

В.П.ЗЫКОВ, д.м.н., профессор, А.Н.ЗАВАДЕНКО, О.А.МИЛОВАНОВА, к.м.н., доцент,
И.Л.СТЕПАНИЩЕВ, к.м.н., М.Г.САМИГУЛИНА, РМАПО, ДГКБ №9, Москва

Недостаточность биотинидазы

Недостаточность биотинидазы (НБ) — наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Заболевание обусловлено мутациями в гене, кодирующем фермент биотинидазу, что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз.

Распространенность. Заболевание является панэтническим, в европейских странах его частота составляет 1:40000 живых новорожденных [2]. В 14 странах (США, Италия, Испания, Австрия и др.) осуществлен пробный скрининг новорожденных, продемонстрировавший высокую частоту патологии 1:35 000 — 1:54 000, что позволило сделать вывод о необходимости включения данного заболевания в программу массового скрининга. Для этой цели разработаны упрощенные методы определения биотинидазы в высушенных на бумаге образцах крови [3]. В настоящее время скрининг недостаточности биотинидазы проводится в 22 штатах США, многих странах Европы и Японии [18].

Неонатальный скрининг — массовое обследование новорожденных детей — является одним из эффективных способов выявления наиболее распространенных врожденных и наследственных заболеваний. При выборе заболеваний для массового обследования новорожденных детей в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) учитываются такие факторы, как тяжесть и распространенность заболеваний, простота и достоверность методов их диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения. В соответствии с международными рекомендациями в России на протяжении последних десятилетий проводится массовое обследование новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. В рамках реализации национального проекта «Здоровье» программа неонатального скрининга расширена, и с 2006 г. осуществляется широкое внедрение диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (ранее называемой адреногенитальным синдромом), галактоземии и муковисцидоза. Проведение обследования позволяет выявить указанные заболевания в первые дни жизни и начать их раннюю терапию.

В ближайшей перспективе рассматривается возможность проведения в России неонатального скрининга еще на три заболевания: сер-

повидно-клеточную анемию, нарушения обмена жирных кислот и недостаточность биотинидазы. Селективный скрининг на выявление дефицита биотинидазы был впервые проведен в нашей стране еще в 1989–1990 гг. среди больных с патологией нервной системы, кожи, алопецией; частота дефицита биотинидазы в этой группе обследованных составила 1:1000 [3]. В связи с достаточно высокой распространенностью дефицита биотинидазы, ее курбельностью и включением в перспективе в программу скрининга новорожденных, знания о данной патологии необходимы широкому кругу специалистов.

Этиология и патогенез. Ген биотинидазы картирован в сегменте p25 хромосомы 3 [5]. При ДНК-диагностике наиболее часто выявляют мутации G98d7i3 и R538C, встречающиеся более чем в 50% мутантных аллелей [11]. Наиболее частой мутацией при глубокой недостаточности биотинидазы является Q456H [12]; при парциальной недостаточности — D444H [17]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

В основе заболевания лежит биотин-дефицитное состояние с развитием недостаточности карбоксилаз. Молекула биотина состоит из гетероциклического кольца с прикрепленными к нему карбоксильными группами. Биотин функционирует как коэнзим для 4 карбоксилаз [22]:

- пируваткарбоксилазы (являющейся одним из ключевых ферментов глюконеогенеза);
- пропионил-КоА-карбоксилазы (участвующей в метаболизме аминокислот с разветвленной цепью и некоторых жирных кислот);
- β-метилкротонил-КоА-карбоксилазы (участвующей в метаболизме лейцина);
- ацетил-КоА-карбоксилазы (катализирующей первую стадию биосинтеза жирных кислот).

Фермент биотинидаза участвует в обмене биотина:

- высвобождает биотин, поступающий с пищей и связанный с белком, делает его пригодным для связывания с апокарбоксилазой и образования активного фермента;
- расщепляет биоцитин (биотиниллизин), являющийся продуктом деградации биотин-зависимых

■ В основе заболевания лежит биотин-дефицитное состояние с развитием недостаточности карбоксилаз.

