



# Дефицит D-бифункционального белка и расстройства спектра Цельвегера: клиничко-генетические параллели и дифференциальная диагностика

СЕМЕКО О.Р., САРКИСЯН Е.А., МУЩЕРОВА Д.М., ДАЙХЕС А.Н., КИРИЛЛОВА М.А., ШУМИЛОВ П.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Синдром Цельвегера (МКБ-10: Q87.8; OMIM: #214100) — мультисистемное пероксисомное заболевание, обусловленное аутосомно-рецессивной мутацией в генах *PEX*-семейства. Отличительными чертами патологии являются лицевой дисморфизм и неврологические нарушения, проявляющиеся судорогами, гипотонией, эпилептическими припадками и лейкоцисторфией. Схожую симптоматику имеет другое заболевание из спектра нарушения биогенеза пероксисом, обусловленное аутосомно-рецессивной мутацией в гене *HSD17B4* и нашедшее в международной номенклатуре болезней название дефицит D-бифункционального белка (МКБ-10: E88.8; OMIM: #261515). Несмотря на различия в молекулярно-генетической основе, вышеуказанные заболевания имеют значительное фенотипические сходства, что существенно затрудняет их клиническую дифференциацию и требует проведения молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза. **Целью** работы является обобщение современных литературных данных о синдроме Цельвегера и дефиците D-бифункционального белка, а также анализ их клинического сходства, особенностей дифференциальной диагностики и современных подходов к лечению. **Материалы и методы:** проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной синдрому Цельвегера и дефициту D-бифункционального белка, с использованием электронных баз данных PubMed, NIH, Google Scholar, ResearchGate и научной библиотеки eLibrary.ru; отобраны и систематизированы данные о клинических проявлениях, молекулярно-генетических особенностях, диагностических критериях и терапевтических стратегиях, включая современные направления таргетной терапии.

**Ключевые слова:** синдром Цельвегера, расстройства спектра Цельвегера, D-бифункциональный белок, *PEX*-гены, мутация *HSD17B4*, эпилептические приступы

## D-bifunctional protein deficiency and Zellweger spectrum disorders: clinical-genetic parallels and differential diagnosis

Semeko O.R., Sarkisyan H.A., Mushcherova D.M., Daikhes A.N., Kirillova M.A., Shumilov P.V.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (Pirogov University), Moscow, Russian Federation

Zellweger syndrome (ICD-10: Q87.8; OMIM: #214100) is a multisystemic peroxisomal disorder caused by an autosomal recessive mutation in genes of the *PEX* family. Distinctive features of the condition include facial dysmorphism and neurological disorders, manifesting as convulsions, hypotonia, epileptic seizures and leukodystrophy. A similar set of symptoms is seen in another disorder within the spectrum of peroxisomal biogenesis disorders, caused by an autosomal recessive mutation in the *HSD17B4* gene and designated in the international nomenclature of diseases as D-bifunctional protein deficiency (ICD-10: E88.8; OMIM: #261515). Despite differences in their molecular-genetic basis, the aforementioned diseases share significant phenotypic similarities, which considerably complicates their clinical differentiation and necessitates molecular-genetic testing to verify the diagnosis. **The aim** of this study is to review the current literature on Zellweger syndrome and D-bifunctional protein deficiency, and to analyse their clinical similarities, the characteristics of their differential diagnosis, and current treatment approaches. **Materials and methods:** An analysis was conducted of domestic and international scientific literature on Zellweger syndrome and D-bifunctional protein deficiency, using the electronic databases PubMed, NIH, Google Scholar, ResearchGate and the eLibrary.ru scientific library; data on clinical manifestations, molecular-genetic characteristics, diagnostic criteria and therapeutic strategies, including modern approaches to targeted therapy, were selected and systematised. **Keywords:** Zellweger syndrome, Zellweger spectrum disorders, D-bifunctional protein, *PEX* genes, *HSD17B4* mutation, epileptic seizures

**Для цитирования:** Семеко О.Р., Саркисян Е.А., Мущерова Д.М., Дайхес А.Н., Кириллова М.А., Шумилов П.В. Дефицит D-бифункционального белка и расстройства спектра Цельвегера: клиничко-генетические параллели и дифференциальная диагностика. *Детские инфекции*. 2026; 25(2):42-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2026-25-2-42-48

**For citation:** Semeko O.R., Sarkisyan H.A., Mushcherova D.M., Daikhes A.N., Kirillova M.A., Shumilov P.V. D-bifunctional protein deficiency and Zellweger spectrum disorders: clinical-genetic parallels and differential diagnosis. *Detskije Infektsii = Children Infections*. 2026; 25(2):42-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2026-25-2-42-48

### Информация об авторах:

Семеко Ольга Романовна (Semeko O.R.), студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, olga.semeko@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0542-1661>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.A.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); Москва, heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Мущерова Диана Максимовна (Mushcherova D.M.), клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; diana.mushcherova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

Дайхес Елена Николаевна (Daikhes A.N.), студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва; Alyona.daykhes@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0006-7120>

Кириллова Мария Антоновна (Kirillova M.A.), студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва; marshantsiya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8050-874X>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.V.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва; peter\_shumilov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Пероксисомные болезни — группа родственных генетических заболеваний, связанных с нарушениями биогенеза и метаболизма пероксисом и характеризующихся неврологическими и гепаторенальными нарушениями [1]. Заболевания

этого семейства встречаются у 1 на 50 000 новорожденных детей [2]. Пероксисомные болезни включают в себя две больших категории: нарушения биогенеза пероксисом и заболевания, связанные с дефицитом какого-либо фермента и/или белка, но не приводящие к изменению численности пероксисом [3]. В первую категорию входят расстройства спектра Цельвегера и ризомелическая точечная хондродисплазия [3]. Расстройства спектра Цельвегера, в свою очередь, могут быть представлены четырьмя фенотипическими вариантами: классическим синдромом Цельвегера (МКБ-10: Q87.8; OMIM: #214100), неонатальной адренолейкодистрофией (МКБ-10: E71.3; OMIM: #601539), инфантильной болезнью Рефсума (МКБ-10: G60.1; OMIM: #266510) и синдромом Хеймлера (OMIM: #234580) [4]. Заболевания из второй категории могут быть вызваны дефицитом D-бифункционального белка (D-bifunctional protein, DBP), оксидазы ацил-коэнзима A 1 типа (acyl-coenzyme A oxidase 1, ACOX 1) или 2 типа (acyl-coenzyme A oxidase 2, ACOX 2), рацемазы альфа-метилацилкоэнзима A (alpha-methylacyl-CoA racemase, AMACR), а также ассоциированы с X-сцепленной адренолейкодистрофией, болезнью Рефсума взрослых и другими заболеваниями [3].

