

Оригинальная статья
УДК: 616-053.31-056.7:577.112
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65>

Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит Д-бифункционального белка) в неонатальном периоде (кодирование по МКБ-10 — E88.8)

С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, Н.Н. Вострых, К.И. Лазарева, И.Г. Логинова, Л.В. Кравченко,
А.В. Медоян, Л.И. Монат

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Николаевна Вострых, N.Vostrykh@rniiap.ru

Аннотация. Представлен клинический случай семейной формы дефицита пероксисомального D-бифункционального белка (DBP) (OMIM 261515) с неблагоприятным (летальным) исходом, обусловленным мутацией в 17β-гидрокси стероиддегидрогеназе 4 типа (HSD17B4) с нуклеотидной заменой chr5:118788316G>A в гомозиготном состоянии. (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV). Дефицит бифункционального белка является аутосомно-рецессивным врождённым дефектом пероксисомального окисления жирных кислот. Общая частота встречаемости заболеваемости — 1:50000 новорожденных. Большинство пероксисомальных расстройств проявляются в раннем неонатальном периоде крайне тяжёлым течением и фенотипическими особенностями, что облегчает их диагностику. В этом их отличие от заболеваний с более мягким и пролонгированным течением, дебютировавших в разные возрастные периоды, часто не имевших неонатальных или инфантильных симптомов и сопровождавшихся, в ряде случаев, удовлетворительными когнитивными функциями.

Ключевые слова: пероксисомальный D-бифункциональный белок, бета-окисление жирных кислот, фенотип, генотип, неонатальный период.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., Медоян А.В., Монат Л.И. 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

A clinical case of a familial form of hereditary metabolic disease from the group of peroxisomal diseases (D-bifunctional protein deficiency) in the neonatal period

S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, N.N. Vostrikh, K.I. Lazareva, I.G. Loginova, L.V. Kravchenko,
A.V. Medoyan, L.I. Monat

Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Natalya N. Vostrykh, N.Vostrykh@rniiap.ru

Abstract. A clinical case of a familial form of peroxisomal D-bifunctional protein (DBP) deficiency (OMIM 261515) with an unfavorable (fatal) outcome caused by a mutation in type 4 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B4) with a nucleotide replacement of chr5:118788316G>A in the homozygous state is presented. (D-bifunctional protein deficiency or 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase IV deficiency). Bifunctional protein deficiency is an autosomal recessive birth defect of peroxisomal fatty acid oxidation. The total incidence of morbidity is one case per 50,000 newborns. Most peroxisomal disorders manifest in the early neonatal period with an extremely severe course and phenotypic features, which facilitates their diagnosis. This is the difference between them and diseases with a milder and prolonged course, which debuted at different age periods, often had no neonatal or infantile symptoms and were accompanied, in some cases, by satisfactory cognitive functions. The purpose of the report was to highlight the clinical manifestations, variants of the course and complexity of the diagnosis of peroxisomal disorders to a wide range of doctors of different specialization: in the field of perinatology, pediatrics, neurology, genetics, endocrinology.

Keywords: peroxisomal D-bifunctional protein, beta-oxidation of fatty acids, phenotype, genotype, neonatal period.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Berezanskaya S.B., Afonin A.A., Vostrikh N.N., Lazareva K.I., Loginova I.G., Kravchenko L.V., Medoyan A.V., Monat L.I. A clinical case of a familial form of hereditary metabolic disease from the group of peroxisomal diseases (D-bifunctional protein deficiency) in the neonatal period. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):56-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65

Целью сообщения явилось освещение клинических проявлений, вариантов течения и сложности диагностики пероксисомальных расстройств широкому кругу врачей разной специализации (в области перинатологии, педиатрии, неврологии, генетики, эндокринологии).

Клинико-патогенетические механизмы пероксисомальных расстройств

Нарушения биогенеза пероксисом — группа наследственных заболеваний человека, в основе которых лежит дефицит функциональной активности пероксисом, обусловленный их полным отсутствием или недостаточным количеством в клетках организма. Пероксисомы были открыты в 1954 г. и явились последними неизученными органеллами в клетке. Матрикс пероксисомы имеет гранулярную структуру и содержит большое количество белков, но ДНК и рибосомы в нём отсутствуют. Клетки млекопитающих (за исключением эритроцитов) содержат сотни пероксисом, с наибольшим количеством их в печени, головном мозге и почках [1]. Наиболее важной функцией эукариотических клеток является β -окисление жирных кислот, которое может протекать как в митохондриях, так и в пероксисомах по четырёхступенчатому пути, включающему дегидрирование, гидратацию, снова дегидрирование и тиолитическое расщепление. Существуют большие различия между митохондриальной и пероксисомальной системами β -окисления в отношении как их ферментативной организации, так и роли в клеточном окислении жирных кислот. Митохондрии участвуют в β -окислении большей части жирных кислот, получаемых из нашего повседневного рациона, тогда как пероксисомы играют незаменимую роль в окислении жирных кислот с очень длинной цепью, жирных кислот с разветвленной цепью, таких как пристановая кислота, и желчных кислот промежуточных соединений, таких как дигидроксихолестановая (ДНСА) и тригидроксихолестановая (ТНСА) кислоты. Если изначально считалось, что пероксисомы играют лишь незначительную роль в метаболизме млекопитающих, стало очевидно, что они катализируют основные реакции в ряде различных метаболических путей и таким образом играют незаменимую роль в промежуточном метаболизме. [2]. Пероксисома, подобно митохондрии, является одним из главных центров утилизации кислорода в клетке, но в результате пероксисомального окисления образуется перекись водорода, а не макроэргические соединения. Установлены две основные модели биогенеза пероксисом, предусматривающие участие в их биогенезе специальных белков, получивших название пероксины. Они обозначаются аббревиатурой Pexr и номером, соответствующим порядку их обнаружения. К настоящему времени открыто 32 пероксины, из них у человека описано 14. Пероксины принимают участие в сборке зрелой, функциональной пероксисомы за счёт участия в импорте белков в пероксисомы, биогенезе пероксисомных мембран и делении этих органелл.

