

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА БИОТИНИДАЗЫ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА

© О.В. Потешкина^{1,2}, Ю.Н. Артюшкина², Л.М. Щугарева^{1,2}, А.А. Повзун², Е.А. Савельева², Д.В. Иванов²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

Для цитирования: Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М., и др. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 106–111. doi: 10.17816/PED91106-111

Поступила в редакцию: 12.12.2017

Принята к печати: 05.02.2018

Дефицит биотинидазы – наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями в гене *BTD*, кодирующем фермент биотинидазу. Дефицит биотинидазы приводит к недостаточности внутриклеточного биотина, который представляет собой кофермент четырех карбоксилаз, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме лейцина и биосинтезе жирных кислот. При нарушении функции карбоксилаз накапливаются субстраты, токсичные для организма человека. Дефицит биотинидазы проявляется в первую очередь нейрокожными расстройствами. Особенно уязвима центральная нервная система, так как активность биотинидазы в головном мозге человека очень низкая, и поэтому для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. При его дефиците неврологические нарушения в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания. Симптомы могут исчезнуть или быть предотвращены в результате введения фармакологических доз биотина. В статье представлены два клинических наблюдения детей раннего возраста с дефицитом биотинидазы, основным проявлением которой в первом клиническом случае были неврологические нарушения, во втором – дыхательные расстройства. Для подтверждения диагноза проводилась энзимодиагностика, выявившая низкий уровень биотинидазы. Показана быстрая и выраженная эффективность терапии биотином с прекращением приступов, возможностью отмены антиконвульсантов, регрессом неврологических, кожных и дыхательных нарушений.

Ключевые слова: дефицит биотинидазы; биотин; энзимодиагностика; судорожные приступы у младенцев; задержка психомоторного развития.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT THE DEFICIENCY OF BIOTINIDASE IN PRACTICE OF THE CHILDREN'S NEUROLOGIST

© O.V. Poteshkina^{1,2}, Yu.N. Artyushkina², L.M. Shchugareva^{1,2}, A.A. Povzun², E.A. Savelyeva², D.V. Ivanov²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Child State Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia

For citation: Poteshkina OV, Artyushkina YuN, Shchugareva LM, et al. Diagnostics and treatment the deficiency of biotinidase in practice of the children's neurologist. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):106-111. doi: 10.17816/PED91106-111

Received: 12.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Biotinidase deficiency is a hereditary metabolic disease from the group of organic acidurias with an autosomal recessive type of inheritance. The disease is caused by mutations in the *BTD* gene, which encodes an enzyme biotinidase. Deficiency of biotinidase leads to insufficiency of intracellular Biotin, which is the coenzyme of four carboxylases involved in gluconeogenesis, leucine metabolism and biosynthesis of fatty acids. At infringement of function of carboxylase accumulate substrates that are toxic to the human body. Deficiency of biotinidase is manifested primarily by neurocutaneous disorders. The Central nervous system is particularly vulnerable, since the activity of biotinidase in the human brain is very low and therefore, for the normal functioning of neurons, it is necessary to receive enough biotin through the blood-brain barrier. With its deficiency, neurological disorders for a certain period may be the only sign of the disease. Symptoms can be successfully cured or prevented by the introduction of pharmacological doses of biotin. The article presents two clinical observations of young children with biotinidase deficiency, the main manifestation of which in the first clinical case were neurological disorders, in the second – respiratory disorders. To confirm the diagnosis, an enzyme diagnosis was carried out, which revealed a low

level of biotinidase. The rapid and pronounced efficacy of biotin therapy with cessation of attacks, the possibility of cancellation of anticonvulsants, regression of neurological, skin and respiratory disorders.

Keywords: biotinidase deficiency; biotin; enzymodiagnosis; seizures in infants; psychomotor development delay.

