

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
им. академика И.И. Дедова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЕНИКЕЕВА СОФЬЯ РУСТЭМОВНА

**Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ:
ДЕБЮТ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ**

3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН,
Мокрышева Наталья Георгиевна

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
---------------	---

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
--------------------------------	----

1.1 История заболевания.....	11
1.2 Этиология заболевания и патогенез.....	17
1.2.1 Ген <i>ABCD1</i>	18
1.2.2 Пероксисомы	18
1.2.3 Общие звенья патогенеза	20
1.2.4 Поражение нервной системы.....	22
1.2.5 Развитие надпочечниковой недостаточности	26
1.2.6 Прогностические или модифицирующие факторы.....	27
1.3 Клиника Х-АЛД	29
1.3.1 Церебральная форма.....	30
1.3.2 Адреномиелонейропатия	32
1.3.3 Надпочечниковая недостаточность (НН)	32
1.3.4 Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ)	34
1.3.5 Х-АЛД у женщин	37
1.4 Диагностика Х-АЛД	37
1.4.1 ОДЦЖК.....	37
1.4.2 Генетическое исследование	38
1.4.3 Неонатальный скрининг.....	38
1.5 Лечение	45

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
-----------------------------------	----

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	63
---	----

3.1 Манифестация Х-АЛД.....	63
3.1.1 Манифестация с НН.....	66
3.1.2 Манифестация с СПНС	72
3.2 Эндокринные нарушения при Х-АЛД	80
3.2.1 Надпочечниковая недостаточность	80
3.2.2 Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ)	95
3.3 Другие компоненты Х-АЛД.....	99

3.4 Оценка ассоциации возраста, генетических вариантов и вариантов дебюта, формы Х-АЛД и течения эндокринных нарушений	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) – тяжелое орфанное пероксисомное заболевание, имеющее Х-сцепленный рецессивный тип наследования и характеризующееся вовлечением в патологический процесс центрального и периферического отдела нервной системы, надпочечников, в некоторых случаях гонад[1]. По данным пилотных проектов неонатального скрининга разных стран частота Х-АЛД варьирует от 1:26700 до 1:51000 тыс. новорожденных мальчиков[2].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в 1994-2000 годах распространенность Х-АЛД имеет высокую вариабельность. В Австралии распространенность составила 1,6:100000 новорожденных[3], в США и Нидерландах распространенность Х-АЛД на 100000 новорожденных составила 1,1 и 0,5 соответственно[4].

Х-АЛД является одной из самых частых патологий среди пероксисомных заболеваний и первичных лейкодистрофий у детей[5]. Доля Х-АЛД в структуре первичной надпочечниковой недостаточности у детей по данным многоцентрового итальянского исследования составляет 3,1%, являясь второй по частоте патологией после врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) наравне с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа[6].

Исходя из наличия поражения центральной и периферической нервной системы, надпочечников выделяют три основных формы заболевания – церебральную форму (цАЛД), адреномиелонейропатию (АМН), изолированную надпочечниковую недостаточность (ИНН)[7].

Тяжесть адренолейкодистрофии и высокая летальность заболевания обусловлена степенью поражения головного мозга, составляющего церебральную форму заболевания. В настоящее время традиционным методом лечения этой формы является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), при которой основной сложностью является

поиск донора и развитие посттрансплантационных осложнений[8]. Другим методом терапии является одобренная FDA (Food and Drug Administration, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в 2022 году генотерапия на основе лентивирусного вектора. С ее помощью модифицируют собственные CD34+ клетки пациента, внедряя в них нормальный ген *ABCD1*[9]. Основным ограничением этих двух методов является наличие узкого терапевтического окна – лечение возможно только на ранней стадии болезни, которая часто бывает пропущена[8,9].

Надпочечниковая недостаточность (НН), входящая в состав эндокринных нарушений при X-АЛД, является жизнеугрожающей патологией и требует своевременной диагностики и назначения терапии. Важно отметить, что НН может быть как манифестным симптомом, так и присоединиться в течение всего периода заболевания. Отсутствие какого-либо предиктивного фактора развития эндокринных нарушений диктует необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов эндокринологом[1,7].

В раннем выявлении X-АЛД в будущем важную роль будет играть неонатальный скрининг (в настоящее время в Российской Федерации не используется), но на существующем этапе одним из главных методов ранней диагностики остается выявление пациентов на основании клинических симптомов и обследования родственников пациента.

В России алгоритм биохимической (исследование уровня жирных кислот с очень длинной цепью – ОДЦЖК) и молекулярно-генетической (исследование гена *ABCD1*) диагностики адренолейкодистрофии впервые оптимизирован и введен в клиническую практику в ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»[10]. Описание неврологического дефицита при X-АЛД, как одной из самых частых форм среди первичных лейкодистрофий, входящих в число наследственных болезней обмена веществ, и разработка алгоритмов дифференциальной диагностики с другими формами

проведено в ФГАУ ВО РНИМУ им. Пирогова в 2010 году[5]. Тактика ведения пациентов мужского пола при выявлении первичной надпочечниковой недостаточности отражена в клинических рекомендациях и учебных пособиях, подготовленных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»[11,12].

Необходимость ранней диагностики Х-АЛД требует тщательного изучения манифестации заболевания, поиска возможных факторов, влияющих на течение аденолейкодистрофии – возраста развития компонентов Х-АЛД, присоединения компонентов в течение динамического наблюдения.

Надпочечниковая недостаточность при Х-АЛД имеет вариабельность манифестации, клинических симптомов, что также требует детального изучения.

В России ранее не проводилось обобщения и описания клинических проявлений дебюта и течения заболевания, поиска корреляции между генотипом и фенотипом на большой выборке пациентов.

Цель исследования:

Изучить клиническую картину Х-АЛД в дебюте заболевания и течение болезни у пациентов российской популяции при различных клинических формах и генетических вариантах.

Задачи исследования:

1. Анализ различных вариантов дебюта заболевания;
2. Изучение особенностей течения надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД
3. Изучение особенностей течения гипергонадотропного гипогонадизма при Х-АЛД
4. Оценка ассоциации генетических вариантов и возраста манифестации Х-АЛД, вариантов дебюта, формы Х-АЛД и течения эндокринных нарушений

Научная новизна

Впервые в России рассмотрена большая группа пациентов с Х-АЛД и изучены варианты манифестации клинического течения. Дана характеристика отдельных компонентов – надпочечниковой недостаточности и поражения головного мозга в сопоставлении с генетическими вариантами заболевания.

На большой когорте пациентов российской популяции впервые определена частота эндокринных нарушений при Х-АЛД – надпочечниковой недостаточности (79%, 95% ДИ (70%; 86%)), гипергонадотропного гипогонадизма (21%, 95% ДИ (8%; 37%)) и их клинических симптомов. Впервые в России описаны случаи TARTs (testicular adrenal rest tumors, опухоли остаточной ткани надпочечников в яичках) при Х-АЛД.

Обновлены данные по генетическим вариантам при Х-АЛД и показано отсутствие корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания на большой когорте пациентов.

Практическая значимость

Показана высокая значимость изучения наследственного анамнеза у пациентов с НН для установления диагноза на ранней стадии и проведения лечения.

Важность диагностики заболевания на ранней стадии определяет необходимость рассмотрения вопроса о включении Х-АЛД в программу неонатального скрининга в РФ.

Продемонстрирована важность исключения Х-АЛД у пациентов с НН любого возраста, в связи с возможностью ранней манифестации НН при Х-АЛД.

Необходимость исключения НН независимо от наличия клинических симптомов заболевания продемонстрирована наличием НН у родственников пациентов с Х-АЛД, обследованных на доклинической стадии. Преобладание гиперпигментации кожных покровов и астенического

синдрома в дебюте НН может помочь заподозрить Х-АЛД до генетического подтверждения.

Отсутствие корреляции между генотипом заболевания и фенотипическими проявлениями продемонстрировано на большой выборке пациентов.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами, в организации проведения лабораторных и инструментальных исследований. Автор подготовил базу данных, систематизировал полученные данные, осуществил статистический анализ, подготовил публикации по теме диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Х-сцепленная адренолейкодистрофия дебютирует с симптомов надпочечниковой недостаточности в 50% случаев, 95% ДИ (40%; 60%); с симптомов поражения нервной системы в 35% (26%; 44%) случаев. Случаев манифестации Х-АЛД с гипергонадотропного гипогонадизма не зарегистрировано. Семейный скрининг позволил диагностировать Х-АЛД у 15% (8%; 22%) пациентов на доклинической стадии.
2. Надпочечниковая недостаточность манифестирует в возрасте от 1,5 до 29,1 лет (медиана 7,0 лет [5,0; 11,4]). В 52% (41%; 63%) случаев наблюдается изолированная глюкокортикоидная недостаточность, в 48% (37%; 59%) сочетание минералокортикоидной и глюкокортикоидной. Медиана присоединения поражения нервной системы составила 1,0 год [0,2; 4,9].
3. Гипергонадотропный гипогонадизм выявлен у 21% (8%; 37%) пациентов с манифестацией в возрасте 18,0 лет [16,6; 25,4]. Развитие TARTs отмечено в 3% (1%; 8%) случаев.

4. Среди пациентов российской популяции из 97 семей выявлено 76 различных генетических вариантов гена *ABCD1* без преобладания какого-либо генетического варианта. Связи между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания не выявлено. Наследственный анамнез отягощен у 37% (28%; 47%) пациентов.

Апробация результатов работы

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 23 июля 2024 года на расширенном межкафедральном заседании сотрудников Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Результаты и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на:

- II Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (29-30 марта 2022 г., г. Москва, Россия)
- 29-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (04-07 апреля 2022 г., г. Москва, Россия)
- Первой ежегодной конференции Московского общества медицинских генетиков с международным участием (19-20 мая 2022 г., г. Москва, Россия)
- Второй ежегодной конференции Московского общества медицинских генетиков с международным участием (19-20 мая 2023 г., г. Москва, Россия)
- 24th International Congress of Endocrinology (01-03 марта 2024 г., г. Дубай, ОАЭ)
- V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (21-24 мая 2024г., Москва, Россия)

- XXII городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (12-13 ноября 2024г., Москва, Россия)
- Пациенты исследования включены в базу данных: «База данных пациентов с эндокринными патологиями на территории Российской Федерации – EndoGene».

Публикации

Всего автором опубликовано 14 печатных работ. По теме диссертационной работы опубликовано 8 работ, из них 2 тезиса – в сборниках зарубежных конференций, 4 тезиса – в сборниках российских конференций, 2 полнотекстовых оригинальных исследования, опубликованных журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Библиография представлена 14 отечественными и 118 зарубежными источниками. Работа проиллюстрирована 11 рисунками и 14 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История заболевания

В 1910 году учеными Haberfeld and Spieler было представлено описание первого клинического случая X-АЛД у мальчика, развившего надпочечниковую недостаточность в возрасте трех лет, с последующим присоединением неврологических нарушений в виде общей расторможенности, потери речи и способности к самостоятельному передвижению к 6,5 годам, летальным исходом в возрасте 7 лет. Последующие описания серии клинических случаев были сделаны Schilder в 1912, 1913, 1924 годах[13] и адренолейкодистрофия некоторое время была известна как «болезнь Шильдера» или суданотрофная лейкодистрофия[7]. Гетерогенность клинических случаев, описанных Шильдером, ставила под сомнение существование болезни Шильдера, как отдельной единой нозологии, и исследователями выделялось несколько форм болезни Шильдера соответственно году, в котором они были описаны. Ретроспективный анализ описанных случаев позволил установить, что классической X-АЛД был случай, описанный в 1913 году, в то время как случай 1924 года представлял женщину с подострым склерозирующим панэнцефалитом, а случай 1912 года - диффузный церебральный склероз (миелинокластический диффузный склероз) у девочки подросткового возраста[14]. В настоящее время диффузный церебральный склероз сохранил название болезни Шильдера[15]. Эти случаи объединяло поражение нервной системы - демиелинизация белого вещества головного мозга.

X-сцепленный характер наследования был определен в 1963 году Fanconi et al. на основании описанных к этому времени клинических случаев. Термин «адренолейкодистрофия» был введен Michael Blaw в 1970 году. Многие описанные клинические случаи к тому времени иллюстрировали изолированное поражение нервной системы, однако Shaumburg et al в 1972 продемонстрировал характерные гистологические

изменения надпочечников и яичек у пациентов без явных признаков надпочечниковой или гонадной недостаточности[16]. В 1976 году Budka et al. и Griffin et al. отдельно друг от друга описали медленно прогрессирующий парепрез у взрослых как форму Х-АЛД, в настоящее время известную как “адреномиелонейропатия”[7].

Для поиска биохимических изменений при адренолейкодистрофии проводилось различное окрашивание посмертного гистологического материала головного мозга и надпочечников – органов, нарушение функции которых вызывают фенотип заболевания. Окрашивание судановым красным, растворимость в неполярных растворителях (n-гексан и хлороформ) и двойное лучепреломление подтвердили, что субстратом наиболее вероятно является липидное вещество[17]. С помощью последовательных экстракций полярными и неполярными растворителями (ацетон и n-гексан) вещество было выделено в чистом виде Johnson et al в 1976 году и установлено, что этим веществом является этерифицированный холестерин с очень длинноцепочечными жирными кислотами (ОДЦЖК)[17]. При изучении спектра липидов головного мозга и надпочечников семи пациентов с Х-АЛД и десяти пациентов без адренолейкодистрофии Igarashi et al в 1976 году было показано, что у пациентов с Х-АЛД повышено содержание эфиров холестерина с насыщенными жирными кислотами с длиной углеродной цепи выше 22 атомов углерода ($C_{22:0}$)[16]. Распределение ОДЦЖК соответствовало нормальному распределению Гаусса с пиком для кислот с длиной углеродной цепи 25 и 26 атомов углерода ($C_{25:0}$ и $C_{26:0}$)[16]. Moser et al в 1980 году показал увеличение концентрации $C_{26:0}$ и соотношения жирных кислот с длиной цепи более 22 атомов углерода ($C_{23:0}$, $C_{24:0}$, $C_{25:0}$, $C_{26:0}$) к жирной кислоте, имеющей 22 атома углерода ($C_{22:0}$) в культуре фибробластов кожи[18]. В этом же году той же группой ученых проведено исследование уровней ОДЦЖК в плазме пациентов с Х-АЛД. Исследование показало значимое увеличение концентраций $C_{24:0}$ и $C_{26:0}$, а также их

соотношений с С22:0. Суточных колебаний уровня жирных кислот при Х-АЛД не было[19].

Ранее определенный Х-сцепленный характер наследования предполагал наличие генетического дефекта, характерного для Х-АЛД. Исследователи Migeon et al в 1981 году изучили наследование адrenoлейкодистрофии совместно с другим Х-сцепленным заболеванием – дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ген которого также расположен на длинном плече Х-хромосомы (Хq27-28). Исследуемым семьям диагноз адrenoлейкодистрофии был установлен биохимически на основании исследования концентраций ОДЦЖК в фибробластах и лейкоцитах. Анализ потомства от дигетерозиготных матерей (2 ребенка в одной семье, 16 детей из другой семьи) показал отсутствие кроссинговера между двумя генами, что позволило доказать близость нахождения двух генов и локализовать Х-АЛД на длинном плече Х-хромосомы в локусе Хq28[20].