Таблица. Клинические проявления недостаточности биотинидазы

Симптомы в раннем возрасте	Судороги; нарушения сознания (кома при выраженном лактатацидозе, гипераммониемии); мышечная гипотония; нарушения глотания; дерматит, кожная сыпь; алопеция
Дыхательные расстройства	Одышка; тахипноэ /апноэ; ларингеальный стрidor
Иммунодефицит	Микозы; кандидозный кератоконъюнктивит; диспептические нарушения; частые респираторные заболевания
Нарушения в детском возрасте	Задержка роста; задержка двигательного развития; атаксия; нарушения развития речи; отставание в психическом развитии; сенсорная тугоухость и снижение слуха; снижение зрения; невропатия; нижний спастический парез (наблюдается редко)

карбоксилаз, обеспечивая, таким образом, восстановление неустойчивого свободного биотина.

Дефицит биотинидазы приводит к дефициту внутриклеточного биотина, который может быть парциальным (10–30% от средней нормальной активности в сыворотке) или глубоким (менее 10% нормальной активности в сыворотке). Оцениваемая частота обеих форм составляет 1:61000 [22]. Нарушение функции карбоксилаз приводит к накоплению субстратов контролируемых карбоксилазами ферментных реакций. Данные субстраты и их производные токсичны для организма человека и приводят к развитию метаболического ацидоза и вторичной гипераммониемии. Кетоацидоз является признаком продолжительной недостаточности биотина в организме и может не выявляться на начальных этапах болезни [7].

При дефекте биотинидазы особенно уязвима центральная нервная система, т.к. активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низ-

кая, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Это является причиной неврологических нарушений,

которые в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания [15]. Описаны изменения в мозжечке, подкорковых структурах, спинном мозге, которые объясняются токсическим эффектом [4, 14]. Миелиновые волокна поражаются в большей степени, чем тела нейронов, поэтому при недостаточности биотинидазы часто наблюдается дезорганизация миелиновых структур головного мозга. Причиной изменений кожных покровов в виде алопеции и кожной сыпи

является снижение уровня протективных жирных кислот (в результате нарушения работы пропионил-КоА-карбоксилазы) [16]. Развитие нейросенсорной тугоухости может быть связано с накоплением органических кислот, биоцитина, более крупных биотинильных белков [22].

Клинические проявления недостаточности биотинидазы. Тяжесть клинических проявлений зависит от уровня активности биотинидазы. В клинической картине доминируют неврологическая симптоматика, кожные проявления, снижение слуха и зрения, а также вторичные инфекционные осложнения, обусловленные нарушениями иммунитета.

Возраст дебюта составляет от 1 до 6 месяцев. В редких случаях заболевание развивается на первых неделях жизни или в подростковом возрасте [23]. Первыми проявлениями являются мышечная гипотония и судороги. Судороги отмечаются более чем у половины пациентов и представлены генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими и инфантильными спазмами. Как мышечная гипотония, так и судороги не снимаются при проведении общепринятой терапии, но достаточно быстро купируются при назначении биотина.

К другим симптомам относятся дыхательные расстройства (одышка, тахипноэ/апноэ, ларингеальный стрidor), дерматит и алопеция. Возможно развитие нарушений сознания, летаргии, комы на фоне метаболического ацидоза, лактатацидоза, иногда сочетающегося с гипераммониемией.

В случае поздней манифестации заболевания в клинической картине на первый план выступают атаксия, синдром мышечной дистонии в сочетании с дерматитом и алопецией [10]. Миелопатия может быть дополнительным симптомом заболевания, независимо от возраста его дебюта [21]. Нарушения функций органов чувств проявляются снижением слуха сенсорно-вещного генеза и зрения вследствие

■ **В клинической картине заболевания доминируют неврологическая симптоматика, кожные проявления, снижение слуха и зрения.**

атрофии зрительных нервов. В единичных наблюдениях описаны дисплазия сетчатки, глаукома, миопия [13, 23]. Не исключено, что более позднему проявлению патологии способствует искусственное вскармливание ребенка в связи со значительно более высоким содержанием биотина в молочных смесях по сравнению с грудным молоком.

Недостаточность клеточного иммунитета приводит к различным осложнениям инфекционной природы: кандидозному кератоконъюнктивиту, диспепсическим нарушениям, частым респираторным заболеваниям.