Дефицит биотинидазы — наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий с аутосомно-рецессивным типом наследования [4, 11]. Заболевание — панэтническое и встречается в европейских странах с частотой 1 : 60 000 живорожденных [16]; обусловлено мутациями в гене *BTD*, кодирующем фермент биотинидазу. Биотинидаза — энзим, участвующий в обмене биотина, водорастворимого витамина группы В. Дефицит биотинидазы приводит к недостаточности внутриклеточного биотина. Биотин — важный витамин для организма, он является коферментом четырех карбоксилаз, которые участвуют в глюконеогенезе, метаболизме лейцина и катализируют биосинтез жирных кислот [7, 18]. Нарушение функции карбоксилаз приводит к снижению уровня протективных жирных кислот, лактатацидозу, гипераммониемии, снижению усвоения лейцина и изолейцина, накоплению 3-гидроксиизовалериановой кислоты [3]. Центральная нервная система особенно уязвима при дефекте биотинидазы, так как активность биотинидазы в головном мозге человека очень низкая, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Неврологические нарушения в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания, другие признаки могут манифестировать позже.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БИОТИНИДАЗЫ

Возраст дебюта составляет от 1 до 6 месяцев. В редких случаях заболевание развивается на первых неделях жизни или в подростковом возрасте [16]. Степень тяжести клинических проявлений заболевания зависит от уровня активности биотинидазы. Существует два вида дефицита биотинидазы: глубокое (менее 10 % от нормальной активности в сыворотке) и частичное (10–30 % от средней нормальной активности в сыворотке). Дети с глубокой недостаточностью биотинидазы, которые не получают лечения биотином, могут иметь различные признаки и симптомы. Первыми проявлениями, как правило, бывают неврологические нарушения — мышечная гипотония и полиморфные судорожные приступы. Другими симптомами могут быть прогрессирующая задержка психомоторного развития, дыхательные нарушения (ларингеальный стридор,

одышка, апноэ), экзематозные высыпания на коже, выпадение волос [4, 8]. В дальнейшем, при отсутствии лечения, развиваются такие осложнения, как нейросенсорная тугоухость, атрофия дисков зрительных нервов, угнетение сознания [15]. Тем детям, которым проведена своевременная диагностика и назначено лечение биотином, удается избежать этих осложнений [1, 2, 17, 18]. Лица с частичным дефицитом биотинидазы имеют мягкую форму заболевания. Симптомы обычно возникают только во время инфекционных заболеваний и стрессе. Эти симптомы могут включать мышечную гипотонию, кожные высыпания, выпадение волос. В случае поздней манифестации заболевания в клинической картине на первый план выступают атаксия, синдром мышечной дистонии в сочетании с дерматитом и алопецией [9].

Основные методы диагностики. К основным методам диагностики недостаточности биотинидазы относятся биохимические и молекулярно-генетические [5, 6, 12]. Биохимические методы: метаболический ацидоз, низкая активность биотинидазы в сыворотке крови (в норме — 4,4–12 нмоль/мин/мл) и органическая ацидурия (повышение 3-гидроксиизовалериановой кислоты). ДНК-диагностика: при глубокой недостаточности биотинидазы — мутации в гене *Q456H*, при парциальной недостаточности — мутации в гене *D444H* [10, 13].

Лечение. Лечение базируется на пероральном приеме биотина в дозе 5–30 мг/сут. При отсутствии эффекта дозу повышают до 30 мг/сут. Лечение биотином проводится непрерывно в течение всей жизни.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременно начатом лечении все симптомы обратимы. Отсутствие лечения или его позднее начало приводят к исчезновению лишь некоторых симптомов, но неврологические нарушения полностью купировать не удастся. Атрофия зрительного нерва и потеря слуха также могут быть устойчивы к терапии, особенно если прошло много времени между их появлением и назначением терапии биотином.

В качестве демонстрации клинического случая биотинидазной недостаточности приводим выписки из истории болезни двух наблюдавшихся нами больных. В первом случае на первый план вышли неврологические нарушения, во втором — дыхательные.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик В., 1,5 месяца, поступил в экстренном порядке в отделение патологии детей раннего возраста ДГБ 1 с жалобами на судороги, выраженное шелушение кожи, гнойное отделяемое из глаз. Из анамнеза известно, что ребенок от первой нормально протекавшей беременности. Роды срочные, экстренное кесарево сечение (клинически узкий таз), вес при рождении — 4300 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан на 7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. С рождения на грудном вскармливании. Весовая прибавка — 1200 г с рождения.