Мутации в генах 14 пероксинов могут приводить к наследственным нарушениям биогенеза пероксисом. Мутации в разных генах могут приводить к одному клиническому фенотипу. В то же время мутации одного гена могут обуславливать разные клинические формы. Наиболее часто встречаются нарушения гена Pexr 1.

Важность пероксисом для человека очевидна благодаря существованию группы наследственных заболеваний, пероксисомальных расстройств, вызванных нарушением одной или нескольких пероксисомных функций. Прообразом этой группы заболеваний принято считать церебро-гепато-ренальный (Цельвегер) синдром. У больных этим заболеванием отсутствуют морфологически различимые пероксисомы, что приводит к утрате практически всех пероксисомных функций. Клинически у пациентов с синдромом Цельвегера наблюдается большое разнообразие тяжёлых аномалий, часто приводящих к ранней смерти [3,4]. Тип наследования — ауто-сомно-рецессивный. Суммарная частота заболеваний из группы пероксисомных болезней в США составляет 1:50 000 живых новорождённых. Эпидемиологические данные по России не представлены. Таким образом, именно дефекты пероксинов определяют нарушение биогенеза пероксисом, которые впервые описаны при синдроме Цельвегера [5].

Классически в группу пероксисомных болезней спектра синдрома Цельвегера входят неонатальная адренолейкодистрофия и инфантильная болезнь Рефсума (ИБР). Указанные нарушения являются тремя проявлениями продолжающегося заболевания, от наиболее до наименее тяжёлого. Вызывающий заболевание генетический дефект возникает в 1 из, по крайней мере, 11 генов, участвующих в формировании пероксисом или импорте протеинов (PEX-семейство генов). Проявления включают дисморфизм лица, пороки развития центральной нервной системы, демиелинизацию, неонатальные судороги, гипотонию, гепатомегалию, кистоз почек, короткие конечности с шероховатым эпифизом (точечная хондродисплазия), катаракту, ретинопатию, дефицит слуха, задержку психомоторного развития и периферическую нейропатию. Биохимический диагноз устанавливается путём выявления повышенного уровня в крови очень длинноцепочечных жирных кислот (VLCFA), имеющих 20–26 атомов углерода, фитановой кислоты, промежуточных желчных кислот и пипеколиновой кислоты.

Экспериментальными исследованиями показано, что на каждом этапе пути пероксисомального β -окисления участвуют несколько ферментов. У человека идентифицированы две ацил-КоА-оксидазы с различной субстратной специфичностью

На рубеже XX в. был описан новый фермент пероксисомального β -окисления, названный D- бифункциональным белком (D-BP) с активностью еноил-КоА-гидратазы и 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, в первую очередь реагирующий с α -метилвыми жирными кислотами,

такими как пристановая кислота, ди- и тригидрокси-холестановая кислоты. Последующие результаты показали, что идентифицированный D-бифункциональный белок играет существенную роль в пути пероксисомального β-окисления и не может быть компенсирован известным ранее L-специфическим бифункциональным белком (L-BP) [6]. Именно эти данные помогли выявить дефект у некоторых пациентов, страдающих расстройством пероксисомального β-окисления, как считалось ранее, неизвестного происхождения. [7] Термин «D-бифункциональный белок» возник в связи с тем, что этот единственный фермент содержит несколько активных доменов, ответственных за последовательные стадии пероксисомального β-окисления.

Ген HSD17B4, картированный на 5-й хромосоме в локусе 5q23.1, кодирует D-бифункциональный белок (DBP), представляющий собой многофункциональный фермент, катализирующий вторую и третью стадии пероксисомального β-окисления жирных кислот и их производных [8,9,10].

DBP представляет собой гомодимерный фермент с субъединицами 79 кДа и содержит три функциональных домена: 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу, 2-эноил-КоА-гидратазу и домен, подобный белку-носителю стерола 2. Три функциональные единицы DBP необходимы для разложения жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA), α-метильных жирных кислот с разветвлённой цепью и промежуточных продуктов желчных кислот, таких как DHCA и THCA [11].

Дефицит D-функционального белка подразделяется на три подтипа в зависимости от недостаточной активности фермента. Дефицит ДАД I типа представляет собой дефицит активности как 2-эноил-КоА-гидратазы, так и 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, ДАД II типа — это дефицит только гидратазной активности, а ДАД III типа — дефицит только дегидрогеназной активности [3,12]. Все три типа имеют сходную клиническую картину, однако различаются по степени тяжести. Так, пациенты с дефицитом I типа демонстрировали самые тяжёлые симптомы со средней продолжительностью жизни в 6,9 месяца, в то время как у пациентов со II и III типами продолжительность жизни составила 10,7 и 17,6 месяцев соответственно [11].

Недавний клинический и биохимический обзор более 100 пациентов с дефицитом ДАД задокументировал сходный клинический фенотип среди пациентов со всеми тремя биохимическими подтипами [13,14]. Большинство младенцев (>80%) с дефицитом ДАД умирает в возрасте до 2 лет [13]. Биохимическое тестирование обычно выявляет повышенные в плазме уровни C26:0, DHCA, THCA, а также пристановой кислоты и её предшественника — фитановой кислоты [15]. Только у небольшой части (<2%) пациентов с дефицитом ДАД биохимические показатели были нормальные [13,16,17].