В 1993 году Mosser et al предположили, что причиной заболевания являются варианты замены генов, кодирующих ферменты, участвующие в β -окислении ОДЦЖК. Однако, методом позиционного клонирования исследователи выявили нуклеотидную последовательность, кодирующую белок, высокогомологичный мембранному белку пероксисом (peroxisomal membrane protein, PMP70). Этот белок содержал 6 трансмембранных сегментов на гидрофобном аминном конце, а гидрофильный углеводный конец содержал АТФ-связывающий мотив, идентичный с АТФ-связывающим регионом PMP70. Нуклеотидная последовательность оказалась гомологичной семейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette family, ABC-family)[21]. Таким образом ген *ABCD1*, изменение структуры которого ассоциировано с Х-АЛД, был идентифицирован.

Параллельно исследованиям этиологии заболевания, исследовались наиболее достоверно визуализирующие методы визуализации поражения

головного мозга. По данным проводимой компьютерной томографии (КТ) преимущественная локализация поражения отмечена в теменно-затылочной области (32 из 40 пациентов), вовлечение лобной области в патологический процесс наблюдался в 5 случаях. Также, у 42% пациентов отмечалось поражение внутренней капсулы, у 40% поражение мозолистого тела. Поражение пирамидных путей отмечено только у 2 пациентов из 40 обследованных. Очаги демиелинизации представлены симметричными очагами сниженной плотности с ободком в местах активного демиелинизирующего процесса, видимого при контрастировании[22]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – более чувствительный метод в диагностике вовлечения зрительных и слуховых нервов[23]. По результатам одновременного проведения МРТ и КТ двум братьям с Х-АЛД выявлено несовпадение степени поражения головного мозга у ребенка с менее выраженной клинической картиной. На компьютерных томограммах отмечалось умеренно выраженное поражение белого вещества в овальном центре и отсутствие повышенного сигнала от перивентрикулярного белого вещества, обычно наблюдаемого при активной демиелинизации. По данным МР-томограмм выявлено увеличение интенсивности сигнала от затылочных рогов боковых желудочков, предположительно представляющего активную демиелинизацию, которая не была обнаружена на КТ[24]. В 1987 году была показана более высокая чувствительность МРТ по сравнению с КТ по данным исследования 6 мальчиков – у всех пациентов поражение белого вещества более четко визуализировалось по данным МРТ, и в отличие от КТ визуализировалось поражение отдельных пирамидных путей в стволе головного мозга по данным МРТ у всех пациентов. МР-картина поражения белого вещества характеризовалась гиперинтенсивными T2-взвешенными изображениями[22]. Клиническая картина соответствовала пораженной области – пациенты предъявляли жалобы на снижение слуха, зрения, эмоциональную лабильность, деменцию[22].

В 1994 году нейрорентгенологами разработана шкала оценки прогрессии поражения головного мозга. Данная шкала создана Loes et al. на основании 175 МР-томограмм от 83 пациентов и названа в честь создавшего ее ученого. В зависимости от локализации и степени поражения томограммы оцениваются по балльной системе, максимально – 34 балла[25]. Шкала Loes (Loes-score) оценивает супратенториальное белое вещество, мозолистое тело, зрительные пути, лобно-мостовые и кортикоспинальные тракты - каждая из этих областей разделена на меньшие по размеру области для лучшего учета поражения белого вещества. Также, проводится оценка очаговой атрофии в теменно-затылочной, передней височной области, мозолистом теле, мозжечке и стволе головного мозга[25].

Лечение Х-АЛД развивалось параллельно исследованиям этиологии заболевания и визуализирующих методик. В 1986 году Rizzo et al по аналогии с лечением другого пероксисомного заболевания (болезнь Рефсума) предположили, что снижение уровня ОДЦЖК приведет к клиническому улучшению пациентов. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что мононенасыщенные жирные кислоты связываются с микросомальными системами, удлиняящими кислоты и необходимыми для синтеза ОДЦЖК, тем самым ингибируя их синтез[26]. Добавление к пище олеиновой кислоты (C18:1) приводило к значимому снижению уровней ОДЦЖК в плазме пациентов в течение нескольких месяцев, однако окончательной нормализации уровней ОДЦЖК не происходило[27]. Длительное время снижения уровней ОДЦЖК и неспособность олеиновой кислоты полностью нормализовать уровень ОДЦЖК подтолкнули к исследованию свойств эруковой кислоты (C22:1). В 1989 году на 8 пациентах с церебральной формой заболевания показано значимое снижение уровней ОДЦЖК при применении комбинированной терапии (олеиновая и эруковая кислота в соотношении 4:1, в настоящее время препарат известен как “Масло Лоренцо” и названный в честь мальчика, Лоренцо Одоне, первым получившего данную терапию) в

сравнении с монотерапией олеиновой кислотой[28]. Несмотря на снижение уровня C26:0, у пациентов с церебральной формой заболевания отмечалась прогрессия поражения нервной системы, а функция надпочечников не восстанавливалась[28].

Auburg et al в 1993 году показали значимое снижение уровней ОДЦЖК в плазме крови и отсутствие улучшения клинической картины у 14 пациентов с адреномиелонейропатией на фоне терапии маслом Лоренцо[29]. В исследовании масла Лоренцо van Geel et al в 1999 году у 22 пациентов всех клинических форм болезни также показано значимое снижение уровня C26:0 в плазме, не влияющее на течение заболевания. Основываясь на своих результатах и результатах полученных ранее, авторы делают вывод о неэффективности масла Лоренцо у пациентов, имеющих клинические симптомы неврологических нарушений[30]. В 2005 Moser et al представил исследование терапевтического эффекта масла Лоренцо среди 89 пациентов на бессимптомной стадии заболевания. Через 6,9 лет динамического наблюдения у 24% развились изменения по данным МРТ головного мозга. Это позволило предположить эффективность масла Лоренцо у пациентов на бессимптомной стадии[31]. Однако, все исследования проведены без контрольной группы по этическим соображениям, таким образом эффективность терапии маслом Лоренцо не доказана.

Использование ТГСК для лечения метахроматической лейкодистрофии (относится к лизосомным болезням накопления) показало хорошие результаты и предположена эффективность ТГСК для лечения Х-АЛД[32]. В случае успешной трансплантации донорские клетки приживаются, распространяются по организму, производят недостающий белок-транспортёр[33]. До 1990 года производимая ТГСК была ассоциирована с высокой летальностью вследствие прогрессии заболевания и развития посттрансплантационных осложнений, однако в 1990 году Auburg et al сделал вывод о связи неблагоприятных исходов лечения с проведением ТГСК на поздних стадиях заболевания и представил первый

случай успешной ТГСК ребенку 8 лет от его дизиготного близнеца. Улучшения клинической картины были отмечены спустя 6 месяцев (без улучшения по данным МРТ), полное клиническое и рентгенологическое восстановление наблюдалось через 18 месяцев после трансплантации[32].

В 1994 году Loes et al продемонстрировали результаты динамического наблюдения за 7 пациентами в течение 2 лет после проведения ТГСК с оценкой их МР-томограмм по шкале тяжести, разработанной ранее. Ни у одного пациента не наблюдалось полного рентгенологического восстановления МР-томограмм, однако отмечена стабилизация и замедление прогрессии патологии (скорость изменения Loes-score за месяц у не трансплантированных пациентов составила 0,24; у трансплантированных – 0,06)[34]. Несмотря на высокие риски летального исхода, связанного как с прогрессией Х-АЛД, так и с осложнениями после проведения ТГСК, данная терапия в настоящий момент остается ведущей для лечения церебральной формы.

В России алгоритм биохимической и молекулярно-генетической диагностики адренолейкодистрофии впервые оптимизирован и введен в клиническую практику в ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»[10]. Алгоритмы дифференциальной диагностики Х-АЛД в структуре лейкодистрофий у детей и описание поражения центральной и периферической нервной системы произведено врачами-специалистами в ФГАУ ВО РНИМУ им. Пирогова в 2010 году[5]. В клинических рекомендациях и учебных пособиях, опубликованных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» отражена тактика ведения пациентов мужского пола при выявлении первичной надпочечниковой недостаточности[11,12].

1.2 Этиология заболевания и патогенез

Причиной развития Х-АЛД являются вариантные замены гена *ABCD1* и опосредованное этими изменениями нарушение транспорта ОДЦЖК внутрь пероксисом для последующего β -окисления.

1.2.1 Ген *ABCD1*

Расположенный в локусе Xq28, ген *ABCD1* состоит из 21000 пар нуклеотидов (21 кб) и содержит 10 экзонов. Самый короткий – 8 экзон, содержит 85 пар нуклеотидов, самый длинный – 1 экзон, содержащий более 1286 пар нуклеотидов. Ген *ABCD1* кодирует белок, ABC-транспортер, состоящий из 745 аминокислот[35], принадлежащий подсемейству D. ABC-транспортеры – мембрансвязанные белки, которые осуществляют перенос различных молекул через плазматические мембраны клеточной стенки и внутриклеточные мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭПР), пероксисом и митохондрий за счет энергии АТФ. Семейство ABC-транспортеров разделено на 8 подсемейств – от А до Н (транспортеры подсемейства Н у млекопитающих не обнаружены). В своей структуре транспортеры имеют два нуклеотидсвязывающих и два трансмембранных домена. Транспортеры семейства D являются полутранспортерами, за счет наличия у них по одному домену каждого вида. Транспортеры семейства D экспрессируются исключительно в пероксисомах и участвуют в метаболизме липидов[36].

1.2.2 Пероксисомы

Пероксисомы – одномембранные органоиды, не содержащие ДНК и присутствующие во всех клетках организма, за исключением эритроцитов. Среди других клеточных органелл они открыты последними, в 1954 году[37]. Пероксисомы – пластичные органеллы. Они подстраивают свое количество, структуру и каталитическую активность под метаболические потребности конкретной среды и ткани. Их функции многообразны: они осуществляют биосинтез фосфолипидов, плазмалогенов, желчных кислот, докозагексаеновой кислоты; α - и β -окисление жирных кислот, фитановой кислоты; метаболизм активных форм кислорода и азота. Также, пероксисомы принимают участие в качестве сигнальных структур в реакциях врожденного иммунитета, воспалительных реакциях, в клеточном цикле и его изменениях[38–40].

Одной из ключевых функций пероксисом является β -окисление жирных кислот. В эукариотической клетке β -окисление протекает как в пероксисомах, так и в митохондриях. В митохондриях окисляются жирные кислоты с короткой цепью (количество атомов углерода менее 8), средней длиной цепи (количество атомов углерода от 8 до 12) и длинноцепочечные жирные кислоты (количество атомов углерода от 12 до 20). В пероксисомах происходит укорочение цепи жирных кислот с очень длинной цепью (количество атомов углерода более 20) до октаноил-СоА, далее продукты пероксисомного окисления поступают в митохондрии, в которых происходит дальнейшее окисление до CO_2 и H_2O в цикле трикарбоновых кислот[11].

Пероксисомные болезни – гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, затрагивающих одну или несколько функций пероксисом[39]. В структуре пероксисомных болезней можно выделить 2 группы – нарушения биогенеза пероксисом и изолированные пероксисомные ферментопатии.

Существует две модели биогенеза пероксисом – образование их из ЭПР через стадию препероксисомной везикулы, либо образование из ранее существовавших пероксисом путем мембранного роста и деления. Независимо от варианта формирования, биогенез включает образование мембраны с последующей вставкой мембранных белков и импорт специальных белков и ферментов в пероксисомный матрикс. Биогенез обеспечивают специальные белковые факторы — пероксины (Pex), на 2018 год их открыто 36[37]. Биохимически определить дефицит конкретного пероксина невозможно, однако нарушение того или иного пероксина коррелирует с тяжестью клинической картины[41].

Синдром Целльвегера, неонатальная адренолейкодистрофия, инфантильная болезнь Рефсума – клинические формы нарушения биогенеза пероксисом и представляют собирательную группу Целльвегер-подобных заболеваний (Zellweger spectrum disorders). Это редкие заболевания, их

частота составляет 1:50000 новорожденных[42]. Между этими патологиями нет четких границ, они представляют 3 степени тяжести патологического процесса. Самая тяжелая форма – синдром Целльвегера (СЦ) с летальным исходом на 1-м году жизни, наименее клинически выраженная – инфантильная болезнь Рефсума с летальным исходом в раннем детстве. Общими признаками для указанной патологии является задержка нервно-психического развития, ретинопатия, сенсоневральная тугоухость, разная степень печеночной недостаточности[43].

Х-АЛД относится к изолированным ферментопатиям, наряду с дефицитом ацил-СоА оксидазы 1 (или псевдонеонатальной адренолейкодистрофией), дефицитом D-бифункционального протеина, дефицитом альфа-метилацил-СоА-редуктазы[41].

Ацил-СоА оксидаза 1, D-бифункциональный протеин, альфа-метилацил-СоА-редуктаза – ферменты, катализирующие различные этапы β -окисления ОДЦЖК. Клиническая картина манифестации первых двух ферментопатий напоминает клиническую картину заболеваний, связанных с нарушением биогенеза пероксисом. Дефицит альфа-метилацил-СоА-редуктазы – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, на 2014 год описано всего 10 случаев среди взрослых и 4 случая среди детей раннего возраста[41].

Х-АЛД – самая частая патология среди изолированных пероксисомных ферментопатий[41]. Это тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. В результате нарушения процессов β -окисления ОДЦЖК накапливаются во всех клетках и тканях организма и оказывают прямое токсическое действие, разрушая клетки.

1.2.3 Общие звенья патогенеза

В патогенезе Х-АЛД можно выделить два основных процесса – это накопление ОДЦЖК с опосредованным ими цитотоксическим действием и связывание ОДЦЖК с липид-содержащими структурами (холестерин,

клеточные и миелиновые мембраны), приводящее к дестабилизации этих структур.

Большая часть ОДЦЖК образуется эндогенно, путем удлинения цепи жирных кислот ферментом-элонгазой ELOVL1. Таких ферментов семь, однако только ELOVL1 удлиняет цепь ОДЦЖК[7].

Цитотоксическое действие ОДЦЖК имеет общие пути развития независимо от ткани, в которой происходит патологический процесс. Длительная экспозиция клеток в ОДЦЖК приводила к развитию стресса ЭПР с активацией развернутого белкового ответа и развитию реакций окислительного стресса.

Van de Beek et al в 2017 году показана активация развернутого белкового ответа на развитие стресса ЭПР. В норме, при наличии неправильно свернутых белковых структур и невозможности восстановления правильной структуры и функции клетки в течение некоторого времени происходит активация развернутого белкового ответа и апоптоза клетки. Исследователями показано увеличение маркеров стресса ЭПР и активацию развернутого белкового ответа в фибробластах кожи пациентов с Х-АЛД при экспозиции ОДЦЖК. Увеличение длины углеродной цепи кислот приводило к увеличению маркеров стресса[7,44]. В нервной ткани апоптоз олигодендроцитов приводил к активации микроглии и секреции цитокинов[45], что может быть одной из причин развития воспалительного процесса.

Еще одним механизмом цитотоксического действия ОДЦЖК является развитие окислительного стресса в результате нарушения функций пероксисом и митохондрий. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования (умеренное разобщение дыхательной цепи митохондрий, нарушение транспорта электронов) в совокупности с разрушением пероксисом и экспозицией в ОДЦЖК астроцитов увеличивало образование свободных радикалов в группе контроля и у *absd1*^{-/-} мышей[7,40,46].

Связь ОДЦЖК с липид-содержащими структурами клеток повышает вязкость клеточных мембран, нарушает связывание мембранных рецепторов с лигандами – приводит к снижению функций конкретного органа или ткани[7].

Особенно подвержены патологическим процессам при Х-АЛД клетки, наиболее богатые холестерином – клетки нервной системы, надпочечников, гонад[7].