Наиболее распространённой пероксисомной болезнью, связанной с нарушением биогенеза пероксисом, является синдром Цельвегера (Zellweger syndrome) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в генах семейства *PEX*, ответственных за синтез белков-пероксинов, необходимых для образования пероксисом [5]. Wangler M.F. et al. сообщают о том, что самыми частыми мутациями, приводящими к синдрому Цельвегера, являются мутации в генах *PEX-1* и *PEX-6*. Также возможны более редкие мутации, выявленные в генах *PEX-19* или *PEX-26*, [5].

Дефицит D-бифункционального белка (МКБ-10: E88.8; OMIM: #261515) или заболевание, исторически известное как Цельвегер-подобный синдром, обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией в гене *HSD17B4*, кодирующем D-бифункциональный белок, который участвует в бета-окислении жирных кислот [6]. В фенотипических и клинических проявлениях синдрома Цельвегера и дефицита D-бифункционального белка отмечаются выраженные сходства, что представляет существенную проблему для дифференциальной диагностики заболеваний, подбора эффективной терапии и оценки дальнейшего прогноза для жизни пациента.

**Цель:** систематизация и обобщение современных данных из отечественных и зарубежных литературных источников, описывающих клинические проявления и дифференциально-диагностические особенности синдрома Цельвегера и подобного ему состояния — дефицита D-бифункционального белка. С этой целью был произведен обзор литературы, опубликованной в период с 2020 по 2025 года (за исключением источников с исторической значимостью), отражающей актуальные данные о синдроме Цельвегера и дефиците D-бифункционального белка. Поиск осуществлялся с использованием баз данных PubMed, NIH, Google Scholar, ResearchGate и научной библиотеки eLibrary.ru по следующим ключевым словам: «синдром Цельвегера», «расстройства спектра Цельвегера», «D-бифункциональный белок», «*PEX*-гены», «мутация *HSD17B4*», «эпилептические приступы».

**Историческая справка.** Первые описания синдрома Цельвегера появились во второй половине прошлого столетия. В 1964 году американские педиатры P. Bowen, C. S. Lee и H. Zellweger описали множественные пороки развития, связанные с центральной нервной системой, печенью и почками, у четырех новорожденных детей из двух разных семей [7]. Спустя три года, в 1967 году, E. Passarge и A. J. McAdams ввели термин «церебροгепаторенальный синдром», описав ряд схожих случаев у других детей [8]. Впоследствии J. Oritz вместе со своими коллегами проанализировал все известные

на тот момент случаи заболевания и пришел к заключению, что цереброгепаторенальный синдром был лишь у двух пациентов, описанных самыми первыми [9]. В связи с тем, что описание этих двух случаев сделал H. Zellweger, в 1969 году заболевание было названо «синдромом Цельвегера» [9]. В последующие годы началось активное изучение причин, приводящих к развитию описываемой патологии. Так, к 2011 году было известно уже о 12 генах из семейства *PEX*, мутации в которых могут приводить к синдрому Цельвегера [10].

Дефицит D-бифункционального белка длительное время нередко ошибочно отождествлялся с синдромом Цельвегера вследствие выраженного сходства клинической картины. Тем не менее последующие исследования не выявили какой-либо взаимосвязи между мутациями генов семейства *PEX* и развитием описываемой патологии. Прорыв в понимании молекулярной природы данного состояния произошёл в 1998 году, когда E. F. van Grunsven и соавторы впервые идентифицировали ген, ответственный за синтез D-бифункционального белка, посредством клонирования комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты человека. Было установлено, что данный белок кодируется геном *HSD17B4* [11].

**Эпидемиология.** Распространённость классической формы синдрома Цельвегера составляет 1:50000, что является достаточно редким показателем [12]. Мутация гена *HSD17B4*, приводящая к дефициту D-бифункционального белка, встречается чаще — у 1 новорожденного на 30000 детей [13].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что оба рассматриваемых заболевания проявляются с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола. В то же время прослеживаются выраженные этнические различия в распространённости синдрома Цельвегера. Так, в исследовании Malone K.E. et al. была проведена оценка частоты рождения детей с расстройствами спектра Цельвегера, обусловленными мутациями генов *PEX*, а также их распространённости в популяции на основе популяционно-генетического подхода. Полученные результаты показали, что мутации в *PEX*-генах наиболее часто встречаются в северо-западной Европе (в частности, в Великобритании и Дании), в скандинавских странах (Норвегии и Швеции), в Японии, а также среди русских староверов, проживающих на территории Соединённых Штатов Америки [14]. Следует отметить, что аналогичные популяционные исследования, посвященные дефициту D-бифункционального белка, на данный момент отсутствуют. Вместе с тем, в работе Elbayiyev S. et al. приводятся данные, указывающие на повышение риска развития пероксисомных заболеваний у детей, рожденных в результате близкородственных браков [15].

**Патогенез.** Гены *PEX*-семейства отвечают за синтез белков-пероксинов и импорт прочих пероксисомальных белков для построения пероксисом [5, 10]. Соответственно, мутации в них приводят к снижению образования функционирующих пероксисом и, как следствие, ослаблению происходящих в них процессов — бета-окислению жирных кислот. В плазме крови накапливаются очень длинноцепочечные жирные кислоты, фитановая, пипеколиновая и пристанановая кислоты, а также промежуточные продукты желчных кислот [10, 16]. Накопление метаболитов влечет за собой оксидативный стресс, демиелинизацию, митохондриальную дисфункцию, что отражается на формировании фенотипа и приводит к неврологическим нарушениям, судорогам, гипотонии, гепатомегалии, холестазу, кистам почек [16]. Кроме того, пероксисомы участвуют в биосинтезе плазмалогенов — специфических фосфолипидов, входящих в состав миелиновых оболочек и обладающих выраженными антиоксидантными свойствами, вследствие чего их дефицит при синдроме Цельвегера выступает дополнительным фактором, способствующим развитию демиелинизации и неврологических нарушений [17].