Классический фенотип наследственной болезни пероксисом (НБП) — синдром Цельвегера (СЦ) — впервые описан в 1964 г. [18]. Он получил указанное название в 1969 г. Отличительной особенностью заболевания, как указано выше, является врождённый комплекс черепно-лицевых дисморфий [19]. Уже в первые часы жизни

новорождённые с данной патологией находятся в крайне тяжёлом состоянии. В последующие дни в клинической картине начинают доминировать нарушения со стороны нервной и пищеварительной систем.

Нарушения нервной системы характеризуются тяжёлой генерализованной мышечной гипотонией, вялым сосанием (кормление через зонд), отсутствием реакции на окружающее, судорогами, гипорефлексией (арефлексией), грубой задержкой психомоторного развития, изменениями на ЭЭГ. Со стороны пищеварительной системы — гепатомегалия, желтуха, неспецифические нарушения пищеварения, гипотрофия и задержка роста. Нередко на фоне синдрома мальабсорбции с гипопопротеинемией и гипохолестеринемией развиваются печёночная недостаточность и судороги. В печени при УЗИ и биопсии выявляются холестаз, перипортальное воспаление, кистозные изменения, сидероз, фиброз, переходящий в цирроз. Со стороны почек — поликистоз, выявляемый при УЗИ. Органы зрения — нистагм, эпикант, помутнение роговицы, глаукома, катаракта, пигментная ретинопатия и атрофия зрительного нерва. Слух — нейросенсорная глухота. КТ и МРТ головного мозга определяют множественные мелкие перивентрикулярные кисты и диффузную демиелинизацию вдоль силвиевой борозды и фронтотемпоральной области, нарушение рисунка извилин в виде комбинация пахигиирии и полимикрии. Описанные изменения могут быть выявлены с помощью УЗИ плода уже в третьем триместре беременности. Смерть при СЦ обычно наступает на первом году жизни на фоне тяжёлой гипотрофии, прогрессирующей печёночной недостаточности. В связи с редкостью, особенностями и вариативностью клинического течения синдрома Цельвегера приводим собственное наблюдение.

Описание клинического случая

Мальчик В., родился 01.09.2021 г. от 3-й беременности (1-я бер. — роды в 2010 г., мальчик, здоров; 2-я бер. — роды в 2019 г., мальчик, умер в 11 мес., диагноз — «Пероксисомное заболевание») у женщины 34 лет. Мать страдала ожирением I степени, кардиомиопатией при метаболических нарушениях, протекавшей на фоне приёма дюфастона в 8–10 недель, при генетическом скрининге — низкий риск ХА, во 2-м триместре ГТТ не сдавала, 3-й триместр без особенностей. Мальчик В. родился от 3-х оперативных родов (2 рубца на матке) в сроке гестации 39 недель, массой тела при рождении 3700 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов в удовлетворительном состоянии, с ухудшением до средне-тяжёлого состояния в первые сутки жизни за счёт появления неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения, слабого сосания.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, нарастание неврологической симптоматики, отягощённый наследственный анамнез матери был предложен перевод в ОПН, от которого она отказалась.

Однако на 8-е сутки (9.09.2021 г.) ребенок был доставлен бригадой СП в ОПНиНД НИИАП с жалобами на сохраняющиеся в течение дня и нарастающие по частоте и интенсивности судороги, вялое сосание, поперхивания, отказ от еды.

Масса тела при поступлении — 3487,0 грамм, длина тела — 54 см, окружность головы — 38 см, окружность груди — 32 см.

Общее состояние при поступлении было расценено как тяжёлое, обусловленное генерализованными клонико-тоническими судорогами в виде тонического напряжения в нижних конечностях с «конской стопой» и тонических судорог в верхних конечностях с приведением их к туловищу, плавающих движений глазных яблок, симптома «заходящего солнца» с последующим болезненным плачем к концу приступа. Зрачок сужен равномерно с двух сторон, реакция на свет отсутствует. Длительность приступа продолжительностью около 1 минуты. После окончания приступа реакция на осмотр резко снижена, при болевом раздражении слабая гримаса. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов угнетены, сосательный и глотательный рефлексы угнетены. Реакция на введение орогастрального зонда слабая негативная, «пенистое» отделяемое изо рта. В двигательной сфере — поза «лягушки», симптомокомплекс «вялого» ребенка. Объём активных движений резко снижен. Выраженная диффузная гипотония. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей не вызываются. Брюшные рефлексы не вызываются. При вертикальном «подвешивании» провисает. «Вытянутая» шея, была фиксирована воротником Шанца. Варусная установка стоп.

Кожа суховата на ощупь, бледная с субиктеричным оттенком (уровень общего билирубина транскутанно — 150 мкмоль/л), периоральный и акроцианоз. Склеры субиктеричные. Отёков, пастозности нет. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировой слой истончен, кожа собирается в складку. Мышечная система развита слабо. Лимфатические узлы не увеличены. Отмечается «закрытие» и серозное отделяемое из левого глаза. Форма черепа гидроцефальная, большой родничок (1,5×1,5см), не напряжён, не пульсирует, сагиттальный шов открыт, м. р. — 0,5×0,5см, между большим и малым родничками добавочный родничок 0,5×0,5см. Умеренное расширение венозной сети на голове. Грудная клетка воронкообразная, конечности не деформированы. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры, дизритмичное, поверхностное, аускультативно-ослабленное в обоих лёгких, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы сердца соответствуют возрастной норме, тоны сердца ритмичные, приглушены, нежный систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, умеренно вздут, гипотония мышц передней брюшной стенки. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички в мошонке, поднимаются в паховый канал.

