом следует проводить мониторинг кислотно-основного состояния и электролитов, чтобы избежать гипернатриемии и гипокалиемии. В тяжелых случаях может потребоваться перитонеальный диализ или искусственная вентиляция легких.

3.2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный пациентам с НБ и НСГ при наличии показаний с целью симптоматического лечения [26, 50, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Исследование проводится не реже 1 раза в 6 месяцев.

3.3 Хирургическое лечение

- **Рекомендовано:** кохлеарная имплантация пациентам с НБ и НСГ, страдающим нейросенсорной тугоухостью, с целью восстановлению слуха [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Добавлено примечание ([4]): найти ссылку с оториноларингологом! [69] (только его, остальные врачи с ссылками)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфической реабилитации пациентам с МНК не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с МНК могут быть включены занятия с психологом/нейропсихологом, логопедом-дефектологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Пациентам с НБ и НСГ следует проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавирусной инфекции, с соблюдением возрастных ограничений иммунобиологических препаратов на фоне строгого выполнения лечебных назначений с целью формирования эффективного иммунного ответа и предотвращения развития метаболических кризов. Вакцинацию целесообразно проводить под контролем специалистов, имеющих опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями. В поствакцинальном периоде следует пристально наблюдать за привитыми с повторным измерением температуры тела. При диагностировании лихорадки $>38,0^{\circ}\text{C}$ необходимо незамедлительное назначение жаропонижающей терапии (парацетамол** или ибупрофен**).

Пациентам с НБ и НСГ также следует избегать употребления сырых яиц, так как они содержат авидин — яичный белок, который связывает биотин, тем самым снижая его биодоступность [70].

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациенту с диагнозом НБ и НСГ или его официальным представителям с целью проведения медико-генетического консультирования [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при НБ и НСГ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. Пренатальная диагностика заболеваний, которые поддаются эффективной терапии, возможна, но этически сомнительна. Решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков.

5.2 Диспансерное наблюдение

Ежегодно пациенты с установленным диагнозом НБ и НСГ должны проходить углубленную диспансеризацию. Для наблюдения пациентов необходимо применение мультидисциплинарного подхода ввиду того, что данные заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, что в свою очередь диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. С целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-дерматолога, врача-реабилитолога, а также врачей других специальностей пациентам с НБ и НСГ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

Пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога с опытом работы с пациентами с эпилепсией. Пациентам с метаболическими заболеваниями также необходимо наблюдение врача-офтальмолога в связи с высоким риском развития атрофии зрительных нервов.

Также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия. Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый всем пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Общий (клинический) развернутый анализ крови контролируется не реже 1 раза в год.*

● **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня альбумина, глюкозы, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью выявления поражения печени [58, 60-62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Биохимический анализ крови контролируется не реже 1 раза в год.*

● **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью контроля терапии [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Уровни C5OH в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям.*

● **Рекомендовано:** исследование уровня водородных ионов (рН) крови; исследование уровня буферных веществ в крови пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью своевременной коррекции терапии при подозрении на развитие метаболического криза [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента.*

● **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью своевременного выявления метаболических нарушений и предотвращения развития метаболического криза [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента.

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога пациентам с диагнозом НБ и НСГ при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе возможного развития атрофии зрительного нерва [26].

Добавлено примечание ([5]): согласовать с офтальмологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Прием проводится ежегодно после 6 лет пациентам с НБ и НСГ.

Добавлено примечание ([6]): частота проведения? (проверить по каждому пункту)

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью мониторинга состояния и своевременного выявления патологии нервной системы [50].

Добавлено примечание ([7]): согласовать с офтальмологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Добавлено примечание ([8]): частота проведения? (проверить по каждому пункту)

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога пациентам с диагнозом НБ и НСГ с целью мониторинга состояния и своевременного выявления нарушения слуха [71].

Добавлено примечание ([9]): согласовать с офтальмологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Добавлено примечание ([10]): частота проведения? (проверить по каждому пункту)

6. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. Острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения по завершении диагностических мероприятий.
2. Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. Выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз состояния и уровня психического развития пациента зависит от тяжести заболевания, а также сроков начала специализированной терапии.

При своевременной коррекции и профилактике метаболических кризов, соблюдении и строгом контроле патогенетической терапии и симптоматического лечения прогноз для жизни благоприятный.

При своевременно начатом лечении симптомы, как правило, отсутствуют. Отсутствие терапии при тотальной НБ и НСГ приводит к неврологическим осложнениям, включая умственную отсталость, нарушения сознания вплоть до комы, фармакорезистентной эпилепсии.

Одним из важнейших подходов к ранней диагностике НБ и НСГ является скрининг новорожденных. НБ соответствует критериям включения в скрининг новорожденных и проводится во многих других странах мира.

Добавлено примечание ([11]): а НСГ?

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом ТМС при установлении диагноза НБ и НСГ	да/нет
2.	Проведено комплексное определение содержания органических кислот в моче при установлении диагноза НБ и НСГ	да/нет
3.	Проведено определение активности биотинидазы при установлении диагноза пациентам с клиническими признаками НБ	да/нет
4.	Проведен молекулярно-генетический анализ генов <i>BTB</i> и <i>HLCS</i> пациентам с биохимическими признаками НБ и НСГ	да/нет
5.	Проведена консультация врача-генетика при установлении диагноза НБ и НСГ	да/нет

6.	Назначена терапия биотином при установленном диагнозе НБ и НСГ	да/нет
7.	Выполнены мероприятия по коррекции терапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	да/нет

Список литературы

1. Dasgupta A. Biotin and other interferences in immunoassays: a concise guide. Elsevier; 2019 Jan 15.
2. Leon-Del-Rio A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019 Jul;42(4):647-54.
3. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2008 Nov 1;3(6):715-24.
4. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. *Human mutation*. 2001 Nov;18(5):375-81.
5. Deveci K, Akar HT, Yildiz Y, Özgül RK. A Novel Double Homozygous BTD Gene Mutation in A Case of Profound Biotinidase Deficiency. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2022:1-3.
6. Küry 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.
7. Murry JB, Machini K, Ceyhan-Birsoy O, Kritzer A, Krier JB, Lebo MS, Fayer S, Genetti CA, VanNoy GE, Timothy WY, Agrawal PB. Reconciling newborn screening and a novel splice variant in BTD associated with partial biotinidase deficiency: a BabySeq Project case report. *Molecular Case Studies*. 2018 Aug 1;4(4):a002873.
8. Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, van Spronsen FJ, van der Ploeg AT, Niezen-Koning KE, Saris JJ, Williams M. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations. *European Journal of Human Genetics*. 2016 Oct;24(10):1424-9.
9. Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 2013 Apr 1;3(4):727-31.
10. Norrgard KJ, Pomponio RJ, Swango KL, Hymes J, Reynolds T, Buck GA, Wolf B. Double mutation (A171T) and (D444H) is a common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Human mutation*. 1998;11(5):410-.