D-бифункциональный белок является продуктом экспрессии гена *HSD17B4*, локализованного в области 5q23.1 хромосомы 5, и включает три функциональных домена: 2-еноил-КоА-гидратазу, 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу и белок-переносчик стеролов. Мутации данного гена могут приводить как к изолированному нарушению формирования отдельных компонентов, так и к их комбинированному дефициту [18]. Этот белок играет ключевую роль в катаболизме очень длинноцепочечных жирных кислот, разветвлённых  $\alpha$ -метилжирных кислот, а также промежуточных продуктов метаболизма желчных кислот — дигидроксихолестановой и тригидроксихолестановой кислот, участвуя, кроме того, в реакции пероксисомального  $\beta$ -окисления, где катализирует вторую (гидратацию) и третью (дегидрогенирование) стадии превращения D-3-гидроксиацил-КоА [6, 18, 19]. Недостаточность D-бифункционального белка сопровождается накоплением в крови очень длинноцепочечных жирных кислот, а также  $\gamma$ -линоленовой и тетраомо- $\gamma$ -линоленовой кислот, оказывающих преимущественно токсическое воздействие на центральную нервную систему, мышцы, печень и почки, что клинически проявляется симптоматикой, во многом сходной с синдромом Цельвегера [19].

**Клинические проявления.** Как при синдроме Цельвегера, так и при дефиците D-бифункционального белка заподозрить диагноз позволяют характерные фенотипические черты и гепаторенальные нарушения, которые могут быть обнаружены уже в родильном доме.

Лицевой дисморфизм. Уже на момент рождения можно отметить преобладание мозгового отдела черепа над лицевым (макрокранию), тригоцефалию, высокий лоб, эпикантальные складки, телекантус, гипертелоризм, низко посаженные уши, широкую носовую кость, гипоплазию надбровных дуг, тонкие губы, микрогнатию, гипоплазию нижней челюсти, «готическое небо» [20]. Так как большинство младенцев с описываемыми патологиями погибают на первом году жизни, нет данных о возрастной динамике фенотипических изменений.

Аномалии костно-мышечной системы. К характерным особенностям можно отнести широкое открытие родничков, перегибающиеся швы черепа, кривошею, узкую грудную клетку, артрогрипоз обеих кистей, ризомелию, выраженность крестцовой впадины, двусторонний эквиноварус нижних конечностей, тугоподвижность всех суставов [16, 20]. Кроме этого, у детей с представленными патологиями обнаруживаются крыловидная складка шеи и единственная ладонная складка.

Поражения головного мозга. Среди изменений в структуре головного мозга, приводящим к стойким неврологическим нарушениям, можно выделить следующие: неокортикальную дисплазию и полимикрогирию лобных и теменных долей, вентрикуломегалию, желудочковые псевдокисты, гипоплазию мозолистого тела, слабую извилистость островковой доли, гиперэхогенное белое вещество и гиперэхогенные линейные пятна в базальных ганглиях [21]. Наиболее распространёнными неврологическими нарушениями, возникающими практически у всех детей с данными заболеваниями, являются клинические и/или тонические судороги, гипотония и эпилептические припадки [22].

Нарушения зрения и слуха. Нарушения зрения и слуха развиваются не сразу, а прогрессируют во времени, приводя к значительной утрате функций органов чувств в дошкольном и школьном возрастах. Vose M. et al. оценили распространённость симптомов расстройства спектра Цельвегера у 79 детей. Полученные результаты показали, что прогрессирующая потеря слуха наблюдалась у 71 пациента уже в позднем неонатальном и грудном возрасте, что составляет 89,9% от общего числа испытуемых. Нарушения зрения в свою очередь были выявлены у 70 детей (88,6%), у большей части этих детей (51,4%) функции органа зрения продолжали ухудшаться со временем [23].

Поражения печени. Среди печеночных проявлений наиболее часто отмечаются гепатомегалия, гипербилирубинемия, кистозные изменения, фиброз, цирроз печени, перипортальное воспаление и внутрипеченочный холестаз [19]. Указанные патологические изменения сопровождаются не только повышением специфических маркеров в биохимическом анализе крови, но и, в тяжелых случаях, развитием признаков печеночно-клеточной недостаточности. При прогрессировании заболевания может возникать необходимость в трансплантации печени. В частности, Tharakan R.M. et al. сообщают об успешном проведении данной операции у 11-летней пациентки с синдромом Цельвегера [24].

Поражения почек и надпочечников. Синдром Цельвегера и дефицит D-бифункционального белка сопровождаются уменьшением количества или полным отсутствием пероксиом в канальцевом аппарате почек, что приводит к развитию тубулопатий, клинически проявляющихся нефролитиазом, гидронефрозом и формированием кортикальных кист [25]. Указанные изменения могут выявляться уже в раннем детском возрасте, однако в ряде случаев их клиническая манифестация происходит позднее — по мере прогрессирования заболевания и накопления метаболических нарушений. Кроме того, пероксисомные заболевания способны приводить к развитию надпочечниковой недостаточности, что обуславливает необходимость проведения заместительной гормональной терапии [26].

Нарушения питания. У детей с синдромом Цельвегера и дефицитом D-бифункционального белка, как правило, дети могут рождаться с задержкой внутриутробного роста и отставать в физическом развитии, обусловленные как нарушениями липидного обмена, так и затруднениями кормления, возникающими вследствие неврологических расстройств. В дальнейшем недостаточное поступление питательных веществ и несформированность адекватных пищевых привычек могут способствовать развитию различных нарушений пищеварения [27].

#### **Редкие клинические проявления.**

«Синдром непослушных волос». В 2023 году Jahnvi Y. et al. описали клинический случай «синдрома непослушных волос» у 6-летней девочки, которая имела печеночные признаки синдрома Цельвегера в период новорожденности. Родители ребенка предъявляли жалобы на пушение, шероховатость волос и частичную алопецию, а также их замедленный и неравномерный рост с рождения. Дерматоскопическое исследование выявило различия в пигментации волос, скручивание волосных стержней и отсутствие волос в некоторых волосных фолликулах. Проведенное генетическое тестирование позволило ассоциировать данное явление с мутацией в гене *PEX-12*. Было установлено, что синдром Цельвегера с мутацией именно в этом гене протекает в более легкой форме и может сопровождаться только поражением печени и волос [28].