Лабораторные и инструментальные критерии диагностики недостаточности биотинидазы. К основным методам диагностики недостаточности биотинидазы относятся биохимические и молекулярно-генетические методы. Основу развивающихся обменных нарушений составляет метаболический ацидоз, выраженность которого в значительной мере определяет тяжесть состояния пациентов. Ацидоз сопровождается кетозом, молочной и пировиноградной ацидемией, ацидурией. Повышена экскреция с мочой органических кислот: 3-гидроксиизовалериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 3-оксис-2-метилмасляной, 3-метил-кротонилглицина.

Для диагностики заболевания необходимо выявление специфической органической ацидурии и низкой активности биотинидазы в сыворотке крови. В норме активность биотинидазы в сыворотке крови составляет 4,4–12 нмоль/мин/мл [6].

При электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании и компьютерной томографии (КТ) на ранних стадиях болезни нарушений может быть не выявлено. В более поздние сроки на ЭЭГ определяются двусторонние биоэлектрические изменения с характерными пиками высокоамплитудной активности. Для картины КТ характерны расширение желудочковой системы и борозд головного мозга, диффузные изменения белого вещества с признаками церебральной и церебеллярной атрофии, иногда нарушения в области хвостатого и чечевицеобразного ядра по типу геморрагического инфаркта. При МРТ головного мозга подтверждаются нарушения миелинизации, отек белого вещества, атрофические изменения коры.

Принципы лечения. Основным методом патогенетического лечения является пероральный прием биотина в дозе 6–40 мг/сут. Дозу увеличивают постепенно. Препарат применяют в течение длительного времени. Терапию биотином можно начинать, не дожидаясь результатов определения активности биотинидазы в сыворотке крови. Единственным противопоказанием к терапии биотином является индивидуальная непереносимость. При наличии су-
дорог применяют антиконвульсанты, но без одно-

временного применения биотина они оказываются недостаточно эффективными. Кроме того, следует учитывать, что на фоне приема антиконвульсантов снижается абсорбция биотина. Тем не менее практически всем пациентам с дефицитом биотинидазы назначаются антиконвульсанты из группы вальпроатов, принимая во внимание высокую частоту судорожных приступов и нередко их серийный и полиморфный характер. У детей раннего возраста применяют препарат конвулекс из группы вальпроатов: капли для приема внутрь (300 мг вальпроата натрия/мл, что соответствует 10 мг препарата в 1 капле, во флаконах по 100 мл) или сироп (50 мг/мл во флаконах по 100 мл).

Раннее начало лечения биотином в неонатальный период дает возможность предотвратить формирование тяжелых клинических проявлений и умственной отсталости [1, 8, 19, 23]. Позднее начало терапии приводит к исчезновению некоторых симптомов, таких как дерматит, алопеция, но не позволяет полностью купировать неврологические нарушения [20].

Приведем пример собственного наблюдения клинического случая неонатальной формы карбоксилазной недостаточности (дефицита биотинидазы).

Пациент К.А., 2,5 мес., в экстренном порядке доставлен в отделение психоневрологии в связи с повторными судорожными приступами, утратой психомоторных навыков, атропическим дерматитом, персистирующим конъюнктивитом со слизисто-гнойным отделяемым из глаз.

Из анамнеза: начало заболевания в возрасте 2 месяцев, когда на фоне полного здоровья во время бодрствования впервые возникли генерализованные миоклонические приступы, захватывающие все основные группы мышц, продолжительностью до 1 мин, с частотой 1 раз в сутки; отмечалось постприступное возбуждение. В течение недели наблюдалось учащение приступов до 2–3 раз в сутки, присоединение сложных парциальных приступов (с поворотом головы влево/вправо, адверсий глаз), продолжительностью до 1 мин, с частотой 1–2 раза в сутки. В связи с учащением генерализованных миоклонических и появлением сложных парциальных приступов до 6–8 раз в сутки пациент был госпитализирован в отделение психоневрологии, где ему была впервые назначена антиэпилептическая терапия (конвулекс до 75 мг/кг/сут) с незначительным положительным эффектом (урежение приступов на 25%).

На второй неделе госпитализации по данным физикального обследования, рентгенографии груд-

■ Возраст дебюта составляет от 1 до 6 месяцев, в редких случаях заболевание развивается на первых неделях жизни или в подростковом возрасте.