При поступлении был поставлен диагноз «Церебральная ишемия 2 степени, острый период, синдром угнетения, тяжёлое течение. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 2 степени с 2-х сторон. Пери-интравентрикулярное кровоизлияние (ПВК) 1 степени. Неонатальные судороги. Наследственное генетическое заболевание, неуточненное».

За время наблюдения было проведено клинико-лабораторное и инструментальное исследования, выявившие следующее:

- в общем анализе крови нарастающий лейкоцитоз до $17,4 \times 10^9/\text{л}$ (от 25.09), сдвиг в нейтрофильной формуле до 6% п/я (от 28.09), нарастание моноцитоза $19 \rightarrow 25\%$ (от 28.09), нормативный уровень тромбоцитов ($291 \times 10^9/\text{л}$) и гемоглобина (169–126г/л);

- отсутствие воспалительных изменений в общем анализе мочи;

- отрицательный уровень С-реактивного белка, свидетельствующий об отсутствии системной воспалительной реакции;

- отсутствие ДНК вирусов группы герпесов в моче и крови (ПЦР);

- наличие IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ) 1,2 типа, вирусу гепатита человека (ВГЧ) 6 типа, вирусу Эпштейна-Барра (ВЭБ), вероятно, свидетельствующее в пользу материнских антител;

- нормативные значения гормонов щитовидной железы (Т4 св. 1 — 6,9пмоль/л, ТТГ — 4,88 мкМЕ/мл);

- отсутствие признаков гипокоагуляции по результатам коагулограммы крови (протромбиновый индекс (ПТИ) — 101,2%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 40,3 сек., Протр. вр. — 11,5 сек., тромб вр. — 17,9 сек., фибриноген — 3,92г/л);

- при биохимическом исследовании крови умеренное повышение уровня общего билирубина до 159,5 мкмоль/л (прямой 11,8 мкмоль/л), умеренное снижение уровня креатинина до 23 мкмоль/л, нормативные показатели фосфорно-кальциевого обмена, магния — 1,12 ммоль/л, уровня КФК — 151 ед./л;

- умеренно выраженная однократно гиперлактатемия до 3,62 ммоль/л с нормализацией данного показателя в последующих анализах, умеренная дисэлектролитемия, по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови;

- при бактериологическом исследовании посевов отделяемого зева и носа, — выявлен *Enterobacter cloacae* (10^7);

- при проведении рентгенограммы органов грудной клетки и органов брюшной полости от 9.09 рентген-картина двустороннего усиления бронхо-сосудистого рисунка, от 27.09 в динамике — рентген-картина двустороннего снижения пневматизации лёгочной ткани, более выраженного справа, гиперпневматизации петель кишечника;

- при проведении нейросонографии от 9.09 выявленные признаки ишемии паренхимы мозга, ВЖК 2 ст. с 2-х сторон, ПВК 1 ст. справа;

- по данным проведенной ЭКГ, синусовый ритм с ЧСС 140–160 уд./мин., умеренные изменения в миокарде желудочков, повышение биоэлектрической активности миокарда правого желудочка;

- в полученном заключении ЭЭГ-мониторирования в течение 1 часа, проведенного 20.09.21 г., по ходу фоновой записи в состоянии пассивного бодрствования на фоне основного ритма сниженных амплитудных характеристик в виде тета-бета дезорганизации регистрируется мультирегионарная эпиактивность в правых и независимо левых центрально-париетальных отведениях в виде

колебаний типа ОМВ, пик-медленная волна, пики амплитудой до 96мкВ, а также в правых лобных отведениях изолированно и в структуре регионарного замедления. Индекс эпилептиформной активности в целом невысокий. Зональные различия сглажены. Проба с ОГ-ЗГ-реакция активации снижена;

- при осмотре окулистом глазного дна 14.09.22 г. выявлена ангиопатия сетчатки 1 степени обоих глаз, дакриоцистит новорождённого слева;

- неврологом 9.09.22 г. был поставлен диагноз «Церебральная ишемия (ЦИ) 2 степени, острый период, синдром угнетения, тяжёлое течение. ВЖК 2-й степени с 2-х сторон. ПВК 1 степени. Неонатальные судороги. Наследственное генетическое заболевание неуточненное».

- при проведении консультации врача-генетика с учётом анамнеза ребенка, клинических проявлений заболевания, представленных родителями результатов онлайн-консультации после смерти ребенка с врачом-генетиком «Центра предиктивной диагностики» в г. Москве, указавшим на наличие у умершего ребенка семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных заболеваний - дефицит D-бифункционального белка (OMIM 261515), родившегося у супругов с вероятным гетерозиготным носительством патогенной миссенс-мутации в гене HSD17B4, позволили говорить о выявлении повторного аналогичного заболевания и подтвердили сделанный прогноз потомства в браке родителей о высоком риске (25% в каждую беременность независимо от пола будущего ребенка) повторения семейного наследственного метаболического пероксисомного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидрокси стероид дегидрогеназы IV).