Первичные цилиопатии. В исследовании Baе J.E. et al. было показано, что мутации гена *HSD17B4* ассоциированы с нарушением формирования первичных ресничек. Первичные реснички, являясь высокочувствительными клеточными органеллами, располагаются на поверхности клеток и обеспечивают передачу сигналов в рамках многочисленных внутриклеточных и межклеточных сигнальных путей. Развитие первичных цилиопатий может приводить к дегенерации сетчатки, поликистозу почек и нарушению формирования нейрональных связей. В связи с этим дефицит D-бифункционального белка, в большей степени, чем синдром Цельвегера, ассоциирован с развитием мозжечковой атаксии и нарушений координации движений [29].

Синдром Перро. Мутации гена *HSD17B4* могут обуславливать не только развитие дефицита D-бифункционального белка, но и приводить к формированию синдрома Перро. В раннем возрасте данное состояние преимущественно ма-

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика синдрома Целльегера и дефицита D-бифункционального белка [30,33,34].  
**Table 1.** Differential diagnosis of Zellweger syndrome and D-bifunctional protein deficiency [30,33,34].

Заболевание/ Критерий	Синдром Целльегера	Дефицит D-би- функционального белка	Синдром Перро	Синдром Пьера-Робена	Синдром Туретта
МКБ-10	Q87.8	E88.8	Q50	Q87.0	F95.2
OMIM	214100	261515	233400	261800	137580
Группа заболеваний	Пероксисомная болезнь	Пероксисомная болезнь	Нарушение бета-окисления жирных кислот	Врожденный челюстно-лицевой порок развития	Нейро-психическое расстройство
Генетическая мутация	PEX-гены	Ген <i>HSD17B4</i>	Гены <i>HSD17B4</i> , <i>HADHA</i> , <i>HADHB</i>	Гетерогенна; часто бывает в составе других синдромов	Чаще в гене <i>SLITRK1</i>
Дебют заболевания	Неонатальный период	Неонатальный период	Чаще в младенчестве	С рождения	Чаще от 2 до 15 лет
Лицевой дисморфизм					
Краниофациальный дисморфизм	+	+	—	—	—
Гипоплазия средней зоны лица	+	+	—	—	—
Гипертелоризм	+	+/-	—	—	—
Микрогнатия	—	—	—	+	—
Поражения центральной нервной системы					
Гипотония	+	+	+	—	—
Судороги	+	+	—	—	—
Эпилепсия	+	+	—	—	—
Лейкодистрофия	+	+	—	—	—
Потеря слуха	+	+	+	—	—
Прочие неврологические нарушения	Глубокая задержка развития, ретинопатии	Тяжелая задержка развития, регресс навыков	Сильная мышечная слабость	Задержка речи из-за расщелины нёба	Моторные и вокальные тики, копролалия, СДВГ*, ОКР**
Поражение других органов и систем, нарушения метаболизма					
Гепатомегалия	+	+	+	—	—
Холестаз	+	+	—	—	—
Гипертрофическая кардиомиопатия	—	—	+	—	—
Дисгенезия гонад	—	—	+	—	—
Гипогликемия	—	—	+	—	—
Метаболический ацидоз	+	+	+	—	—

\*СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности, \*\*ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство

нифестирует неврологической симптоматикой, во многом сходной с проявлениями дефицита D-бифункционального белка, включая периферическую нейропатию, мозжечковую атаксию, мышечную спастичность и умственную отсталость [30]. Подобно дефициту D-бифункционального белка, при синдроме Перро также наблюдается тугоухость, однако снижение слуха, как правило, характеризуется менее выраженной прогрессией. Существенным отличием синдрома Перро является наличие дисфункции гонад и нарушений полового развития, которые в большинстве случаев становятся клинически очевидными лишь с наступлением пубертатного периода [30].

**Диагностика.** Пренатальная диагностика включает в себя выявление аномалий развития плода визуализирующими методами исследования. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и/или магнитно-резонансной томографии плода (МРТ) можно выявить вентрикуломегалию, асимметрию рогов боко-

вых желудочков, аномалии сигналов в белом веществе, фокальную пахигирию, кортикальные кисты почек, гидронефроз [31]. Кроме этого, для оценки развития у плода данных заболеваний важно собрать семейный анамнез. Отягощенность семейного анамнеза и/или выявленные визуализирующими методами исследования аномалии требуют проведения амниоцентеза с целью выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты из амниотической жидкости и полногеномного секвенирования генетического материала [32].

Постнатальная диагностика заключается в выявлении характерного фенотипа и проведении лабораторно-инструментальных методов. Лабораторная диагностика заключается в специальных биохимических исследованиях крови и мочи: первостепенное внимание нужно обращать на уровень очень длинноцепочечных жирных кислот, фитановой, пристановой, пипеколиновой и желчных кислот [10]. Кроме этого, информативным является культивирование фибробластов кожи при

температуре 40°C. Характерными изменениями будут являться дефицит каталазы пероксисом и повышение каталазы цитозоля [33]. Однако установление диагноза синдрома Цельвегера или дефицита D-бифункционального белка не может быть основано исключительно на фенотипических проявлениях и данных лабораторно-инструментальных исследований. Окончательная верификация осуществляется посредством молекулярно-генетического анализа, включая полногеномное секвенирование, с выявлением патогенных мутаций в соответствующих генах [32].

**Дифференциальная диагностика.** Синдром Цельвегера и дефицит D-бифункционального белка требуют проведения дифференциальной диагностики с рядом других нозологических форм, включая синдром Перро, синдром Пьера-Робена и синдром Туретта. Несмотря на принадлежность указанных заболеваний к различным патогенетическим группам, на ранних стадиях их клинические проявления могут иметь значительное сходство, что затрудняет первичную верификацию диагноза. Основные дифференциально-диагностические признаки данных состояний, имеющие существенное значение в педиатрической практике, представлены в таблице 1 [30,33,34].

Представленная таблица демонстрирует, что указанные заболевания обладают рядом перекрывающихся клинических признаков. Наиболее четкой дифференциации поддаются синдром Пьера-Робена, который, как правило, может быть заподозрен уже при первичном клиническом осмотре на основании характерного фенотипа, а также синдром Туретта, отличающийся более поздним дебютом и специфической неврологической симптоматикой. Тем не менее окончательная верификация диагноза требует проведения комплексного обследования и обязательного медико-генетического консультирования [32,33].

**Терапия.** Лечение синдрома Цельвегера и дефицита D-бифункционального белка носит преимущественно симптоматический и поддерживающий характер и направлено на коррекцию неврологических нарушений, поражений печени и скелетных аномалий. Радикального лечения, способного остановить прогрессирование данных заболеваний, в настоящее время не существует, однако активно развиваются направления доклинических и экспериментальных исследований [1,5,30].

