



Гончарь М.А.¹, Муратов Г.Р.^{1,2}, Логвинова О.Л.^{1,2}, Пушкарь Е.М.², Помазуновская Е.П.^{1,2}, Омельченко Е.В.¹, Шульга Н.В.^{1,2}, Галдина И.М.^{1,2}, Зубко А.С.¹, Стребуль Н.В.¹

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²КУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

Пероксисомные биогенные нарушения в спектре синдрома Целльвегера: диагностика, мониторинг и лечение согласно рекомендациям глобальной фундаии пероксисомных заболеваний

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(2):194-203. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129554

Резюме. Статья посвящена современным принципам диагностики и лечения пероксисомных биогенных нарушений в спектре синдрома Целльвегера согласно рекомендациям глобальной фундаии пероксисомных заболеваний 2016 г. Авторы представили клинические особенности заболеваний данного спектра. Поражение нервной, костной, мочевыделительной, эндокринной, сенсорной систем и зубной эмали является характерным признаком заболевания. Отдельно выделено собственное клиническое наблюдение, связанное с нарушением окисления жирных кислот с очень длинными цепями у ребенка раннего возраста. Раздел диагностики заболеваний спектра синдрома Целльвегера основан на мировых стандартах диагностики заболевания и включает маркеры β -окисления очень длинноцепочечных жирных кислот, а также α -окисления пристановой и фитановой кислот, метаболизма пипеколиновой кислоты и других пероксисомных дисфункций. Окончательный диагноз пероксисомных биогенных нарушений в спектре синдрома Целльвегера на современном этапе устанавливается методом генетического тестирования, с помощью методов секвенирования нового поколения для генов PEX. Тяжесть неврологических расстройств и прогрессирующее течение заболевания, а также появившаяся возможность лечения X-сцепленной адренолейкодистрофии открыли перспективы скрининга для X-сцепленной адренолейкодистрофии (X-ALD), основанного на комбинации жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), для выявления повышенных уровней VLCFA у новорожденных в пятнах крови. Клинический мониторинг с момента постановки диагноза включает коррекцию исходных нарушений и выявление симптомов заболевания, которые появляются позднее.

Ключевые слова: пероксисомные болезни; синдром Целльвегера; дети; диагностика; лечение

Пероксисомные болезни — группа заболеваний, обусловленных нарушением ферментативных реакций внутри органелл, процессов транспорта белков через мембраны органелл и рецепторы [1]. В большинстве случаев патогенетические механизмы пероксисомных болезней связаны с нарушением четырех основных биохимических процессов — синтеза плазмалогенов, окисления жирных кислот с очень длинными цепями и фитановой кисло-

ты, а также дегидратации пипеколиновой кислоты. Традиционно принято выделять три основные формы: гепатоцереброренальный синдром Целльвегера (OMIM214100; МКБ-10: Q87.8), неонатальная X-сцепленная адренолейкодистрофия (OMIM 202370; МКБ-10: E71.3) и инфантильная болезнь Рефсума (OMIM 266510; МКБ-10: G60.1) [2]. Глобальная фундаии пероксисомных заболеваний эту группу заболеваний рекомендует обозначать как

пероксисомные биогенные нарушения в спектре синдрома Цельвегера, частота которых составляет 1 : 50 000 новорожденных [3]. Мутации в *PEX1* составляют почти 70 % всех случаев *PBD-ZSD*, 26 % случаев вызваны мутациями в *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* или *PEX26* [4, 5].

Клинические особенности. Врожденный комплекс черепно-лицевых дисморфий при **синдроме Цельвегера** считается достаточно специфичным для постановки диагноза по результатам осмотра новорожденного. Он включает: уплощенное лицо и затылок; высокий лоб; гипертелоризм; эпикант; мелкие орбиты; гипоплазию надбровных дуг; высокое, готическое небо; запавшую широкую переносицу; микрогнатию; расхождение швов черепа; увеличение переднего и заднего родничков; низко расположенные уши. Дети с синдромом Цельвегера, наиболее тяжелым синдромом спектра, обычно дебютируют в неонатальном периоде и не выживают до 1 года жизни. Типичными клиническими проявлениями являются гипотония, нарушения питания, снижение слуха и зрения, судороги, что обусловлено распадом миелина нервных волокон и затруднением передачи нервных импульсов (демиелинизацией), приводящим к уменьшению белого вещества (лейкодистрофии). Пациенты с синдромом Цельвегера имеют тяжелые, угрожающие жизни нарушения строения и функции печени, сердца, почек, аномалии скелета, включающие увеличение родничков, наличие характерной зернистости длинных трубчатых костей и позвоночника (*chondrodysplasia punctata*) [6–10].

Носители генов *X-ALD* в течение первых нескольких лет жизни имеют бессимптомное течение, после чего появляются признаки недостаточности надпочечников и демиелинизации головного мозга, парапареза, затем дисфункции сфинктера мочевого пузыря. Клиническая картина *X-ALD* отличается разнообразием проявлений даже в пределах одной семьи. Наиболее частыми формами *X-ALD* являются церебральная, реже — адренолейкомаиленевропатия, которая развивается на третьем десятилетии жизни. Встречаются также неврологически асимптомные фенотипы *X-ALD* (20 %) — с недостаточностью надпочечников или без нее. Церебральная форма *X-ALD* обычно проявляется в детском возрасте и реже встречается у подростков и взрослых. После короткого периода неспецифических симптомов (нарушение внимания и поведения, снижение успеваемости) развивается быстро нарастающая симптоматика (судорожные припадки, атаксия, утрата зрения, нарушение слуха, тетрапарез) и, наконец, апаллический синдром. Средний интервал от первых симптомов до перехода в вегетативное состояние составляет 1,9–2 года. Нередко у больных с *X-ALD* ошибочно диагностируются подострый склерозирующий панэнцефалит, рассеянный склероз или наследственная параплегия Штрюмпеля. Комбинация жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (*LC-MS/MS*)

для выявления повышенного уровня жирных кислот с очень длинными цепями в крови рекомендована для диагностики X-сцепленной адренолейкодистрофии (*X-ALD*).