В возрасте двух недель появились распространенный дерматит, гнойное отделяемое из глаз. На фоне симптоматического лечения эффекта не отмечалось. С 1,5 месяца наблюдались судорожные приступы в виде замиранья с тоническим напряжением конечностей, с нарастанием частоты в динамике до 10 раз в сутки, серийное течение. Был госпитализирован.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, с проявлениями дерматита в виде крупнопластинчатого шелушения. Видимые слизистые чистые. Очень редкие волосы на голове. Гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не увеличены.

Неврологический статус: ориентировочные реакции снижены — взгляд фиксирует кратковременно, не следит. Нет начального гуления. Окружность головы — 38 см. Лицо симметричное. Глазные щели $D=S$. Зрачки округлой формы, $D=S$, ФТР (+). Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы повышены, симметричные. Спонтанные клonusы стоп. Тракция, защитный рефлекс ослаблены. Опора на ноги снижена. Оживлены АШТР (асимметричный шейно-тонический рефлекс) и рефлекс Моро.

Были проведены следующие обследования: МРТ головного мозга — диффузное поражение белого вещества, симметрично снижен МР-сигнал от подкорковых ядер; ЭЭГ — легкие диффузные изменения в виде угнетения корковых структур без очаговой и эпилептиформной активности; УЗИ брюшной полости — гепатоспленомегалия; зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга — признаки нарушения проведения зрительной и слуховой афферентации по трактам с двух сторон.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии. Кровь на ВУИ отрицатель-

ная. В биохимическом анализе крови повышение АЛТ до 97 ед/л (норма — 78). Лактат крови натощак — 4,9 ммоль/л (норма — 2,3), соотношение лактат/пируват — 1/35 (норма 1/20). Анализ крови на ТМС (тандемная масс-спектрометрия) без изменений. Анализ мочи на органические ацидурии — повышена концентрация 2-оксоглутаровой кислоты (852,49 мМ/М при норме 0–152 мМ/М) и 3-гидроксиизовалериановой кислоты (1428 мМ/М при норме 0–46 мМ/М).

Был проведен подбор антиконвульсантной терапии с наращиванием терапевтических доз до максимальных (депакин, кеппра) — без существенного эффекта. Учитывая выраженные проявления дерматита, отсутствие роста волос, сохраняющиеся, несмотря на антиконвульсантную терапию, судорожные приступы, задержку психомоторного развития, метаболические нарушения, была заподозрена недостаточность биотинидазы.

По результатам энзимодиагностики — активность биотинидазы в плазме крови резко снижена (0,001 нмоль/мин/мл при норме 4,4–15 нмоль/мин/мл).

В ходе обследования исключены GM1-ганглиозидоз, нейрональный липофусциноз 1-го типа. Диагностирована наследственная болезнь обмена — недостаточность биотинидазы. Ребенку назначен биотин в дозе 30 мг/сут.

Катамнез заболевания: с первых дней после назначения биотина состояние ребенка улучшилось — прекратились судорожные приступы, мальчик стал активнее, появилось зрительное сосредоточение, начал улыбаться. В динамике уменьшилась выраженность мышечной гипотонии, резко уменьшились явления дерматита, начали расти волосы. В 8 месяцев противосудорожная терапия была отменена. В дальнейшем приступы не возобновлялись. В 1 год 1 месяц начал ходить. По просьбе «дай» находит и дает знакомые предметы. Начало сложной игры — катает машинки. Речь — единичные слова.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка Я., 1 год 3 месяца, поступила в ДГБ 1 с жалобами на затрудненное дыхание в течение 6 месяцев. Из анамнеза известно, что девочка от первой нормально протекавшей беременности. Родилась доношенная, весом 3500 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана на 5-е сутки жизни. С рождения находилась на грудном вскармливании. Наблюдалась неврологом до 6 месяцев по поводу установочной кривошеи. В возрасте 9 месяцев на фоне полного здоровья появились затрудненное стридорозное дыхание, одышка. Через 2 недели от начала жалоб — признаки ОРВИ. На фоне