Важное место в ведении пациентов занимает противосудорожная терапия, а также кетогенная диета, эффективность которой в снижении частоты эпилептических приступов у детей с расстройствами спектра Цельвегера подтверждена клиническими наблюдениями Stephanie B. et al. [27]. Несмотря на потенциальные метаболические ограничения, у данной категории пациентов кетогенный режим питания может быть относительно безопасным при тщательном контроле. Механизм его действия связан с высоким содержанием жиров, ограничением углеводов и умеренным количеством белка, что индуцирует кетогенез и приводит к образованию ацетил-КоА, используемого в энергетическом обмене и способствующего снижению эпилептической активности [35].

Огромную роль в лечении играет заместительная терапия холевой кислотой. Она не только восполняет дефицит желчных кислот в крови, но и улучшает функции печени и центральной нервной системы. К 2021 году было известно только об одном препарате, одобренном к применению у пациентов с нарушением синтеза или всасывания желчных кислот, — «Холбам» [36].

Среди перспективных направлений терапии особое внимание уделяется таргетным подходам. Так, Liu Y. et al. в своей работе сообщают о том, что S-нитрозоглутатион способен устранять дефекты пероксисом при легких формах синдрома Цельвегера и дефиците D-бифункционального белка [37]. Являясь донором оксида азота, S-нитрозоглутатион увеличивает содержание пероксисом и их биохимическую активность внутри фибробластов, мутантных по гену *PEX1G843D*, что улучшает обмен жир-

ных кислот [37]. Ещё одним направлением таргетной терапии является воздействие на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPAR) [38]. Связывание PPAR с их лекарственными агонистами (Фенофибрат, Безафибрат) приводит к формированию комплекса PPAR с ретиноидным X-рецептором и образованию прочной связи с элементами ответа PPAR, находящихся в генах, которые отвечают за синтез и метаболизм жирных кислот, главным образом за расщепление очень длинноцепочечных жирных кислот [39]. Следовательно, применение PPAR-агонистов усиливает транскрипцию генов, ответственных за бета-окисление жирных кислот [38].

**Прогноз.** Прогноз при синдроме Цельвегера и дефиците D-бифункционального белка носит вариабельный характер и определяется совокупностью факторов, включая тяжесть клинического течения, характер генетической мутации, а также своевременность начала терапии. Ведущим прогностическим критерием, как правило, выступает степень выраженности неврологических нарушений, на фоне которых развиваются выраженные расстройства кормления, отставание в физическом развитии, а также задержка психомоторного и интеллектуального развития. В тяжёлых случаях это приводит к летальному исходу, чаще всего в течение первых двух лет жизни [22].

По данным Mouhdi S. et al., большинство пациентов с расстройствами спектра Цельвегера погибают в течение первого года жизни вследствие прогрессирующей нейродегенерации, дыхательной недостаточности и выраженных нарушений питания [40]. В то же время при более лёгких формах заболевания возможно достижение школьного или даже подросткового возраста, однако на этом фоне сохраняется высокий риск развития системных осложнений, обусловленных нарушением метаболизма жирных кислот, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, инсульты и жировую инфильтрацию печени [10].

## Заключение

Синдром Цельвегера и дефицит D-бифункционального белка являются клинически сходными, но генетически различными формами пероксисомных заболеваний, характеризующимися тяжелыми мультисистемными поражениями и неблагоприятным прогнозом. Выраженное фенотипическое перекрытие данных нозологий обуславливает значительные диагностические трудности на ранних этапах заболевания.

Ключевое значение в верификации диагноза принадлежит молекулярно-генетическим методам исследования, позволяющим идентифицировать мутации в генах *PEX* или *HSD17B4*. Своевременная диагностика имеет принципиальное значение для определения прогноза, тактики ведения пациентов и медико-генетического консультирования семей.

Несмотря на отсутствие этиотропной терапии, современные подходы к лечению, включающие симптоматическую коррекцию, заместительную терапию и разработку таргетных методов воздействия, позволяют улучшить качество жизни пациентов и замедлить прогрессирование заболевания. Дальнейшие исследования в области молекулярной генетики и патогенетической терапии пероксисомных нарушений представляются перспективными и необходимыми для разработки эффективных методов лечения.

Учитывая мультисистемный характер поражения, пациентам нуждаются в длительном наблюдении у мультидисциплинарной команды специалистов, включающей педиатра, невролога, эндокринолога и кардиолога. Кроме того, обязательным является регулярное обследование у оториноларинголога и офтальмолога, поскольку прогрессирующая тугоухость и различные формы ретинопатий, вплоть до отслойки сетчатки и полной утраты зрения, относятся к частым осложнениям описываемых заболеваний.