1.2.4 Поражение нервной системы

Липопротеины плазмы не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и почти весь холестерин головного мозга (95%) образуется преимущественно в глиальных клетках *in situ*[23]. Холестерин – основной липидный компонент нервной системы. Он сосредоточен в двух пулах – меньшая часть содержится в холестерине плазматических мембран нейронов (10%) и глии (20%). Это относительно быстро метаболизирующийся пул холестерина (время жизни 5-10 мес). Большая часть холестерина ЦНС (70%) представлена миелином. Этот пул метаболически стабилен – время жизни примерно 5 лет[47].

Холестерин разрушается и выводится из мозга преимущественно в форме 24-гидроксихолестерина (продукт превращения холестерина под действием холестерин-24-гидроксилазы, ген *CYP46A1*). Он выводится через ГЭБ, связывается с липопротеинами низкой плотности, поглощается гепатоцитами и выводится в составе желчи. Другой метаболит, с помощью которого холестерин выводится из головного мозга – 27-гидроксихолестерин (27-ГХ, синтезируется митохондриальным ферментом холестерин-27-гидроксилаза, ген *CYP27A1*). Он образуется в малом количестве и выводится через ГЭБ. Интенсивное образование 27-ГХ происходит при гиперхолестеринемии и окислительном стрессе. При окислительном стрессе существенная часть холестерина может превращаться в 27-ГХ, который аккумулируется в мозговой ткани, увеличивая риск нейродегенерации[47].

В нейронах и других клетках избыток холестерина превращается в эфиры холестерина и депонируется в виде липидных капель. Эфиры холестерина могут служить резервом, который используется при миелинизации и формировании синаптических контактов. Этерифицирует холестерин фермент ацетил-СоА-холестерин-ацилтрансфераза 1 (АСАТ1). Ингибирование АСАТ1 на 86% снижает концентрацию эфиров холестерина. Нейротоксичные компоненты и окислительный стресс, наоборот, увеличивают активность АСАТ1. АСАТ1 более активна в нейронах, чем в глиальных клетках. В астроцитах АСАТ1 активируется при нарушении выброса холестерина или перегрузки экзогенным холестерином[47]. Эфиры холестерина в клетке постоянно разрушаются гидролазами. В норме уровень эфиров холестерина в мозге низкий и гидролаза способна превращать их в холестерин[47].

Оба патогенетических процесса развития Х-АЛД (прямое цитотоксическое действие и связывание с липид-содержащими структурами) тесно взаимосвязаны и имеют особенности с учетом метаболизма холестерина нервной ткани.

Головной мозг потребляет примерно 20% кислорода, поступающего в организм. Высокое потребление кислорода приводит к увеличению утилизации митохондрий головного мозга и синтезу свободных радикалов. Высокая потребность в энергии белого вещества головного мозга – аксонов и миелиновой оболочки – ассоциирована с увеличением активности митохондрий олигодендроцитов и процессов окислительного фосфорилирования. Недостаточность антиоксидантной системы делает белое вещество наиболее подверженным окислительному стрессу[48].

Цитотоксическое действие ОДЦЖК приводит к разрушению клеток и развитию окислительного стресса, который увеличивает активность фермента АСАТ1, этерифицирующего холестерин головного мозга. ОДЦЖК связываются с эфирами, что было показано при посмертном анализе белого вещества головного мозга, полученного от пациента с поздним началом

церебральной формы Х-АЛД[7]. Взятые участки классифицировали как “интактные”, “активные”, “дегенеративные”. В интактной зоне отмечен нормальный уровень эфиров холестерина и высокое количество ОДЦЖК. Напротив, участки с активным демиелинизирующим процессом содержали увеличенную концентрацию эфиров холестерина, связанных с ОДЦЖК и сниженное количество свободного холестерина в сравнении с контрольной и интактной зоной[7]. Связанные с ОДЦЖК эфиры холестерина становятся менее доступны для гидролазы, таким образом увеличивая концентрацию эфиров холестерина[7]. Также, окислительный стресс приводит к увеличению образования 27-ГХ, увеличивающего риск нейродегенерации[47].

Помимо прямого цитотоксического действия, дестабилизация миелинового покрытия является другим патогенетическим механизмом неврологических нарушений при Х-АЛД. В нервной ткани связывание ОДЦЖК с миелином приводит к формированию соединения – С26:0-фосфатидилхолина, который гидролизуется цитоплазматической фосфолипазой А2 в С26:0-лизофосфатидилхолин (С26:0-ЛФХ) и арахидоновую кислоту. Введение интратекально аналогичного соединения, но с меньшей длиной углеродной цепи – С24:0-лизофосфатидилхолина увеличивало повсеместную активацию микроглии и апоптоз у мышей дикого типа, в отличие от С16:0-лизофосфатидилхолина, что позволяет предположить токсичность соединений фосфатидилхолина с ОДЦЖК[39]. Исследование Theda et al в 1992 году интактного белого вещества головного мозга пациентов с Х-АЛД показало значимое 17-кратное увеличение С26:0-ЛФХ в сравнении с белым веществом контрольной группы (пациентов без заболевания)[7]. Значимого увеличения концентрации фосфолипидов, эфиров холестерина, триглицеридов, сфинголипидов в ткани головного мозга не выявлено[7].

Основным процессом, приводящим к инвалидизации и высокой летальности пациентов, является воспалительный демиелинизирующий

процесс. Что является его триггером, в настоящее время является загадкой. Некоторые исследователи считают черепно-мозговую травму, вирусные инфекции, реакции окислительного стресса одними из возможных причин развития этого процесса[49,50]. Тесная связь уже определенных патогенетических механизмов развития Х-АЛД совместно с неизученными факторами приводит к нарушению ГЭБ и инфильтрации головного мозга моноцитами/макрофагами. Совместно с находящимися в головном мозге клетками микроглии макрофаги реагируют на воспалительный процесс, где выступают в роли антигенпрезентирующих клеток и взаимодействуют с привлеченными Т-клетками[50,51]. В 2001 году Di Biase et al было показано преобладание Т-клеточного ответа 1 типа[52], который включает выработку цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, интерферона-гамма. Цитокины являются большой группой сигнальных протеинов, которые секретируют клетки иммунной системы – моноциты, макрофаги, микроглия, Т- и В-лимфоциты, сосудистые эндотелиальные клетки[50]. Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-1 β могут влиять на целостность ГЭБ путем ослабления межклеточных контактов эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, делая его более проницаемым и облегчая проникновение лейкоцитов в головной мозг[53].

McGuinness et al. в 1997 исследовали уровень экспрессии генов цитокинов в очагах демиелинизации пациентов (материал взят посмертно) и выявили значимое увеличение уровней интерферона-гамма и ИЛ-2[54].

Проведено много исследований, направленных на поиск фактора, запускающего процесс воспаления у пациентов с церебральной формой на ранней стадии заболевания, однако получены противоречивые результаты. Lannuzel et al. в 1998 году выявили преобладание ФНО- α у пациентов с церебральной формой по сравнению с пациентами контрольной группы и пациентами с Х-АЛД без церебрального поражения (исследование включало 12 пациентов с церебральным поражением, 6 пациентов без него)[55]. McGuinness et al. в 1995 году и Lund et al. в 2012 году (36 пациентов

с церебральной формой, 22 пациента группы контроля) не выявили увеличения активности ФНО- α и других провоспалительных маркеров у пациентов с церебральной формой[54,56], однако Lund et al выявили повышение провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости[56]. Marchetti et al в 2017 году также не выявили преобладания какого-либо цитокина у пациентов с церебральной формой, однако исследование показало преобладание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- α) у пациентов с бессимптомной формой, а у пациентов с АМН показано повышение ФНО- α и ИЛ-2 в сравнении с контрольной группой[50]. Цитируемое исследование также впервые продемонстрировало положительную корреляцию уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и концентрации кислоты С26:0 у бессимптомных пациентов и пациентов с АМН. Исследование панели цитокинов (Human Ultrasensitive Cytokine 10-Plex Panel) проводилось у 24 человек (8 с церебральной формой, 8 с адреномиелонейропатией и 8 бессимптомных на момент обследования)[50].

1.2.5 Развитие надпочечниковой недостаточности

Надпочечниковая недостаточность, входящая в состав эндокринных нарушений при Х-АЛД является патологией, которая может быть одним из первых признаков этого заболевания и также являться причиной жизнеугрожающих состояний и смерти пациента без своевременно назначенного лечения. Важно отметить, что надпочечниковая недостаточность может быть как манифестным симптомом, так и присоединиться в течение всего периода заболевания. Отсутствие какого-либо предиктивного фактора развития эндокринных нарушений диктует необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов эндокринологом[1,7].

В основе патогенеза развития надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД лежит токсическое разрушение стероидпродуцирующих клеток избыточно накапливающимися в них ОДЦЖК. Их накопление в

надпочечниках начинается еще внутриутробно, однако процесс поражения развивается постепенно – сначала поражаются пучковая и сетчатая зоны, ответственные за синтез кортизола и надпочечниковых андрогенов, с дальнейшим распространением на клубочковую зону, ответственную за синтез альдостерона. Скорость распространения процесса и его интенсивность разная, поэтому отмечается высокая вариабельность возраста развития клиники надпочечниковой недостаточности[57].

Другим звеном патогенеза является встраивание ОДЦЖК в мембраны стероидпродуцирующих клеток, приводящее к снижению синтеза гормонов вследствие снижения ответа на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ)[57].

Третьим звеном патогенеза является уменьшение уровня свободного холестерина, вследствие его связывания с ОДЦЖК, соответственно он становится менее доступен для стероидпродуцирующих клеток, и стероидогенез снижается. Чаще всего надпочечниковая недостаточность представлена изолированным дефицитом глюкокортикоидов, однако, согласно патогенезу, в некоторых случаях развивается сочетанный глюко- и минералокортикоидный дефицит[7,57].

1.2.6 Прогностические или модифицирующие факторы

Для Х-АЛД не выявлено корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями[48,58]. Один генетический вариант может приводить к различной клинической картине заболевания внутри одной семьи и у монозиготных близнецов[59,60]. Учитывая тяжесть и высокую летальность церебральной формы Х-АЛД, многими исследователями проводится поиск факторов, влияющих на течение заболевания, а также поиск возможных маркеров тяжелого течения Х-АЛД.

Фактора, предсказывающего начало нейродегенерации не выявлено, однако проведено множество исследований, показывающих связь поражения головного мозга с различными биомаркерами[61].

Turk et al. высказано предположение, что другие ABC-транспортеры – ABCD2 и ABCD3 – могут частично восполнять функции ABCD1. ABCD1 и ABCD2 очень похожи, однако отмечено отсутствие экспрессии гена *ABCD2* в человеческих фибробластах, поэтому, остаточные 10-15% β -окисления, происходящего у пациентов с Х-АЛД, происходят благодаря экспрессии гена *ABCD3*. Показано, что увеличение экспрессии *ABCD2* или *ABCD3* может скорректировать дефект у пациентов с Х-АЛД[7]. *ABCD3* кодирует белок PMP70 (peroxisome membrane protein, мембранный белок пероксисом), принимающий участие в транспорте дикарбоновых кислот внутрь пероксисом. Процессом превращения ОДЦЖК в ОДЦДК (очень длинноцепочечные дикарбоновые кислоты) является омега-окисление, происходящее в цитоплазме клетки. ОДЦДК поступают в пероксисомы для β -окисления, не нарушенного для ОДЦДК при Х-АЛД. В исследовании Engen et al в 2016г продемонстрировано снижение омега-окисления при замене аминокислоты валина на метионин в позиции 433 гена *CYP4F2* - гена, участвующего в регуляции омега-окисления. Снижение процессов омега-окисления приводит к накоплению ОДЦЖК в клетках, вызывая их токсические эффекты[62].

Weinhofer et al в 2021 году[63] и Wang et al в 2022 году[61] выявили и продемонстрировали повышение белка легкой цепи нейрофиламента у пациентов с церебральной формой Х-АЛД. Нейрофиламент – структурный компонент нейронов и его концентрация повышается в спинномозговой жидкости и крови при нейродегенеративных заболеваниях. Weinhofer et al исследовали преимущественно взрослых (83 пациента с Х-АЛД старше 18 лет, 55 человек в группе контроля) и продемонстрировали связь между церебральной формой заболевания и увеличением концентрации белка легкой цепи нейрофиламента. Также, на группе пациентов с АМН, у которых за время динамического наблюдения (медиана 3,5 года) развилось поражение центральной нервной системы (10 человек) показано значимое увеличение концентрации белка легкой цепи нейрофиламента[49,63]. Wang

et al показали увеличение концентрации белка легкой цепи нейрофиламента в 11 раз у 25 пациентов младше 18 лет в сравнении с группой контроля (18 человек). Также, показано снижение нейрофиламента через год после проведения ТГСК у 11 пациентов[61].

Хитотриозидаза (ХТ) – фермент, продуцируемый активированными моноцитами и макрофагами. Основываясь на присутствии в ткани головного мозга данных клеток и корреляции хитотриозидазы и степени распространенности нейродегенеративного процесса при болезни Гоше и других лизосомальных болезнях накопления, Orchard et al в 2011 году предположил увеличение уровня ХТ при развитии церебральной формы Х-АЛД[64]. Исследование 38 пациентов с церебральной формой Х-АЛД и 16 пациентов контрольной группы показало значимое увеличение активности ХТ у пациентов с цАЛД, однако зависимости между уровнем активности ХТ и степенью поражения головного мозга (по шкале Loes) не выявлено.

1.3 Клиника Х-АЛД

Не смотря на ведущую роль ОДЦЖК в патогенезе Х-АЛД, показано отсутствие зависимости между уровнем кислот и клиническим вариантом заболевания[65].

Х-АЛД имеет высокую вариабельность возраста и варианта манифестации, возраста присоединения дополнительных компонентов заболевания. Скорость прогрессии нарушений также варьирует в очень широком диапазоне. Suryawanshi et al в 2015 году представлено описание поздней диагностики Х-АЛД у 57-летнего мужчины, предъявлявшего жалобы на гиперпигментацию кожных покровов с 4-х лет, спастический парапарез с 42-х лет[66], Hufnagel et al. и Dubey et al. в 2019 году показали развитие Х-АЛД с симптомов надпочечниковой недостаточности (НН) у детей с 7 и 5 месяцев жизни[67,68]. Также, в литературе описано множество клинических случаев быстрой прогрессии поражения нервной системы с летальным исходом[69]. Интерес представляет необычная клиническая картина при манифестации заболевания у 30-летнего мужчины – Х-АЛД

манифестировала с изолированной слабости левой половины тела. Диагноз Х-АЛД был заподозрен на основании правостороннего поражения белого вещества головного мозга демиелинизирующего характера по данным биопсии и подтвержден данными биохимического и генетического исследования[70].

В клинической картине аденолейкодистрофии описано множество фенотипов – детская, юношеская и взрослая церебральные формы, аденомиелонейропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, бессимптомная форма. Однако, традиционно выделяют всего лишь три – церебральную форму, аденомиелонейропатию, изолированную надпочечниковую недостаточность (ИНН)[1]. Отдельно стоит Х-АЛД у женщин-гетерозиготных носительниц патологии.

1.3.1 Церебральная форма

Церебральная форма развивается обычно на первой декаде жизни пациента (3-12 лет, с пиком развития около 7 лет) и поражает примерно треть пациентов Х-АЛД[71]. Эта форма до 2 лет жизни обычно не встречается, после 15 лет риск развития церебральных нарушений снижен.