11. Tammachote R, Janklat S, Tongkobpetch S, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Holocarboxylase synthetase deficiency: novel clinical and molecular findings. *Clinical genetics*. 2010 Jul;78(1):88-93.
12. Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Human Mutation*. 2005 Oct;26(4):285-90.
13. Wang T, Ye J, Han LS, Qiu WJ, Zhang HW, Zhang YF, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Diagnosis, treatment and gene mutation analysis in children with holocarboxylase synthetase deficiency. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2009 Aug 1;11(8):609-12.
14. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. Current treatment options in neurology. 2003 Jul;5(4):321-8.
15. Kuroishi T, Rios-Avila L, Pestinger V, Wijeratne SS, Zempleni J. Biotinylation is a natural, albeit rare, modification of human histones. *Molecular genetics and metabolism*. 2011 Dec 1;104(4):537-45.
16. Asgari A, Dehnaheh SR, Zargari M, Khani S, Mozafari H, Varasteh A, Keyfi F, Barzegari M, Hasanzadeh R, Khatami S. Clinical, biochemical and genetic analysis of biotinidase deficiency in Iranian population. *Archives of Iranian Medicine*. 2016 Nov 1;19(11):0-.
17. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2020 May 4;127-33.
18. Wu HR, Chen KJ, Hsiao HP, Chao MC. Impaired glucose homeostasis and a novel HLCS pathogenic variant in holocarboxylase synthetase deficiency: a report of two cases and brief review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Nov 1;33(11):1481-6.
19. Зыков ВП, Заваденко АН, Милованова ОА, Степанищев ИЛ, Самигулина МГ. Недостаточность биотинидазы. *Медицинский совет*. 2009(1):39-44.
20. Afroze B, Wasay M. Biotinidase deficiency in Pakistani children; what needs to be known and done.
21. Salbert BA, Pellock JM, Wolf B. Characterization of seizures associated with biotinidase deficiency. *Neurology*. 1993 Jul 1;43(7):1351-.
22. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JR, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Annals of neurology*. 1985 Nov;18(5):614-7.
23. Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-responsive disorders. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 2016:375-83.

24. Taitz LS, Leonard JV, Bartlett K. Long-term auditory and visual complications of biotinidase deficiency. *Early human development*. 1985 Sep 1;11(3-4):325-31.
25. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Developmental medicine and child neurology*. 2004 Jul;46(7):481-4.
26. Salbert BA, Astruc J, Wolf B. Ophthalmologic findings in biotinidase deficiency. *Ophthalmologica*. 1993;206(4):177-181.
27. Burton BK, Roach ES, Wolf B, Weisbecker KA. Sudden death associated with biotinidase deficiency. *Pediatrics*. 1987 Mar;79(3):482-3.
28. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2010 May 1;100(1):6-13.
29. Ferreira P, Chan A, Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Reports*, Volume 36. 2017:117-20.
30. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Archives of disease in childhood*. 1992 Jan 1;67(1):115-9.
31. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*. 2011 Sep 1;104(1-2):27-34.
32. Lott IT, Lottenberg S, Nyhan WL, Buchsbaum MJ. Cerebral metabolic change after treatment in biotinidase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 1993 Mar;16:399-407.
33. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *Journal of inherited metabolic disease*. 1985 Mar;8:53-8.
34. Suchy SF, Rizzo WB, Wolf B. Fatty acids in biotin deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985 Jun;447(1):429-.
35. Sander JE, Malamud N, Cowan MJ, Packman S, Amman AJ, Wara DW. Intermittent ataxia and immunodeficiency with multiple carboxylase deficiencies: a biotin-responsive disorder. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1980 Nov;8(5):544-7.
36. Regula Baumgartner E, Suormala TM, Wick H, Probst A, Blauenstein U, Bachmann C, Vest M. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatric research*. 1989 Sep;26(3):260-6.

37. Chedrawi AK, Ali A, Al Hassnan ZN, Faiyaz-Ul-Haque M, Wolf B. Profound biotinidase deficiency in a child with predominantly spinal cord disease. *Journal of child neurology*. 2008 Sep;23(9):1043-8.
38. Wiznitzer M, Bangert BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatric neurology*. 2003 Jul 1;29(1):56-8.
39. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 2002 Feb 1;140(2):242-6.
40. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, Ponzzone A, Spada M. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2017 Dec 1;13:80-2.
41. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, Jensen K, Wolf B. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2005 Dec;28(6):903-12.
42. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Genetics in Medicine*. 2017 Apr;19(4):396-402.
43. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 1991 Nov;14(6):923-7.
44. Sivri HS, Genç GA, Tokatlı A, Dursun A, Coşkun T, Aydın Hİ, Sennaroğlu L, Belgin E, Jensen K, Wolf B. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *The Journal of pediatrics*. 2007 Apr 1;150(4):439-42.
45. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genetics in Medicine*. 2012 Jun 1;14(6):565-75
46. Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2016 Jun 1;7:40-4.
47. Wu HR, Chen KJ, Hsiao HP, Chao MC. Impaired glucose homeostasis and a novel HLCS pathogenic variant in holocarboxylase synthetase deficiency: a report of two cases and brief review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Nov 1;33(11):1481-6.
48. Søvik O. Inborn errors of amino acid and fatty acid metabolism with hypoglycemia as a major clinical manifestation. *Acta Pædiatrica*. 1989 Mar;78(2):161-70.