На фоне проведения поликомпонентной терапии в отделении патологии новорождённых (ОПН) с 09.09.2021 г. состояние ребенка было стабилизировано, купированы судороги. Однако в возрасте 1 месяца состояние его вновь ухудшилось, что потребовало перевода в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО). Состояние ребенка на момент поступления в АРО крайне тяжёлое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. Объективно реакция на осмотр резко снижена, двигательная активность отсутствует. Атония, арефлексия. Судорог на момент осмотра нет. Реакция зрачков на свет живая. Большой родничок не напряжен. Кожа бледно-серая, периоральный и акроцианоз, уменьшающийся при проведении оксигенотерапии. Тургор тканей снижен, на коже передней брюшной стенки расширенная венозная сеть. Тоны сердца глухие, ритмичные. Пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. С аппаратом ИВЛ дезадаптирован. Аускультативно-ослабленное дыхание в обоих лёгких, особенно в задне-нижних отделах, крепитирующие хрипы над всей поверхностью лёгких. Живот мягкий, умеренно вздут, перистальтика выслушивается. Печень пальпируется на 3,0 см, селезенка 1,0 см от края реберной дуги. Мочиспускание свободное, моча соломенно-желтая. Стула при осмотре не было. В отделении проводилась поликомпонентная интенсивная и респираторная терапия (инфузионная терапия, антибактериальная терапия,

иммунотерапия, антифунгальная, гепаринотерапия, противосудорожная терапия, симптоматическая терапия, гепатопротекторная терапия, респираторная терапия: увлажненный кислород через лицевую маску, назальные канюли, ИВЛ, ВЧ ИВЛ с оксидом азота, пробиотики, коррекция анемии эритроцитарной взвесью (0 (1) резус положительной 5.10.22, 6.10.22, 11.10.22 г.), энтеральное вскармливание через зонд смесью НАН, Пре-НАН. Несмотря на весь комплекс проводимых мероприятий, 12.10.2021 г. в возрасте 1,5 месяцев ребенок умер.

Таким образом, быстрое ухудшение состояния после рождения, фенотипические особенности (дисморфизм лица), клиническая картина заболевания (генерализованная мышечная гипотония, вялое сосание (кормление через зонд), отсутствие реакции на окружающее, судороги, арефлексия, желтуха), наследственный анамнез (оба родителя являются носителями патогенного варианта с.46G>A (p.G16S) в гене HSD17B4 (OMIM 601860); в семье был ребенок, причиной смерти которого стало наследственное метаболическое пероксисомное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидрокси стероид дегидрогеназы IV)) и подтверждение генетического дефекта в данном случае позволило поставить основной диагноз — «Семейная форма наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней, дефицит D-бифункционального белка (OMIM261515) (патогенная миссенс-мутация в гене 17-бета-гидрокси стероид дегидрогеназы IV (HSD17B4) с развитием синдрома мышечной гипотонии, ранних неонатальных судорог, макрокрании, задержки психо-моторного развития, нейросенсорной тугоухости».

Посмертный диагноз был представлен двумя основными конкурирующими клиническими диагнозами:

1. E88.8 Семейная форма наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней - дефицит D-бифункционального белка (OMIM261515) (патогенная миссенс-мутация в гене 17-бета-гидрокси стероид дегидрогеназы IV (HSD17B4) с развитием синдрома мышечной гипотонии, ранних неонатальных судорог, макрокрании, задержки психо-моторного развития, нейросенсорной тугоухости.

2. A 41.9 Бактериальный сепсис, неуточненный, с развитием ринита, двусторонней бронхопневмонии, ДН 0-III, гепатита, анемии на фоне иммунодефицитного состояния.

Осложнения основного диагноза: Синдром полиорганной недостаточности: ДН III степени, ССН III степени, кома III, отёк лёгких, отёк мозга; персистирующая лёгочная гипертензия.

Полиморфизм и возрастные особенности фенотипического спектра дефицита ДАД

Следует отметить, что фенотипический спектр дефицита ДАД до конца не ясен. Из представленного случая следует, что наиболее частым проявлением наследственного метаболического пероксисомного заболевания является неонатальное или инфантильное начало тяжелого неизлечимого быстро прогрессирующего

мультисистемного расстройства [20], хотя были сообщения о позднем начале и медленно прогрессирующем заболевании, когда пациенты имели нормальный метаболический профиль и сложные гетерозиготные мутации, приведшие, например, к потере слуха, симптомам и признакам нарушения развития нервной системы [7,16,21,22].

Приведены сведения [13,14] о расширении клинически, биохимически и молекулярно фенотипического спектра, что позволило в определённой степени установить корреляцию генотип-фенотип. Показано, что почти все дети с неонатальной гипотонией и судорогами умерли в течение первых 2 лет жизни, не достигнув каких-либо вех развития. Однако немногие пациенты выживали после 2 лет. В то же время у пяти из них выживаемость была более продолжительной (>7,5 лет). В целом пациенты с менее тяжёлым поражением имели преимущественно больше миссенс-мутаций по сравнению с пациентами с более тяжёлым поражением, у которых преобладали мутации, приводящие к преждевременному процессу терминации белка из-за структурных аномалий, влияющих на белок DBP в целом [20]. Наряду с традиционно выявляемыми нарушениями в доступной литературе представлены клинические и лабораторные наблюдения атипичных фетальных проявлений, характеризующихся, например, дефицитом D-бифункционального белка у плода с асцитом, многоводием и контрактурами рук и ног [23]. Подобные аномалии развития плода, включавшие хилезный асцит, многоводие, когтистые руки и молоткообразные пальцы, были выявлены у младенца с миссенс-мутацией R106P и делецией 52 п. н. в гене пероксисомального фермента β -окисления, D-3-гидроксиацил-КоА-дегидратазы и D-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы D-бифункционального белка. Больная с выраженной задержкой психомоторного развития и черепно-лицевым дисморфизмом умерла в возрасте 7 мес.

В доступной литературе увеличивается число случаев, свидетельствующих, что мутации HSD17B4 могут более продолжительно сохраняться без выраженных клинических проявлений и быть идентифицированы, например, при относительно медленно прогрессирующем юношеском заболевании, включающем мозжечковую атаксию, потерю слуха, периферическую невропатию и преждевременную недостаточность яичников.

