

ЛИТЕРАТУРА

1. Благовещенская Н.С., Егорова В.К., Туманова А.А. Ранняя диагностика невриноом слухового нерва. Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 1989, 5:52-54.
2. Благовещенская Н.С., Егорова В.К. Новый симптом в ранней диагностике двусторонних невриноом слухового нерва. Вестник отоларингологии, 1990, 4: 20 – 23.
3. Дюшеев Б.Д. Опухоли задней черепной ямки у лиц пожилого и старческого возраста : Автореф. ... дис. докт.мед. наук. - М., 2000. - 42 с.
4. Злотник Э.И., Склот И.А. Невринома слухового нерва. Минск, 1970.
5. Терещук Т.И., Розенблюм А.С., Пудов А.И. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы у больных с невриномой VIII нерва при относительно нормальном слухе. Вестник отоларингологии, 1990, 4: 9 – 14.
6. Улитин Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией (на модели Санкт-Петербурга): Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург., 1997. – 22 с.
7. Чумаков Ф.И. Схема общего отоневрологического исследования (методические указания), Москва, 1966.
8. Ярцев В.В., Коршунов А.Г., Непомнящий В.П. Некоторые аспекты эпидемиологии и классификации опухолей нервной системы. // Вопр. нейрохирургии. – 1997. - №3. – С. 9 – 14.
9. Bruce E. Pollock, L. Dade Lunsford, Georg Noren. Vestibular Schwannoma Management in the Next Century: A Radiosurgical Perspective., Interactive Article, September 1998 – Vol. 43, No.3., S. 1 – 18.
10. Helseth A. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability // J Neurosurg, 83 (6):999-1003 1995 Dec.
11. House J.W., Brackman D.E. : Facial nerve grading scale. Otolaryngol Head Neck Surg. 93: 146 – 147, 1985.
12. Kellio M., Saukila R., Jaaskelainen J. et al. A population-based study on the incidence and survival rates of 3857 glioma patients diagnosed from 1953 to 1984 // Cancer. – 1991. – V. 68. – P. 1394 – 1400.
13. Kuratsu J., Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumors in elderly people // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1997/ - Vol. 63 (1) – P. 67 – 73.
14. Mare S. Schwartz, Seth A. Riddle, Johnny B. Delashaw, Michael A. Horgan, Jordi X. Kellogg and Sean O. McMenomey. Quality of life following acoustic neuroma surgery., Neurosurgical Focus 5 (3): Article 3, 1988, P.1 – 18.
15. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms // Neurol. Clin. – 1966. May; Vol. 14(2): 273 – 290.
16. Riggs J.E. Rising primary malignant brain tumor mortality in the elderly. A manifestation of differential survival. // Arch Neurol – 1995. – Vol. 52 (6) : - N. 571 – 575.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ ЦИКЛА БИОТИНА Н.А. Кузьмичева

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Одним из разделов наследственной патологии является группа наследственных метаболических болезней (НМБ), насчитывающая в настоящее время несколько сотен нозологических единиц. Этиологической причиной возникновения НМБ является дефект одного гена, поэтому их относят к болезням моногенной природы. Для значительной части НМБ разработаны эффективные способы лечения, позволяющие предотвратить развитие патологических признаков или уменьшить степень их проявления и, тем самым, повысить качество жизни пациента. Примерами НМБ, для которых в настоящее время есть эффективное лечение, является значительная часть НМБ аминокислот (фенилкетонурия и др.), углеводов (галактоземия, фруктозурия и др.), нарушений окисления жирных кислот (дефект среднецепочечной ацил - КоА - дегидрогеназы и др.), а также наследственных витаминзависимых нарушений. К последним относят нарушения метаболизма биотина.

Биотин является водорастворимым витамином группы В. Источником биотина служит пища, часть его синтезируется желудочно-кишечной микрофлорой (Hommers F.A., 1986). Физиологическая роль биотина состоит в том, что он является простетической группой четырех карбоксилаз: пируваткарбоксилазы, пропионил - КоА - карбоксилазы, бета - метилкротонил - КоА - карбоксилазы и ацетил - КоА - карбоксилазы (Moss J., Lane M.D., 1971, Bonjour J-P, 1977). Ацетил - КоА - карбоксилаза локализована в цитозоле клетки, три других фермента - в митохондриях. Карбоксилазы синтезируются в форме неактивного апофермента, который затем подвергается активации путем биотинилирования, осуществляемого синтетазой холокарбоксилаз (СХ). Карбоксилазы участвуют в процессах глюконеогенеза, синтезе жирных кислот и катаболизме аминокислот. Деградация карбоксилаз, предположительно, происходит в лизосомах. Биотинсодержащие продукты дегградации далее подвергаются расщеплению биотинидазой, которая таким образом осуществляет рециклинг биотина. Наряду с этим биотинидаза отщепляет биотин и от пищевых продуктов (C. R. Scriver et. al., 1995, J. Fernandes et. al. 1995).