49. Bandaralage SP, Farnaghi S, Dulhunty JM, Kothari A. Antenatal and postnatal radiologic diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency: a systematic review. *Pediatric radiology*. 2016 Mar;46:357-64.
50. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. In StatPearls [Internet] 2022 Nov 27. StatPearls Publishing.
51. Bilge N, Yevgi R. Biotinidase deficiency in differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44, 102280.
52. Горощко ЛВ. Клиническое наблюдение недостаточности биотинидазы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(1):29-30.
53. Heard GS, Wolf B, Jefferson LG, Weissbecker KA, Nance WE, McVory JR, Napolitano A, Mitchell PL, Lambert FW, Linyear AS. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. *The Journal of pediatrics*. 1986 Jan 1;108(1):40-6.
54. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, of the American AW. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2010 Jul 1;12(7):464-70.
55. Cicalini I, Pieragostino D, Rizzo C, Verrocchio S, Semeraro D, Zucchelli M, Di Michele S, Dionisi-Vici C, Stuppia L, De Laurenzi V, Bucci I. Partial Biotinidase Deficiency Revealed Imbalances in Acylcarnitines Profile at Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Feb;18(4):1659.
56. Tankeu, A. T., Van Winckel, G., Elmers, J., Jaccard, E., Superti-Furga, A., Wolf, B., & Tran, C. (2023). Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years?. *Molecular Genetics and Metabolism*, 138(4), 107560.
57. Swango KL, Demirkol M, Hüner G, Pronicka E, Sykut-Cegielska J, Schulze A, Wolf B. Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Human genetics*. 1998 May;102:571-5.
58. Manual IC. Inborn errors of metabolism. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center. 2016.
59. Altun I, Kiykim A, Zubarioglu T, Burtecene N, Hopurcuoglu D, Topcu B, Cansever MS, Kiykim E, Cokugras HC, Aktuglu Zeybek AC. Altered immune response in organic acidemia. *Pediatrics International*. 2022 Jan;64(1):e15082.
60. Baker PR. Pathophysiology of Inherited Metabolic Diseases. In *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University* 2022 Jun 15 (pp. 33-43). Cham: Springer International Publishing.

61. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *Journal of inherited metabolic disease*. 2002 Nov;25(7):531-46.
62. del Pilar Chantada-Vázquez M, Bravo SB, Barbosa-Gouveia S, Alvarez JV, Couce ML. Proteomics in Inherited Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Dec 1;23(23):14744.
63. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TA, Soares BP. Neuroimaging findings of organic acidemias and aminoacidopathies. *Radiographics*. 2018 May;38(3):912-31.
64. Wolf B. Biotinidase Deficiency Synonym: Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency. *Gene Reviews*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322>. 2016.
65. Reynolds E, Blanchard S, Jalazo E, Chakraborty P, Bailey Jr DB. Newborn Screening Conditions: Early Intervention and Probability of Developmental Delay. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2022 May 13:10-97.
66. Alliance G. Understanding genetics: a district of Columbia guide for patients and health professionals.
67. VanVleck N, Wolf B, Seeterlin M, Monaghan KG, Stanley E, Hawkins H, Taffe B. Improved Identification of Partial Biotinidase Deficiency by Newborn Screening Using Age-Related Enzyme Activity Cutoffs: Reduction of the False-Positive Rate. *International Journal of Neonatal Screening*. 2015 Jun 19;1(1):45-56.
68. British National Formulary for Children; British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London.
69. (найти исследование с упоминанием консультации врача-оториноларинголога)
70. György P, Rose CS, Eakin RE, Snell EE, Williams RJ. Egg-white injury as the result of nonabsorption or inactivation of biotin. *Science*. 1941 May 16;93(2420):477-8.
71. Анисимова И.В. и др. Методические рекомендации «Метод получения сухого пятна крови на тест-бланк для проведения клинико-лабораторных исследований». 2022:34.

Рекомендуемая литература

1. Михайлова СВ, Ильина ЕС, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ, Бембеева РЦ, Шехтер ОВ, Захаров СФ. Множественная карбоксилазная недостаточность, обусловленная мутациями в гене биотинидазы. *Медицинская генетика*. 2005;4(2), 65-70.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Анисимова Инга Вадимовна**, к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", врач-генетик, член Ассоциации медицинских генетиков.
2. **Байдакова Галина Викторовна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
3. **Баранов Александр Александрович**, акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.
4. **Баранова Полина Владимировна**, научный сотрудник ЦКП "Метаболом" ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова».
5. **Бушуева Татьяна Владимировна**, д.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
6. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
7. **Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова», профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский университет).
8. **Захарова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

9. **Какаулина Виктория Сергеевна**, врач-невролог, эпилептолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
10. **Кекеева Татьяна Николаевна**, заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», врач-генетик.
11. **Краснощекова Нина Александровна**, врач-педиатр, врач-генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
12. **Кузенкова Людмила Михайловна**, д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
13. **Куцев Сергей Иванович**, д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков.
14. **Лобенская Анастасия Юрьевна** — заведующий биохимической лабораторией, врач-лабораторный генетик СПб ГКУЗ "Диагностический центр (медико-генетический)».
15. **Михайлова Светлана Витальевна**, д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ «Российская Детская Клиническая Больница» РНИМУ им Н.И. Пирогова.
16. **Назаренко Людмила Павловна**, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков.
17. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.
18. **Николаева Екатерина Александровна**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института

педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

19. **Печатникова Наталья Леонидовна**, руководитель Городского Центра орфанных и других редких заболеваний у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
20. **Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
21. **Смирнова Ольга Яковлевна**, врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.
22. **Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".
23. **Субботин Дмитрий Михайлович**, врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков.
24. **Сумина Мария Геннадьевна**, заведующая отделением медико-генетического консультирования, врач-генетик ГАУЗ Свердловской области "Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка".
25. **Таран Наталия Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии", ассистент кафедры ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1980-2023 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

НБ и НСГ относятся к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи-неврологи;
9. Врачи функциональной диагностики;
10. Врачи-оториноларингологи;
11. Врачи-офтальмологи;

12. Врачи-реабилитологи;
13. Врачи-сурдологи;
14. Медицинские психологи;
15. Студенты медицинских ВУЗов;
16. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию не реже, чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных

дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями".
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
5. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 04.09.2020) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
6. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование".
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра,

типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации".

8. Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

9. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

При выявлении НБ или НСГ необходимо вызвать семью для консультации и провести осмотр ребенка с целью решения вопроса о госпитализации. Новорожденные с подозрением на НБ и НСГ (повышение концентрации С5ОН) подлежат госпитализации в отделение патологии новорожденных или реанимации интенсивной терапии (в зависимости от состояния), где осуществляется взятие крови для проведения ретеста, определения активности ферментов биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз, а также сбор образцов мочи для анализа органических кислот (образцы отправляют в референсный центр). В зависимости от активности ферментов и результатов исследования органических кислот мочи диагноз НБ и НСГ может быть подтвержден на биохимическом уровне или установлен другой диагноз (рис. 1Б). После получения положительных результатов новорожденного необходимо незамедлительно направить к специалисту (врачу-генетику, врачу-педиатру) для назначения патогенетической терапии, проведения подтверждающей диагностики, а также обучения и консультирования семьи и организации дальнейшего наблюдения. Подтверждающая диагностика включает молекулярно-генетическое исследование генов *BTD* и *HLCS*, которое проводится в референсном центре.

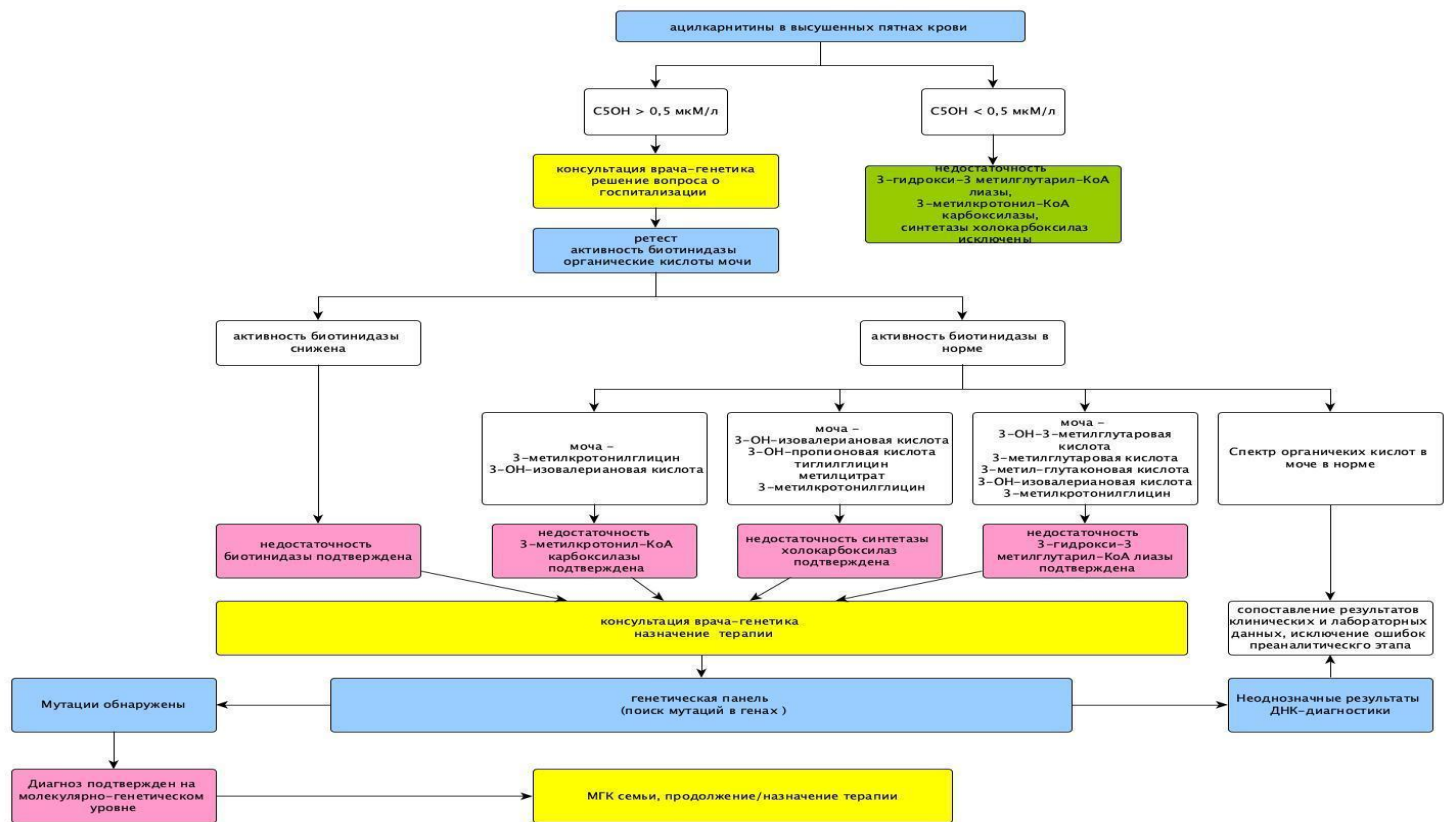


Рисунок 1Б. Алгоритм неонатального скрининга на выявление недостаточности биотинидазы (НБ) и недостаточности синтетазы холокарбоксилаз (голокарбоксилаз) (НСГ) и других заболеваний, ассоциированных с изменением уровня 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH): недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы и недостаточность 3-ОН-3 метилглутарил КоА лиазы.

Приложение В. Информация для пациента

Что такое НБ и НСГ?

Множественная недостаточность карбоксилаз (МНК) – это наследственное заболевание обмена веществ, вызванное нарушением обмена биотина в организме. Биотин – это витамин группы В, который поступает в организм человека с пищей. Биотин очень важен для производства (синтеза) и работы других ферментов – карбоксилаз: пропионил КоА карбоксилазы, метилкротонил КоА карбоксилазы, пируваткарбоксилазы и ацетил КоА карбоксилазы. Эти карбоксилазы играют важную роль во многих биологических процессах, связанных с белками, жирами и углеводами.

При отсутствии или нарушении работы ферментов биотинидазы (недостаточность биотинидазы, НБ) или синтетазы голокарбоксилаз (недостаточность синтетазы голокарбоксилаз, НСГ) биотин не может усваиваться в организме. Это приводит к дефициту биотина и, соответственно, нарушению производства всех биотинзависимых карбоксилаз, т.е. множественной недостаточности карбоксилаз (МНК). Более того, в организме накапливаются токсичные вещества (органические кислоты), нанося вред центральной нервной системе (ЦНС) и другим органам.