ной клетки была диагностирована острая правосторонняя нижнедолевая пневмония с сопутствующим бронхитом. Ребенок переведен в инфекционное отделение. На фоне проводимой антиэпилептической терапии, инфузионной и антибактериальной терапии сохранялись сложные парциальные приступы с частотой 1–2 раза в сутки, присоединились серийные приступы по типу инфантильных флексорных спазмов (до 8 серий в сутки, по 5 приступов в серии).

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от матери 29 лет с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, от I беременности, протекавшей физиологически, от I срочных родов на 39 неделе, путем экстренной операции кесарево сечение (слабость родовой деятельности, стимуляция окситоцином; безводный период более 9 ч). Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Кефалогематома в левой теменно-затылочной области 2,0 x 1,5 см. Вес при рождении 3520 г, рост 51 см. К груди приложен на 1 сутки. Неврологических нарушений в период пребывания в родильном доме не было. Выписан домой на 6 сутки. Лечебных рекомендаций не было. Психомоторное развитие до дебюта заболевания: держит голову в положении на животе с 1,5 месяцев, в вертикальном положении — с 2 месяцев. Следит за игрушкой, улыбается, гулит с 2 месяцев.

Соматический статус при поступлении: состояние тяжелое по основному заболеванию. Сопор. Ребенок отказывается от еды. Телосложение правильное. Кожные покровы бледные, сухие, крупнопластинчатое шелушение по всему телу. Тотальная алопеция. Периферические лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Конъюнктивы глаз отечны, гипе-

ремирована. Катаральных явлений нет. Дыхание стридорозное. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул неустойчивый, диурез в норме. Ребенок находится на естественном вскармливании.

Неврологический статус при поступлении: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Реакция на осмотр вялая. Голову удерживает кратковременно. Коммуникативные навыки снижены. Не улыбается, не гулит. Сохранен ритм сна и бодрствования. Окружность головы 39,5 см. Форма черепа правильная. Большой родничок 2 см; малый родничок закрыт. Со стороны черепных нервов: обоняние ориентировочно сохранено. Взгляд фиксирует не-

долго, за предметами прослеживает непостоянно, кратковременно. Глазные щели симметричны, объемом движений глазных яблок полный. Зрачки округлой формы, симметричные. Фотореакции живые. Трофика жевательной мускулатуры не нарушена. Лицо симметрично в покое, при плаче. Голос звонкий. Глотание не нарушено. Язык в полости рта по средней линии. Двигательно-рефлекторная сфера: спонтанная двигательная активность незначительно снижена. Диффузная мышечная гипотония. Мышечная сила в норме. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричны. Брюшные рефлексы средней живости, симметричные. Рефлекс Бабинского положителен с двух сторон. Сохранены рефлексы периода новорожденности: асимметричный шейный тонический рефлекс, Моро, Робинсона. Вегетативная нервная система: дермографизм — красный, стойкий, гипергидроза нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования при поступлении:

■ в клинических анализах крови и мочи в динамике отклонений от нормы не выявлено;

■ в биохимическом анализе крови повышен уровень ЩФ — 1001 Ед/л (норма до 727), снижен общий белок — 43,0 г/л (норма 54–87) за счет альбумина — 27 г/л (норма 38–51);

■ показатели кислотно-основного состояния крови: при поступлении выраженный метаболический ацидоз: pH капиллярной крови 7,22 (норма 7,37–7,45), АВЕ — 15,6 ммоль/л (норма 0±2,3), рСО₂ 27,6 мм рт. ст. (норма 32–45), рО₂ 71,9 мм рт. ст. (норма 83–108), НСО₃ — 10,9 ммоль/л (норма 22,2–27,9);

■ кровь на содержание лактата: концентрация лактата повышена — 4,8 (норма 0,9–1,8);

■ кровь на аминокислоты: выявлено повышение концентрации 3-гидрокси-изовалерил-2-метил-3-гидроксибутирилкарнитина (недостаточность биотинидазы);

■ кровь на определение активности биотинидазы: активность 0,26 нмоль/мин/мл (норма 4,40–12);

■ исследование внутренних органов: выявлены диффузные изменения поджелудочной железы. Печень и почки — без патологии;

■ ЭКГ: нерезкая синусовая тахикардия (при беспокойстве ребенка). Вертикальная электрическая ось сердца;