Таким образом, ключевыми ферментами цикла биотина являются СХ и биотинидаза. Дефицит каждого из них приводит в конечном итоге к множественной недостаточности карбоксилаз (Bartlett et. al., 1976, Feldman G.L., Wolf B., 1981, Wolf B., Feldman G.L., 1986).

Наследственная недостаточность СХ, называемая ранней формой недостаточности карбоксилаз, характеризуется началом клинической симптоматики в период от нескольких часов после рождения до возраста трех месяцев. Наиболее частыми начальными клиническими проявлениями являются тахипноэ и другие дыхательные расстройства, к которым присоединяются трудности с кормлением, гипотония, судороги, летаргия, кома и задержка развития (Таблица 1). У всех пациентов обнаруживают кетонацидоз, иногда сопровождающийся гипераммониемией. Анализ профиля органических кислот мочи методом газо - жидкостной хроматографии обнаруживает высокие концентрации бета - гидроксипропионата, бета - метилкротонилглицина, бета - гидроксипропионата, метил - цитрата, лактата и тиглилглицина. Метаболические нарушения могут привести к летальному исходу. В дальнейшем в дополнение к вышеупомянутому добавляются признаки психомоторной задержки, потеря волос и кожные проявления, которые могут включать эритематозную сыпь, себоррейный дерматит или ихтиоз. Пониженный иммунологический статус является причиной кандидозов. Дефицит активности СХ прослежен в лимфоцитах, культивируемых фибробластах и лимфобластах больных пациентов.

Исследование кинетических свойств СХ в фибробластах пациентов с дефицитом СХ показало выраженное повышение K_m фермента по отношению к биотину, а также понижение V_{max} . Снижение активности СХ прослежено также в лейкоцитах. Однако во всех исследованных тканях определенный уровень остаточной активности обнаружен, что косвенно свидетельствует о том, что полный дефицит фермента может быть летальным in utero. При наследственном дефиците СХ степень обеспеченности биотином организма не страдает и уровень биотина в различных тканях находится в пределах нормы. (C. R. Scriver et. al. 1995, J. Fernandes et. al. 1995, Е. А. Николаева, Н. А. Белова, 1992).

Таблица 1. Частота клинических и биохимических признаков при недостаточности СХ (C.R.Scriver et.al.1995)

Процент больных детей.	Признак
100	Кетомолочный ацидоз, органическая ацидурия
75-100	Гипераммониемия, нарушения дыхания: тахипноз и признаки гипервентиляции.
50-75	Кожная сыпь
25-50	Летаргия, проблемы с кормлением, рвоты, гипотония/гипертония, судороги, запах мочи, тромбоцитопения.
10-25	Гипотермия, гипорефлексия/гиперрефлексия, кома, задержка развития.
Менее 10	Атаксия, тремор, алопеция.

Наследственная недостаточность биотинидазы также, как наследственный дефицит СХ, имеет результатом множественную недостаточность карбоксилаз, но манифестирующую в большинстве случаев в более поздние сроки – в возрасте нескольких месяцев. Известны случаи начала заболевания в возрасте нескольких лет. В целом болезнь напоминает наследственный дефицит СХ, но начинающийся в более позднем возрасте. Первичными проявлениями заболевания часто являются миоклонические судороги и гипотония, иногда атаксия, летаргия, задержка развития, а также нарушения дыхания такие как гипервентиляция, стридор или апноэ (C.A.Bay et.al.,1995). Характерным является сочетание неврологических нарушений с кожными проявлениями - себоррическим или атопическим дерматитом, частичной или полной алопецией, с выпадением бровей и ресниц. Встречаются конъюнктивиты и грибковые поражения. Неврологические проявления заболевания предшествуют кожным, которые могут вообще отсутствовать (Таблица 2). Приблизительно у половины пациентов отмечают снижение остроты зрения, атрофию зрительного нерва, а также снижение слуха (M. Schurmann et. al.,1997, C. A. Bay et. al,1995.).