Почему возникает заболевание?

НБ и НСГ – наследственные заболевания, связанные с поломками (мутациями) в генах *BTD* и *HLC5* соответственно.

Гены представляют собой последовательность ДНК. В них записаны инструкции по «приготовлению» белков или РНК (рибонуклеиновая кислота). Гены находятся в хромосомах. У человека 23 пары хромосом. Одну из хромосом с соответствующим набором генов он наследует от матери, а вторую – от отца.

Ген *HLC5* находится на 21 хромосоме, а ген *BTD* – на 3 хромосоме.

Когда в гене происходит мутация, он больше не может служить «инструкцией» для создания белка (в данном случае – ферментов биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз). Таким образом, получившиеся ферменты функционируют неправильно или же вовсе не производятся в организме.

Оба заболевания, НБ и НСГ, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что означает, что оба родителя являются носителями мутации, но не болеют, т.к. у них есть вторая копия здорового гена. Ребенок с НБ или НСГ наследует одну копию «больного» гена от отца и одну от матери. Заболевание проявляется только в случае наличия двух

копий поврежденного гена. Риск рождения ребенка с НБ или НСГ в таком случае составляет 25% (рис. 1В). Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Носитель болезни наследует только одну “поврежденную” копию: либо от отца, либо от матери. Носители не болеют и никаких признаков болезни у них нет.

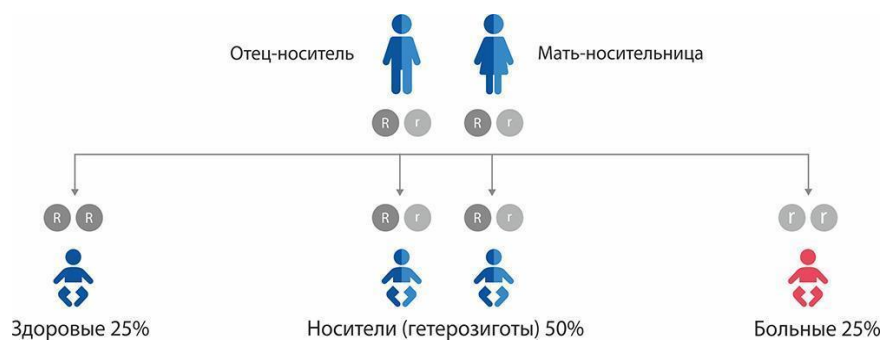


Рисунок 1В. Схема наследования недостаточности биотинидазы (НБ) и недостаточности синтетазы голокарбоксилаз (НСГ). При наличии двух копий «больного» гена («rr»), унаследованных от обоих родителей-носителей, риск рождения ребенка с НБ и НСГ составляет 25% («rr»).

Как проявляется НБ?

Тотальная НБ начинает проявляться в возрасте от 3 до 5,5 месяцев. Чаще всего первыми симптомами НБ являются судороги и мышечная слабость. К основным симптомам также относятся: нарушение походки и координации, задержка психомоторного развития, нарушения ритма дыхания, частичное (гнездное) выпадение волос или облысение, конъюнктивиты, кожные проявления (сыпь, дерматит, себорея), а также рецидивирующие вирусные или грибковые инфекции. ЦНС особенно уязвима при НБ, так как активность фермента биотинидазы в головном мозге человека очень низкая. Это может привести к ряду неврологических нарушений, таких как снижение слуха и зрения.

Степень тяжести клинических проявлений зависит от уровня активности биотинидазы в крови. Частичная НБ имеет более мягкую форму заболевания и проявляется в условиях стресса (например, длительного голодания, инфекции, физических нагрузок).

Как проявляется НСГ?

Симптомы НСГ очень схожи с симптомами НБ. Заболевание обычно проявляется в первые несколько часов жизни, дней или недель после рождения. Первыми симптомами являются отказ от еды, повторная рвота, повышенная сонливость или возбудимость, мышечная слабость и дерматит. При отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует, развиваются приступы эпилепсии, отек мозга, задержка психомоторного и физического развития ребенка.

Как устанавливается диагноз НБ и НСГ?

На основании клинических симптомов (судороги, выпадение волос, мышечная слабость, кожные проявления) врачи могут заподозрить диагноз НБ и НСГ. Диагноз подтверждается, когда снижается активность биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз в плазме или сыворотке крови. В моче повышаются концентрации β -гидроксиизовалерата, β -метилкротонилглицина, β -гидроксипропионата, метилцитрата, 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH), лактата (молочной кислоты) и тиглилглицина. Для подтверждения диагноза НБ и НСГ проводят анализ ДНК–исследование генов *HLC5* и *BTD* на наличие мутаций.

Все семьи с НБ и НСГ должны пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления заболевания в семье, а также обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

С целью раннего (дородового) выявления наследственной патологии в семьях с установленным диагнозом НБ и НСГ проводится пренатальная и преимплантационная диагностика. Супружеской паре необходимо предварительно пройти обследование на носительство мутаций в генах *HLC5* и *BTD*, которые отвечают за данные заболевания, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови. Преимплантационная генетическая диагностика проводится перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) перед имплантацией (внедрением в матку матери) эмбриона. Тем не менее, пренатальная диагностика заболеваний, которые поддаются эффективной терапии, таких как НБ и НСГ,

возможна, но этически сомнительна. Решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков.

Как лечат пациентов с НБ и НСГ?

При своевременно начатом лечении прогноз для пациентов с НБ и НСГ благоприятный. Основным методом лечения НБ и НСГ является постоянный прием высоких доз биотина. В большинстве случаев раннего начала лечения все симптомы исчезают, предотвращая развитие серьезных неврологических осложнений.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Основные клинические и биохимические признаки МНК

Таблица 1.Г1. Основные клинические и биохимические признаки НБ по данным литературы.

Категория	Биохимические признаки. Средняя активность биотинидазы \pm стандартное отклонение (нмоль/мин/мл сыворотки) (n)	Клиника
Нормальные показатели	7,57 \pm 1,41 (100)	
Облигатные гетерозиготы	3,49 \pm 0,72 (21)	

Добавлено примечание ([12]): оставляем ли мы сводные таблицы в приложении? Таблицы в полуготовом состоянии. Над ними, в таком случае, придется еще немного поработать.