Болезнь Рефсума — генетически детерминированное расстройство окисления фитановой кислоты с ее накоплением в тканях организма, приводящим к неврологическим нарушениям, ухудшению зрения, слуха, обоняния, ихтиозным изменениям кожи, нарушениям со стороны сердца. Возраст манифестации симптомов варьирует от 1 до 50 лет. Выделяют взрослую форму заболевания с началом после 10-летнего возраста и инфантильную — у детей 1–10 лет. В первую очередь поражается нервная система. Дегенеративные изменения затрагивают периферические нервные стволы, передние рога и корешки спинного мозга, мозжечковые тракты, зрительные, глазодвигательные, обонятельные и слуховые нервы. Поражается сетчатка глаз с развитием пигментной ретинопатии. Накопление фитановой кислоты в миокарде приводит к формированию кардиомиопатии. Дегенеративные изменения в нервах проводящей системы сердца обуславливают возникновение аритмии. Замещение линолевых и арахидоновых кислот дермы на фитановую кислоту приводит к ихтиозу.

В настоящее время признается возможность диагностики спектра синдрома Цельвегера у пациентов без нарушения зрения и слуха с клиническими признаками периферической нейропатии и/или мозжечковой атаксии [9–10]. В табл. 1 приведены клинические особенности, наблюдаемые в спектре синдрома Цельвегера, в зависимости от тяжести заболевания и возраста. Выраженность и наличие симптомов заболевания имеют прямую зависимость от возраста ребенка.

Хотя частота и соотношение данных признаков описаны в когорте с подмножеством генотипов *PEX*, распространенность и сроки исходов среди пациентов-детей с синдромом Цельвегера еще недостаточно изучены [11]. Затрудняют диагностику заболевания индивидуальные особенности фенотипа детей с синдромом Цельвегера.

Для лабораторной верификации диагноза используются биохимические, цитохимические, комплементационные и молекулярно-генетические тесты.

Лабораторные критерии. Наиболее значимые биохимические изменения при всех пероксисомных заболеваниях, и в частности при синдроме Цельвегера, включают β -окисление очень длинноцепочечных жирных кислот (жирные кислоты со структурой, включающей более 24 углеродных атомов), а также α -окисление пристановой и фитановой кислот, метаболизма пипеколиновой кислоты и другие пероксисомные дисфункции (табл. 2) [12].

Спектр Цельвегера может быть диагностирован при выявлении различных изменений **биохимических функций**, которые могут быть выявлены в крови и моче (рис. 1). Первый шаг в диагностике

пероксисомных болезней включает определение уровня VLCFA в плазме натошак [13]. Рекомендовано определение C26:0 и C26:1 жирных кислот и соотношений C24:0/C22:0, а также C26:0/C22:0, повышение которых является индикатором дефекта в β-окислении жирных кислот с очень длинными цепями [12]. Отметим, что в течение дня количество и соотношение жирных кислот с очень длинными цепями изменяются рандомно, что определяет сомнительные результаты. В случае повышения C26:0 с нормальным соотношением C24:0/C22:0, C26:0/C22:0 и высоким уровнем жирных кислот в крови рекомендовано повторение исследования натошак, после ночного сна. Ложноположительные результаты редки, но возможны у пациентов, находящихся на кетогенной диете.

Дополнительные исследования обычно демонстрируют повышение уровня пристановой и фитановой кислот, пипеколиновой кислоты и промежуточных метаболитов желчных кислот в крови и моче [14, 15]. Недостаток плазмалогенов в эритроцитах, биосинтез которых связан с пероксисомной функцией, может быть исследован в зависимости от тяжести заболевания. Следует отметить, что у

детей в периоде новорожденности уровень пипеколиновой кислоты рекомендовано исследовать в моче, а в более старшем возрасте — в крови [16–18]. Фитановая и пристановая кислоты обычно не повышены у детей грудного возраста, так как они не потребляют продукты, богатые этими кислотами. Кроме того, отложение в печени C27 желчной кислоты, накопление интермедиатов ди- и тригидроксихолестеновой кислоты в плазме и моче являются индикатором дефекта их биосинтеза в пероксисомах печени.

Биохимические исследования фибробластов наиболее часто включают анализ окисления фитановой и пристановой кислот, аккумуляции и окисления жирных кислот с очень длинными цепями. Культуры фибробластов кожи демонстрируют дисфункцию пероксисомальных матриксных протеинов внутриклеточной локализации, а именно недостаток пероксисомной каталазы и повышение цитозольной каталазы. Нарушение соотношения внутриклеточных каталаз является индикатором как пероксисомных болезней в спектре синдрома Цельвегера, так и выборочных дефектов ферментов [13, 19]. Около 10–15 % детей с повышением уровня

Таблица 1. Клинические особенности спектра синдрома Цельвегера в зависимости от времени дебюта заболевания, тяжести течения и предполагаемой терапии [6–10, 49]

Клинические особенности	< 28 дней	1–6 мес.	6 мес. — 4 года	> 4 лет	Предполагаемая терапия
Нарушения нейрональной миграции	Т				
Chondrodysplasia punctata	Т				
Нарушения строения надпочечников, микроцисты	Т				
Респираторные нарушения	Т	Т			Кислородотерапия
Краниофациальная дисморфия	Т, С	С, Л			
Гипербилирубинемия (прямая фракция)	Т, С, Л	С, Л			
Нарушение функции печени, гепатомегалия	Т	С, Л			Витамин К, урсодезоксихолевая кислота
Стагнация физического развития, гипотония, недостаточность питания	Т, С	С, Л	С, Л	Л	Коррекция питания, установка гастрального зонда, витамины А, D, Е, К
Судороги	Т	С, Л	С, Л	Л	Антиэпилептические препараты
Дисфункция надпочечников	Т	С, Л	С, Л	Л	Гидрокортизон (кортеф)
Катаракта	Т	С, Л	С, Л	Л	Оперативное вмешательство
Дегенерация радужки	Т	С, Л	С, Л	Л	
Сенсоневральная тугоухость	Т	С, Л	С, Л	Л	Слуховые аппараты, кохлеарные импланты
Задержка психомоторного развития	Т	С, Л	С, Л	Л	Физиотерапия
Лейкодистрофия		Л	С	Л	
Остеопения			С	С, Л	Витамин D, Ca ⁺⁺ , бифосфонаты
Оксалурия			С, Л	С, Л	Увеличение потребляемой жидкости, алкализация мочи
Периферическая нейропатия			Л	Л	
Церебральная атаксия			Л	Л	
Гипоплазия эмали				С, Л	Склеивание, лечение постоянных зубов

Примечания: Т — тяжелое течение; С — течение средней степени тяжести; Л — легкое течение.