У большей части пациентов обнаружен метаболический кетоацидоз и мягкая гипераммониемия. Характерна также органическая ацидурия с преобладанием бета – гидроксиз- изовалериановой кислоты, лактата, бета- метилкротонилглицина, бета - гидроксипропионата и метилцитрата (B. Wolf et. al., 1997).

В основе перечисленных патологических признаков лежит дефицит активности биотинидазы, приводящий к нарушению отщепления биотина от биотинсодержащих эндогенных соединений и пищевых продуктов. Следствием этого является падение обеспеченности организма биотином, вызывающее множественный дефицит карбоксилаз. Недостаточность активности биотинидазы выявлена в сыворотке крови и в ряде тканей - в лейкоцитах, фибробластах и др.

Путем изоэлектрофореза установлено, что в норме биотинидаза имеет не менее девяти изоформ. Количество изоформ биотинидазы при ее наследственном дефекте уменьшено (Hart P.S., et.al.,1991). Специфическая поликлональная антисыворотка против биотинидазы обнаруживает у здоровых индивидуумов два белка, дающих перекрестную реакцию. При недостаточности биотинидазы перекрестная реакция не происходит, что свидетельствует об изменении иммунологических свойств биотинидазы (Wolf B.,et.al.,1987).

Таблица 2. Частота клинических и биохимических признаков при недостаточности биотинидазы (C.R.Scriver et.al. 1995)

Процент больных детей	Признак
Более 50	Алопеция, задержка развития, гипотония, кетомолочный ацидоз, органическая ацидурия, кожная сыпь/кожные инфекции.
25-50	Атаксия, конъюнктивит, потеря волос, летаргия, мягкая гипераммониемия, тахипноз/апноэ/нарушения дыхания, потеря зрения/атрофия зрительного нерва.
Менее 10	Гепато/спленомегалия, нарушения речи.

Выделяют полную форму недостаточности биотинидазы, при которой активность фермента составляет величину менее 10% от нормы и вышеперечисленные клинические признаки соответствуют этой ситуации. Случаи, когда активность биотинидазы составляет 10 - 30 % от нормы, обозначают как частичный дефицит. Подавляющее большинство индивидуумов с частичным дефицитом не имеет клинических проявлений заболевания (C. R. Scriver et. al. ,1995.)

Дефекты СХ и биотинидазы, будучи типичными представителями наследственных энзимопатий, имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Популяционная частота этих заболеваний невелика. Частоту полной и частичной форм недостаточности биотинидазы, взятых по отдельности, оценивают как 1:110000. Частота недостаточности СХ значительно меньше (Fernandes et. al., 1995).

В последние годы клонирована, секвенирована и характеризуется ДНК биотинидазы, а также ее ген, в котором идентифицирован ряд патологических мутаций (Cole H.,1994, Cole H. et.al.,1994, Pomponio R.J. et.al.,1995).

Лабораторная диагностика.

Клиническая симптоматика обоих ферментных дефектов не имеет достаточно специфичных черт. Как и в случае большинства НМБ, для диагностики этих состояний клинические признаки не дают исчерпывающей информации. Отсутствие диагноза или неправильный диагноз означает отсутствие правильного лечения. Основой лабораторной диагностики обоих дефектов служит энзимодиагностика (F. A. Hommes et. al. 1991).

Прямое измерение активности СХ требует использования апокарбоксилаз в качестве субстрата и редко выполняется в рутинных исследованиях. Поэтому диагностическим критерием недостаточности СХ служат опосредованные приемы - определение активности карбоксилаз в различных типах культивируемых клеток и др.

Анализ активности биотинидазы, исследование ее кинетических и иммунологических свойств выполняют обычно в сыворотке крови, а также в сухих пятнах крови, взятой на фильтровальную бумагу. В настоящее время разработаны различные методы для определения активности этого фермента: колориметрический, флуоресцентный, с применением радиоактивного меченя и т.д. (C. R. Scriver et. al.,1995, F. A. Hommes et. al., 1991).

Как уже было сказано выше, случаи, когда активность фермента составляет менее 10% нормы, принято обозначать как полную форму наследственной недостаточности биотинидазы. Активность, находящаяся в интервале 10 - 30% нормы, свидетельствует о частичной форме. Исследование родителей пациентов, являющихся obligatными гетерозиготами, выявляет приблизительно 50%-ный уровень активности фермента. Поскольку родители фенотипически здоровы, это свидетельствует о том, что такого уровня активности биотинидазы достаточно для обеспечения метаболизма. Обнаружение 50%-ного уровня активности родителей служит дополнительным диагностическим критерием для ребенка.