<p>Больные (симптоматические)</p>	<p>0,12 ± 0,18 (23) кетолактоцидоз, органическая ацидурия и легкая гипераммониемия</p>	<p>Проблемы с дыханием (гипервентиляция, стридор гортани и апноэ); конъюнктивит, кандидоз; атаксия; отставание в развитии; потеря слуха; и проблемы со зрением (атрофия зрительного нерва).</p> <p>Не леченные:</p> <p>Возраст от 1 недели до 10 лет, в среднем в возрасте 3,5 месяцев. У некоторых детей с НБ наблюдается только один симптом, тогда как у других наблюдаются множественные неврологические, кожные или биохимические признаки. При НБ появляются судороги и гипотония. Эпилептические приступы обычно миоклонические, но могут быть большими и фокальными; у некоторых детей наблюдаются инфантильные спазмы. У некоторых детей, не получавших лечения, были выявлены заболевания спинного мозга, характеризующиеся прогрессирующим спастическим парезом и миелопатией.</p> <p>У детей старшего возраста может развиваться атаксия и задержка развития. У многих симптоматических детей с НБ обнаруживаются различные аномалии ЦНС при МРТ или КТ головного мозга.</p> <p>Некоторые дети с тотальной НБ не имели симптомов до подросткового возраста, когда у них развилась внезапная потеря зрения с прогрессирующей нейропатией зрительного нерва, скотомами и спастическими парапарезами. После нескольких месяцев биотиновой терапии офтальмологическая картина разрешилась, а спастический парапарез уменьшился. У других пациентов с дефицитом фермента в раннем подростковом возрасте возникали парезы и проблемы со</p>
-----------------------------------	--	---

		зрением.
--	--	----------

<p>Больные лица (скрининг новорожденных)</p>	<p>0,19 ± 0,16 (41)</p>	<p>Симптомы: неврологические, дерматологические признаки; такие как судороги, гипотония, проблемы с кормлением, задержка развития, потеря слуха, атрофия зрительного нерва, атаксия, алопеция, кожная сыпь. Кожные проявления включают кожную сыпь, экзему, алопецию, конъюнктивит, вирусные и грибковые инфекции вследствие иммунологической дисфункции. Могут быть обнаружены чешуйчатые эритематозные бляшки на сгибателях и в периоральной области, а также высыпания, похожие на себорейный дерматит. В тяжелых случаях могут наблюдаться корки, лихенификация и открытые поражения, которые могут стать вторичными инфекциями. Нарушения метаболизма липидов и изменения в составе кожи могут играть роль в кожных проявлениях у пациентов с НБ. Иногда симптомы могут имитировать первичный иммунодефицит. Из-за иммунологической дисфункции могут наблюдаться рецидивирующие вирусные или грибковые инфекции. Могут быть обнаружены респираторные проблемы, такие как гипервентиляция, стридор и апноэ. У некоторых пациентов с НБ проявляется один симптом, иногда — множественные неврологические и кожные проявления. Симптомы НБ можно уменьшить или предотвратить с помощью фармакологических доз перорального биотина. Однако если возникают слуховые и зрительные нарушения, они обычно сохраняются, несмотря на пероральную терапию биотином. Если детей с глубокой формой НБ, выявленной при скрининге новорожденных, лечить биотином вскоре после рождения, можно предотвратить потерю слуха. Появление симптомов варьируется от 2 недель до 2 лет, но у некоторых пациентов симптомы болезни проявляются намного позже.</p>
--	-------------------------	---

<p>Больные с частичным дефицитом биотинидазы</p>	<p>1,47 ± 0,41 (23)</p>	<p>У пациентов с нелеченым частичным дефицитом биотинидазы могут проявляться любые из вышеперечисленных симптомов, но обычно симптомы слабо выражены и проявляются только тогда, когда ребенок подвергается стрессу, например, при длительной инфекции или при отказе от еды. У ребенка с частичным дефицитом биотинидазы, которого не лечили биотином, наблюдались гипотония, кожная сыпь и выпадение волос во время эпизода гастроэнтерита в возрасте ~ 6 месяцев. При лечении биотином симптомы исчезли. У лиц с частичным дефицитом биотинидазы симптомы могут развиваться только при стрессовой ситуации.</p>
--	-------------------------	--

Добавлено примечание ([13]): вопрос на обсуждение, стоит ли делать разбивку на тотальную и частичную формы

	<u>тотальная НБ</u>	<u>частичная НБ</u>
<u>Центральная нервная система</u> · <u>эпилептические приступы</u> · <u>гипотония</u> · <u>задержка психомоторного развития</u> · <u>спастические парезы</u> · <u>атаксия</u> · <u>нарушение уровня сознания</u> · <u>аутистиподобное расстройство</u>		
<u>Кожа, ее придатки и слизистые оболочки</u> · <u>сухость и шелушение кожи</u> · <u>сыпь</u> · <u>себорейный дерматит</u> · <u>экзема</u> · <u>лихенификации</u> · <u>тотальная/частичная алопеция</u>		
<u>Органы зрения и слуха</u> · <u>конъюнктивиты</u> · <u>блефариты</u> · <u>язвы роговицы</u> · <u>атрофия зрительного нерва</u> · <u>фотофобия</u> · <u>миопия</u> · <u>астигматизм</u> · <u>острая Лебероподобная потеря зрения</u> · <u>нистагм</u> · <u>офтальмопарез</u> · <u>косоглазие</u>		

<ul style="list-style-type: none"> · опсклонус · пигментная дегенерация сетчатки · блефароспазм · сенсоневральная тугоухость 		
<p>Иммунная система</p> <ul style="list-style-type: none"> · иммунодефицит · рецидивирующие инфекции кожи и глаз 		
<p>Гастроинтестинальная система</p> <ul style="list-style-type: none"> · срыгивания · рвоты 		
<p>Дыхательная системы</p> <ul style="list-style-type: none"> · патологическое дыхание · апноэ 		
<p>Метаболические нарушения</p> <ul style="list-style-type: none"> · лактат-ацидоз · гипераммониемия · изменение спектра органических кислот мочи 		

Синдром внезапной детской смерти		

Таблица 2.Г1. Основные клинические и биохимические признаки НСГ по данным литературы.