## Список литературы:

- Nuebel E, Morgan JT, Fogarty S, Winter JM, Lettlova S, Berg JA, et al. The biochemical basis of mitochondrial dysfunction in Zellweger Spectrum Disorder. *EMBO Rep.* 2021;22(10):e51991. doi: 10.15252/embr.202051991
- Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., и др. Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит D-бифункционального белка) в неонатальном периоде (Кодирование по МКБ-10 E88.8). *Медицинский вестник Юга России.* 2023; 14(1):56–65. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65
- Вольнец Г.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В. Два случая болезни спектра Целльвегера с мутациями в гене PEX26 у близнецов. *Доказательная гастроэнтерология.* 2025; 14(1):118–129. doi: 10.17116/dokgastro202514011118
- Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: a case report and literature review. *Transl Pediatr.* 2021; 10(2):446–453. doi: 10.21037/tp-20-167
- He Y, Lin SB, Li WX, Yang L, Zhang R, Chen C, et al. PEX26 gene genotype-phenotype correlation in neonates with Zellweger syndrome. *Transl Pediatr.* 2021; 10(7):1825–1833. doi: 10.21037/tp-21-103
- Lee SA, Lee J, Kim K, Moon H, Min C, Moon B, et al. The Peroxisomal Localization of Hsd17b4 Is Regulated by Its Interaction with Phosphatidylserine. *Mol Cells.* 2021; 44(4):214–222. doi: 10.14348/molcells.2021.2217
- Bowen P, Lee CS, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital defects. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1964; 114:402–414.
- Passarge E, McAdams AJ. Cerebro-hepato-renal syndrome. A newly recognized hereditary disorder of multiple congenital defects, including sudanophilic leukodystrophy, cirrhosis of the liver, and polycystic kidneys. *J Pediatr.* 1967; 71(5):691–702. doi: 10.1016/s0022-3476(67)80205-1
- Opitz JM, ZuRhein GM, Vitale L, et al. The Zellweger syndrome (cerebro-hepato-renal syndrome). *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1969; 5(2):144–160.
- 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; 32(1):59–69. doi: 10.1002/humu.21388
- Van Grunsven EG, van Berkel E, Lecomte H, Clayton PT, Wanders RJ. Bifunctional protein deficiency: complementation within the same group suggesting differential enzyme defects and clues to the underlying basis. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21(3):298–301. doi: 10.1023/a:1005396912015
- Zhu Z, Genchev GZ, Wang Y, Ji W, Zhang X, Lu H, et al. Multivariate analysis and model building for classifying patients in the peroxisomal disorders X-linked adrenoleukodystrophy and Zellweger syndrome in Chinese pediatric patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1):150. doi: 10.1186/s13023-023-02752-z
- Ognean ML, Mutică IB, Vișa GA, Șofariu CR, Matei C, Neamțu B, et al. D-Bifunctional Protein Deficiency Diagnosis — A Challenge in Low Resource Settings: Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(9):4924. doi: 10.3390/ijms25094924
- Malone KE, Argyriou C, Zavacky E, Braverman N. Estimation of PEX1-mediated Zellweger spectrum disorder births and population prevalence by population genetics modeling. *Genet Med Open.* 2025; 3:103431. doi: 10.1016/j.gimo.2025.103431
- Elbayiyev S, Rustamqizi N, Mukhtarova S. A Case Report of Zellweger Syndrome with a de Novo Mutation from Azerbaijan. *Pediatr Acad Case Rep.* 2025; 4(1):8–11. doi: 10.61107/pacr.2024.139
- Mouhdi S, Bennaoui F, Tahiri F, et al. Zellweger syndrome in a newborn: a case report. *J Pharmaceutics and Pharmacology Research.* 2024. doi: 10.31579/2688-7517/175
- Gupta P, Anne RP, Deshabhotla SK, Nerakh G. An Infant with Blended Phenotype of Zellweger Spectrum Disorder and Congenital Muscular Dystrophy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021; 24(5):759–760. doi: 10.4103/aian.AIAN\_1108\_20
- Polyakova SI, Zsurtsev GV, Parshina PV, Kobrinsky BA. Prospects for diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021; 66(4):16–24. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24
- Chen S, Du L, Lei Y, Lin Y, Chen S, Liu Y. Two Novel HSD17B4 Heterozygous Mutations in Association With D-Bifunctional Protein Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2021; 9:679597. doi: 10.3389/fped.2021.679597
- Alayoubi AM, Ijaz A, Wali A, Hashmi JA, Alharbi A, Basit S. Zellweger syndrome: identification of mutations in PEX19 and PEX26 gene in Saudi families. *Ann Med.* 2025; 57(1):2447400. doi: 10.1080/07853890.2024.2447400
- Fazi C, Lodi L, Magi L, Canessa C, Giovannini M, Pelosi C, et al. Case Report: Zellweger Syndrome and Humoral Immunodeficiency: The Relevance of Newborn Screening for Primary Immunodeficiency. *Front Pediatr.* 2022 Mar 25; 10:852943. doi: 10.3389/fped.2022.852943
- Yalçinkaya B, Sağlam KA, Terali K, Tekin E, Taslak H, Türkyılmaz A. Biallelic Deletion of PEX26 Exon 4 in a Boy with Phenotypic Features of both Zellweger Syndrome and Infantile Refsum Disease. *Mol Syndromol.* 2024; 15(5):380–388. doi: 10.1159/000538676
- Khalilian S, Fathi M, Jamshidi S, Madannejad R, Sayad A, Ghafouri-Fard S, et al. Spectrum of genetic alterations in patients with peroxisome biogenesis defects in the Iranian population: a case series study. *BMC Med Genomics.* 2025; 18(1):67. doi: 10.1186/s12920-025-02126-3