VLCFA в крови имеют не пероксисомные болезни спектра синдрома Цельвегера, а отдельные дефекты β -окисления энзимов в очень длинной цепи ацил-CoA оксидазы (*ACOX1*) и D-бифункционального протеина (*HSD17B4*). Клинический фенотип этих пациентов относится к атипичным. Другие фенотипы (болезнь Рефсума) включают дефект одного фермента/протеина в жирных кислотах с разветвленной цепью, а также в желчной кислоте, включая α -метил-ацил-CoA рацемазу (*AMACR*), фитаноилкоэнзим А гидроксилазу (*PHYH*), *PEX7* и носителя протеина X (*SCPx*). Так, диагностика пероксисомных заболеваний спектра синдрома Цельвегера не может быть основана только на скрининге уровня *VLCFA* в крови у пациентов с явными клиническими признаками заболевания. В небольшом числе наблюдений мутации в генах *PEX*, таких как *PEX2*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX16*, *PEX11B*, могут быть выявлены у пациентов с отсутствием повышения уровня *VLCFA* в крови. Следовательно, проведение нескольких биохимических тестов крови, исследование фибробластов кожи и генетическое тестирование необходимы для установки правильного диагноза [20–25].

Генетическое тестирование обеспечивается с помощью методов секвенирования нового поколения для генов *PEX*. Техника секвенирования нового поколения — определение нуклеотидной последовательности *ДНК* и *РНК* для описания первичной структуры позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома. Пациенты с двумя нулевыми аллелями *PEX* обычно имеют тяжелое течение заболевания, и, напротив, у детей с *PEX1-p.G843D*-генотипом заболевание будет протекать легче. Гомозиготы с *PEX1-p.G843D* имеют наиболее легкое течение заболевания, однако в фенотипе присутствуют нарушения интеллекта. Комбинация нулевого аллеля *PEX* с миссенс-мутацией (точечная мутация, в результате которой изменен-

ный кодон начинает кодировать другую аминокислоту) может варьироваться от среднего до более легкого течения заболевания и зависит от остаточной миссенс-мутации. В недавних публикациях описаны миссенс-мутации в *PEX1* и *PEX6* в сочетании с нулевыми аллелями у детей с пероксисомными болезнями спектра синдрома Цельвегера и нормальным интеллектом. Кроме того, у пациентов с мутациями в области, кодирующей «цинковый палец» *PEX2*, *PEX12* и *PEX10*, и с некоторыми мутациями в *PEX16* отмечаются различные варианты фенотипов. В отличие от биохимических тестов мутационный анализ также идентифицирует гетерозиготные носители, которые могут обеспечить надежное генетическое консультирование семей с риском развития пероксисомных заболеваний [26–28].

Неонатальный скрининг. Комбинация жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (*LC-MS/MS*) для выявления повышенных уровней *VLCFA* у новорожденных в пятнах крови была подтверждена как скрининговый метод для X-сцепленной аденолейкоцистозии (*X-ALD*), связанного с ним пероксисомального расстройства [6, 41, 42]. В настоящее время скрининг новорожденных проводится в некоторых штатах США (Нью-Джерси, Коннектикут, Иллинойс, Теннесси и Калифорния) и в Нью-Йорке, что позволяет в ранние сроки обеспечить менеджмент пациентов. В будущем в США планируется расширение спектра скрининговой диагностики пероксисомных заболеваний у новорожденных [29–30].

Пренатальная диагностика континуума синдрома Цельвегера выполняется в первом или во втором триместре беременности с использованием биохимического или генетического тестирования хорионических ворсинок клеток или культивируемых амниоцитов. Возможна предимплантационная генетическая диагностика, когда известны мутации гена *PEX* [31].

Таблица 2. Лабораторные тесты, рекомендуемые для диагностики синдрома Цельвегера [12, 49]

Биохимические маркеры пероксисомной дисфункции	Ткани/клетки для диагностики	Особенности при синдроме Цельвегера
Жирные кислоты с очень длинными цепями (<i>VLCFA</i> , Very long chain fatty acid)	Плазма/фибробласты	Повышение уровня <i>VLCFA</i> , дефицит окисления <i>VLCFA</i> в клетках
β -окисление пристановой кислоты	Плазма/фибробласты	Повышение уровня пристановой кислоты, дефицит окисления пристановой кислоты в клетках
β -окисление фитановой кислоты	Плазма/фибробласты	Повышение уровня фитановой кислоты, дефицит окисления пристановой кислоты в клетках
Биосинтез эфиров плазмалогенов	Эритроциты/фибробласты	Недостаток плазмалогенов эритроцитов, недостаток синтеза плазмалогена в клетках
Синтез желчных кислот	Плазма/моча	Аккумуляция C27 желчной кислоты, интермедиатов ди- и тригидроксихолестеновой кислоты в плазме и моче
Окисление пипеколиновой кислоты	Плазма/моча	Повышение пипеколиновой кислоты в плазме и моче
Внутриклеточная каталаза	Фибробласты	Недостаток пероксисомной каталазы и повышение цитозольной каталазы

Мониторинг и лечение. Пероксисомные заболевания спектра синдрома Целльвегера относятся к полиорганным заболеваниям с функциональными нарушениями пероксисом, участвующих в метаболических процессах всех клеток организма начиная с пренатального периода.

Клинический мониторинг с момента постановки диагноза включает коррекцию исходных нарушений и выявления симптомов заболевания, которые появляются позднее (табл. 3) [49].

Диспансеризация детей обычно проводится ежегодно (в отдельных случаях — чаще). Аномалии развития головного мозга, почек, скелета, выявленные в неонатальном периоде, демонстрируют тяжелое течение спектра. Мониторинг таких пациентов более предсказуемый, чем при легких формах. Дети с тяжелым течением имеют краниофасциальный дисморфизм, а именно увеличение лицевой части черепа, выдающийся лоб, широкую и уплощенную переносицу, а также микрогнатию. У пациентов с тяжелым течением, по данным магнитно-резонансной томографии, наблюдаются неонатальные судороги, тяжелая гипотония, стагнация развития, микрогрия и гетеротопия серого вещества головного мозга. Судороги часто резистентны к терапии противоэпилептическими средствами. Возможны мальформации внутренних органов: ренальные кисты, типично увеличение печени с дисфункцией гепатоцеллюлярной и билиарной систем. В связи с диффузной гипотонией у детей часто наблюдаются нарушение глотания, дефицит массы тела, что вы-

нуждает к установке гастрального зонда. Также характерны ларингомалация и другие респираторные дисфункции, требующие использования назальных канюль для оксигенации. Применение более агрессивных технологий респираторной поддержки обычно обсуждается с родителями с учетом прогнозов для выживаемости и качества жизни. Психосоциальное развитие ребенка обычно недостаточное или вовсе наблюдается стагнация [32, 33].