Таблицы нет

Приложение Г2. Оценка моторного развития младенцев по шкале Альберта

Название на русском языке: шкала Альберта моторного развития младенцев.

Оригинальное название: Alberta Infant Motor Scale (AIMS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Can J Public Health. 1992;83:S46-50.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое

Назначение: моторная шкала для младенцев Альберта (AIMS), шкала наблюдательной оценки, была разработана для измерения общего двигательного созревания у детей от рождения до самостоятельной ходьбы.

Содержание (шаблон): основываясь на литературе, 58 навыков были сгенерированы и распределены по четырем позициям: лежа на спине, лежа на животе, сидя и стоя. Каждому из навыков присваивается определенный балл.

Ключ (интерпретация): баллы суммируются, проводится общая оценка моторного развития и отклонение/соответствие нормальному развитию в перцентилях

Шкала Альберта моторного развития младенцев

			число/месяц/год
Фамилия, имя	_____	Дата исследования:	___/___/___
Идентификационный номер	_____	Дата рождения:	___/___/___
Исследователь	_____	Хронологический возраст:	___/___/___
Место проведения исследования	_____	Скорректированный возраст:	___/___/___







	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по шкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

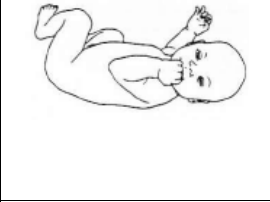

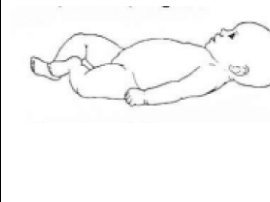


Общий балл: _____ перцентиль: _____

Примечания/рекомендации:

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

№ исследования		
----------------	--	--

Положение на животе		<p>Положение лежа на животе (1)</p> <p>Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения, носа от поверхности.</p>
		<p>Положение лежа на животе (2)</p> <p>Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p>Положение на животе с опорой</p> <p>Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°.</p>
		<p>Опора на предплечья (1)</p> <p>Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.</p>
		<p>Подвижность в положении на животе</p> <p>Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.</p>
		<p>Опора на предплечья (2)</p> <p>Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи.</p>

Положение на спине		<p>Положение лежа на спине (1)</p> <p>Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.</p>
		<p>Положение лежа на спине (2)</p> <p>Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).</p>
		<p>Положение лежа на спине (3)</p> <p>Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.</p>
		<p>Положение лежа на спине (4)</p> <p>Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.</p>
		<p>Поднесение рук к коленям</p> <p>Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.</p>

Посадка		<p>Посадка с поддержкой</p> <p>Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p>Посадка с опорой на руки</p> <p>Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки.</p>
		<p>Подтягивание в сидячее положение</p> <p>Подтягивает подбородок; голова на одной линии с туловищем или впереди.</p>
Вставание		<p>Опора на ноги с поддержкой (1)</p> <p>Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах.</p>
		<p>Опора на ноги с поддержкой (2)</p> <p>Голова на одной линии с туловищем. Бедра находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.</p>

<p>Опора на вытянутые руки</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине без поворота</p>	<p>Плавание</p>
		
<p>Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.</p>	<p>Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.</p>	<p>Паттерн активности разгибателей.</p>
<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</p>	<p>Переворот</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине с поворотом</p>
		
<p>Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.</p>	<p>Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища.</p>	<p>Поворот туловища</p>

Положение на четвереньках (1)	Поднесение рук к ступням	Перекатывание из положения на спине в положение на животе без поворота
		
<p>Ноги согнуты, отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз. Удерживает положение.</p>	<p>Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.</p>	<p>Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое.</p>







Перекатывание из положения на спине в положение на животе с поворотом	Активное вытягивание	Посадка без поддержки
		
<p>Поворот туловища.</p>	<p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	<p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать</p>

		положение.
Посадка с опорой на руки	Посадка без поддержки без опоры на руки	Перенос веса в положении сидя без поддержки
		
Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища; опирается на вытянутые руки.	Не может оставаться один в сидячем положении неограниченное время.	Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении.
Посадка без опоры на руки (1)	Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя	Вставание с поддержкой (3)
		
Руки не прижаты к телу. Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в	Сидит самостоятельно. Тянется к игрушке с	Бедра находятся на линии плеч. Активный контроль туловища.

сидячем положении.	поворотом туловища.	Разнообразные движения ногами.
Положение лежа на боку с опорой	Реципрокное ползание	Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя
		
Разобщенность ног. Неподвижность плеч. Поворот в пределах оси тела.	Реципрокные движения рук и ног с поворотом туловища.	Перемещается в данное положение и из него. Может принимать сидячее положение.
Реципрокное ползание на четвереньках (1)	Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку	Положение на четвереньках (2)
		
Ноги отведены и повернуты кнаружи. Поясничный	Тянется к предмету вытянутой рукой. Поворот	Бедра выровнены под тазом. Уплотнение