■ ЭЭГ (межприступный период, физиологический сон) в возрасте 2 месяцев, через 2 недели от момента появления первых приступов, на фоне терапии вальпроевой кислотой (конвулексом) 20 мг/кг/сут. Эпилептиформная активность не зарегистрирована;

■ ЭЭГ (межприступный период физиологический сон) в возрасте 3,5 месяцев на фоне терапии био-

■ **Для диагностики заболевания необходимо выявление специфической органической ацидурии и низкой активности биотинидазы в сыворотке крови.**

тином (витамин Н) (20 мг/сут), конвулексом (60 мг/кг/сут): умеренные общемозговые изменения БЭА головного мозга. Зональные различия сглажены. Непостоянная негрубая межполушарная асимметрия. Эпилептиформная активность не зарегистрирована;

■ компьютерная томография головного мозга: срединные структуры не смещены. Желудочки не деформированы. Конвекситальные борозды умеренно расширены. Латеральные щели широкие, симметричные. Межполушарная щель расширена до 0,6 см. Выраженное снижение плотности вещества головного мозга перивентрикулярно и в лобных отделах;

■ осмотр окулиста: ОУ — слизисто-гнойное отделяемое из глаз. Конъюнктив гиперемирована. Глазные щели симметричны. Девииции нет. Подвижность глаз не ограничена. Оптические среды прозрачны. Глазное дно: диски зрительных нервов светло-розовые, контуры четкие. Ход и калибр сосудов не изменены. Макулярная зона и периферия без патологии. Заключение: острый бактериальный конъюнктивит.

Лечение: в течение 2 недель без значительного эффекта проводилась терапия дексазоном, витамином В6, конвулексом до 75 мг/кг/сут, элькаром, к которой был дополнительно назначен биотин 10 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 30

мг/сут. На вторые сутки применения патогенетической терапии биотином судороги были полностью купированы. После этого было начато постепенное снижение дозы конвулекса. Ребенок стал осваивать соответствующие возрасту моторные навыки, улучшились показатели его психического развития.

При динамическом наблюдении через 6 месяцев в возрасте 8,5 месяцев на фоне проводимой патогенетической терапии отмечалась положительная динамика: судороги не возобновлялись, ребенок активный, уверенно держит голову, следит за игрушкой, улыбается, тянется к игрушке, перекладывает из руки в руку, поворачивается со спины на живот и с живота на спину в обе стороны, среди окружающих людей узнает своих и чужих, гулит, встает на четвереньки. Получает терапию: биотин 30 мг/сут, конвулекс 15 мг/кг/сут, элькар.

Действующим веществом препарата элькар является L-карнитин (левокарнитин), которое представляет собой природное биоактивное витаминоподобное вещество, играющее важнейшую роль во всех обменных процессах, активно участвующее в образовании энергии и являющееся универсальным анаболическим средством негормональной природы. Элькар является препаратом системного действия и оказывает положительное влияние на основные звенья патогенеза нарушений нервно-психического развития детей различного возраста, в т.ч. ран-



**Всероссийская
научно-практическая
конференция**
**30 марта - 3 апреля
2009 года**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова»
Российское общество акушеров-гинекологов
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Российское общество по контрацепции
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Место проведения Конгресса:
Москва, ул. Ак. Опарина, 4.
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий»

Тел.: +7(495)938 9211 e-mail: expo@medexpo.ru
Факс: +7(495)938 2458 www.medexpo.ru

него. Кроме того, элькар рекомендуется включать в комплексное лечение судорожных состояний у детей, особенно при использовании вальпроатов.

Обсуждение. В связи с тем, что у пациента наблюдались судороги, плохо поддающиеся коррекции с помощью базовой антиэпилептической терапии, утрата психомоторных навыков, нарушение ритма дыхания, атопический дерматит, персистирующий конъюнктивит, стойкий метаболический ацидоз при поступлении и на фоне проводимой по поводу пневмонии инфузионной и антибактериальной терапии, были проведены дополнительные биохимические исследования для исключения наследственных болезней обмена (НБО). Остаточная активность фермента биотинидазы у пациента составила менее 5% от нормы, что характерно для тотальной недостаточности биотинидазы.