симптоматического лечения катаральных явлений отмечалась положительная динамика, при этом сохранялся умеренный ларингеальный стридор, наблюдались признаки аллергодерматита. Через 2 месяца вновь явления ОРВИ — субфебрильная лихорадка, гнойное отделяемое из глаз, насморк, шумное дыхание, кашель, впервые эпизод генерализованных тонико-клонических судорог. На фоне лечения стридорозное дыхание сохранялось, нарастали признаки аллергодерматита, появились нарушение глотания (поперхивание), выпадение волос, снижение веса.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, с проявлениями аллергодерматита. Видимые слизистые чистые. Очаговая алопеция. Дыхание шумное, ларингеальный стридор. В легких дыхание везикулярное, проводные хрипы. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 1 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена.

Неврологический статус: окружность головы — 46 см. Лицо симметричное, гипомимия. Глазные щели $D=S$. Зрачки округлой формы, $D=S$, ФТР (+). Диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. Задержка психомоторного развития — речь на уровне лепета, сидит, не ползает, сама не стоит, не ходит.

Проводилось обследование: МРТ головного мозга — признаки субатрофии коры головного мозга. Признаки демиелинизации мозолистого тела. Диагностическая бронхоскопия — без патологии; ЭЭГ — умеренные диффузные изменения, без очаговой и эпилептиформной активности. Клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии. Лактат крови натощак — 7,9 ммоль/л (норма — 2,3). Анализ крови на ТМС — без патологии. Анализ мочи на органические ацидурии — повышена концентрация 3-гидроксиизовалериановой кислоты (450 мМ/М при норме 0–46 мМ/М).

Учитывая клиническую картину, метаболические нарушения, была заподозрена недостаточность биотинидазы. По результатам энзимодиагностики активность биотинидазы в плазме крови снижена (0,9 нмоль/мин/мл при норме 4,4–15 нмоль/мин/мл). После постановки диагноза девочка начала получать биотин в дозе 15 мг/сут. В течение 2 суток купирован стридор, в течение последующих дней стала более активна, уменьшились симптомы дерматита. Через 6 месяцев после начала терапии (1 год 8 месяцев): кожа чистая, стридора нет, волосы растут. Произносит около 5 слов, повторяет новые слова, улучшился мышечный тонус, начала ходить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исход данного заболевания напрямую зависит от своевременной постановки диагноза и назначения специфической терапии [11, 14]. При своевременно начатом лечении все симптомы обратимы [16, 17]. При ранней диагностике заболевания и назначении патогенетической терапии биотином у пациентов в обоих клинических случаях удалось быстро купировать нейрокожные синдромы, дыхательные нарушения, добиться значимой положительной динамики психомоторного развития. В некоторых странах выявление биотинидазной недостаточности включено в программы неонатального скрининга новорожденных. В настоящее время он проводится в США, многих странах Европы и Японии. Скрининг новорожденных на недостаточность биотинидазы — это одна из самых успешных программ обследования новорожденных [8, 13, 18]. Он позволяет обнаружить заболевание и начать лечение на доклинической стадии и тем самым предотвратить необратимые осложнения [8, 17]. В дальнейшем таким пациентам необходимо ежегодное обследование, включающее оценку зрения, слуха, контроль биотина в плазме крови и гидроксизовалериановой кислоты в моче.

ВЫВОДЫ

В данных наблюдениях вовремя заподозрить дефицит биотинидазы помогли характерные для данного заболевания симптомы: острое начало, фармакорезистентные судорожные приступы, задержка психомоторного развития, явления дерматита, иммунодефицит, дыхательные нарушения и яркий симптом биотинидазной недостаточности — алопеция. Также в этих случаях типичным был быстрый и выраженный терапевтический эффект биотина в дозе 15–30 мг/сут с прекращением судорог и возможностью отмены антиконвульсантов, регрессом неврологических, кожных, дыхательных расстройств.