На ранних стадиях цАЛД можно выявить визуализирующими методами – МРТ головного мозга с контрастным усилением. Х-АЛД имеет характерную картину по данным МРТ – гиперинтенсивные очаги лейкодистрофии на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR. Очаги обычно появляются в валике мозолистого тела с распространением в теменно-затылочную и далее в лобную и височную области. Поражения иногда затрагивают ствол головного мозга и мост[72]. Очаги имеют билатеральный характер поражения, однако могут быть и с одной стороны, особенно при наличии черепно-мозговой травмы[73]. Для определения степени тяжести поражения наряду с клинической картиной используется оценка МР-томограмм по шкале Loes. Ранняя стадия заболевания устанавливается при количестве баллов от 0,5-9 (максимально 34 балла)[25].

Moser et al было проведено ретроспективное исследование 377 пациентов с Х-АЛД, в рамках которого проводилась оценка МР-томограмм и стратификация риска развития поражения головного мозга в зависимости от возраста и количества баллов по шкале Loes (Loes-score). По данным исследования риск развития поражения ЦНС при Loes-score менее 1 (нормальная МР-картина) составляет 30% для детей 3-7 лет, 10% для детей 7-10 лет и поражение развивается редко у пациентов старше 10 лет. При Loes-score 1-3 балла ухудшение наблюдалось в 60% случаев независимо от возраста; у пациентов с Loes-score более 3 баллов поражение ЦНС прогрессирует в 70-80% случаев независимо от возраста[74].

Визуализация поражений обычно предшествует развитию клинических симптомов – это поведенческие, интеллектуальные и двигательные нарушения. Наиболее частые симптомы в детском возрасте – гиперактивное или аутистическое поведение, эпизоды агрессии, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, нарушение походки. Реже развиваются нарушения зрения и слуха[75,76]. Примерно у 20% пациентов развиваются судороги, плохо отвечающие на противоэпилептическую терапию. Для церебральной формы в большинстве случаев характерна быстрая прогрессия поражения с развитием тетрапареза, слепоты, глухоты, развитие вегетативного состояния и смерти через 6-24 месяца[72].

Юношеская и взрослая формы отличаются от детской только возрастом развития нарушений. Клинически эти формы схожи. При манифестации Х-АЛД во взрослом возрасте частыми симптомами являются психиатрические – мания, психоз, когнитивные нарушения, изменения в поведении, расстройства личности, биполярное расстройство, прогрессирующая деменция[77]. Описан клинический случай манифестации Х-АЛД у мужчины 29 лет с изменения сексуальной ориентации, с последующей быстрой прогрессией заболевания в виде снижения зрения, деменции, развитием вегетативного статуса, судорогами и смертью в возрасте 33 лет[69].

Прогрессия неврологических нарушений в подростковом и взрослом возрасте может спонтанно останавливаться, приводя к стабилизации поражения на несколько лет. Однако, в ряде случаев демиелинизация может прогрессировать, приводя к усилению неврологических нарушений и развитию летального исхода[72,75,77].

1.3.2 Аденомиелонейропатия

АМН признают менее тяжелой формой болезни за счет отсутствия поражения головного мозга клинически и по данным МРТ. АМН обычно развивается у мужчин на 2-4 декаде жизни, с пиком в 28 лет. Первые клинические симптомы – развитие спастического парапареза, сенсорной атаксии, недержания мочи и кала, эректильной дисфункции. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов. У большинства пациентов с течением времени присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств[75].

На МРТ обычно очагов лейкодистрофии не визуализируется, а по данным электронейромиографии (ЭНМГ) выявляют изменения, характерные для аксональной полинейропатии[72].

1.3.3 Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность – один из главных компонентов Х-АЛД. НН может развиваться в течение жизни у 80% пациентов и у 38% НН является первым компонентом заболевания[72]. Возможно развитие НН на первом году жизни, поэтому возраст пациента не является определяющим фактором для исключения Х-АЛД[68,78].

Корреляции между уровнем ОДЦЖК и клинической картиной заболевания не выявлено[67]. Согласно патогенезу заболевания, НН может протекать в виде изолированного глюкокортикоидного или сочетанного глюкокортикоидного и минералокортикоидного дефицита. Возраст манифестации варьирует в широком диапазоне, и риск развития НН уменьшается с возрастом[67].

Случаи раннего развития НН демонстрирует динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом на основании неонатального скрининга. В 2019 году Eng et al было представлено описание клинических случаев двух мальчиков с положительным результатом скрининга. В первые дни жизни на основании клинико-лабораторных данных обоим мальчикам исключена НН. По результатам дальнейшего динамического наблюдения у первого ребенка в возрасте 4,5 месяца появилась гиперпигментация кожных покровов, в этом же возрасте уровень АКТГ составлял 106 пг/мл, в 8 месяцев уровень АКТГ достиг 348 пг/мл, заместительную гормональную терапию назначили в 11 месяцев (АКТГ 387 пг/мл). У второго ребенка с рождения отмечалась смуглость кожных покровов, в 8 недель уровень АКТГ составлял 116 пг/мл. Продолжено динамическое наблюдение, в возрасте 9,5 месяцев АКТГ составил 337 пг/мл. В возрасте 16,5 месяцев, когда отмечено усиление гиперпигментации, уровень АКТГ составил 1024 пг/мл, инициирована заместительная терапия гидрокортизоном. У обоих детей дефицит минералокортикоидных гормонов не выявлен[78].

Huffnagel et al в 2019 году провели ретроспективное исследование НН при Х-АЛД (159 человек, из них 40,8% младше 18 лет, медиана возраста последнего визита 24 года). Самая высокая вероятность развития НН отмечалась на первой декаде жизни пациента – 47% пациентов, с 11 до 40 лет – 30%, лица старше 40 лет составили 6% случаев развития НН[67]. По данным этого исследования самая ранняя манифестация НН – 7 месяцев, самому взрослому пациенту без НН был 71 год[67].

У некоторой части пациентов НН может длительно протекать в бессимптомной форме, в таком случае гормональные исследования помогают установить диагноз. При исследовании бессимптомных пациентов, диагноз Х-АЛД которым установлен после обнаружения Х-АЛД у родственников (медиана возраста 4,5 года), НН выявлена в 49% случаев, и еще 31% пациентов имели пограничные результаты обследования[68].

Клинические проявления НН неспецифичны и заподозрить Х-АЛД по симптомам не представляется возможным. По данным исследования Capalbo et al в 2021 году (25 пациентов с Х-АЛД, средний возраст 9.3 ± 2.9 лет) у большинства пациентов отмечался изолированный глюкокортикоидный дефицит, а преобладающими симптомами являлись гиперпигментация в 72% случаев и астения в 68% случаев[6]. Ранее, нами проведено сравнение клинических характеристик пациентов с Х-АЛД (11 человек) и пациентов с Х-сцепленной врожденной гипоплазией надпочечников (14 человек) – статистически значимых различий в частоте тех или иных клинических симптомов не получено. Гиперпигментация диагностирована в 91% случаев, на втором месте по частоте развития отмечались повторные тошнота, рвота (73% случаев)[79].

Диагностику НН в структуре Х-АЛД согласно международному консенсусу 2022 года надо начинать в первые полгода жизни. Далее, с 6 месяцев до 10 лет скрининг на наличие НН проводят каждые 3-6 месяцев. После 10 лет рекомендовано проводить скрининг ежегодно. В качестве лабораторных маркеров рекомендовано исследование АКТГ, кортизола, ренина, электролитов[1]. Лабораторные изменения предшествуют клиническим проявлениям практически в половине случаев[68].

В структуре Х-АЛД НН может быть компонентом цАЛД или АМН, а также может протекать без вовлечения в патологический процесс нервной системы – такая форма заболевания носит название изолированной надпочечниковой недостаточности и является диагнозом исключения.

1.3.4 Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ)

Нарушение тестикулярной функции при Х-АЛД представлено преимущественно гипергонадотропным гипогонадизмом. ГГ развивается по такому же механизму, как и надпочечниковая недостаточность – ОДЦЖК токсичны для клеток Лейдига, связь ОДЦЖК с холестерином клеточных мембран нарушает связывание ЛГ с рецептором на поверхности клетки, а этерифицированный холестерин становится менее доступным для

стероидогенеза[80,81]. ГГ подтверждается повышением гонадотропных гормонов, сниженным уровнем тестостерона. Клинически отмечается снижение либидо, эректильная дисфункция, выпадение волос, сниженное настроение, депрессия, снижение мышечной массы и костной плотности. Многие из этих симптомов могут быть вызваны полинейропатией или надпочечниковой недостаточностью, что затрудняет диагностику гипогонадизма[80].

В двух исследованиях 1990-х годов изучалась гонадная функция пациентов с Х-АЛД[81,82]. Ретроспективное исследование 26 человек (возраст пациентов 18-78 лет, медиана 34 года; 21 пациент с АМН, 4 пациента без симптомов заболевания, 1 пациент с ИНН) показало наличие хотя бы одной жалобы, которая может быть ассоциирована с ГГ у 77% пациентов. Среди вышеуказанных жалоб и симптомов преобладают жалобы на эректильную дисфункцию (58%), уменьшение оволосения (50%), снижение либидо (46%). На основании лабораторных данных ГГ диагностирован у 32% пациентов. У 12% пациентов (3/26 человек) объем яичек составлял менее 17 мл[81].

Проспективное исследование 49 мужчин с АМН (возраст 18-59 лет, средний возраст $36,0 \pm 1,5$ года) выявило повышение ЛГ у 63,3% пациентов, повышение ФСГ у 57,1% при уровне тестостерона и ингибина В, статистически не отличавшихся от группы контроля. У 54% пациентов установлена эректильная дисфункция, однако пациенты с этими жалобами были значимо старше пациентов без жалоб[82]. Уровень общего тестостерона значимо не отличался от пациентов группы контроля по данным обоих исследований[81,82].

По данным польского исследования женатых пар, уровень бесплодия сопоставим с общепопуляционным (из 11 женатых пациентов с АМН 9 имели детей)[83]. В цитируемом исследовании уровень ЛГ повышен у 57,1% пациентов, ФСГ – у 42,9%. Уровень общего тестостерона входил в референсный диапазон используемого набора (8,2-34,6 нмоль/л) и его

уровень у пациентов составил 10,5-23,1 нмоль/л, при этом трое пациентов с самым низким уровнем тестостерона имели детей. Уровень ингибина В не исследован.

Таким образом, характерные для ГГ жалобы у пациентов с Х-АЛД не всегда связаны с нарушением гонадной функции. Наличие сопутствующего ГГ подтверждается у 30-60% пациентов с Х-АЛД, а уровень фертильности сопоставим с общепопуляционным. Однако, ввиду малого объема выборок вышеприведенных исследований, возможно смещение результатов. Необходимо проведение дальнейших исследований для получения объективных данных.

Обычно ГГ присоединяется к уже существующим неврологическим нарушениям и/или надпочечниковой недостаточности, однако описаны случаи развития ГГ вне НН или неврологических нарушений. В исследовании 1980 года у 3 из 6 человек Х-АЛД манифестировала симптомами гонадной недостаточности в виде снижения либидо, импотенции, бесплодия. Возраст пациентов при манифестации 14, 32, 40 лет; в последующем отмечалось присоединение НН и поражения центральной нервной системы с развитием вегетативного состояния и смерти до 46 лет. У данных пациентов не описаны визуализирующие исследования головного мозга, однако симптомы, характерные для гипогонадизма, отмечены первыми[69].

Согласно международному консенсусу от 2022 года проведение рутинного обследования пациентов для исключения ГГ не рекомендуется. Диагностику – исследование гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), тестостерона – следует проводить при появлении симптомов компонента [1].

Редкой патологией, описанной лишь у нескольких пациентов с Х-АЛД, являются TARTs[84]. TARTs встречаются при ВДКН в 14 – 95% случаев, в зависимости от степени компенсации, возраста обследования, метода обнаружения опухоли[85,86]. Длительно повышенный уровень АКТГ стимулирует мигрировавшие во внутриутробном периоде клетки

коры надпочечников, что приводит к гиперплазии клеток и обструкции сети яичка, перитубулярному гиалинозу и разрушению паренхимы яичка на последних стадиях[87]. В 2020 году Tresoldi et al описаны случаи развития TARTs у двух пациентов 19 и 26 лет с Х-АЛД, один из которых перенес оперативное лечение двусторонних опухолей яичек в 8 лет (данных о морфологическом подтверждении нет) при дальнейшем динамическом наблюдении и обследовании в связи с ростом образований в возрасте 19 лет ему была установлена НН как компонент Х-АЛД[84].

1.3.5 Х-АЛД у женщин

Отдельно выделяют клинические формы Х-АЛД у женщин – бессимптомная, АМН разной степени тяжести (легкая, умеренная и тяжелая), церебральная форма[88], изолированная надпочечниковая недостаточность[7].

Клинические симптомы включают изменение походки, нарушение функции тазовых органов, умеренную спастичность – указанные симптомы иллюстрируют периферическую полинейропатию. У 90% женщин старше 60 лет отмечено развитие нейропатической боли – симптома, редко присутствующего у мужчин[72].

Диагностика Х-АЛД у женщин затруднена. По данным исследований концентраций ОДЦЖК в сыворотке крови диагностически значимое повышение выявляется только у 85% носительниц. Исследование Hufnagel et al. в 2017 году показало 100% чувствительность повышения С26:0-ЛФХ у женщин-носительниц, что делает С26:0-ЛФХ достоверным маркером для подтверждения диагноза[89].

1.4 Диагностика Х-АЛД

1.4.1 ОДЦЖК

Самым распространенным, а также наиболее быстрым методом диагностики является исследование ОДЦЖК плазмы крови – докозановой (С22:0), тетракозановой (С24:0), гексакозановой (С26:0) и их соотношений – С24/С22, С26/С22. Исследование проводится методом газовой

хроматографии. Концентрации ОДЦЖК повышаются при большинстве пероксисомных заболеваний, что снижает чувствительность этого метода диагностики Х-АЛД[1,38].

Исследование ОДЦЖК сыворотки крови может давать ложноположительные результаты при исследовании на фоне существующей печеночной недостаточности, или исследовании их во время метаболического стресса (протекающего с дегидратацией, снижением уровня глюкозы крови). Происходит мобилизация жирных кислот для формирования кетонных тел как альтернативного источника глюкозы. Вероятно, это приводит к дефициту окислительной способности пероксисом и, соответственно, повышению уровня ОДЦЖК. Также, к ложноположительному увеличению ОДЦЖК может приводить диета, направленная на увеличение синтеза кетонных тел, забор крови после приема пищи или гемолиз[89,90].

1.4.2 Генетическое исследование

“Золотым стандартом” диагностики Х-АЛД является обнаружение патогенного или вероятно патогенного генетического варианта гена *ABCD1*. Варианты неопределенной клинической значимости требуют уточнения клинических данных, в ряде случаев – проведение исследования фибробластов кожи[1].

Корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания в настоящий момент не описано[67].

На 2024 год у пациентов с Х-АЛД выявлено более 1220 генетических вариантов и представлено на сайте <http://www.x-ald.nl>. Из этих генетических вариантов 51% составляют миссенс-мутации, 28% представлены сдвигом рамки считывания, 12% нонсенс-мутациями, 6% точечных мутаций и 3% большие делеции более 1 экзона[73,91].

1.4.3 Неонатальный скрининг

Учитывая необходимость выявления церебральной формы Х-АЛД на ранних стадиях заболевания и имеющийся способ лечения (ТГСК), в 2004

году Hugo Moser et al. была предложена идея неонатального скрининга для адренолейкодистрофии, на тот момент не имевшей подходящего метаболита для тестирования[7].