Для большинства пациентов с легкой и средней степенью тяжести синдрома Целльвегера мониторинг и менеджмент описаны ниже.

Кормление и нутритивная поддержка. Многие дети с PBD-ZSD к пище относятся избирательно, что определяет их участие в программах поведенческого питания. В некоторых случаях необходима установка гастрального зонда или гастростомы. В питании преобладают легкоусвояемые продукты с учетом дефицита желчных кислот, ассоциированного с мальабсорбцией. В настоящее время диета, рекомендуемая детям с синдромом Целльвегера, не разработана. Хотя уровни VLCFA повышены в тканях и пациентов с данным заболеванием, пока не выяснено, предотвратит ли снижение VLCFA в диете прогрессирование заболевания или связанные с ним симптомы [34]. На сегодняшний день корреляции между снижением количества потребляемого VLCFA и содержания его в крови не выявлено, поскольку большинство VLCFA организм вырабатывает эндогенно. Уровни плазменной VLCFA снижаются только комбинацией диетического вос-

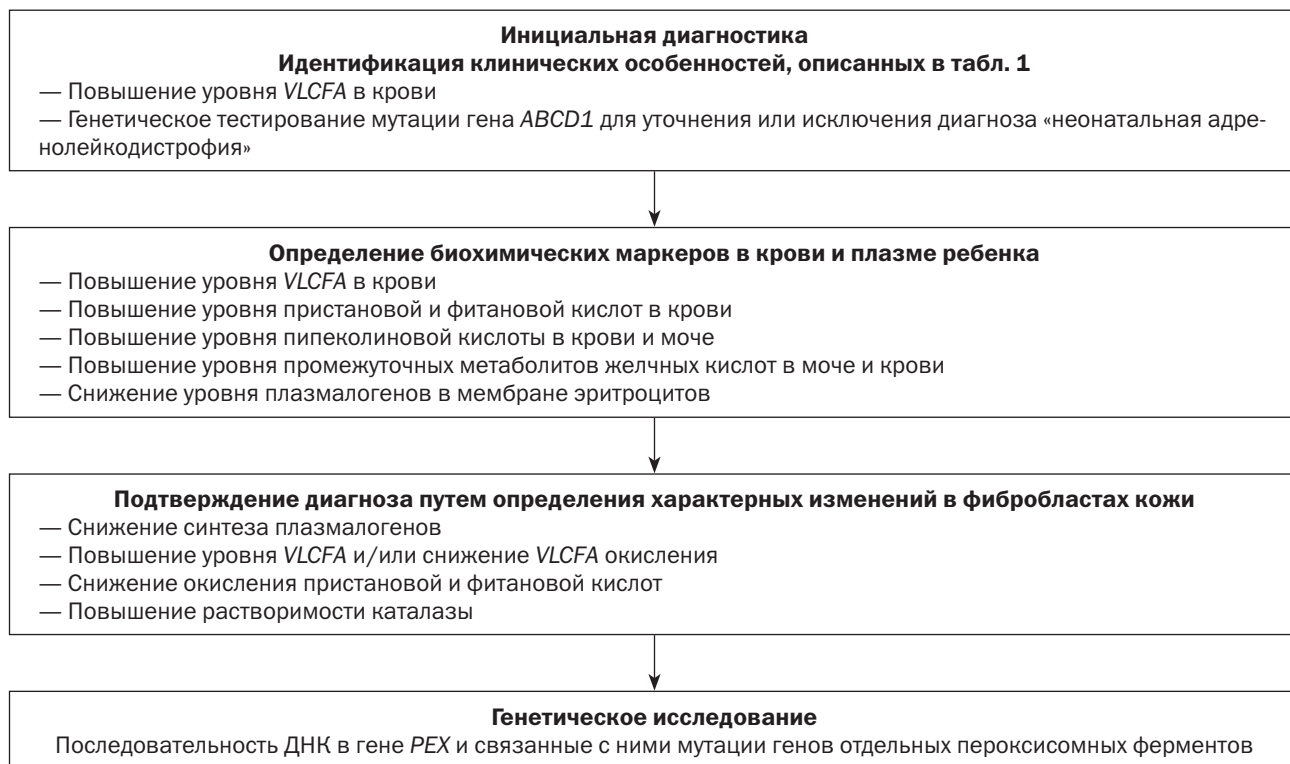


Рисунок 1. Блок-схема диагностики синдрома Целльвегера [49]

Примечания: PBD-ZSD — пероксисомные болезни спектра синдрома Целльвегера, VLCFA — жирные кислоты с очень длинными цепями.

становления VLCFA и добавления масла Лоренцо (смесь 4 : 1 триолеата глицерина и триэфирата глицерина) у пациентов с X-ALD [35–37], но это не влияет на прогрессирование уже установленной лейкодистрофии. Более того, диета с повышенным содержанием мононенасыщенных жирных кислот в масле Лоренцо может быть противопоказана у пациентов с собственно синдромом Цельвегера, которые накапливают большое количество С26:1 из-за дефектного окисления VLCFA [38, 49].

Фитановая кислота представляет собой исключительно жирную кислоту с разветвленной цепью. Она находится в жирах жвачных животных, молочных продуктах и некоторых сортах рыбы [39]. Таким образом, повышение уровня фитановой кислоты в плазме можно устранить с помощью диетического ограничения [39]. Существует незначительное ко-

личество фитановой кислоты в грудном молоке человека [38]. Диетическое ограничение фитановой кислоты рекомендовано детям, особенно с болезнью Рефсума, однако неэффективно при нормальном уровне фитановой кислоты в плазме, поскольку у пациентов нарушается эндогенный синтез докозагексаеновой кислоты (ДГК) (незаменимая полиненасыщенная жирная кислота класса омега-3), а она важна для развития мозга и сетчатки. Добавление ДГК в пищу было ранее рекомендовано. Однако плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2010 году, показало, что клинической пользы от приема ДГК не было [40].