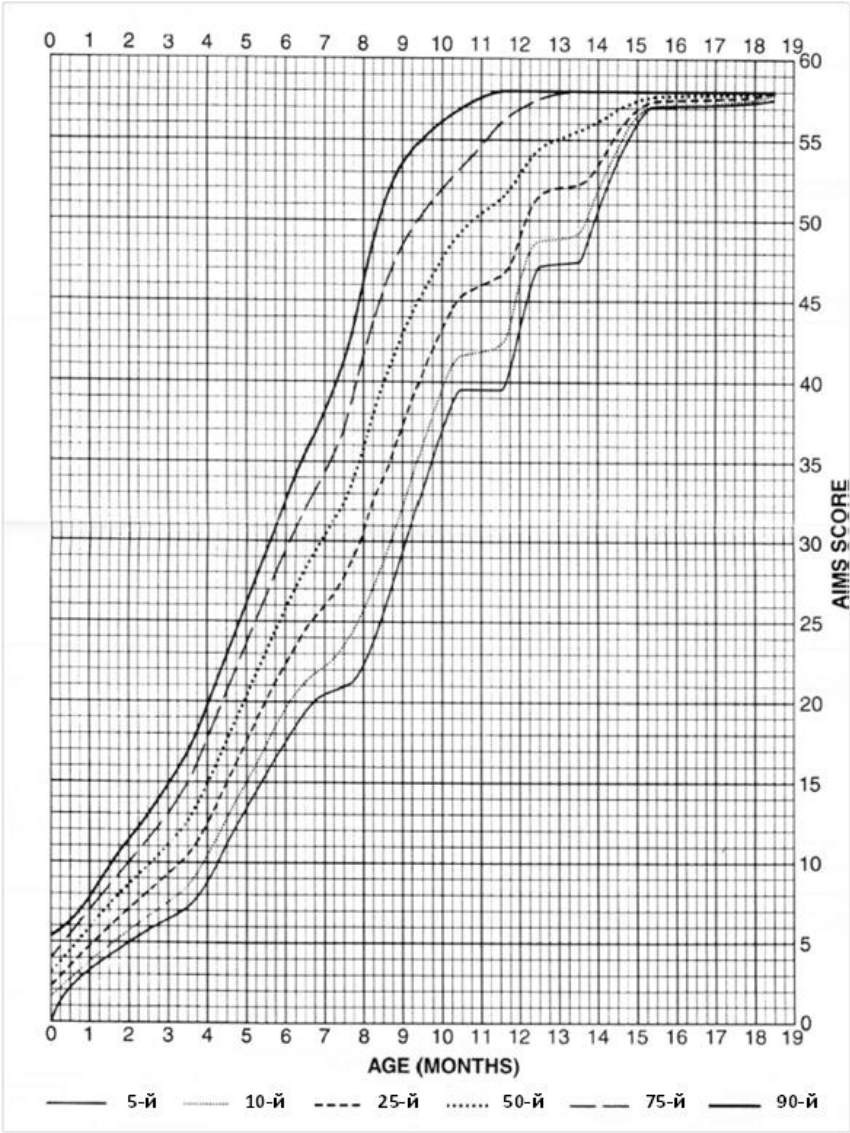
лордоз; перенос веса с одной стороны на другую с боковой флексией туловища.	туловища.	поясничного отдела.
Модифицированное положение на четвереньках	Перемещение из положения сидя в положение на животе	Перемещение из положения сидя на четвереньки
		
Перемещается в данное положение. Возможно продвижение вперед.	Перемещается из положения сидя, чтобы лечь на живот. Подтягивается руками, ноги неактивны.	Активно поднимает таз, ягодицы и ненагруженную ногу, чтобы встать на четвереньки.
Самостоятельное стояние	Первые шаги	Вставание из модифицированного положения на корточках
		

<p>В течение короткого времени стоит самостоятельно. Уравновешивает реакции в ступнях.</p>	<p>Ходит самостоятельно; передвигается быстро мелкими шагами.</p>	<p>Перемещается из положения на корточках в положение стоя с контролируемой флексией и выпрямлением бедер и коленей.</p>
<p>Вставание из опоры на четыре конечности</p>	<p>Самостоятельное хождение</p>	<p>Сидение на корточках</p>
		
<p>Быстро отталкивается ладонями, чтобы встать.</p>	<p>Ходит самостоятельно.</p>	<p>Сохраняет положение, уравнивая реакции в ступнях и положение туловища.</p>
<p>Посадка без опоры на руки (2)</p>	<p>Подтягивается для вставания с опорой</p>	<p>Подтягивается для вставания / стоит</p>
		

<p>Положение ног варьирует. Младенец легко перемещается из одного положения в другое.</p>	<p>Отталкивается руками и выпрямляет колени.</p>	<p>Подтягивается, чтобы встать; переносит вес с одной стороны на другую</p>
<p>Вставание с опорой с поворотом</p>	<p>Хождение с опорой без поворота</p>	<p>Положение на одном колене</p>
		
<p>Поворот туловища и таза.</p>	<p>Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.</p>	<p>Может вставать или перемещаться в данное положение.</p>
<p>Контролируемое опускание из положения стоя</p>	<p>Реципрокное ползание на четвереньках (2)</p>	<p>Хождение с опорой с поворотом</p>
		
<p>Контролируемое опускание</p>	<p>Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом</p>	<p>Ходит с опорой с</p>

из положения стоя.	туловища.	поворотом.
--------------------	-----------	------------

Величины перцентилей



Приложение Г3. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

Подготовка к взятию крови

Подготовка к взятию крови стандартна: медицинский персонал должен соблюдать правила стерильности, протирая место прокола раствором антисептика, используя одноразовые иглы-скарификаторы и перчатки.

Получение сухого пятна крови

Как правило, для получения сухих пятен [72] кровь берут из пальца, также возможно использование венозной крови, взятой из пробирки с ЭДТА (в зависимости от используемых наборов).

У новорожденных кровь на неонатальный скрининг и ретест берут только из пятки, в исключительных случаях — из пальца (при невозможности взятия крови из пятки).

Место прокола (пятка, палец) следует обработать стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, после чего промокнуть сухой стерильной салфеткой. Первая капля, образовавшаяся на месте прокола, не используется — ее стирают сухим ватным тампоном. Последующие капли поочередно наносят в круги на впитывающую мембрану тест-бланка. Круги на бланке должны быть пропитаны равномерно, насквозь, без белых пятен на обратной стороне бланка (рис. 1Г3). Для получения одного пятна требуется 80–100 мкл крови. После нанесения крови на тест-бланк образец выдерживают до полного высыхания в течение не менее 2-х часов при комнатной температуре, не соприкасаясь с другими тест-бланками. После высушивания тест-бланки складываются в индивидуальную упаковку, не соприкасаясь и не накладываясь пятнами крови друг на друга.



Рисунок 1Г3. Сухие пятна крови на тест-бланке.

Для молекулярно-генетических и биохимических исследований не в рамках неонатального скрининга, помимо капельного нанесения, может применяться нанесение необходимого объема цельной крови на тест-бланк полуавтоматическим дозатором, например, из пробирки, содержащей анализируемый биоматериал.

Транспортировка тест-бланков осуществляется при температуре не выше 25°C [MP СПК].

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови:

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложноотрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее, чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается забор крови:

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +4°C до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Температура при транспортировке биоматериала должна быть от 0°C до +10°C. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложноположительным результатам.