Анализ липидов белого вещества интактной зоны головного мозга пациентов с Х-АЛД, показал многократное увеличение фосфатидилхолина, связанного с гексакозановой кислотой. Это позволило предположить диагностическую ценность C26:0-ЛФХ как аналита для неонатального скрининга[7].

В 2006 году первые испытания этого аналита Hubbard et al. у 53 пациентов (25 пациентов с Х-АЛД, 9 с синдромом Целльвегера, 19 пациентов группы контроля) показали отсутствие перекреста между контрольной группой и группой с пероксисомными заболеваниями, а также 100% чувствительность и специфичность[7,92]. Hufnagel et al. в 2017 году продемонстрировали превосходство определения C26:0-ЛФХ перед C26:0-ацилкарнитином – одним из аналитов-кандидатов для неонатального скрининга (чувствительность определения C26:0-ЛФХ 100%, C26:0-карнитина 82%)[89]. Таким образом, подходящий аналит для неонатального скрининга был найден. Использование C26:0-ЛФХ как маркера заболевания возможно также у женщин[89].

США и в частности Нью-Йорк – пионеры неонатального скрининга Х-АЛД. Закон о введении Х-АЛД в программу неонатального скрининга называется “Законом Эйдана”, по имени мальчика, умершего от прогрессии церебральной формы адренолейкодистрофии, чьи родители внесли значимый вклад в популяризацию идеи неонатального скрининга в Нью-Йорке[7]. В декабре 2013 года Х-АЛД введена в программу неонатального скрининга в Нью-Йорке, в 2016 году скрининг введен в Рекомендованную единую панель скрининга (recommended uniform screening panel, RUSP)[2] и к 2019 году скрининг проводится в 14 штатах США[7], к 2022 году – в 24 штатах[93].

За основу скрининга принимается модель неонатального скрининга Нью-Йорка, которая состояла из двух этапов. На первом происходит исследование С26:0-ЛФХ или других аналитов проточно-инъекционным анализом (flow injection analysis MS/MS, FIA-MS/MS). При получении положительного результатам образец направляется на второй этап – исследование методом жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии (liquid chromatography, LC-MS/MS). Далее, при получении положительного результата проводятся подтверждающие тесты – генетическое исследование *ABCD1*, исследование ОДЦЖК, биохимические и гормональные исследования. При отсутствии генетических вариантов *ABCD1* и положительном результате скрининга, образец направляют на секвенирование панели пероксисомных заболеваний[2]. По данным неонатального скрининга Х-АЛД в Калифорнии выявлено три случая синдрома Айкарди-Гутьереса (САГ) – редкой интерферонопатии, имеющей клинический и генетический полиморфизм[94]. Для этого синдрома характерно наличие прогрессирующей лейкоэнцефалопатии, кальцификации базальных ганглиев, лимфоцитоза и увеличенного уровня интерферона- α в спинномозговой жидкости. Частота САГ составила 0,7:100000 живых новорожденных по результатам исследования, проведенного в Дании в 2010-2020 г.[95]. По данным ретроспективного исследования Armangue et al в 2017 году показано увеличение С26:0-ЛФХ у 68% (13/19) пациентов с САГ. Патогенный механизм, из-за которого происходит повышение С26:0-ЛФХ у части пациентов этой группы остается неизвестным[96].

При обнаружении варианта неопределенной значимости гена *ABCD1* исследователями из Голландии предложено два метода подтверждения диагноза: исследование семьи и в случае нахождения сибса мужского пола исследование С26:0-ЛФХ у него. Если уровень повышен, диагноз Х-АЛД может быть установлен. Второй метод – функциональное исследование фибробластов кожи – визуализация АЛД-протеина

иммунофлюоресцентным методом и/или Вестерн-блот анализом, анализ С26:0-ЛФХ, анализ ОДЦЖК и/или гомеостаз ОДЦЖК с помощью меченной стабильным изотопом D3-С22:0[97].

Традиционным анализом для скрининга является С26:0-ЛФХ, однако, в Японии проводится исследование С24:0-ЛФХ в дополнение к С26:0-ЛФХ; а в Италии исследуется целый спектр ацилкарнитинов и лизофосфатидилхолинов: С20:0-, С22:0-, С24:0-, С26:0-ЛФХ и С20:0-, С22:0-, С24:0-, С26:0-ацилкарнитины[98,99].

Каждая страна привносит свои дополнения в данный протокол скрининга. Например, в Нидерландах скрининг проводится только для пациентов с одной X-хромосомой. Учитывая наличие заболеваний, связанных с нарушением формирования пола, введен дополнительный этап скрининга – ряд тест-систем для подсчета количества X-хромосом («X-counter») после первого этапа скрининга[97]. Образцы, содержащие только одну X-хромосому, направлялись для проведения более специфичного исследования методом LC-MS/MS. Положительные образцы после второго этапа отправлялись на секвенирование гена *ABCD1*[97]. Пилотный проект скрининга в Нидерландах еще продолжается, на 2020 год случаев X-АЛД не выявлено. Также, для того чтобы избежать получения информации пациентами из недостоверных медицинских источников, в Нидерландах не сообщают результаты неонатального скрининга X-АЛД в пятницу, чтобы у пациентов не было длительного времени ожидания квалифицированной медицинской консультации[97].

В Грузии результат С26:0-ЛФХ выше 0,3 нмоль/мл считался патологическим, эта граница была установлена на основании исследования образцов от здоровых детей и от детей с подтвержденными пероксисомными заболеваниями. По результатам обследования 51081 тысячи новорожденных мальчиков и девочек выявлен 1 случай адренолейкодистрофии у мальчика. Образец для неонатального скрининга у пациента с X-АЛД был взят на первые сутки жизни, у него отмечалось

повышение ОДЦЖК плазмы, диагноз был подтвержден патогенным гемизиготным вариантом в гене *ABCD1*[100].

По результатам неонатального скрининга в Тайване выявлено 12 мальчиков, 10 девочек с генетическими вариантами *ABCD1*, 3 ребенка с СЦ. Самые высокие уровни С26:0-ЛФХ выявлены у пациентов с СЦ (медиана 0,82 мкмоль/л), самые низкие – у пациентов женского пола с вариантами в гене *ABCD1* (медиана 0,41 мкмоль/л). Промежуточную позицию занимают пациенты мужского пола с вариантами в гене *ABCD1* (медиана 0,69 мкмоль/л). Уровни С26:0-ЛФХ у пациентов с СЦ и у пациентов мужского пола с Х-АЛД статистически значимо выше, чем у пациентов женского пола с Х-АЛД. Между пациентами мужского пола с Х-АЛД и пациентами с СЦ статистически значимых различий не выявлено. Зависимости между уровнем С26:0-ЛФХ и генетическим вариантом *ABCD1* не выявлено, хотя при нонсенс-мутациях, делециях и сдвиге рамки считывания уровень С26:0-ЛФХ отмечался выше, чем при миссенс-мутациях[101].

В течении динамического наблюдения (от 3 месяцев до 5 лет, медиана 2,3 года) за 12 пациентами с диагнозом, установленным по неонатальному скринингу, у двоих отмечено развитие надпочечниковой недостаточности – увеличение базального уровня АКТГ около 1 года жизни, недостаточный ответ на стимулирующем тесте с тетракозактидом. Обоим пациентам назначена заместительная гормональная терапия. Гиперпигментации и других клинических признаков, электролитных нарушений при манифестации не выявлено[101].

В Японии неонатальный скрининг только введен в программу существующего неонатального скрининга в апреле 2021 года в 1 префектуре и пока набрано 1000 образцов из запланированных 28000. Случаев заболевания на август 2021 года не выявлено. Скрининг проводится только среди мальчиков; в отличие от проектов других стран, в Японии проводят двукратное исследование С26:0-ЛФХ и С24:0-ЛФХ в образце с помощью LC-MS/MS, при получении двух положительных результатов проводят

повторный забор крови и исследование C26:0-ЛФХ. При повышенном уровне ребенка направляют на подтверждающие тестирования - ОДЦЖК, генетические, биохимические и гормональные исследования[99].

В Италии пилотный проект скрининга запущен и окончание его планируется на июнь 2024 года. Планируется исследовать C20:0-, C22:0-, C24:0-, C26:0-ЛФХ и C20:0-, C22:0-, C24:0-, C26:0-ацилкарнитины от 160000 новорожденных мальчиков и девочек методом FIA-MS/MS на первом этапе, положительные образцы направить на исследование LC-MS/MS. Положительные после второго этапа тестирования образцы направить на генетическое исследование[98]. Сравнительные результаты пилотных проектов неонатального скрининга разных стран представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительные результаты неонатального скрининга X-АЛД по данным пилотных проектов разных стран.

Страна	Количество обследованных новорожденных	Пол	Аналит для исследования	Этапы скрининга	Результаты:	Расчетная частота
США, Нью-Йорк	365000	Муж Жен	C26:0-ЛФХ	1 – FIA-MS/MS 2 – LC-MS/MS 3 – подтв. тесты	13 м X-АЛД 13 д X-АЛД 4 м СЦ 1 м СК 1 м САГ	X-АЛД 1:14000
Грузия	51081	Муж Жен	C20-, C22-, C24:0-ЛФХ	1 – FIA-MS/MS 2 – LC-MS/MS 3 – подтв. тесты	1 м X-АЛД 2 д НБП	X-АЛД 1:51081 НБП 1:25540
Нидерланды	250 образцов новорожденных, 58 образцов от пациентов с X-АЛД, 126 взрослых пациентов контрольной группы	Муж	C26:0-ЛФХ	1 – FIA-MS/MS 2 – X-counter 3 – LC-MS/MS 4 – подтв. тесты	-	-
Тайвань	320528	Муж Жен	C26:0-ЛФХ	2016г: 1 – FIA-MS/MS 2 – LC-MS/MS 3 – LC-MS/MS 4 – подтв. тесты 2019г: 1 – FIA-MS/MS 2 – LC-MS/MS 3 – секв. <i>ABCDI</i> , LC-MS/MS	12 м X-АЛД 10 д X-АЛД 3 СЦ	X-АЛД 1:14500

Примечание: C20:0-ЛФХ – C20:0-лизофосфатидилхолин, C22:0-ЛФХ – C22:0-лизофосфатидилхолин, C24:0-ЛФХ – C24:0-лизофосфатидилхолин, C26:0-ЛФХ – C26:0-лизофосфатидилхолин, FIA-MS/MS – проточно-инъекционный анализ (flow injection analysis MS/MS), LC-MS/MS – жидкостная хроматография тандемная масс-спектрометрия (liquid chromatography); X-counter – ряд тест систем для подсчета количества X-хромосом; X-АЛД – X-сцепленная адренолейкодистрофия; НБП – нарушение биогенеза пероксисом; подтв. тесты – подтверждающие исследования при положительном результате неонатального скрининга: секвенирование *ABCDI*, исследование ОДЦЖК, гормональные исследования; м – мальчики; д – девочки; X-АЛД – X-сцепленная адренолейкодистрофия; СЦ – синдром Целльвегера; СК – синдром Кляйнфельтера; САГ – синдром Айкарди-Гутьереса

1.5 Лечение

В лечении аденолейколистофрии можно выделить группу этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии.

Группа **этиотропной терапии** самая немногочисленная, она представлена двумя методами, которые используют в настоящее время – ТГСК и генная терапия с использованием лентивирусного вектора (ГТ).

Общеизвестным и распространенным методом лечения церебральной формы заболевания является ТГСК. Использование этого метода лимитировано узким терапевтическим окном — наилучший результат трансплантации может быть достигнут только при лечении на начальных стадиях Х-АЛД (наличие поражения головного мозга по данным МРТ по шкале Loes менее 9, отсутствие клинических симптомов поражения нервной системы).

Peters et al провели исследование выживаемости в группе пациентов (126 человек) с церебральной формой заболевания, кому ТГСК проводилась с 1982 по 1999 год. Общая 5- и 8-летняя выживаемость по группе составила 56%, однако среди пациентов на ранней стадии заболевания (25 человек, Loes-score менее 9, 0 или 1 по шкале неврологического дефицита) выживаемость составила 92%[102]. Принимая во внимание полученные ранее данные, Machmood et al в 2007 провели ретроспективное исследование выживаемости среди пациентов на ранней стадии Х-АЛД, получивших и не получивших ТГСК. Среди пациентов, получивших трансплантацию (19 человек), 5-летняя выживаемость составила 95%, среди пациентов, не получивших трансплантацию (30 человек), 5-летняя выживаемость составила 56%[103]. Таким образом, пациентам с установленной ранней стадией заболевания рекомендовано проведение трансплантации.

Недостатком этого метода являются трудности с поиском и подбором подходящего донора, а также невозможность применения ТГСК у пациентов на поздней стадии заболевания (поражение головного мозга по шкале Loes более 9 и наличие клинических симптомов поражения нервной системы) и

пациентов с быстрой прогрессией заболевания (так как приживление донорских клеток требует времени)[8].

Из осложнений ТГСК самым грозным является развитие реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ), отторжение трансплантата, а также развитие генерализованных инфекций на фоне иммуносупрессии. По данным длительного наблюдения за 14 пациентами (медиана возраста пациентов 33 года) после проведенной трансплантации летальный исход был у 6 пациентов, из которых у 3 отмечалось развитие осложнений ТГСК (РТПХ и развитие генерализованных инфекций)[104].

В 2022 году FDA одобрен препарат генной терапии (эливалдоген аутоотемсел, «Скайсона») – препарат самоактивирующегося лентивирусного вектора, несущего функциональный ген *ABCD1*. Аутологичные клетки CD34+ забирают у пациентов, генетически модифицируют *ex vivo* с помощью лентивирусного вектора, кодирующего *ABCD1* дикого типа, и затем повторно вводят пациентам после миелоабляционного лечения. Далее происходит поликлональное восстановление, при котором до 14% гранулоцитов, моноцитов и Т- и В-лимфоцитов экспрессируют белок ABCD1[33].

В отличие от ТГСК, для проведения ГТ необходимости в поиске подходящего донора, вследствие чего экономится время, ценное для пациента. Из недостатков данной терапии можно выделить иммунный ответ на векторы или трансгенный продукт[8]. Также, белок ABCD1 функционирует в форме гомо- и гетеродимера. Генотерапия, привнося белок ABCD1 дикого типа, не удаляет из клеток пациента мутантный белок, что может приводить к взаимодействию нормальной и мутантной субъединиц при образовании димера, нарушению функции последнего и, следовательно, недостаточной эффективности указанного метода лечения[33].

В 2017 году Eichler et al. исследовали данный препарат у 17 мальчиков с церебральной формой заболевания на ранней стадии (Loes-score 0,5-9,0; отсутствие клинических признаков поражения нервной системы). Терапия признавалась эффективной и безопасной, если пациент был без ухудшения

жизненно важных функций через 24 месяца после инфузии. Проводилась оценка данных МРТ по шкале Loes, степень поражения нервной системы оценивалась по специальной шкале оценки неврологических функций, включающей в себя оценку 15 нарушений жизнедеятельности (в данном исследовании включено 6).

По результатам исследования у 15 человек из 17 терапия признана эффективной: 15 человек выжили (1 человек был исключен из исследования в связи с появлением подходящего донора для ТГСК, впоследствии умер от посттрансплантационных осложнений, у другого отметили быструю прогрессию неврологического компонента заболевания, умер через 22 месяца после инфузии препарата от вирусной инфекции, осложненной почечной и печеночной недостаточностью). У 14 человек не обнаружено ухудшения клинической картины неврологических нарушений, у 1 пациента произошло ухудшение на 25-м месяце наблюдения после развития судорог. По данным МРТ исходно у всех отмечались начальные изменения, характерные для Х-АЛД, в ходе дальнейшего наблюдения у многих отмечалось волнообразное развитие патологических изменений – обратное развитие поражения и повторное ухудшение МРТ-картины. Однако, у всех пациентов, у которых наблюдалось повторное ухудшение, поражение было менее интенсивным, чем в начале исследования[9].