Рекомендуется добавление в пищу жирорастворимых витаминов, А, D, Е и К, **поддержка гепатобилиарной системы** [41]. Для поддержания функции печени рекомендована дотация витамина К 2,5–5 мг

Таблица 3. Мониторинг пациентов с синдромом Цельвегера [47]

Симптомы	Специфические исследования	Ожидаемые изменения при тяжелом течении синдрома Цельвегера	Ожидаемые изменения при средней и легкой степенях тяжести синдрома Цельвегера
Стагнация роста	Вес, рост, окружность головы, питание	Задержка роста, затруднение кормления, дефицит жирорастворимых витаминов	Задержка роста, затруднение кормления, дефицит жирорастворимых витаминов
Глухота	Исследование слуха, диагностика стволовых нарушений, вызывающих нарушение слуха	Билатеральная сенсоневральная глухота	Прогрессирующее сенсоневральное нарушение слуха, глухота
Нарушение зрения	Офтальмологическое исследование, поля зрения, глазное дно, оптическая когерентная томография	Катаракта, глаукома, гипоплазия глазных нервов	Прогрессирующая дистрофия сетчатки, слепота, ленточная кератопатия
Неврологические нарушения	МРТ, электроэнцефалография, исследование нервной проводимости	Гипотония, дефекты нейрональной миграции по МРТ, неонатальные судороги	Гипотония, лейкодистрофия, церебральная атрофия по МРТ, судороги, периферическая нейропатия, атаксия
Дисфункция печени	АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин, ЩФ, желчные кислоты (С24, С27), желчные кислоты, протромбиновое время, парциальное тромбопластиновое время, УЗИ	Гепатомегалия, цитоллиз, холестаза, дефицит белково-синтетической функции, портальная гипертензия	Более легкое течение синдромов
Почечная недостаточность	Креатинин плазмы, билирубин, оксалаты мочи, УЗИ	Кисты в почках	Оксалаты в моче, МКБ
Надпочечниковая недостаточность, гипонатриемия, гипотензия, рвота	Тесты адреналовой функции, утренний (8:00) кортизол, АКТГ, АКТГ-стимуляционный тест	Прогрессирующая надпочечниковая недостаточность	Прогрессирующая надпочечниковая недостаточность
Аномалии скелета, переломы	Рентгенография кисти, денситометрия, кальций и фосфор в крови, ЩФ	Chondrodysplasia punctate бедренных костей и области колена	Низкая минерализация кости, патологические переломы
Нарушение строения эмали	Осмотр полости рта, рентгенография		Гипоплазия эмали постоянных зубов
Задержка психомоторного развития	Оценка психического развития	Стагнация развития	Широкий диапазон от задержки развития до нормального

Примечания: АКТГ — адренкортикотропный гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутаматтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; УЗИ — ультразвуковое исследование.

в сутки. Так как метаболизм желчных кислот нарушен, желательна терапия желчными кислотами (холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота). Холевая кислота одобрена управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения пероксисомальных расстройств, включая спектр Цельвегера [41]. Лица с дисфункцией печени требуют более частого мониторинга и наблюдения гастроэнтеролога, редко — хирурга и гематолога (дисфункция печени может способствовать варикозу вен пищевода).

Коррекция слуха. У многих пациентов с PBD-ZSD наблюдается некоторое снижение слуха [42], поэтому данная функция оценивается. Для коррекции слуха используют слуховые аппараты и кохлеарные имплантаты, что улучшает восприятие и в некоторых случаях речь ребенка [43].

Коррекция зрения. В результате дистрофии сетчатки и аномалии зрительного нерва, катаракты (редко) у детей с синдромом Цельвегера наблюдаются снижение зрения и слепота [44, 45], что определяет ежегодный мониторинг зрения. Очки рекомендованы для коррекции рефракции. Пока не доказана эффективность электроретинограммы для оценки функции зрения, выполнение оптической когерентной томографии у детей, которые могут быть в комплаенсе с исследователем, глядя прямо на источник света, полезно для определения и мониторинга состояния сетчатки.

Лечение неврологических нарушений. Судороги наблюдаются почти у всех пациентов с тяжелым течением и у 23 % детей с более легкими формами заболевания. Электроэнцефалография (ЭЭГ) выполняется каждый раз, когда происходят изменения в неврологическом статусе ребенка. У пациентов со спектром Цельвегера может формироваться лейкодистрофия [46], поэтому рекомендована МРТ. Для лечения судорог рекомендовано использование левитирацетама, фенобарбитала, клоназепама, топирамата и ламотриджина.

Мониторинг костной ткани и лечение ее деминерализации. Дети с тяжелым течением заболевания могут иметь зернистость длинных трубчатых костей и позвоночника или штрихование в зонах роста. Снижение минерализации кости, которое ухудшается с течением времени, ассоциировано с легкой и средней тяжести формами заболевания. У детей с задержкой роста и переломами в анамнезе рекомендованы проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, определение уровня витамина D и фосфора в крови, а также паратиреоидного гормона [47]. Недавние исследования показали успешность лечения бисфосфонатными препаратами болезни костей в спектре синдрома Цельвегера [47], однако данное заключение требует обсуждения. В то же время показано, что физическая нагрузка уменьшает скорость деминерализации костей и способствует росту детей с данным спектром. Коррекция аномалий зубной эмали проводится стоматологом. Стоматологическое обследование должно осуществляться детям каждые 6 месяцев.

Лечение недостаточности надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность характерна для синдрома Цельвегера, особенно для X-сцепленной адренолейкодистрофии [47]. Рекомендуется ежегодный (или более частый) мониторинг адренокортикотропного гормона и утреннего кортизола. Лечение включает стандартную заместительную терапию.

У детей старшего возраста (≥ 4 –6 лет) следует контролировать гипероксалурию. Мониторингуют уровень щавелевой кислоты и креатинина в моче. УЗИ почек может проводиться с целью выявления микро- и макролитов.

Также рекомендуется, чтобы все пациенты в спектре синдрома Цельвегера были вакцинированы против гриппа и респираторно-синцитиального вируса ежегодно.

Ниже приводим собственное наблюдение диагностики и особенностей клинической картины у ребенка грудного возраста, которые дали основание заподозрить редкое пероксисомное заболевание спектра Цельвегера (*X-ALD*). Тяжесть течения заболевания, скорость развития полиорганной недостаточности не позволили обследовать ребенка в полном объеме, однако представляем клинические особенности и некоторые биохимические признаки заболевания.