Представляет интерес сообщение о двух мальчиках из одной семьи (братьях), которые не имели никаких неонатальных симптомов, более того, они продолжали демонстрировать удовлетворительные когнитивные функции. Медленное клиническое течение дефицита ДАД у данных пациентов впервые позволило провести серийное электродиагностическое тестирование. Клинические осмотры и исследования нервной проводимости в течение нескольких лет документировали постепенное снижение координации, отражающее нарастающую дисфункцию мозжечка и чувствительных нервов. Прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия демонстрировала равномерное замедление скорости проводимости, напоминающее то, что наблюдается при многих наследственных демиелинизирующих полиневропатиях (например, Шарко-Мари-Тута, тип 1). У старшего брата

не только продемонстрирована прогрессирующая демиелинизация (увеличение латентности и замедление скорости проведения), но также признаки прогрессирующей, зависящей от длины потери аксонов. Данное исследование подтвердило, что расширение использования секвенирования при нетрадиционных вариантах дефицита ДАД улучшит понимание фенотипического спектра и естественного течения подобных заболеваний. Авторы предполагают, что фенотип DBP, наблюдаемый в этой семье, представляет собой отдельный и новый подтип дефицита DBP, который был назван типом IV на основании наличия миссенс-мутации в каждом из доменов DBP, сниженной, но обнаруживаемой активности гидратазы и дегидрогеназы и относительно мягких клинических и биохимических особенностей. Без секвенирования экзона диагноз дефицита ДАД, возможно, не был бы поставлен у этих пациентов, учитывая их нормальные биохимические анализы в плазме и моче, что подчеркивает важность секвенирования экзона как диагностического инструмента, особенно при фенотипически и генотипически гетерогенных заболеваниях или в случаях с атипичными клиническими проявлениями. [7].

В последние годы увеличилось число сообщений о более лёгких случаях с нормальными или атипичными биохимическими профилями [24]. Лица с дефицитом DBP подвержены риску развития дисфункции надпочечников из-за выраженного клинического совпадения с нарушениями биогенеза пероксисом, гомологии DBP со стероидпревращающим ферментом и ранее сообщавшихся изменениях в коре надпочечников у пациентов с дефицитом DBP [25,26,27,28,29]. Однако более чем в 130 случаях дефицита ДАД, описанных в литературе на сегодняшний день, имеется ограниченное количество сообщений о проявлении дисфункции надпочечников [30]. Анализ проведённых в этом направлении клинических случаев позволил обратить внимание на то, что у многих пациентов с дефицитом ДАД наблюдается тяжёлая неонатальная форма, связанная с ранней смертью, в возрасте около 2 лет [14], поэтому первичная надпочечниковая недостаточность могла не проявиться на момент смерти или остаться незамеченной. В 2006 г. Ferdinandusse et al. обнаружили посмертную атрофию коры надпочечников у 5 из 12 пациентов с дефицитом ДАД [13], что согласуется с описанием малых надпочечников с потерей всех трёх зон коры у пациента с дефицитом ДАД [29]. Это открытие может свидетельствовать о том, что у данных пациентов имела место надпочечниковая недостаточность и, согласно выводам авторов, перед смертью могли бы быть лабораторные признаки дисфункции надпочечников.

Более того, полное экзомное секвенирование позволило диагностировать дефицит пероксисомального D-бифункционального белка не только в старших возрастных группах детей, но и у взрослых. Они представлены братом 38 лет и двумя сестрами 39 и 35 лет некротического итальянского происхождения, с медленно прогрессирующим ювенильным фенотипом, включающим мозжечковую атрофию и атаксию, снижение интеллекта, потерю слуха, гипогонадизм, гиперрефлексию, демиелинизирующую сенсомоторную невропатию (у 2 из 3 пробандов).

МРТ черепа у сестры 39 лет выявила выраженную диффузную мозжечковую атрофию без церебральной атрофии. (D-F). МРТ брата с более тяжёлым клиническим течением заболевания показала ещё большую степень атрофии мозжечка с дополнительными кистозными поражениями белого вещества, истончением мозолистого тела и диффузной потерей объема головного мозга. Это сопровождалось прогрессирующей периферической невропатией со снижением глубоких сухожильных рефлексов, снижением вибрационной чувствительности и демиелинизирующей моторной полиневропатией при тестировании нервной проводимости. Во всех случаях симптомы постепенно прогрессировали, однако течение заболевания у брата дополнительно осложнялось эпизодами левосторонней слабости с аномальными движениями глаз и появлением множественных поражений белого вещества. При повторной визуализации отдельные участки демонстрировали интервальную эволюцию и сокращение с последующим общим прогрессированием супратенториальных поражений в направлении слияния. С функциональной точки зрения, пациент стал прикованным к инвалидному креслу в возрасте 32 лет, а в 38 лет зависим от всех аспектов своего ухода. Для сравнения: обе его сестры по-прежнему могут работать волонтерами в обществе. У старшей сестры (39 лет) недавно развились неспецифические изменения T2-сигнала в глубоком белом веществе головного мозга.

Больные прошли множество диагностических и лабораторных исследований, ни одно из которых не позволило установить конкретный диагноз. Они включали жирные кислоты с очень длинной цепью и фитановую кислоту в плазме с полной проверкой митохондриального заболевания и генетическим тестированием для каждого из следующих: спиноцеребеллярная атаксия типов 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 17, атаксия Фридрейха, аутосомно-рецессивные наследственные спастические параличи (CYP7B1, SPG11, SPG7, SPG15, PNPLA6, SPG20, SPG21, CCT5 и SPG44) и аутосомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа-Сагенэ. Чтобы идентифицировать причинный ген в этом семействе, было проведено секвенирование всего экзона, выявившее наличие 2 редких несинонимичных вариантов кодирования в HSD17B4 у всех 3 пострадавших людей.