Таким образом, эффективность ГТ по предварительным данным схожа с традиционной ТГСК. В настоящее время проводится долгосрочное наблюдение за участниками исследования, планируемая дата окончания наблюдения - август 2038 года (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02698579).

Несмотря на многообещающие данные, представленные Eichler et al в 2017 году, Bougnères et al в 2021 году продемонстрировали результаты наблюдения в течение 8 лет (медиана длительности наблюдения) за 4 пациентами, получившими ГТ на ранней стадии Х-АЛД. У троих пациентов отмечалось нарушение когнитивных функций через 9, 28 и 60 месяцев. У одного из этих пациентов отмечалась стабилизация состояния в дальнейшем,

однако у двоих других выявлена прогрессия неврологических нарушений через 3 года и 10 лет после терапии соответственно[105]. Объем выборки в цитируемом исследовании мал, однако иллюстрирует необходимость дальнейшего изучения ГТ и проведение длительного наблюдения на большей выборке пациентов.

Наиболее разнообразной и активно изучаемой группой является **патогенетическая терапия**, направленная на снижение концентраций ОДЦЖК в органах мишенях, снижение негативного влияния окислительного стресса на клетки. Эффективность препаратов данной группы до конца не изучена, многие препараты находятся на стадии клинических испытаний.

Наиболее известный представитель этой группы – масло Лоренцо (МЛ, глицеролтриолеат+глицеролтриэрукат) – обладает большим спектром побочных реакций. В исследовании van Geel в 1999 году у 22 пациентов, получавших масло Лоренцо, в 55% случаев выявлено повышение печеночных трансаминаз, в 55% выявлена тромбоцитопения (медиана уровня тромбоцитов до лечения составляла $232 \times 10^9/\text{л}$, после 1 года терапии медиана составила $63 \times 10^9/\text{л}$, (95% ДИ 29-96), в 14% жалобы со стороны пищеварительной системы, в 14% случаев гингивит. ДИ рассчитан только для тромбоцитов[30].

МЛ используется и по настоящее время для снижения уровней ОДЦЖК, однако это не позволяет предотвратить развитие церебральной формы заболевания, либо замедлить проявление адреномиелонейропатии[106].

Каталитическая активность пероксисом и митохондрий и их пролиферация контролируется факторами транскрипции PPAR-семейства (Peroxisome proliferator-activated receptor – рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором). PPAR-семейство (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ) – ядерные рецепторы, которые осуществляют свою функцию совместно с ретиноидным рецептором X[40]. С целью предотвращения окислительного стресса вследствие повреждения и гибели митохондрий проведено исследование препарата пиоглитазона, агониста PPAR γ . На доклиническом исследовании данный препарат показал восстановление окислительно-

восстановительного и биоэнергетического баланса, а также уменьшение аксонального поражения[107]. В 2019 году завершена вторая фаза исследования пиоглитазона у 18 пациентов с аденомиелонейропатией, результаты пока не опубликованы (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03864523).

В 2012 году Engelen et al. проведено исследование гипополипидемического препарата из группы фибратов – безафибрата. За счёт ингибирования фермента элонгазы ELOVL1, участвующей в синтезе ОДЦЖК получено снижение уровня ОДЦЖК в культуре фибробластов. Однако, клиническое исследование 10 мужчин с аденомиелонейропатией на терапии безафибратом не выявило значимого снижения уровня ОДЦЖК и улучшения состояния[108].

В литературе представлены работы по попытке использовать препараты агонистов рецепторов тиреоидных гормонов β ($TR\beta$) для уменьшения демиелинизации головного мозга. Тиреоидные рецепторы относятся к семейству ядерных, исполняя роль транскрипционных факторов. Они регулируют экспрессию разнообразных генов путем взаимодействия со специфическими ко-активаторами и ко-репрессорами и последовательностями ДНК, расположенными в регуляторных регионах генов-мишеней. Тиреоидные рецепторы представлены двумя изоформами: $TR\alpha$, $TR\beta$. Тип α в основном преобладает в сердце, головном мозге и костях, тогда как рецепторы типа β распространены в печени, почках, гипофизе, головном мозге и также отвечают за осуществление эффектов тиреоидных гормонов на метаболизм. В ЦНС тиреоидные гормоны обеспечивают процессы ремиелинизации путем увеличения дифференцировки клеток предшественников олигодендроцитов в зрелые клетки. Точный механизм влияния гормонов на клетки-предшественники до конца не изучен, однако предполагается ключевая роль β -тиреоидного рецептора, подтвержденная *in vivo*.

Основываясь на вышеизложенном, были предприняты попытки разработать соединение, обладающее селективной избирательностью в отношении $TR\beta$, которые были бы эффективны в лечении нарушений обмена веществ, метаболических заболеваний головного мозга. Таким веществами

стали эпротиром (исследование прекращено на 3 стадии в связи с повреждением хрящевой ткани у собак, а также в связи с отмеченной гепатотоксичностью у пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии после 6 недель лечения), ресметиром (одобрен FDA для лечения НАЖБП, стеатогепатита, дислипидемий; не обладает тиреотоксическим эффектом на сердце, костную ткань (эффекты TR α), собетиром (показал себя перспективным гепатоселективным гиполипидемическим средством, однако в 2008г исследование было приостановлено ввиду отсутствия финансирования). Для собетирома *in vivo* выявлено увеличение олигодендрогенеза в мозолистом теле, затылочной коре, зрительном нерве. Однако, карбоксильная группа в составе вещества затрудняет его прохождение через ГЭБ, в связи с этим были разработаны пролекарства собетирома, в которых карбоксильная группа заменена на отщепляемую молекулу. Группа этих веществ получила название собетирамиды. Sob-AM2, вещество из данной группы, увеличивает концентрацию собетирома в ЦНС, при снижении его периферического влияния. При системном введении он гидролизуется амидгидролазой жирных кислот (преимущественно экспрессируемой в ЦНС) и преобразуется в собетиром. При пероральном применении Sob-AM2 концентрация собетирома в ЦНС незначительно выше, чем при применении самого собетирома. В 2019 году исследование собетирома для лечения аденолейкодистрофии было прекращено в связи с отсутствием финансирования[109].

К группе **симптоматической терапии** возможно отнести лечение эндокринных нарушений — надпочечниковой недостаточности и гипергонадотропного гипогонадизма.

Пациентам с установленной надпочечниковой недостаточностью необходимо проводить заместительную терапию препаратами гидрокортизона (ГК-терапия) и флудрокортизона (МК-терапия)[1,57,73]. Потребность в глюкокортикоидах при аденолейкодистрофии такая же, как при первичной надпочечниковой недостаточности другой этиологии. Учитывая постепенное вовлечение в патологический процесс коры надпочечников, у пациентов может

не наблюдаться потребности в минералкортикоидной терапии (флудрокортизон) некоторое время.

Терапия НН не влияет на прогрессию поражения нервной системы[73].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемая популяция: пациенты с установленным диагнозом Х-АЛД. Исследование проведено у пациентов, находившихся на обследовании и лечении на базе Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» за 2010-2024 г.

Критерии включения в исследование:

1. Мужской пол
2. Наличие генетически установленного диагноза Х-АЛД

Критерии исключения: нет

Способ формирования выборки: сплошной

Дизайн исследования: ретроспективное наблюдательное сравнительное исследование.

Исследование состояло из трех этапов. На рисунке 1 представлена схема исследования.



Рисунок 1. Порядок исследования пациентов с Х-сцепленной адренолейкодистрофией. Х-АЛД – Х-сцепленная адренолейкодистрофия, НН – надпочечниковая недостаточность, СА – обследование при отягощенном

семейном анамнезе, СПНС – симптомы поражения нервной системы. При исследовании вариантов манифестации исключен один пациент с неустановленным вариантом, при изучении надпочечниковой недостаточности включен в исследуемую выборку.

В исследование включены пациенты с установленным диагнозом Х-сцепленной адренолейкодистрофии, N=110 пациентов (97 семей) в возрасте от 4,1-62,0 года на момент последнего обращения. Медиана возраста пациентов на момент последнего обращения составила 11,3 года [7,7; 16,6]. Медиана длительности динамического наблюдения для всей группы составила 1,6 лет [0,2; 4,9]; для пациентов, обследованных не в манифестацию заболевания (полгода динамического наблюдения и более, включительно, N=71) составила 3,7 лет [1,8; 6,9].

I этап – анализ клинической манифестации заболевания и дальнейшего присоединения компонентов. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от того, с какого компонента отмечалось начало заболевания: манифестация с симптомов надпочечниковой недостаточности (N=55), манифестация с симптомов поражения нервной системы (N=38) или доклиническая диагностика в связи с выявлением заболевания у родственников (N=16). Пациент с неустановленным вариантом исключен из исследования манифестации (N=1).

Учитывая ретроспективный характер исследования, на данном этапе проведен анализ анамнеза заболевания и жалоб до установления первого компонента – НН или поражения нервной системы.

Манифестация с НН устанавливалась для пациентов, имевших характерные для НН жалобы (слабость, вялость, утомляемость, гиперпигментация кожных покровов, зафиксированные эпизоды гипогликемии, падения артериального давления, тяга к соли, потеря массы тела, приступы рвоты) на начало заболевания. Отдельно проводился подсчет

кризов надпочечниковой недостаточности до лабораторного подтверждения диагноза или до начала постоянной заместительной гормональной терапии.

Манифестация с симптомов поражения нервной системы (СПНС) устанавливалась для пациентов, проявлявших жалобы, характерные для поражения нервной системы (снижение зрения, слуха, ухудшение походки, косоглазие, нарушение почерка, ориентации в пространстве, нарушения эмоциональной сферы – плаксивость, тревожность, агрессия, снижение памяти, концентрации внимания) в дебюте заболевания. Для поражения нервной системы объективным критерием установления поражения считалось наличие очагов лейкодистрофии головного мозга (ГМ) по данным МРТ (для церебральной формы заболевания), либо установление полинейропатии при отсутствии поражения ГМ для АМН. Часть пациентов (N=45) обследованы в Российской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», в отделении медицинской генетики (зав. отделением д.м.н., Михайлова С.В.)

Доклиническая диагностика Х-АЛД определялась для пациентов, у которых поводом для проведения обследования являлась диагностика Х-АЛД у родственника.

На данном этапе проводился анализ развития болезни: возраст манифестации компонентов заболевания и период времени до присоединения последующих компонентов заболевания.

Для исследования скорости развития второго компонента заболевания (присоединение поражения нервной системы к уже диагностированной НН или присоединение НН к уже существующему поражению нервной системы) пациенты разделены на группы, в зависимости от первого манифестировавшего компонента.

Группа 1 – пациенты с поражением головного мозга по данным МРТ как первый компонент заболевания (N=38). Группа 2 – пациенты с надпочечниковой недостаточностью как первый компонент заболевания (N=71).

На II этапе проводилось исследование эндокринных нарушений Х-АЛД – надпочечниковой недостаточности и гипергонадотропного гипогонадизма.

Все пациенты, имевшие надпочечниковую недостаточность как компонент Х-АЛД, независимо от варианта манифестации были включены в исследование (N=87).

С учетом неспецифичности симптомов НН, а также ретроспективного характера исследования, датой установления диагноза надпочечниковой недостаточности считалась фраза об установлении диагноза в медицинской документации или дата начала постоянной заместительной терапии. Для пациентов, обследованных при установлении НН в НМИЦ эндокринологии (N=9), диагноз надпочечниковой недостаточности устанавливался по совокупности клинических данных (слабость и вялость, гиперпигментация кожных покровов, эпизоды повторных рвот, тяга к соли и т.д.) и данных лабораторного обследования. Дефицит глюкокортикоидных гормонов был установлен при получении двукратного превышения АКТГ верхней границы референсного интервала лаборатории (>150 пг/мл) и при уровне кортизола менее 500 нмоль/л. Дефицит минералкортикоидных гормонов был установлен при получении показателей ренина, двукратно превышающих верхнюю границу референсного интервала для пациентов старше 2-х лет (>100 мкЕд/мл) и/или гипонатриемии (натрий <135 ммоль/л) и гиперкалиемии (калий $>5,1$ ммоль/л).

Пациентам, обследованным в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в динамике, проводились лабораторные и инструментальные исследования (N=39).

Лабораторная диагностика (зав. лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.) включала исследование гормональных показателей (АКТГ, кортизол (при отсутствии заместительной терапии на момент поступления), ренин, ЛГ, ФСГ, тестостерон – для детей пубертатного возраста), биохимических показателей (натрий, калий, глюкоза сыворотки крови). Показатели биохимического анализа крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе

«Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Определение концентраций гормонов выполнялось иммунохемилюминисцентным методом на автоматизированной системе Cobas 600 (Roche, Франция).

Диагноз гипергонадотропного гипогонадизма устанавливался для пациентов пубертатного возраста, при наличии данных гормонального обследования – ЛГ и ФСГ выше 10 Ед/л и снижение тестостерона менее 12 нмоль/л.

Из инструментальных обследований проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием. МРТ головного мозга проводилась на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла, режим T1, T2, FLAIR с введением контрастного препарата на основе гадолиния.

Пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов мошонки, которое проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare, Австрия) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц. Объем тестикул рассчитывался с использованием формулы объема эллипсоида $0,52 \times d1 \times d2 \times d3$.

С учетом манифестации НН в разном возрасте (цАЛД и ИНН на первой декаде жизни, АМН на второй и третьей), а также с учетом разной тяжести данных форм, получаемую терапию в каждой клинической форме Х-АЛД рассматривали отдельно. Клиническая форма болезни определялась согласно международному консенсусу по ведению пациентов с Х-АЛД по совокупности данных исследования: церебральная форма заболевания устанавливалась при наличии типичных очагов лейкодистрофии по данным МРТ ГМ (гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном изображении и FLAIR режимах, снижение интенсивности сигнала в T1-взвешенных изображениях в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, с возможным распространением в затылочные и задние теменные отделы). АМН устанавливалась в отсутствие поражения головного мозга по данным

MPT и при наличии неврологических симптомов заболевания (нарушение походки, спастический парепарез, нарушение функции тазовых органов, и т.д.). ИНН устанавливалась при наличии соответствующих клинико-лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности и отсутствии неврологических проявлений адренолейкодистрофии (клинически и по данным MPT головного мозга).

Проведено изучение осложнений заместительной терапии – наличие задержки роста, избытка веса, повышения артериального давления пациентов. Задержка роста и/или избыток веса устанавливался при отклонении коэффициента стандартного отклонения на 2 SD от среднепопуляционных значений (SDS роста, для веса оценивался SDS индекса массы тела (ИМТ)), расчет производился по программе Auxology (референсные данные: UK Tanner Whitehouse). Гипо/гипертензия также оценивалась относительно нормального уровня АД для данного возраста.

На III этапе проводилось изучение генетических вариантов и их связи с фенотипическими проявлениями заболевания.