Ребенок К., 2 месяца 19 дней, мальчик. Поступил впервые в тяжелом состоянии с жалобами на плохую прибавку массы тела, срыгивания и рвоту «фонтаном», задержку темпов психомоторного развития, беспокойство, субфебрильную температуру тела.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от второй беременности (1-я беременность — девочка 2 лет, диагноз: фенилкетонурия), протекавшей на фоне острой респираторной инфекции, от 2-х срочных родов, была пренатально низко расположена плацента (по данным УЗИ). Масса тела при рождении — 2600 г, длина — 50 см. С 2 недель жизни искусственное вскармливание (коррекция питания в виде замены смесей проводилась 9 раз). Обследован в многопрофильном стационаре г. Одессы (проводилась дифференциальная диагностика между врожденной дисфункцией коры надпочечников и нарушением обмена веществ). С целью уточнения диагноза, подбора терапии, коррекции питания госпитализирован в ОДКБ. По материнской линии: у тети и дяди ребенка рассеянный склероз, двоюродная сестра имеет трисомию по 21-й хромосоме. У прабабушки двое детей умерли в возрасте 2 и 4 недели, 1 ребенок родился мертворожденным.

Анамнез заболевания: болел с рождения (имели место плохая прибавка в массе, снижение толерантности к пище, вялость). В возрасте одного месяца диагностированы белково-энергетическая недостаточность, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром двигательных нарушений. При обследовании выявлены повышение аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, киста сосуди-

стого сплетения и неоднородность экоструктуры левого надпочечника (по данным УЗИ). Проведена коррекция водно-электролитного баланса, белково-энергетической недостаточности, что улучшило состояние ребенка. Спустя две недели появилась рвота «фонтаном», беспокойство. С диагнозом «врожденная дисфункция коры надпочечников» ребенок направлен в педиатрическое отделение для детей с множественными аномалиями развития и редкими (орфанными) заболеваниями. В течение 13 дней находился в отделении редких заболеваний. В динамике нарастали вялость, адинамия, угасал сосательный рефлекс, появились геморрагические вкрапления в рвотных массах (желудочно-кишечное кровотечение исключено), в связи с чем ребенок переведен в отделение ОАиИТ. На фоне проводимой терапии состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счет проявлений церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, коагулопатии. В течение 14 часов ребенок находился на искусственной вентиляции легких. Обращали на себя внимание фенотипические особенности: сплюснутое лицо, увеличенный большой родничок, короткий вздернутый нос, широкая переносица, высокий лоб, уплощенный затылок, монголоидный разрез глаз, эпикантальные складки, избыточные кожные складки на шее. Отмечались стагнация физического развития, гипотония, гипотрофия, гепатомегалия.

Дополнительные лабораторные исследования:

— биохимическое исследование крови: ↓ железа — 5 (7,2–17,9), ↓ холестерина — 2,42 (2,95–5,25), ↓ глюкозы — 2,91 (3,3–5,6), ↓ мочевины — 0,31 (1,38–2,98), ↓ Р — 1,44 (1,45–2,16), ↓ белка — 40,66 (60–78), ↓ альбумина — 36,16 (38–54); ↑ ЩФ — 1184,6 (до 1107), ↑ билирубина — 29,86 (до 20,5), ↑ ГГТ — 738,25 (до 204); уровень АСТ, АЛТ, триглицеридов, мочевины, магния, креатинина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, амиллазы не изменен;

— исследованы маркеры гепатита В и С — отрицательные;

— исследование эндокринной системы (анализ крови тиреоидной группы, гормоны надпочечников, гипоталамуса и гипофиза): уровень тиреотропного гормона, кортизола, адренокортикотропного гормона в пределах нормальных значений; ↑ 17-ОН прогестерона крови — 18,0 (норма — 0,1–2,7), ↑ калия крови — 5,72 (3,5–5,3), ↓ натрия крови — 131,6 (135–148);

— анализ мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии — признаки лактат-ацидоза, выявлены изменения метаболитов жирных кислот, признаки дефицита В₂, В₃, В₅;

— высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот — ↑ метионина, цистина, фенилаланина, тирозина, глутамина, цитруллина, аспарагина, аргинина, орнитина, аланина, лейцина, изолейцина, валина, треонина, пролина, глицина, серина; ↓ триптофана, аспартата;

— кариотипирование крови (анализ 15 метафаз культуры лимфоцитов периферической крови) показало нормальный мужской кариотип с увеличением гетерохроматина в длинном плече Y-хромосомы (*полиморфизм — вариант нормы согласно ISCN 2013 г.*);

— полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла: MTHFR C677T, MTRR A66G, MTR A2756G, факторы свертывания: F II G20120A, F V R506Q без патологии;

— тесты на полиморфизм C13910T (LCT) — выявлены аллели T/T (*генотип связан с нормальной переносимостью лактозы*).

Дополнительные инструментальные исследования:

— ультразвуковое исследование сердца: врожденный порок сердца (*двухстворчатый аортальный клапан*);

— ультразвуковое исследование почек: ретенционные кисты почек;

— ультразвуковое исследование надпочечников: неоднородность экоструктуры левого надпочечника (что подтверждено результатами посмертного макроскопического исследования — «гофрированные» надпочечники);

— магнитно-резонансная томография головного мозга: пери- и суправентрикулярно определяются гиперинтенсивные в T2 и T1₂ зоны, незарращение передних отделов прозрачной перегородки. Конвексальные ликворосодержащие пространства расширены в лобно-височно-теменных отделах до 4–5 мм. Отмечается высокое стояние большой цистерны мозга.

Клинические, лабораторные и инструментальные данные дали основания предположить наличие у ребенка одного из пероксисомных заболеваний спектра Целвегера, что подтверждено повышением уровня VLCFA в крови (метаболиты окисления жирных кислот: ↑↑↑ 3-hydroxybutyric, ↑ acetoacetic, ↑ suberic, ↑↑↑ 3-hydroxysebacic). Генетическое тестирование мутации ABCD1 гена, последовательность ДНК в гене PEX1 связанные с ними мутации генов отдельных пероксисомных ферментов провести не удалось ввиду прогрессирующего течения заболевания, полиорганной недостаточности, которые привели к летальному исходу в возрасте 2 месяца 28 дней. Результаты аутопсии подтвердили вероятность пероксисомного заболевания спектра синдрома Целвегера.