Несмотря на невысокую популяционную частоту недостаточности биотинидазы ряд стран включают выявление этого заболевания в программы массового скрининга новорожденных наряду с общепринятыми для скрининга фенилкетонурией и врожденным гипотиреозом. Дефект биотинидазы полностью отвечает всем критериям, предъявляемым к заболеваниям, подлежащим массовому скринингу (G.S.Heard et.al.,1984, B.Wolf., G.S.Heard,1990, L. Pitkanen, T. Tuuminen, 1992).

Анализ активности биотинидазы, а также исследование кинетики реакции и иммунологических свойств этого фермента служит также критерием для дифференциальной диагностики обоих дефектов цикла биотина. Этой же цели служит оценка обеспеченности организма биотином, которая в случае дефекта по СХ остается в пределах нормы, а при недостаточности биотинидазы понижена. Поскольку для обоих дефектов характерен кетоацидоз и органическая ацидурия, то обнаружение в моче с помощью высокоэффективных количественных хроматографических методов наличия определенного спектра органических кислот также вносит свой вклад в диагностическую схему.

Идентификация мутаций в гене биотинидазы позволяет в настоящее время использовать молекулярно-генетические методы анализа ДНК для подтверждения диагноза (Pomponio R.J., et al., 1996, Pomponio R.J., et al., 1997a, Pomponio R.J., et al., 1997b), а также для пренатальной диагностики заболевания при следующей беременности (R.J. Pomponio et al., 1998).

Лечение.

Терапия обоих ферментных дефектов заключается в применении фармакологических доз биотина. В случае недостаточности СХ применяемая доза обычно составляет 10-20 мг, в тяжелых случаях - до 40 мг биотина в день. При полной форме дефекта биотинидазы ежедневная доза биотина составляет обычно 2,5-5 мг. Результаты лечения зависят от времени начала терапии. У детей, выявленных в раннем возрасте с помощью неонатального скрининга в доклинический период заболевания, рано начатое лечение полностью предотвращает развитие патологической картины, свойственной заболеванию. Единое мнение по поводу необходимости лечения частичной недостаточности биотинидазы пока не выработано (J. Fernandes et al., 1995, J.R.S. McVoy et al., 1990, Wolf B. et al., 1997).