Генетическое исследование проведено в НМИЦ эндокринологии 18 пациентам в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний Института персонализированной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России методом секвенирования по Сэнгеру кодирующей последовательности гена *ABCD1* при наличии подозрения на адренолейкодистрофию (отягощенный наследственный анамнез). При отсутствии отягощенного наследственного анамнеза образец направлялся на исследование методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.) с применением авторской панели «Надпочечниковая недостаточность» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащий праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей следующих 44 генов: *AAAS*, *ABCD1*, *AIRE*, *BSND*, *CACNA1H*, *CDKN1C*, *CLCNKA*, *CLCNKB*,

CUL3, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, DHCR7, H6PD, HSD11B1, HSD11B2, HSD3B2, KCNJ1, KCNJ5, LIPA, MC1R, MC2R, MCM4, MRAP, MTPP, NFKB2, NNT, NR0B1, NR3C1, NR3C2, NR5A1, NTRK2, PAPSS2, POMC, POR, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SH2B1, SLC26A3, STAR, TBX19, WNK4. Для пациентов, включенных в исследование после августа 2021 года те же области были обогащены следующим образом: подготовку полногеномной библиотеки (KAPA HyperPlus, Roche, Швейцария) и обогащение матрицы ДНК (KAPA HyperCapture, Roche, Швейцария) производили в соответствии с протоколами производителя используя кастомный набор зондов KAPA HyperCap (Roche, Швейцария).

Забор крови производился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови NucleoMag Blood (MN). Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) и набора Qubit dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) соответственно.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов.

Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не включены в заключение. Средняя глубина покрытия целевых областей была не менее 70х, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10х – не менее 97%.

Большей части пациентов (N=92) генетический анализ проведен в ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» методом прямого секвенирования гена *ABCD1* в лаборатории селективного скрининга (зав. лабораторией, д.м.н. Захарова Е.Ю.). Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям. Выделение ДНК из образцов крови осуществлено с помощью набора Diatom DNA Prep reagent kits (Biocom, Russia), при следовании рекомендациям производителя. Секвенирование гена *ABCD1* произведено с использованием секвенатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems), при следовании протоколу производителя. Праймеры для проведения ПЦР синтезированы основываясь на референсной последовательности гена *ABCD1* NM 000033.3.3.3.4 включая все экзоны и примыкающие интронные области.

Для определения характера наследования генетического варианта в семье – унаследован от матери или возник de novo – проводилось исследование выявленного семейного варианта матерям пациентов (обследовано N=69).

Размер выборки предварительно не рассчитан, в связи с низкой частотой Х-АЛД. Репрезентативность выборки определена на основе проведенных

исследований, аналогичных запланированному. Учитывая X-сцепленный тип наследования отмечена полная репрезентативность по полу – обследованы только лица мужского пола. В таблице 2 представлены данные по оценке репрезентативности выборки для изучения варианта манифестации X-АЛД и течения надпочечниковой недостаточности. В таблице 3 представлены данные исследования гипогонадизма.

Таблица 2. Характеристики X-АЛД по варианту манифестации и наличию надпочечниковой недостаточности по данным исследований

Авторы исследования	Страна	N	Возраст участников, годы	Вариант манифестации			НН
				НН	СПНС	СА	
Huffnagel et al [67]	Нидерланды, США	159	24 (1-71)*	38%	40%	21%	71%
Alcantara et al [110]	США	116	8,2 [4,1; 12,4]	11%	17%	71%	74%
Polgreen et al [111]	США	90	Менее 15 лет	19%	52%	23%	100%
Korenke et al [112]	Германия	55	11 (2-59)*	45%	38%	17%	64%
Собственная выборка	Россия	110	11,3 [7,6; 16,6] (4,1-62,0)	50%	35%	14%	79%

Примечание: X-АЛД – X-сцепленная адренолейкодистрофия. N – количество человек, НН – надпочечниковая недостаточность, СПНС – симптомы поражения нервной системы, СА – обследование при отягощенном семейном анамнезе. «*» – в исследовании указана медиана возраста, в скобках минимальное и максимальное значения.

Таблица 3. Характеристики исследований гипогонадизма у пациентов с Х-АЛД

Исследователи	N	Возраст участников, лет*	ГГ
Brenneman et al [82]	49	36,2 +/- 1,5 (18,5-59)	63%
Assies et al [81]	26	34 (18-78)	32%
Собственная выборка	23**	22,2 (15-41) 17,8 [16,5; 26,2]	30%

Примечание: ГГ – гипергонадотропный гипогонадизм, N – количество обследованных человек. «*» - так как возраст участников по данным исследований представлен средним значением, в круглых скобках указаны верхний и нижний возрастной пределы, мы представили возраст участников исследуемой когорты в аналогичном варианте. Дополнительно представлена медиана возраста обследованных нами пациентов. «**» - указана часть пациентов собственной выборки, обследованная для исключения гипогонадизма.

На основании представленных в таблице данных можно считать исследуемую выборку репрезентативной по наличию НН, с частичной репрезентативностью по возрасту, вариантам манифестации и количеству пациентов с ГГ с высокой долей вероятности.

Статистический анализ

По причине небольшого объема выборки при обработке данных использованы непараметрические тесты. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми группами для всех количественных признаков был использован критерий Манна-Уитни, а для сравнения нескольких независимых групп – критерий Краскела-Уоллиса с проведением попарного сравнения групп при получении статистически значимого различия. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными значениями (N) и относительными частотами (%)

с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) рассчитанного с помощью метода Клоппера-Пирсона. Для сравнения качественных признаков использован двусторонний точный критерий Фишера.

Для анализа времени до развития надпочечниковой недостаточности и до развития поражения головного мозга использован метод Каплана-Майера с указанием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух выборок использован лог-ранговый тест, трех – тест Хи-квадрат.

Нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,05$. С целью решения проблемы множественных сравнений применялся p_0 , скорректированный поправкой Бонферрони. Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 13 (StatSoft inc., США).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол № 24 от 24.11.2021

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Манифестация Х-АЛД

Основными компонентами Х-АЛД, уже упомянутыми ранее являются поражение нервной и эндокринной систем. Соответственно компонентам адренолейкодистрофии выделяют 2 клинические формы манифестации – манифестация с симптомов надпочечниковой недостаточности и манифестация с симптомов поражения нервной системы. Медиана возраста клинической манифестации Х-АЛД составила 7,0 лет [5,0; 11,4]. Заболевание также может быть установлено вне клинических признаков – на бессимптомной стадии, когда пациента обследуют при установлении диагноза родственникам. Медиана возраста установления диагноза на доклинической стадии составила 4,7 лет [2,7; 13,2]. Данные о клинических формах манифестации пациентов нашего исследования представлены на рисунке 2 (стр. 63-64). Статистической значимости в преобладании одной формы манифестации над другой по данным нашего исследования не выявлено (см. таблицу 4, стр 64).



Рисунок 2. Варианты клинической манифестации X-сцепленной адренолейкодистрофии (N=110). Указано абсолютное (N) и относительное (%) количество пациентов для каждого варианта манифестации.

Таблица 4. Доля различных клинических форм манифестации X-сцепленной адренолейкодистрофии.

Клиническая форма манифестации X-АЛД	Абсолютная и относительная частота, N (%)	95% ДИ для относительной частоты
Манифестация с НН	55 (50%)	(40,3%; 59,7%)
Манифестация с СПНС	38 (35%)	(25,7%; 44,2%)
Установление по СА	16 (15%)	(7,8%; 21,5%)

Примечание: в таблице отражены варианты клинической манифестации X-АЛД. ДИ – доверительный интервал, НН – надпочечниковая недостаточность, СПНС – симптомы поражения нервной системы, СА – семейный анамнез. N=109, у 1 пациента установить вариант манифестации не представляется возможным в связи с отсутствием данных о раннем анамнезе заболевания. Статистической значимости преобладания одной формы над другой не выявлено.

Всего в исследованной когорте состояло 110 пациентов из 97 семей: 11 семей, где больны 2 брата, 1 семья, где больны 3 брата. Остальные семьи представлены 1 пациентом. Из всех 110 пациентов первыми в семье обследованы 94 человека (85%), 16 пациентов (15%) обследованы при проведении семейного скрининга.

Среди пациентов, обследованных первыми в семье, наследственный анамнез отягощен у 25 человек (27%, 25/94) – пациенты имеют указание на родственников с рассеянным склерозом (заболевание, сходное по клиническим характеристикам с адреномиелонейропатией), лейкоэнцефалитом неуточненной этиологии, случаи смерти мужчин в молодом возрасте. Из них у

10 пациентов наблюдались родственники с подтвержденной Х-АЛД (у 3 пациентов) или НН (у 7 пациентов). Таким образом, доля пациентов с диагнозом, установленным при семейном скрининге могла составить 24% (26/110 пациентов).

У 69 пациентов (73%, 69/94) наследственный анамнез не отягощен, однако 43 пациента не имеют информации о своих родственниках по материнской линии.

Вариабельность частоты манифестации той или иной клинической формы может быть связана с объемом исследуемых выборок, средним возрастом обследования и целью исследования. Также, направленность учреждения играет роль – в некоторые учреждения поступают пациенты в основном с манифестацией с симптомов НН, в другие – с СПНС. По данным нашего исследования преобладающей формой манифестации является манифестация с НН, что также соответствует основному профилю стационара, оказывающего помощь. В таблице 5 (стр. 65-66) представлено сравнение собственных результатов с данными исследований других авторов[67,111,113]. Разная доля пациентов, выявленных на доклиническом этапе (от 8% до 23%[67], 15% по собственным результатам исследования) отражает качество сбора наследственного анамнеза и заинтересованность семьи в выявлении заболевания.

Таблица 5. Варианты манифестации Х-АЛД по данным различных исследований

Исследования	Манифестация с НН	Манифестация с СПНС	Обследование по отягощенному СА
Huffnagel et al 2019, N=159[67]	38%	40%	21%

Olgac et al 2021, N=12[113]	42%	50%	8%
Polgreen et al 2011, N=90[111]	19%	52%	23%
Собственные результаты, N=109	50%	35%	15%

Примечание: НН – надпочечниковая недостаточность, СПНС – симптомы поражения нервной системы, СА – семейный анамнез. Количество наблюдений нашего исследования составило 109 пациентов, у 1 пациента установить вариант манифестации не представляется возможным в связи с отсутствием данных о раннем анамнезе заболевания

Вывод: манифестация с НН определена у 50%, 95% ДИ (40,3%; 59,7%), манифестация с СПНС у 35%, 95% ДИ (25,7%; 44,2%). Доклинический вариант диагностики установлен у 15%, 95% ДИ (7,8%; 21,5%). Статистически значимой разницы в преобладании какой-либо из клинических форм не выявлено. Для диагностики Х-АЛД на доклинической стадии важен тщательный сбор и анализ наследственного анамнеза.

3.1.1 Манифестация с НН

Медиана возраста манифестации НН (N=55) составила 7,0 лет [5,0; 10,0], возраста установления диагноза – 9,5 лет [6,6; 12,5]. Самыми частыми симптомами при манифестации НН являлись гиперпигментация кожных покровов (75%, 41/55 человек) и астенический синдром – слабость, вялость, повышенная утомляемость (58%, 32/55 человека). Указанные симптомы установлены статистически значимо чаще остальных. Спектр всех жалоб пациентов при манифестации Х-АЛД с симптомов надпочечниковой недостаточности представлен на рисунке 3 (стр. 67).

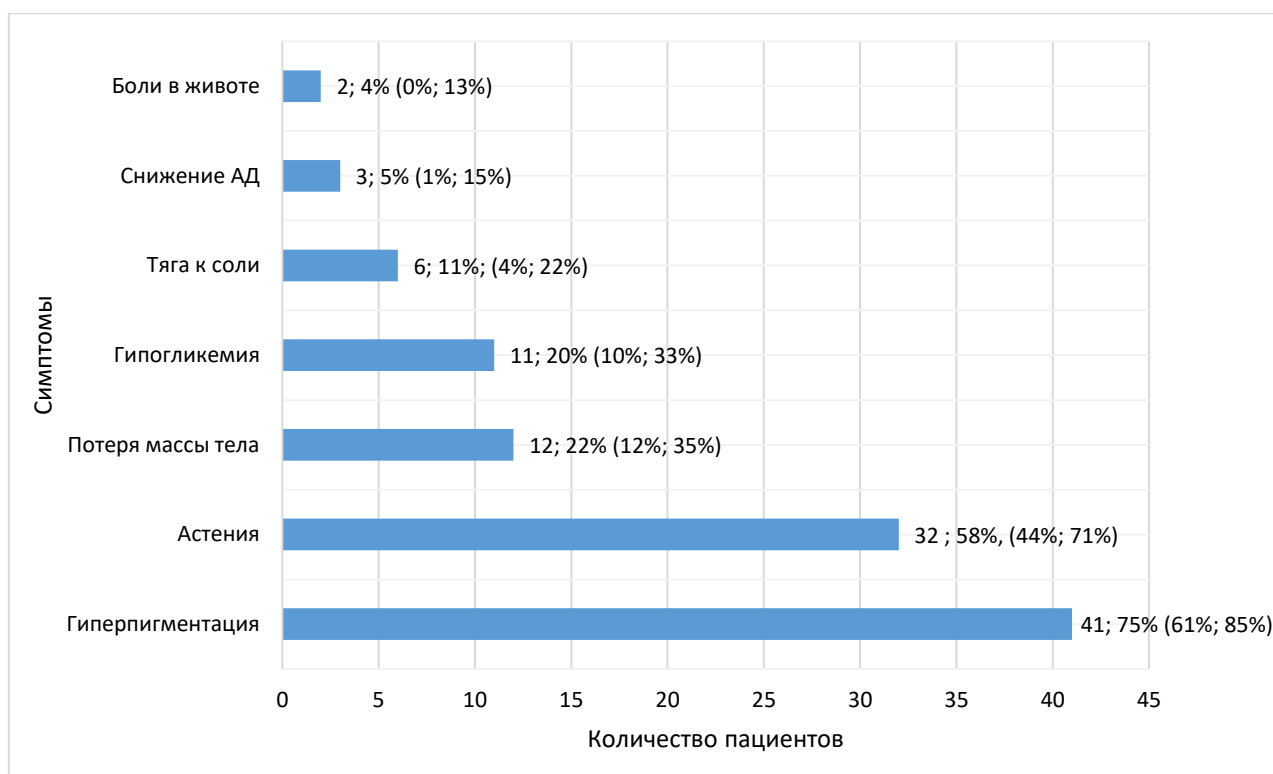


Рисунок 3. Спектр жалоб пациентов при манифестации Х-АЛД с симптомов надпочечниковой недостаточности (N=55). На подписи данных указана абсолютная и относительная частота выявленного признака, в скобках указан 95% доверительный интервал.

По данным исследования Capalbo et al, опубликованного в 2020 году (количество пациентов с Х-АЛД – 25 человек), манифестация с симптомов НН отмечена у 40% исследуемой группы (10/25), частота остальных вариантов манифестации не указана. Наиболее распространенными симптомами также являлись гиперпигментация кожных покровов (72%, 95% ДИ (51%; 88%)) и астенический синдром (68%, 95% ДИ (47%; 85%)), что согласуется с полученными нами результатами[6]. Также, по данным исследования Wijaya et al, опубликованного в 2019 году (количество пациентов с Х-АЛД - 22 человека) ведущей жалобой была гиперпигментация кожных покровов (выявлено у 64% пациентов)[114].

