Множественная недостаточность карбоксилаз (недостаточность биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз)

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2026 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E53.8 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков

Множественная недостаточность карбоксилаз — группа аутосомно-рецессивных нарушений обмена биотина: недостаточность биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз. Главное в практике — раннее распознавание по неврологическим, кожным и метаболическим признакам, подтверждение биохимическими и генетическими тестами и немедленная терапия высокими дозами биотина.

Главное

- МНК включает две болезни: НБ из-за мутаций BTD и НСГ из-за мутаций HLCS; обе приводят к дефициту четырех биотинзависимых карбоксилаз. Основное лечение — биотин в высоких дозах; задержка терапии опасна необратимым неврологическим повреждением.
- НСГ — ранняя, чаще неонатальная форма; НБ — поздняя форма. НБ делят по активности биотинидазы: тотальная <10% нормы, частичная 10–30%; нормальная активность в сыворотке 4,4–12 нмоль/мин/мл.
- Типичные проявления НБ: миоклонические приступы или инфантильные спазмы, гипотония, задержка развития, нарушения дыхания, дерматит/себорея, алопеция, конъюнктивиты, нейросенсорная тугоухость и поражение зрения. Тотальная НБ чаще манифестирует в 3–5,5 месяца.
- НСГ обычно начинается в первые часы, дни или недели жизни: отказ от еды, повторная рвота, сонливость или возбудимость, респираторные нарушения, гипотония, эксфолиативный дерматит; без лечения быстро прогрессируют судороги, ацидоз, отек мозга, угнетение сознания и кома.
- Диагноз поддерживают снижение активности биотинидазы, повышение органических кислот мочи — β-гидроксиизовалерата, β-метилкротонилглицина, β-гидроксипропионата, метилцитрата, лактата, тиглилглицина — и повышение C5OH в крови; в неонатальном периоде C5OH часто не повышен.
- У всех новорожденных в неонатальном скрининге определяют активность биотинидазы в сухих пятнах крови для исключения МНК; УУР С, УДД 5.
- На фоне биотина обычно нормализуются метаболические показатели и купируются эпилептические приступы; волосы при алопеции отрастают за недели или месяцы. Атрофия зрительного нерва и потеря слуха могут сохраняться, особенно при позднем старте лечения.

Диагностика

1. Собрать семейный и клинический анамнез: родственный брак или сходные случаи у сибсов, дебют до 3–6 месяцев, нарушения вскармливания, кризовое течение, эпилептические приступы, дыхательные расстройства, алопеция/дерматит, снижение слуха или зрения, задержка или утрата навыков.
2. При осмотре искать алопецию, атопический дерматит, диффузную гипотонию, задержку психомоторного развития, плохо контролируемые приступы, гепато- и спленомегалию; увеличение печени и селезенки указано примерно в 10% случаев.
3. Выполнить комплексное определение аминокислот и ацилкарнитинов крови методом тандемной масс-спектрометрии при клинических признаках НБ/НСГ; цель — биохимическое подтверждение и дифференциальная диагностика, УУР С, УДД 4.
4. Определить органические кислоты мочи всем пациентам с клиническими признаками НБ/НСГ; характерны β-гидроксиизовалерат, β-метилкротонилглицин, β-гидроксипропионат, метилцитрат, лактат, тиглилглицин; УУР В, УДД 3.
5. Определить активность биотинидазы в крови при признаках НБ; нормальный диапазон в сыворотке 4,4–12 нмоль/мин/мл, УУР В, УДД 3. Для теста обычно нужно 1–2 мл сыворотки или плазмы, образец сразу замораживают.
6. При сниженной активности биотинидазы выполнить молекулярно-генетическое исследование BTD для подтверждения НБ, УУР С, УДД 5. При нормальной активности биотинидазы, но биохимическом профиле НСГ исследовать HLCS, УУР С, УДД 5.

7. Для оценки состояния головного и спинного мозга, выявления характерных изменений и дифференциальной диагностики использовать МРТ/КТ головного и спинного мозга, ЭЭГ/видео-ЭЭГ и аудиометрию; для КТ/МРТ и ЭЭГ — УУР B, УДД 3.