## References:

- Nuebel E, Morgan JT, Fogarty S, Winter JM, Lettlova S, Berg JA, et al. The biochemical basis of mitochondrial dysfunction in Zellweger Spectrum Disorder. *EMBO Rep.* 2021;22(10):e51991. doi: 10.15252/embr.202051991
- Berezhanskaya SB, Afonin AA, Vostrykh NN, Lazareva KI, Loginova IG, Kravchenko LV, et al. Clinical case of a familial form of hereditary metabolic disease from the group of peroxisomal diseases (D-bifunctional protein deficiency) in the neonatal period (ICD-10 code E88.8). *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2023; 14(1):56–65. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65 (In Russ).
- Volynets GV, Skvortsova TA, Nikitin AV. Two cases of Zellweger spectrum disorder with PEX26 gene mutations in twins. *Evidence-Based Gastroenterology.* 2025; 14(1):118–129. doi: 10.17116/dokgastro202514011118 (In Russ).
- Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: a case report and literature review. *Transl Pediatr.* 2021; 10(2):446–453. doi: 10.21037/tp-20-167
- He Y, Lin SB, Li WX, Yang L, Zhang R, Chen C, et al. PEX26 gene genotype-phenotype correlation in neonates with Zellweger syndrome. *Transl Pediatr.* 2021; 10(7):1825–1833. doi: 10.21037/tp-21-103
- Lee SA, Lee J, Kim K, Moon H, Min C, Moon B, et al. The Peroxisomal Localization of Hsd17b4 Is Regulated by Its Interaction with Phosphatidylserine. *Mol Cells.* 2021; 44(4):214–222. doi: 10.14348/molcells.2021.2217
- Bowen P, Lee CS, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital defects. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1964; 114:402–414.
- Passarge E, McAdams AJ. Cerebro-hepato-renal syndrome. A newly recognized hereditary disorder of multiple congenital defects, including sudanophilic leukodystrophy, cirrhosis of the liver, and polycystic kidneys. *J Pediatr.* 1967; 71(5):691–702. doi: 10.1016/s0022-3476(67)80205-1
- Opitz JM, ZuRhein GM, Vitale L, et al. The Zellweger syndrome (cerebro-hepato-renal syndrome). *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1969; 5(2):144–160.
- 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; 32(1):59–69. doi: 10.1002/humu.21388
- Van Grunsven EG, van Berkel E, Lecomte H, Clayton PT, Wanders RJ. Bifunctional protein deficiency: complementation within the same group suggesting differential enzyme defects and clues to the underlying basis. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21(3):298–301. doi: 10.1023/a:1005396912015
- Zhu Z, Genchev GZ, Wang Y, Ji W, Zhang X, Lu H, et al. Multivariate analysis and model building for classifying patients in the peroxisomal disorders X-linked adrenoleukodystrophy and Zellweger syndrome in Chinese pediatric patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1):150. doi: 10.1186/s13023-023-02752-z
- Ognean ML, Mutică IB, Vișa GA, Șofariu CR, Matei C, Neamțu B, et al. D-Bifunctional Protein Deficiency Diagnosis — A Challenge in Low Resource Settings: Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(9):4924. doi: 10.3390/ijms25094924
- Malone KE, Argyriou C, Zavacky E, Braverman N. Estimation of PEX1-mediated Zellweger spectrum disorder births and population prevalence by population genetics modeling. *Genet Med Open.* 2025; 3:103431. doi: 10.1016/j.gimo.2025.103431
- Elbayiyev S, Rustamqizi N, Mukhtarova S. A Case Report of Zellweger Syndrome with a de Novo Mutation from Azerbaijan. *Pediatr Acad Case Rep.* 2025; 4(1):8–11. doi: 10.61107/pacr.2024.139
- Mouhdi S, Bennaoui F, Tahiri F, et al. Zellweger syndrome in a newborn: a case report. *J Pharmaceutics and Pharmacology Research.* 2024. doi: 10.31579/2688-7517/175
- Gupta P, Anne RP, Deshabhotla SK, Nerakh G. An Infant with Blended Phenotype of Zellweger Spectrum Disorder and Congenital Muscular Dystrophy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021; 24(5):759–760. doi: 10.4103/aian.AIAN\_1108\_20
- Polyakova SI, Zsurtsev GV, Parshina PV, Kobrinsky BA. Prospects for diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021; 66(4):16–24. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24 (In Russ).
- Chen S, Du L, Lei Y, Lin Y, Chen S, Liu Y. Two Novel HSD17B4 Heterozygous Mutations in Association With D-Bifunctional Protein Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2021; 9:679597. doi: 10.3389/fped.2021.679597
- Alayoubi AM, Ijaz A, Wali A, Hashmi JA, Alharbi A, Basit S. Zellweger syndrome: identification of mutations in PEX19 and PEX26 gene in Saudi families. *Ann Med.* 2025; 57(1):2447400. doi: 10.1080/07853890.2024.2447400
- Fazi C, Lodi L, Magi L, Canessa C, Giovannini M, Pelosi C, et al. Case Report: Zellweger Syndrome and Humoral Immunodeficiency: The Relevance of Newborn Screening for Primary Immunodeficiency. *Front Pediatr.* 2022 Mar 25; 10:852943. doi: 10.3389/fped.2022.852943
- Yalçinkaya B, Sağlam KA, Terali K, Tekin E, Taslak H, Türkyılmaz A. Biallelic Deletion of PEX26 Exon 4 in a Boy with Phenotypic Features of both Zellweger Syndrome and Infantile Refsum Disease. *Mol Syndromol.* 2024; 15(5):380–388. doi: 10.1159/000538676
- Khalilian S, Fathi M, Jamshidi S, Madannejad R, Sayad A, Ghafouri-Fard S, et al. Spectrum of genetic alterations in patients with peroxisome biogenesis defects in the Iranian population: a case series study. *BMC Med Genomics.* 2025; 18(1):67. doi: 10.1186/s12920-025-02126-3
- Bose M, Cuthbertson DD, Fraser MA, Rouillet JB, Gibson KM, Schules DR, et al. Zellweger spectrum disorder: A cross-sectional study of symptom prevalence us-