В представленном исследовании трудность клинического распознавания истинного состояния связана с его крайней редкостью, плохим сходством с классической неонатальной формой и наличием многих ключевых признаков других, относительно распространенных состояний. Учитывая низкую предтестовую вероятность каждого из этих нарушений, экзомное или панельное молекулярное тестирование действительно может быть наиболее практичным начальным тестом у пациентов со сложными и неоднозначными клиническими

проявлениями. В то же время следует отметить, что поражения белого вещества, характерные для наших пациентов, являются известным последствием классической недостаточности ДАД, с перивентрикулярной церебральной демиелинизацией и истончением мозолистого тела, которые, как сообщается, происходят в 17% и 55% случаев соответственно [22].

Заключение

Проведённые в последние десятилетия наблюдения с использованием современных методов обследования, включающих биохимические и молекулярно-генетические исследования, значительно расширили представление о патогенетических особенностях и вариантах течения наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней. Дальнейшее внедрение секвенирования экзона привело к расширению круга пациентов с более лёгкими, нетрадиционными вариантами дефицита ДАД, улучшило понимание фенотипического спектра и естественного течения подобных заболеваний. Уже сегодня выявляемость этой патологии далеко перешагнула неонатальный и младенческий возраст. Несмотря на сохраняющееся мнение о самом тяжёлом и неблагоприятном течении наследственной болезни пероксисом при выявлении её в раннем неонатальном, а более правильно — перинатальном периоде (множественные мелкие перивентрикулярные кисты и нарушение рисунка извилин в виде комбинации пахигирии и полимикрогирии могут быть выявлены с помощью УЗИ плода уже в третьем триместре беременности), позволяют говорить не только о расширении возрастных границ, но и о широком спектре фенотипических вариантов при отсутствии абсолютно чёткой корреляции между генотипом и фенотипом заболевания.

Анализ пролонгированного клинического течения наследственной болезни пероксисом, выявленной в детском, подростковом и взрослом возрасте, несмотря на более мягкое течение, в ряде случаев достаточно сохраняемые моторные, когнитивные способности и продолжительность жизни, свидетельствуют о тяжести патологии, прогрессивно ухудшающей качество жизни с развитием инвалидности и программирующей неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Таким образом, тяжесть заболевания, неблагоприятный прогноз при отсутствии в настоящее время терапии свидетельствуют о необходимости расширения клинического, биохимического и молекулярно-фенотипического спектра, что позволит установить достоверную корреляцию генотип-фенотип, повысить знания о фенотипических чертах и диагностических возможностях для данного заболевания широкому кругу специалистов, не снимая остро стоящий вопрос о расширении неонатального скрининга и разработке методов специфической генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van Grunsven EG, van Berkel E, Mooijer PA, Watkins PA, Moser HW, et al. Peroxisomal bifunctional protein deficiency revisited: resolution of its true enzymatic and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):99-107. <http://doi.org/10.1086/302180>
2. Зиновик А.В., Гусина Н.Б. *Нарушения биогенеза*

- пероксисом (клиника, диагностика, лечение). Минск; 2011. Дата обращения: 06.07.2022
Zinovik A.V., Gusina N.B. *Peroxisome biogenesis disorders (clinic, diagnosis, treatment)*. Minsk; 2011. (In Russ.). Accessed on July, 6, 2022.
https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079_693488__biogeneza_peroksisom.pdf
- Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, Jansen GA, Waterham HR, et al. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem Soc Trans.* 2001;29(Pt 2):250-267.
<http://doi.org/10.1042/0300-5127:0290250>
 - Wanders RJ, Schutgens RB, Barth PG. Peroxisomal disorders: a review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54(5):726-739.
<http://doi.org/10.1097/00005072-199509000-00016>
 - Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science.* 1973;182(4107):62-64.
<http://doi.org/10.1126/science.182.4107.62>
 - Gloerich J, Denis S, van Grunsven EG, Dacremont G, Wanders RJ, Ferdinandusse S. A novel HPLC-based method to diagnose peroxisomal D-bifunctional protein enoyl-CoA hydratase deficiency. *J Lipid Res.* 2003;44(3):640-644.
<http://doi.org/10.1194/jlr.D200039-JLR200>
 - McMillan HJ, Worthylake T, Schwartzentruber J, Gottlieb CC, Lawrence SE, et al. Specific combination of compound heterozygous mutations in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:90.
<http://doi.org/10.1186/1750-1172-7-90>
 - Baes M, Huyghe S, Carmeliet P, Declercq PE, Collen D, et al. Inactivation of the peroxisomal multifunctional protein-2 in mice impedes the degradation of not only 2-methyl-branched fatty acids and bile acid intermediates but also of very long chain fatty acids. *J Biol Chem.* 2000;275(21):16329-16336.
<http://doi.org/10.1074/jbc.M001994200>
 - Dieuaide-Noubhani M, Novikov D, Baumgart E, Vanhooren JC, Fransen M, et al. Further characterization of the peroxisomal 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenases from rat liver. Relationship between the different dehydrogenases and evidence that fatty acids and the C27 bile acids di- and tri-hydroxycoprostanic acids are metabolized by separate multifunctional proteins. *Eur J Biochem.* 1996;240(3):660-666. Erratum in: *Eur J Biochem.* 1997;243(1-2):537. PMID: 8856068.
<http://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0660h.x>
 - Möller G, van Grunsven EG, Wanders RJ, Adamski J. Molecular basis of D-bifunctional protein deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;171(1-2):61-70.
[http://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00388-9](http://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00388-9)
 - 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.
<http://doi.org/10.3389/fped.2021.679597>
 - Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, et al. Novel HSD17B4 Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211048613.
<http://doi.org/10.1177/2329048X211048613>
 - Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol.* 2006;59(1):92-104.
<http://doi.org/10.1002/ana.20702>
 - Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, et al. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet.* 2006;78(1):112-124.
<http://doi.org/10.1086/498880>
 - Wanders RA, Barth PG, Heymans HA. Single Peroxisomal Enzyme Deficiencies. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
<http://doi.org/10.1036/ommbid.159>
 - Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, et al. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(2):282-288.
<http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.007>
 - Khan A, Wei XC, Snyder FF, Mah JK, Waterham H, Wanders RJ. Neurodegeneration in D-bifunctional protein deficiency: diagnostic clues and natural history using serial magnetic resonance imaging. *Neuroradiology.* 2010;52(12):1163-1166.
<http://doi.org/10.1007/s00234-010-0768-4>
 - Bowen P, Lee CS, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital defects. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1964;114:402-14. PMID: 14169466
 - Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. Ред.: Краснополяская К.Д. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005.
Krasnopolskaya KD, ed. *Hereditary metabolic diseases. Reference manual for doctors*. Moscow: ROO «Center for social adaptation and rehabilitation of children «Fohat»; 2005.
 - Landau YE, Heimer G, Barel O, Shalva N, Marek-Yagel D, et al. Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: Expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100631.
<http://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100631>
 - Lieber DS, Hershman SG, Slate NG, Calvo SE, Sims KB, et al. Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of HSD17B4-deficiency. *BMC Med Genet.* 2014;15:30.
<http://doi.org/10.1186/1471-2350-15-30>
 - Lines MA, Jobling R, Brady L, Marshall CR, Scherer SW, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology.* 2014;82(11):963-968.
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000219>
 - Nakano K, Zhang Z, Shimozaawa N, Kondo N, Ishii N, et al. D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr.* 2001;139(6):865-867.
<http://doi.org/10.1067/mpd.2001.119170>
 - Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Edition by Jean-Marie Saudubray (Editor), Matthias R. Baumgartner (Editor), John H. Walter (Editor). Berlin: Springer; 2016.
<http://doi.org/10.1007/978-3-662-49771-5>
 - Suzuki Y, Shimozaawa N, Yajima S, Tomatsu S, Kondo N, et al. Novel subtype of peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency and bifunctional enzyme deficiency with detectable enzyme protein: identification by means of complementation analysis. *Am J Hum Genet.* 1994;54(1):36-43. PMID: 8279468; PMCID: PMC1918057.
 - Adamski J, Husen B, Marks F, Jungblut PW. Purification and properties of oestradiol 17 beta-dehydrogenase extracted from cytoplasmic vesicles of porcine endometrial cells. *Biochem J.* 1992;288 (Pt 2)(Pt 2):375-81.