В медико-генетической лаборатории МОНИКИ им. Владимирского выполняют исследование активности биотинидазы. В качестве исследуемого материала может быть использована кровь, высушенная на фильтровальной бумаге. По данному определению лаборатория участвует в международной Программе контроля качества. Контактный телефон - 971 32 81.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hommes F.A., Biotin, World Rev. Nutr. Diet, 1986, 48, 34.
2. Moss J. Lane M.D., The biotin-dependent enzymes, Adv. Enzymol., 1971, 35, 321.
3. Bonjour J-P., Biotin in man's nutrition and therapy - a review, Int. J., 47, 107, 1977.
4. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 7th ed., editors C. R. Scriver et al., 1995.
5. J. Fernandes, J.-M. Saudubray, G. Van den Berghe (Eds.), Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. Second edition, Springer, 1995.
6. Bartlett K. Gombertz D. Combined carboxylase defect: biotin- responsiveness in cultured fibroblasts, Lancet, 1985, 2, 804.
7. Feldman G. L. Wolf B., Deficient acetyl-CoA-carboxylase activity in multiple carboxylase deficiency, Clin. Chim. Acta, 1981, 111, 147.
8. Wolf B. Feldman G. L., The biotin-dependent carboxylase deficiencies, Am. J. Hum. Genet., 1982, 34, 669.
9. Wolf B., Miller J. B., Hymes J., S. McVoy, J. Ishikawa, Shapira, Immunological comparison of biotinidase in serum from normal and biotinidase-deficient individuals, Clin. Chim. Acta, 1987, 164, 27.
10. B. Wolf, G. S. Heard, Screening for biotinidase deficiency in newborns: Worldwide experience, Pediatrics, 1990, 85, 4, 512.
11. B. Wolf, K. Norrgard, R. J. Pomponio, D. M. Mock, J. R. S. McVoy, K. Fleischhauer, S. Shapiro, M. J. Blitzer and J. Hymes, Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults, Am. J. Med. Genet., 73, 5-9, 1997.
12. M. Schurmann, V. Engelbrecht, K. Lohmeier, H. G. Lenard, U. Wendel and J. Gartner, Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency, J. Inher. Metab. Dis., 1997, 20, 755.
13. C. A. Bay, G. T. Berry, N. A. Glauser, J. C. Hayward, B. Wolf, J. T. Sladky and P. Kaplan, Reversible metabolic myopathy in biotinidase deficiency, its possible role in causing hypotonia, J. Inher. Metab. Dis., 18, 701-704, 1995.
14. J. R. S. McVoy, H. L. Levy, M. Lawler, M. A. Schmidt, D. D. Ebers, P. S. Hart, D. D. Pettit, M. G. Blitzer, B. Wolf, Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features, J. Pediatr., 1990, 116, 78.
15. Techniques in diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual., Ed. by F. A. Hommes, Wiley-Liss, New-York, 1991, 561.
16. Hart P. S., Wolf B., Isoforms of human serum biotinidase, Clin. Chim. Acta, 1991, 197, 257.
17. Cole H. Cloning and characterization of the human biotinidase gene. Doctoral Thesis, Richmond, V.A.: Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, 1994, 86.
18. Cole H., Reynolds T. R., Buck G. B., Lockyer J. M., Denson, T., Spence J. E., Hymes J., Wolf B., Human serum biotinidase: cDNA cloning, sequence and characterization, J. Biol. Chem., 1994, 269, 6566.
19. G. S. Heard, J. R. S. McVoy and B. Wolf, A screening method for biotinidase deficiency in newborns, Clin. Chem., 1984, 30/1, 125.
20. L. Pitkanen and T. Tuuminen, A quantitative fluorometric micromethod used for the neonatal screening of biotinidase deficiency in Finland, Screening, 1992, 1, 185.
21. Pomponio R. J., Reynolds T. R., Cole H., Buck G. A., Wolf B., Mutational "hot spot" in the human biotinidase gene as a cause of biotinidase deficiency, Nat. Genet., 1995, 22, 96.
22. Pomponio R. J., Narasimhan V., Reynolds T. R., Buck G. A., Povirk L. F., Wolf B., Deletion/insertion mutation that causes biotinidase deficiency may result from the formation of a quasi-palindromic structure, Hum. Mol. Genet., 1996, 5, 1657.
23. Pomponio R. J., Norrgard K.J., Reynolds T.R., Hymes J., Buck G. A., Wolf B., Arg538 to Cys mutation in a CpG dinucleotide of the human biotinidase gene is the second most common cause of biotinidase deficiency in symptomatic children with biotinidase deficiency, Hum. Genet., 1997a, 99, 506.
24. Pomponio R.J., Reynolds T. R., Mandel H., Admont O., Buck G. A., Wolf B., Profound biotinidase deficiency caused by a point mutation that creates a downstream cryptic 3'-splice acceptor site within an exon of the human biotinidase gene, Hum. Mol. Genet., 1997b, 6, 739.
25. R. J. Pomponio, J. Hymes, a. Pandya, B. Landa, P. Melone, R. Javahery, R. Mardach, S. W. Morton, G. A. Meyers, t. Reynolds, G. Buck, W. E. Nance and B. Wolf, Prenatal diagnosis of heterozygosity for biotinidase deficiency by enzymatic and molecular analyses, Prenatal Diagnosis, 1998, 18, 117.
26. Е. А. Николаева, Н. А. Белова, Наследственно обусловленный дефицит биотинидазы у детей. Обзор литературы., Материнство и детство, 25, 2-3, 1992.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЧАСТОТА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВИРУСОМ ВАРИЦЕЛЛА-ЗОСТЕР Е.П. Деконенко

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН

Вирусы герпеса - одни из самых распространенных вирусов, вызывающих разнообразные заболевания, в удельном весе которых поражения нервной системы занимают значительное место. В настоящее время известно 8 вирусов семейства герпеса, вызывающих заболевания человека. Почти все они могут быть причиной неврологических нарушений [4]. Наиболее частые формы герпетических заболеваний нервной системы протекают в виде нейроинфекций - различных синдромов поражения периферической нервной системы, энцефалитов, менингитов, миелитов и др. В последние годы круг заболеваний, связанных с вирусами герпеса существенно расширился. Применение новых диагностических методов и этиотропных противовирусных препаратов еще больше привлекает внимание к этой патологии [8].