Лечение

- Детям с подтвержденной НБ или НСГ назначают биотин 5–20 мг/сут; при необходимости доза может достигать 100 мг/сут, УУР C, УДД 4. Все выявленные скринингом пациенты с активностью биотинидазы <10% должны получать биотин.
- Пациентам старше 18 лет с подтвержденной НБ/НСГ и дефицитом биотина назначают биотин 15–20 мг/сут; УУР C, УДД 5.
- Детям с частичной НБ назначают биотин 1–10 мг/сут; УУР C, УДД 5.
- Детям с подтвержденным диагнозом НБ или НСГ рекомендовано назначение специализированного продукта диетического лечебного питания с биотином; дозирование — по инструкции, объем и частоту приема задает лечащий врач с учетом стадии и тяжести, УУР C, УДД 4.
- Младенцам таблетку биотина растолочь и смешать с грудным молоком или смесью в ложке, дозаторе или шприце. Не класть содержимое таблетки в бутылочку: смесь может прилипнуть к стенкам или не пройти через соску, что нарушит дозирование.
- При угрозе или развитии метаболического криза лечение начинают немедленно: вводят декстрозу как источник углеводов для подавления кетогенеза даже при нормальной глюкозе; УУР C, УДД 5.
- При кризе и pH <7,2 вводят натрия гидрокарбонат: детям до 5 лет — 1 мЭкв/кг в концентрации 42 мг/мл, при необходимости повтор через 10 мин 0,5 мЭкв/кг, скорость не более 1 мл/кг/мин; детям старше 5 лет — 2–5 мЭкв/кг за 4–8 ч; УУР C, УДД 5.
- При нейросенсорной тугоухости у пациентов с НБ/НСГ показана кохлеарная имплантация для восстановления слуха; УУР C, УДД 5.

Когда направить и как наблюдать

- Экстренная госпитализация нужна при угрозе или развитии метаболического криза: требуется интенсивная терапия, круглосуточное наблюдение и профилактика жизнеугрожающих осложнений.
- Лечение метаболического криза проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии с участием анестезиолога-реаниматолога и профильных специалистов; контролируют КОС и электролиты, в тяжелых случаях возможны перитонеальный диализ или ИВЛ.
- Плановая госпитализация показана, если диагностика или лечение требуют длительного дневного/круглосуточного наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.
- Плановая госпитализация также показана для экспертиз или обследований, которые нельзя выполнить амбулаторно, включая оформление заключения федерального консилиума или врачебной комиссии.
- Выписка возможна после завершения диагностики и лечения при отсутствии угрозы жизни и осложнений, стабилизации состояния и ключевых лабораторных показателей, выполненном плане обследования и выданных рекомендациях.

Частые вопросы

Чем недостаточность биотинидазы отличается от недостаточности синтетазы голокарбоксилаз?

Обе болезни дают МНК и схожи клинически и биохимически. НБ связана с BTD и нарушением рециркуляции биотина, обычно дебютирует позже; НСГ связана с HLCS и нарушением биотинилирования, чаще начинается в неонатальном периоде и протекает тяжелее.

Какие лабораторные признаки наиболее характерны для НБ и НСГ?

Ищут снижение активности биотинидазы, повышение C5OH в крови и повышение органических кислот мочи: β-гидроксиизовалерата, β-метилкротонилглицина, β-гидроксипропионата, метилцитрата, лактата и тиглилглицина. В неонатальном периоде C5OH у большинства пациентов может не повышаться.

Какая доза биотина используется при подтвержденной МНК у детей?

При подтвержденных НБ и НСГ детям назначают биотин 5–20 мг/сут, иногда требуется до 100 мг/сут; УУР С, УДД 4. При частичной НБ у детей указана доза 1–10 мг/сут; УУР С, УДД 5.

Что делать при подозрении на метаболический криз?

Лечение начинают немедленно и госпитализируют экстренно. Вводят декстрозу для подавления кетогенеза, а при pH < 7,2 — натрия гидрокарбонат в возрастных дозах; УУР С, УДД 5.

Как наблюдать пациента с НБ или НСГ после постановки диагноза?

Ежегодно проводят углубленную диспансеризацию и мультидисциплинарное наблюдение. Генетик, невролог, офтальмолог и сурдолог-оториноларинголог осматривают не реже 1 раза в год или чаще при необходимости; ОАК и биохимический анализ крови контролируют не реже 1 раза в год.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/937-mnozhestvennaya-nedostatochnost-karboksilaz-nedostatochnost. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/937_2