Массовый скрининг новорожденных появился в развитых странах мира с конца 1960-х гг., когда стало проводиться обследование на фенилкетонурию. В рамках различных программ во многих странах

стало проводиться тестирование и на другие наследственные болезни. Однако новая эра в развитии неонатального скрининга была открыта с появлением tandemной масс-спектрометрии [9] — технологии, существенно повышающей качество диагностики и позволяющей значительно расширить список выявляемых заболеваний, которые поддаются лечению, но не во всех случаях обнаруживались с помощью методов, ранее применявшихся в программах скрининга.

ВОЗ рекомендует включение недостаточности биотинидазы в программы скрининга новорожденных [8]. Представляется перспективным введение диагностики недостаточности биотинидазы в национальную программу неонатального скрининга в Российской Федерации в рамках реализации национального проекта «Здоровье», что позволит осуществлять раннюю диагностику и лечение данной патологии, а также будет способствовать снижению детской инвалидности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков В.П., Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., Шадрин В.Н., Чучин М.Ю., Комарова И.Б., Милованова О.А. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей. — М.: «Триада Х», 2008. — С. 13, 21 — 22, 28.
2. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. — М.: «Медицина», 1999. — С. 458—463.
3. Baumgartner E.R., Suormala T.M., Wick H., et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. *Pediatr Res.* — 1989; 26: 260—266.
4. Cole H., Reynolds T.R., Lockyer J.M., Buck G.A., Denson T., et al. Human serum biotinidase. cDNA cloning, sequence, and characterization. *//J. Biol. Chem.* — 1994; 269: 6566—70.
5. Heard G.S., SecorMcVoy J.R., Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin. Chem.* — 1984; 30: 125—27.
6. Irons M. Screening for metabolic disorders. How are we doing? *//Pediatr. Clin. North Am.* — 1993; 40: 1073—85.
7. Lawler M.G., Frederick D.L., Rodriguez-Anza S., Wolf B., Levy H.L. Newborn screening for biotinidase deficiency: pilot study and follow-up of identified cases. *//Screening* — 1992; 1: 17.
8. Levy H.L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. *//Clin. Chem.* — 1998; 44: 2401—2.
9. Ozand P.T., Gascon G.G. Organic acidurias: a review. Part I. *Child Neurol.* — 1991; 6: 2: 197—219.
10. Pomponio R.J., Hymes J., Reynolds T.R., Meyers G.A., Fleischhauer K., et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *//Pediatr. Res.* — 1997; 42: 840—48.
11. Ramus S.J., Forrest S.M., Pitt D.D., Cotton R.G. Genotype and intellectual phenotype in untreated phenylketonuria patients. *//Pediatr. Res.* — 1999; 45: 474—81.
12. Rahman S., Standing S., Dalton R.N., Pike M.G. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *//Dev Med Child Neurol.* — 1997; 39: 830—1.
13. Sander J.E., Malamud N., Cowan M.J. et al. Intermittent ataxia and immunodeficiency with multiple carboxylase deficiencies: a biotin-responsive disorder. *//Ann Neurol.* — 1980; 8: 544—7.
14. Suchy S.F., McVoy J.S., Wolf B. Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation. *//Neurology.* — 1985; 35: 1510—1.
15. Suchy S.F., Rizzo W.B., Wolf B. et al. Fatty acids in biotin deficiency. *//Ann NY Acad Sci* — 1985. 447: 429.
16. Swango K.L., Demirkol M., Huner G., Pronicka E., Sykut-Cegielska J., et al. Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *//Hum. Genet.* — 1998. 102: 571—75.
17. Therrell B.L. US National Screening Status Report. *//Infant Screening.* — 1999.
18. Wamer-Rogers J., Waisbren S.E., Levy H.L. Cognitive function in early treated biotinidase deficiency: follow-up of children detected by newborn screening. *//Screening.* — 1995; 4: 125—30.
19. Wastell H.J., Bartlett K., Dale G., Shein A. Biotinidase deficiency: a survey of 10 cases. *//Arch. Dis. Child.* — 1998, 63: 1244—9.
20. Wiznitzer M., Bangert B.A. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *//Pediatr Neurol.* — 2003; 29: 56—8.
21. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. *//In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed. C.R. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle. — 1995; 2: 3151—77. New York: McGraw-Hill. p.3177.
22. Wolf B. Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns. *Curr. Treat. Options Neurol.* — 2003; 5: 321—328.