<http://doi.org/10.1042/bj2880375>

27. Berendse K, Engelen M, Linthorst GE, van Trotsenburg AS, Poll-The BT. High prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:133.
<http://doi.org/10.1186/s13023-014-0133-5>
28. Klouwer FC, Huffnagel IC, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, et al. Clinical and Biochemical Pitfalls in the Diagnosis of Peroxisomal Disorders. *Neuropediatrics*. 2016;47(4):205-20.
<http://doi.org/10.1016/j.yymgmr.2020.100608>

Информация об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>.

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; a.afonin@rniiap.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>.

Вострых Наталья Николаевна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением №2, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; N.Vostrыkh@rniiap.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9665-257X>.

Лазарева Карина Иоганесовна, к.м.н., заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Karina_manukyan_1969@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>.

Логинова Ирина Георгиевна, к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; logirina243@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7718-3528>.

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>.

Медоян Арменуи Ванновна, врач-генетик, консультативный отдел медико-генетического центра, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Vito.38@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1031-8058>.

Монат Любовь Игоревна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; lim_07@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>.

<http://doi.org/10.1055/s-0036-1582140>

29. Watkins PA, Chen WW, Harris CJ, Hoefler G, Hoefler S, et al. Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency. *J Clin Invest*. 1989;83(3):771-7.
<http://doi.org/10.1172/JCI113956>
30. Chapel-Crespo CC, Villalba R, Wang R, Boyer M, Chang R, et al. Primary adrenal insufficiency in two siblings with D-bifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100608.
<http://doi.org/10.1016/j.yymgmr.2020.100608>

Information about authors

Sofya B. Berezhanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>.

Alexander A. Afonin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; a.afonin@rniiap.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>.

Natalya N. Vostrykh, Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Young Children, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; N.Vostrыkh@rniiap.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9665-257X>.

Karina I. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head, department of Pathology of newborns and premature babies, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Karina_manukyan_1969@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>.

Irina G. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; logirina243@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7718-3528>.

Larisa V. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>.

Armenui I. Madoyan, geneticist, advisory department of the medical and genetic Center, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Vito.38@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1031-8058>.

Lyubov I. Monat, neonatologist, department of Pathology of newborns and premature babies, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; lim_07@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>.

Вклад авторов:

С.Б. Бережанская — разработка дизайна исследования;
Л.В. Кравченко, Л.И. Монат, К.И. Лазарева, А.И. Медо-
ян — получение и анализ данных;

С.Б. Бережанская, Н.Н. Вострых — написание текста
рукописи;

А.А. Афонин, И.Г. Логинова, А.И. Медоян — обзор пу-
бликаций по теме статьи.

Authors' contribution:

S.B. Berezhanskaya — research design development;
L.V. Kravchenko, L.I. Monat, K.I. Lazareva, A.I. Madoyan
— obtaining and analysis of the data;

S.B. Berezhanskaya, N.N. Vostrykh — writing the text of
the manuscript;

A.A. Afonin, I.G. Loginova, A.I. Madoyan — review of
publications on the topic of the article.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 25.07.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 18.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 31.08.2022