24. Bose M, Cuthbertson DD, Fraser MA, Rouillet JB, Gibson KM, Schules DR, и др. Zellweger spectrum disorder: A cross-sectional study of symptom prevalence using input from family caregivers. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100694. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100694
25. Tharakan RM, Rajwal S, Schwahn BC. Successful Treatment of Severe Hepatopulmonary Syndrome as a Rare Complication of Zellweger Spectrum Disorder. *JIMD Rep.* 2025;66(5):e70026. doi: 10.1002/jmd2.70026
26. Ansermet C, Centeno G, Pradervand S, Harmacek D, Garcia A, Daraspe J, и др. Renal tubular peroxisomes are dispensable for normal kidney function. *JCI Insight.* 2022;7(4):e155836. doi: 10.1172/jci.insight.155836
27. Bernal-Bonilla IT, Arias-Florez JS, Ramirez SX, Bayona-Gomez BA, Castro-Castillo L, Correa-Martinez V, и др. Detection of a Novel Homozygous PEX5 Stop-Loss Variant Associated with Zellweger Syndrome in a Highly Endogamic Family. *Appl Clin Genet.* 2025;18:165–173. doi: 10.2147/TACG.S518636
28. Stephanie B, Michael C, Sreenath TG. Safety and tolerance of the ketogenic diet in patients with Zellweger Syndrome. *Epilepsy Behav Rep.* 2024;26:100655. doi: 10.1016/j.ebr.2024.100655
29. Jahnavi Y, Sharada RG, Wahab AJ. Uncombable Hair in a Case of Zellweger Syndrome — A New Association. *Indian Dermatol Online J.* 2023;14(3):395–398. doi: 10.4103/idoj.idoj\_467\_22
30. Bae JE, Jang S, Kim JB, Park NY, Jo DS, Hyung H, и др. HSD17B4 deficiency causes dysregulation of primary cilia and is alleviated by acetyl-CoA. *Nat Commun.* 2025;16(1):2663. doi: 10.1038/s41467-025-57793-8
31. Bayanova M, Abilova A, Naurzybayeva A, Turarbekova Z. Delayed Diagnosis of Perrault Syndrome: A Rare Genetic Disorder. *Case Rep Med.* 2024;2024:5319443. doi: 10.1155/2024/5319443
32. Diaz J, Matsumoto L, Kucera Neville J. Prenatal diagnosis of zellweger syndrome by fetal MRI: a case report. *Radial Case Rep.* 2021;16(12):3950–3954. doi: 10.1016/j.radcr.2021.09.055
33. Mares Beltran CF, Tise CG, Barrick R, Niehaus AD, Sponberg R, Chang R, и др. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD): Biochemical, Molecular, and Clinical Characteristics of Other Genetic Conditions. *Genes (Basel).* 2024;15(7):838. doi: 10.3390/genes15070838
34. Shirvan BB, Ahangari N, Rezaie R, Layegh P, Karimiani EG, Hashemi N, и др. Normal very long-chain fatty acids level in a patient with peroxisome biogenesis disorders: a case report. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):778. doi: 10.1186/s12887-024-05246-4
35. Hartmann A, Andrén P, Atkinson-Clement C, Czernecki V, Delorme C, Mol Debes N, и др. Tourette syndrome research highlights from 2023. *F1000Res.* 2024 Aug 9;13:677. doi: 10.12688/f1000research.150931.2
36. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, и др. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(6):1099–1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7
37. Anderson JN, Ammous Z, Eroglu Y, Hernandez E, Heubi J, Himes R, и др. Cholibam® and Zellweger spectrum disorders: treatment implementation and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):388. doi: 10.1186/s13023-021-01940-z
38. Liu Y, Weaver CM, Sen Y, Eitzen G, Simmonds AJ, Linchih L, и др. The Nitric Oxide Donor, S-Nitrosoglutathione, Rescues Peroxisome Number and Activity Defects in PEX1G843D Mild Zellweger Syndrome Fibroblasts. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:714710. doi: 10.3389/fcell.2021.714710
39. Hayes CM, Gallucci GM, Boyer JL, Assis DN, Ghonem NS. PPAR agonists for the treatment of cholestatic liver diseases: Over a decade of clinical progress. *Hepatal Commun.* 2024;9(1):e0612. doi: 10.1097/HC9.0000000000000612
40. Gallucci GM, Hayes CM, Boyer JL, Barbier O, Assis DN, Ghonem NS. PPAR-Mediated Bile Acid Glucuronidation: Therapeutic Targets for the Treatment of Cholestatic Liver Diseases. *Cells.* 2024;13(15):1296. doi: 10.3390/cells13151296
41. ing input from family caregivers. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100694. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100694
25. Tharakan RM, Rajwal S, Schwahn BC. Successful Treatment of Severe Hepatopulmonary Syndrome as a Rare Complication of Zellweger Spectrum Disorder. *JIMD Rep.* 2025;66(5):e70026. doi: 10.1002/jmd2.70026
26. Ansermet C, Centeno G, Pradervand S, Harmacek D, Garcia A, Daraspe J, et al. Renal tubular peroxisomes are dispensable for normal kidney function. *JCI Insight.* 2022;7(4):e155836. doi: 10.1172/jci.insight.155836
27. Bernal-Bonilla IT, Arias-Florez JS, Ramirez SX, Bayona-Gomez BA, Castro-Castillo L, Correa-Martinez V, et al. Detection of a Novel Homozygous PEX5 Stop-Loss Variant Associated with Zellweger Syndrome in a Highly Endogamic Family. *Appl Clin Genet.* 2025;18:165–173. doi: 10.2147/TACG.S518636
28. Stephanie B, Michael C, Sreenath TG. Safety and tolerance of the ketogenic diet in patients with Zellweger Syndrome. *Epilepsy Behav Rep.* 2024;26:100655. doi: 10.1016/j.ebr.2024.100655
29. Jahnavi Y, Sharada RG, Wahab AJ. Uncombable Hair in a Case of Zellweger Syndrome — A New Association. *Indian Dermatol Online J.* 2023;14(3):395–398. doi: 10.4103/idoj.idoj\_467\_22
30. Bae JE, Jang S, Kim JB, Park NY, Jo DS, Hyung H, et al. HSD17B4 deficiency causes dysregulation of primary cilia and is alleviated by acetyl-CoA. *Nat Commun.* 2025;16(1):2663. doi: 10.1038/s41467-025-57793-8
31. Bayanova M, Abilova A, Naurzybayeva A, Turarbekova Z. Delayed Diagnosis of Perrault Syndrome: A Rare Genetic Disorder. *Case Rep Med.* 2024;2024:5319443. doi: 10.1155/2024/5319443
32. Diaz J, Matsumoto L, Kucera Neville J. Prenatal diagnosis of zellweger syndrome by fetal MRI: a case report. *Radial Case Rep.* 2021;16(12):3950–3954. doi: 10.1016/j.radcr.2021.09.055
33. Mares Beltran CF, Tise CG, Barrick R, Niehaus AD, Sponberg R, Chang R, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD): Biochemical, Molecular, and Clinical Characteristics of Other Genetic Conditions. *Genes (Basel).* 2024;15(7):838. doi: 10.3390/genes15070838
34. Shirvan BB, Ahangari N, Rezaie R, Layegh P, Karimiani EG, Hashemi N, et al. Normal very long-chain fatty acids level in a patient with peroxisome biogenesis disorders: a case report. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):778. doi: 10.1186/s12887-024-05246-4
35. Hartmann A, Andrén P, Atkinson-Clement C, Czernecki V, Delorme C, Mol Debes N, et al. Tourette syndrome research highlights from 2023. *F1000Res.* 2024 Aug 9;13:677. doi: 10.12688/f1000research.150931.2
36. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(6):1099–1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7
37. Anderson JN, Ammous Z, Eroglu Y, Hernandez E, Heubi J, Himes R, et al. Cholibam® and Zellweger spectrum disorders: treatment implementation and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):388. doi: 10.1186/s13023-021-01940-z
38. Liu Y, Weaver CM, Sen Y, Eitzen G, Simmonds AJ, Linchih L, et al. The Nitric Oxide Donor, S-Nitrosoglutathione, Rescues Peroxisome Number and Activity Defects in PEX1G843D Mild Zellweger Syndrome Fibroblasts. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:714710. doi: 10.3389/fcell.2021.714710
39. Hayes CM, Gallucci GM, Boyer JL, Assis DN, Ghonem NS. PPAR agonists for the treatment of cholestatic liver diseases: Over a decade of clinical progress. *Hepatal Commun.* 2024;9(1):e0612. doi: 10.1097/HC9.0000000000000612
40. Gallucci GM, Hayes CM, Boyer JL, Barbier O, Assis DN, Ghonem NS. PPAR-Mediated Bile Acid Glucuronidation: Therapeutic Targets for the Treatment of Cholestatic Liver Diseases. *Cells.* 2024;13(15):1296. doi: 10.3390/cells13151296

Статья поступила 01.02. 2026

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.