Введение исследования на биотинидазную недостаточность в национальную программу неонатального скрининга в Российской Федерации могло бы стать эффективным методом профилактики жизнеугрожающих осложнений данного заболевания и снижения детской инвалидности, так как от своевременной постановки правильного диагноза и назначения специфической терапии зависит исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малов А.Г., Овчинникова Е.С., Серебренникова Э.Б. Проблемы нозологической диагностики эпилепсии при врожденных нарушениях метаболизма // Невро-

- логический журнал. – 2013. – Т. 18. – № 5. – С. 31–33. [Malov AG, Ovchinnikova ES, Serebrennikova EB. The problems of nosological diagnosis of epilepsy in inborn metabolic diseases. *Neurological Journal*. 2013;18(5): 31-33. (In Russ.)]
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ильина Е.С., Петрухин А.С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 79–82. [Mikhailova SV, Zakharova EY, Il'ina ES, Petrukhin AS. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency in young children. *Lechaschi Vrach Journal*. 2005;(6):79-82. (In Russ.)]
 3. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. – М., 2017. [Mikhaylova SV, Zakharova EY, Petrukhin AS. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. Moscow; 2017. (In Russ.)]
 4. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. – М., 2001. – С. 193–217. [Temin PA, Kazantseva LZ, editors. Hereditary disorders of the neuropsychological development of children. Moscow; 2001. P. 193-217. (In Russ.)]
 5. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance C. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med*. 2010;12(7):464-470. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e4cc0f.
 6. Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007-2014). *Mol Genet Metab*. 2015;116(3):146-151. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.08.010.
 7. Monnot S, Serre V, Chadefaux-Vekemans B, et al. Structural insights on pathogenic effects of novel mutations causing pyruvate carboxylase deficiency. *Hum Mutat*. 2009;30(5):734-740. doi: 10.1002/humu.20908.
 8. Moslinger D, Stockler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr*. 2001;160(5):277-282. doi: 10.1007/s004310100740.
 9. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, 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(6):840-848. doi: 10.1203/00006450-199712000-00020.
 10. Rahman S, Standing S, Dalton RN, Pike MG. Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(12):830-831. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07552.x.
 11. Roger G, Bureau M, Dravet Ch, et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
 12. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
 13. Bradford L, Therrel BL. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001;74(1-2):64-74. doi: 10.1006/mgme.2001.3238.
 14. Wiznitzer M, Bangert BA. Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy. *Pediatr Neurol*. 2003;29(1):56-58. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00042-0.
 15. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med*. 2012;14(6):565-575. doi: 10.1038/gim.2011.6.
 16. Wolf B. Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(4): 321-8. doi: 10.1007/s11940-003-0038-4.
 17. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Genet Med*. 2017;19(4):396-402. doi: 10.1038/gim.2016.135.
 18. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):27-34. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.06.001.

◆ Информация об авторах

Оксана Васильевна Потешкина – канд. мед. наук, доцент, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

Юлия Николаевна Артюшкина – невролог. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: karaulova_u@mail.ru.

◆ Information about the authors

Oksana V. Poteshkina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Neurology and Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

Julia N. Artyushkina – Neurologist. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karaulova_u@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Людмила Михайловна Щугарева – д-р мед. наук, доцент, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Андрей Александрович Повзун – невролог. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Екатерина Алексеевна Савельева – педиатр. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: Katya_sav85@mail.ru.

Дмитрий Владимирович Иванов – педиатр. СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург. E-mail: Idv68@list.ru.

◆ Information about the authors

Ludmila M. Shchugareva – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of pediatric neurology and neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: neurodoctor@mail.ru.

Andrei A. Povzun – Neurologist. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.a.povzun@gmail.com.

Ekaterina A. Savelyeva – Pediatrician. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Katya_sav85@mail.ru.

Dmitri V. Ivanov – Pediatrician. City Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Idv68@list.ru.