Таким образом, представленные принципы диагностики и лечения пероксисомных заболеваний спектра синдрома Целвегера, пример возможностей диагностики заболевания в Украине представляют собой отправную точку медицинских мероприятий. Эти принципы будут развиваться со временем, поскольку исследуются новые терапевтические стратегии. На моделях человеческого организма *in vitro* проводится культивирование клеток пациентов, включая фибробласты кожи, что может обеспечить эффективный скрининг и лекарственную терапию *in vitro*. Недавно фибробласты кожи, полученные у ребенка с синдромом Целвегера, были перепрограммированы в индуцированные

плюрипотентные стволовые клетки (iPSC), которые дифференцированы в нейронные и печеночные модели клеток. Существует несколько генетически модифицированных моделей мышинных дефектов гена PEX, включая модель общей мутации PEX1 p.G843D. Имеются биохимические банки веществ, таких как бетаин, аргинин, которые *in vitro* улучшают функцию пероксисом. Признаются потенциальные терапевтические возможности для клеточной терапии, включая трансплантацию типов клеток и клеточных линий, затронутых у пациентов с синдромом Целлевегера [47].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

- Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17(3):187-96. doi: 10.1002/ddr.1113.
- Zellweger H, Maertens P, Superneau D, Wertenlecker W. History of the cerebrohepato-renal syndrome of Zellweger and other peroxisomal disorders. *South Med J.* 1988 Mar;81(3):357-64. PMID: 2450404.
- Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Dec;1763(12):1733-48. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.010.
- Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG. Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat.* 2009 Mar;30(3):E467-80. doi: 10.1002/humu.20932.
- Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, Koster J, Wanders RJ, Waterham HR. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):59-69. doi: 10.1002/humu.21388.
- Ebberink MS, Csanyi B, Chong WK, et al. Identification of an unusual variant peroxisome biogenesis disorder caused by mutations in the PEX16 gene. *J Med Genet.* 2010 Sep;47(9):608-15. doi: 10.1136/jmg.2009.074302.
- Rgal L, Ebberink MS, Goemans N, et al. Mutations in PEX10 are a cause of autosomal recessive ataxia. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):259-63. doi: 10.1002/ana.22035.
- Sevin C, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, Aubourg P. Autosomal recessive cerebellar ataxia caused by mutations in the PEX2 gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Mar 10;6:8. doi: 10.1186/1750-1172-6-8.
- Majewski J, Wang Z, Lopez I, et al. A new ocular phenotype associated with an unexpected but known systemic disorder and mutation: novel use of genomic diagnostics and exome sequencing. *J Med Genet.* 2011 Sep;48(9):593-6. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100288.
- Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, et al. Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome biogenesis genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet.* 2015 Oct 1;97(4):535-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.011.
- Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, et al. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: phenotypic expression in a cohort of 31 patients. *Am J Med Genet A.* 2004 May 1;126A(4):333-8. doi: 10.1002/ajmg.a.20664.
- Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:295-332. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133329.
- Steinberg S, Jones R, Tiffany C, Moser A. Investigational methods for peroxisomal disorder. *Curr Protoc Hum Genet.* 2008 Jul;Chapter 17:Unit 17.6. doi: 10.1002/0471142905.hg1706s58.
- Stradomska TJ, Bachanski M, Pawlowska J, Syczewska M, Stolarczyk A, Tytki-Szymańska A. The impact of a ketogenic diet and liver dysfunction on serum very long-chain fatty acids levels. *Lipids.* 2013 Apr;48(4):405-9. doi: 10.1007/s11745-013-3761-y.
- Theda C, Woody RC, Naidu S, Moser AB, Moser HW. Increased very long chain fatty acids in patients on a ketogenic diet: a cause of diagnostic confusion. *J Pediatr.* 1993 May;122(5 Pt 1):724-6.
- Peduto A, Baumgartner MR, Verhoeven NM, et al. Hypopipercolic acidemia: a diagnostic tool for peroxisomal disorders. *Mol Genet Metab.* 2004 Jul;82(3):224-30. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.04.010.
- Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep;1822(9):1430-41. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.04.006.
- Steinberg SJ, Snowden A, Braverman NE, et al. A PEX10 defect in a patient with no detectable defect in peroxisome assembly or metabolism in cultured fibroblasts. *J Inher Metab Dis.* 2009 Feb;32(1):109-19. doi: 10.1007/s10545-008-0969-8.
- Krause C, Rosewich H, Gärtner J. Rational diagnostic strategy for Zellweger syndrome spectrum patients. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun;17(6):741-8. doi: 10.1038/ejhg.2008.252.
- Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM, et al. Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency. *Hum Mutat.* 2007 Sep;28(9):904-12. doi: 10.1002/humu.20535.
- Lieber DS, Hershman SG, Slate NG, et al. Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of HSD17B4-deficiency. *BMC Med Genet.* 2014 Mar 6;15:30. doi: 10.1186/1471-2350-15-30.
- Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C, et al. MRI characterisation of adult onset alphas-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jan 3;8:1. doi: 10.1186/1750-1172-8-1.
- Wanders RJA, Waterham HR, Leroy BP. Refsum Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006. 1993-2018 pp.
- Wierzbicki AS. Peroxisomal disorders affecting phytanic acid alpha-oxidation: a review. *Biochem Soc Trans.* 2007 Nov;35(Pt 5):881-6. doi: 10.1042/BST0350881.
- Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S, et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2006 Jun;78(6):1046-52. doi: 10.1086/503921.
- Levesque S, Morin C, Guay SP, et al. A founder mutation in the PEX6 gene is responsible for increased incidence of Zellweger syndrome in a French Canadian population. *BMC Med Genet.* 2012 Aug 15;13:72. doi: 10.1186/1471-2350-13-72.
- Sun Y, Wang L, Wei X, et al. Analysis of a Chinese pedigree with Zellweger syndrome reveals a novel PEX1 mutation by next-generation sequencing. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:57-61. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.005.
- Buchert RH, Tawamie H, Smith C, et al. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *Am J Hum Genet.* 2014 Nov 6;95(5):602-10. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.003.
- Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab.* 2009 Jul;97(3):212-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.03.010.
- Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol Genet Metab.* 2015 Apr;114(4):599-603. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.02.002.
- Al-Sayed M, Al-Hassan S, Rashed M, Qeba M, Coskun S. Preimplantation genetic diagnosis for Zellweger syndrome. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1468.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.014.
- Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology.* 2013 May 14;80(20):e207-10. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182929f8e.
- Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Jun-Jul;18(6):1163-70.
- Van Duyn MA, Moser AE, Brown FR 3rd, Sacktor N, Liu A, Moser HW. The design of a diet restricted in saturated very long-chain fatty acids: therapeutic application in adrenoleukodystrophy. *Am J Clin Nutr.* 1984 Aug;40(2):277-84. doi: 10.1093/ajcn/40.2.277.
- Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment

for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med.* 1993 Sep 9;329(11):745-52. doi: 10.1056/NEJM199309093291101.

36. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 1989 Nov;39(11):1415-22.

37. Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):274-9. doi: 10.1159/000112173.

38. Egge H, Murawski U, György P, Zilliken F. Minor constituents of human milk (I) identification of cyclohexaneundecanoic acid and phytanic acid in human milk fat by a combination gas chromatograph-mass spectrometer. *FEBS Lett.* 1969 Feb;2(4):255-258.

39. Watkins PA, Moser AB, Toomer CB, et al. Identification of differences in human and great ape phytanic acid metabolism that could influence gene expression profiles and physiological functions. *BMC Physiol.* 2010 Oct 8;10:19. doi: 10.1186/1472-6793-10-19.

40. Paker AM, Sunness JS, Brereton NH, et al. Docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal diseases: results of a double-blind, randomized trial. *Neurology.* 2010 Aug 31;75(9):826-30. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f07061.

41. Clayton P.T. Inborn errors of bile acid metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1991;14(4):478-96.

42. Theil AC, Schutgens RB, Wanders RJ, Heymans HS. Clinical recognition of patients affected by a peroxisomal disorder: a retrospective study in 40 patients. *Eur J Pediatr.* 1992 Feb;151(2):117-20.

43. Broomfield SJ, Bruce IA, Henderson L, Ramsden RT, Green KM. Cochlear implantation in children with syndromic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Aug;77(8):1312-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.05.022.

44. Wilson GN, Holmes RG, Custer J, et al. Zellweger syndrome: diagnostic assays, syndrome delineation, and potential therapy. *Am J Med Genet.* 1986 May;24(1):69-82. doi: 10.1002/ajmg.1320240109.

45. Hittner HM, Kretzer FL, Mehta RS. Zellweger syndrome. Lenticular opacities indicating carrier status and lens abnormalities characteristic of homozygotes. *Arch Ophthalmol.* 1981 Nov;99(11):1977-82.

46. Maeda K, Kimura A, Yamato Y, et al. Oral bile Acid treatment in two Japanese patients with Zellweger syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Aug;35(2):227-30.

47. Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):467-78. doi: 10.1002/jbmr.2036.

Получено 21.02.2018 ■

Гончарь М.О.¹, Муратов Г.Р.^{1,2}, Логвінова О.Л.^{1,2}, Пушкар О.М.², Помазуновська О.П.^{1,2}, Омельченко О.В.¹, Шульга Н.В.^{1,2}, Галдіна І.М.^{1,2}, Зубко А.С.¹, Стребуль Н.В.¹

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Пероксисомні біогенні порушення в спектрі синдрому Цельвегера: діагностика, моніторинг і лікування відповідно до рекомендацій глобальної фундації пероксисомних захворювань

Резюме. Стаття присвячена сучасним принципам діагностики та лікування пероксисомних біогенних порушень у спектрі синдрому Цельвегера відповідно до рекомендацій глобальної фундації пероксисомних захворювань 2016 р. Автори представили клінічні особливості захворювань даного спектра. Ураження нервової, кісткової, сечовидільної, ендокринної, сенсорної систем і зубної емалі є характерною ознакою захворювання. Особливо виділено власне клінічне спостереження, пов'язане з порушенням окислення жирних кислот із дуже довгими ланцюгами в дитини раннього віку. Розділ діагностики захворювань спектра синдрому Цельвегера заснований на світових стандартах і включає маркери β-окислення дуже довголанцюжкових жирних кислот, а також α-окислення прістанової і фітанової кислот, метаболізму піпеколінової кислоти й інших пероксисомних дисфункцій. Остаточний діагноз

пероксисомних біогенних порушень у спектрі синдрому Цельвегера на сучасному етапі встановлюється методом генетичного тестування, за допомогою методів секвенування нового покоління для генів *PEX*. Тяжкість неврологічних розладів і прогресивний перебіг захворювання, а також можливість лікування X-зчепленої адренолейкодистрофії відкрили перспективи скринінгу для X-зчепленої адренолейкодистрофії (*X-ALD*), заснованого на комбінації рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії (*LC-MS/MS*), для виявлення підвищених рівнів *VLCFA* у новонароджених у плямах крові. Клінічний моніторинг із моменту встановлення діагнозу включає корекцію стартових порушень і виявлення симптомів захворювання, що з'являються пізніше.

Ключові слова: пероксисомні хвороби; синдром Цельвегера; діти; діагностика; лікування

M.A. Gonchar¹, G.R. Muratov^{1,2}, O.L. Logvinova^{1,2}, E.M. Pushkar², E.P. Pomazunovskaya^{1,2}, E.V. Omelchenko¹, N.V. Shulga^{1,2}, I.M. Galdina^{1,2}, A.S. Zubko¹, N.V. Strebuly¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

Peroxisomal biogenesis disorders in Zellweger syndrome spectrum: diagnosis, monitoring and treatment according to the recommendations of the Global Foundation for Peroxisomal Disorders

Abstract. The article deals with the modern principles for the diagnosis and treatment of peroxisomal biogenesis disorders of Zellweger syndrome spectrum according to the recommendations of the Global Foundation for Peroxisomal Disorders 2016. The authors presented the clinical features of these diseases. The lesions of the nervous, bone, urinary, endocrine, sensory systems and tooth enamel are characteristic signs of the disease. Our own clinical observation on the disturbances of oxidation of very long chain fatty acids in an infant is considered separately. Section of Zellweger spectrum disorders diagnosis is based on world standards for disease diagnosis and includes markers of very long-chain fatty acid β-oxidation, as well as α-oxidation by pristanic and phytanic acids, metabolism of pipercolic acid and other peroxisomal dysfunctions. The final diagnosis of peroxisomal bio-

genesis disorders in Zellweger syndrome spectrum at the present stage is established by the genetic testing method, using the sequencing techniques of the new generation for the *PEX* genes. The severity of neurological disorders and the progressive course of the disease, as well as emergence of the possibility of treating X-linked adrenoleukodystrophy opened the prospects of screening for X-linked adrenoleukodystrophy based on a combination of liquid chromatography and tandem mass spectrometry to detect the elevated levels of very long-chain fatty acids in newborns in blood spots. Clinical monitoring since diagnosis was established includes correction of initial disturbances and revealing disease symptoms, which appear later.

Keywords: peroxisomal diseases; Zellweger syndrome; children; diagnosis; treatment