По обследованию нашей когорты пациентов возможно предположить задержку установления диагноза надпочечниковой недостаточности на 2,5 года. По данным зарубежной литературы также отмечена задержка

диагностики заболевания в течение 3,5 лет (обследование 159 пациентов, Hufnagel et al в 2019 году)[67]. Длительное время без назначенной заместительной терапии является фактором риска развития тяжелых жизнеугрожающих состояний. У более половины пациентов нашего исследования с манифестацией Х-АЛД с симптомов НН – 56% (31/55 человек) при манифестации заболевания наблюдался хотя бы один сольтеряющий криз с электролитными нарушениями до установления надпочечниковой недостаточности, у 13 из них отмечалось развитие 2 и более кризовых состояний. Часть пациентов – 33% (18/55 человек) были неоднократно госпитализированы в стационар с диагнозом острой кишечной инфекции до установления надпочечниковой недостаточности.

Диагностика Х-АЛД на доклиническом этапе, например, при изучении семейного анамнеза, помогает избежать развития тяжелых жизнеугрожающих состояний. Так, 16 пациентам с установленным диагнозом благодаря проведению семейного скрининга диагноз «НН» был установлен до развития сольтеряющих кризов. Медиана возраста диагностики Х-АЛД у этих пациентов составила 5,6 лет [2,3; 13,0]. У 13 из 16 пациентов (80%) установлена НН при первичном обследовании, у оставшихся троих отмечено развитие НН через 2,6 лет, 2,1 год и 2 месяца.

Надпочечниковая недостаточность у пациентов с Х-АЛД развивается независимо от наличия поражения нервной системы и может присоединиться к уже существующему поражению - стать вторым компонентом заболевания. Время установления диагноза НН и время манифестации НН различаются – для пациентов с манифестацией Х-АЛД с клинических проявлений НН возраст установления диагноза НН больше возраста манифестации. При манифестации с СПНС или установления Х-АЛД по результатам семейного скрининга данные два показателя в большинстве случаев совпадают. Так как в когорту пациентов с НН входят пациенты всех трех вариантов манифестации, а также учитывая неспецифичность симптомов надпочечниковой недостаточности, нами проведена оценка времени до

установления диагноза как маркера, наиболее точно определяющего временной интервал.

Всего в обследованной когорте пациентов развитие надпочечниковой недостаточности наблюдалось у 79% пациентов (87/110, 95% ДИ (70,3%; 86,3%)), медиана возраста установления диагноза НН составила 9,9 лет [6,6; 15,5], рис. 4 (стр. 69). Согласно нашим данным, установление НН до 10 лет жизни происходит у 50% пациентов (95% ДИ (40%; 60%)), с 10-20 лет у 33% пациентов, суммарно до 20 лет у 83% (95% ДИ (75%; 91)). До 40 лет НН развивается у 97% по данным нашего исследования (95% ДИ (91%; 100%)), рис. 4.

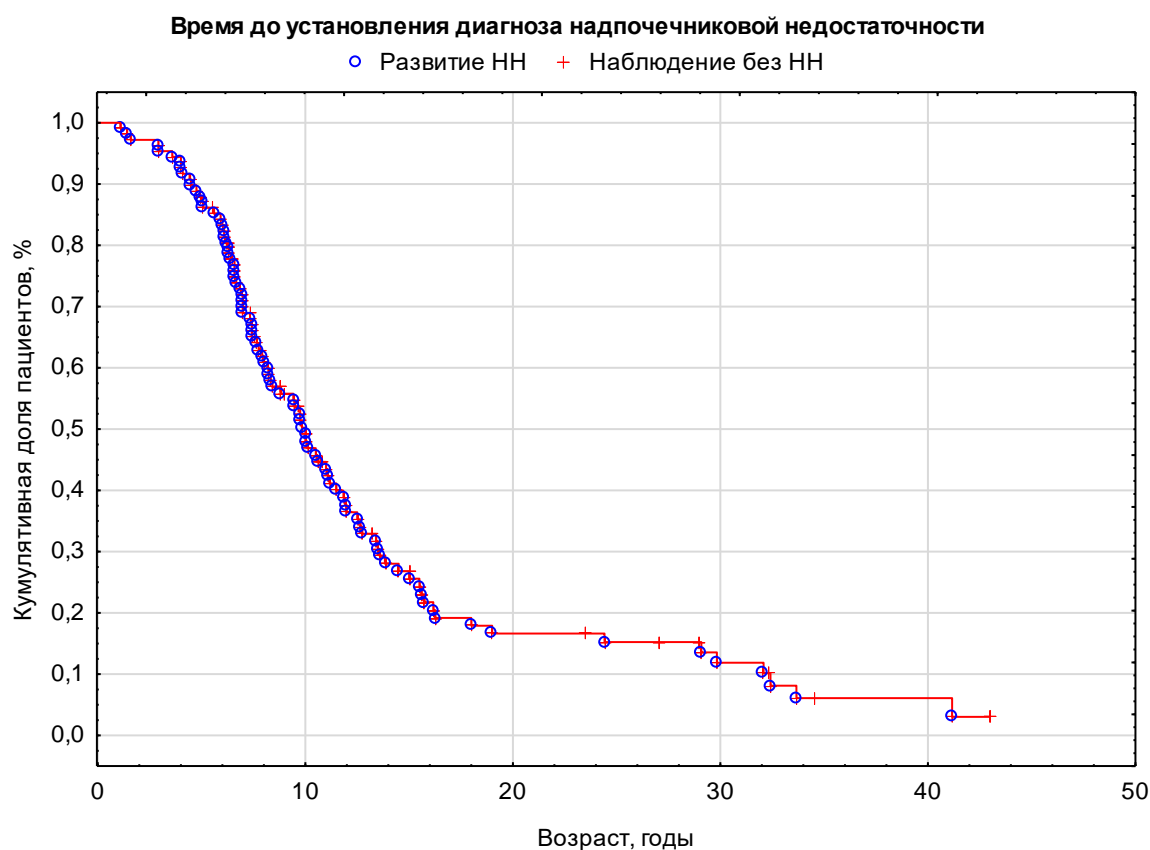


Рисунок 4. Время до установления диагноза надпочечниковой недостаточности (кривая Каплана-Майера, N=110). НН – надпочечниковая недостаточность. Развитие НН отмечено у 79% группы (87/110, 95% ДИ (70%; 86%)). Данная кривая построена с использованием дат установления диагноза, не учитывая возраст манифестации НН

По данным многих исследований НН встречается в 70-80% случаев[67,68,115], что соответствует полученным нами данным. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, риск развития надпочечниковой недостаточности остается высоким в течение всей жизни с преимущественной манифестацией в первой ее декаде, что согласуется с полученными нами результатами[67,68]. По данным исследования Huffnagel et al в 2019 году медиана времени до развития НН (рассчитано по методу Каплана-Майера) составила 14 лет, а доля пациентов с развитием НН в зависимости от возраста частично согласуется с нашими результатами – на первой декаде жизни у 47% пациентов исследования Huffnagel et al развилась НН (как и пациенты, обследованные нами), с 11 до 40 лет - 29% (суммарно до 40 лет 76% пациентов), старше 40 лет - 5,6%[67]. Вероятно, данное расхождение связано с возрастом пациентов – медиана возраста нашей обследованной когорты – 11 лет, исследования Huffnagel et al – 24 года.

Наименьший возраст пациента из нашей выборки при манифестации заболевания с симптомов НН – 1,5 года. У **пациента А.** в 1,5 года отмечено периодическое развитие рвот, слабости, вялости, гиперпигментации кожных покровов, ставшей выраженной к 4 годам. Наблюдался по месту жительства по поводу гастрита, панкреатита. Надпочечниковая недостаточность впервые заподозрена в возрасте 8 лет, пациент консультирован детским эндокринологом – по данным гормонального исследования (АКТГ 1200 пг/мл, кортизол 45,9 нмоль/л) установлен диагноз надпочечниковой недостаточности. Х-АЛД установлена в то же время биохимическим методом (исследование ОДЦЖК), в возрасте 9 лет диагноз подтвержден генетически.

Самый поздний возраст манифестации НН с клиническими проявлениями – 29 лет. Надпочечниковая недостаточность у **пациента Б.** установлена в возрасте 29 лет, в течение 31 года он наблюдался с диагнозом аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа (из сопутствующих заболеваний — хронический аутоиммунный тиреоидит). В возрасте 60 лет отметил затруднение при ходьбе, прогрессировавшее в течение 2-х лет. В 62

года проведено МРТ головного мозга, выявившее очаги демиелинизации в валике мозолистого тела, характерные для адренолейкодистрофии. Генетическое исследование подтвердило диагноз.

Самый поздний возраст установления диагноза НН – 41 год. У данного пациента Х-АЛД манифестировала с симптомов поражения нервной системы в возрасте 22 лет. Первыми жалобами были нарушение походки, слабость в ногах, эректильная дисфункция. Находился на динамическом наблюдении с диагнозом рассеянный склероз, далее с миелопатией с парапарезом нижних конечностей. В 40 лет консультирован генетиком, по результатам генетического исследования установлена Х-АЛД. После проведения скрининга компонентов установлена АМН как форма Х-АЛД, НН как компонент заболевания.

Развитие надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД в раннем возрасте (до 3х лет) показано также другими исследователями – Hufnagel et al. и Dubey et al в 2019 году продемонстрировали наличие НН у пациентов 7 и 5 месяцев жизни на доклинической стадии. Диагноз НН был установлен пациенту 7-ми месяцев на основании теста с тетракозактидом, пациенту 5 месяцев жизни – на основании повышенного уровня АКТГ плазмы[67,68]. Проводится динамическое наблюдение за пациентами, которым диагноз установлен по результатам неонатального скрининга. У 2 пациентов из 12 выявленных в Тайване отмечено увеличение АКТГ в возрасте около 1 года жизни, недостаточный ответ на пробе с тетракозактидом, что расценено как манифестация НН и пациентам инициирована заместительная терапия. Клинических проявлений на момент установления диагноза не выявлено[101].

Вывод: Самыми частыми симптомами при манифестации Х-АЛД с клинической картины НН являются гиперпигментация кожных покровов и астенический синдром.

Медиана времени до установления диагноза надпочечниковой недостаточности составила 9,9 лет [6,6; 15,5], у 84% пациентов НН развивается до 20 лет ($0,16 \pm 0,08$).

Развитие НН возможно в любом возрасте - как на первом году жизни, так и во взрослом возрасте.

3.1.2 Манифестация с симптомов поражения нервной системы (СПНС).

Медиана возраста манифестации СПНС (N=38) составила 7,8 лет [6,0; 15,0]. Самыми частыми симптомами при манифестации Х-АЛД с СПНС являлись нарушения походки (61%; 23/37 пациентов) и интеллектуальные нарушения – снижение памяти, внимания, ухудшение успеваемости (32%; 12/37 человек). Спектр всех жалоб пациентов при манифестации Х-АЛД с симптомов поражения нервной системы представлен на рисунке 5 (стр. 72).

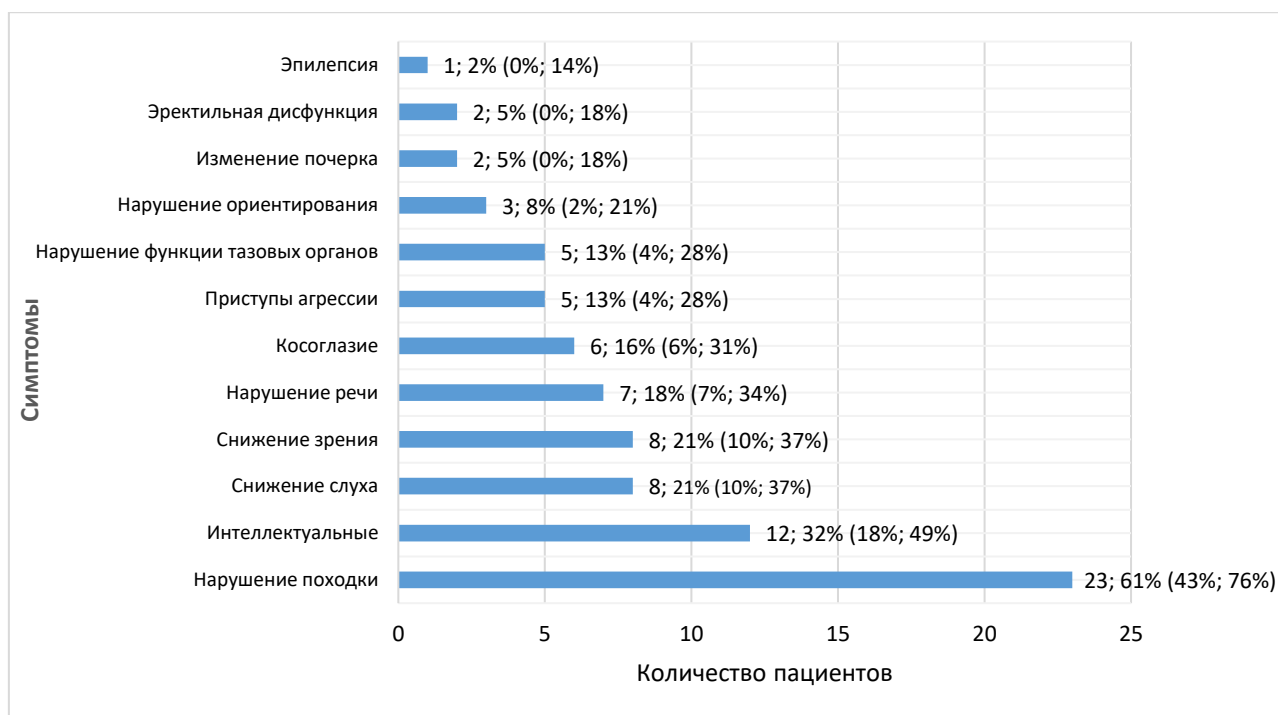


Рисунок 5. Спектр жалоб пациентов при манифестации Х-АЛД с симптомов поражения нервной системы (N=38). На подписи данных указана абсолютная и относительная частота выявленного признака, в скобках указан 95% доверительный интервал.

По данным исследования Wijaya et al (количество пациентов с Х-АЛД – 22 человека) ведущими неврологическими жалобами также были нарушение походки и ухудшение интеллектуальных функций (оба признака выявлены у

36% пациентов)[114]. Также, по данным исследования Olgas et al в 2021 году (количество пациентов с Х-АЛД – 12 человек, поражение нервной системы отмечено у 11), наиболее частыми жалобами также были нарушение походки, снижение внимания и нарушение поведения (у 50% пациентов)[113]. Снижение памяти и внимания явились типичными симптомами (вероятность их развития для Х-АЛД превысила в 5 раз вероятность их развития для других патологий) по результатам исследования Михайловой С.В. в 2009 году [5]. Снижение зрения, слуха, атаксия, судороги, нижний вялый парепарез также явились типичными симптомами для Х-АЛД, однако имели меньшую специфичность [5].

Поражение нервной системы обуславливает две формы заболевания — церебральную форму и адреномиелонейропатию. Церебральная форма развивается статистически значимо раньше АМН. Сравнение возраста манифестации и установления Х-АЛД у пациентов с церебральной формой и АМН по данным нашего исследования представлено в таблице 6 (стр. 73).

Таблица 6. Сравнение показателей возраста диагностики церебральной формы и адреномиелонейропатии при манифестации с симптомов поражения нервной системы.

	цАЛД	АМН	р
N, человек	33	5	-
Возраст манифестации Х-АЛД с СПНС, годы	7,0 [5,9; 9,0]	25,1 [23,9; 26,7]	0,001
Возраст установления диагноза Х-АЛД, годы	7,9 [6,5; 10,6]	29,6 [5,9; 9,0]	0,001

Примечание: цАЛД – церебральная форма, АМН – адреномиелонейропатия. Результат представлен в виде значений медианы исследуемого признака с указанием 1-го и 3-го квартиля (Me [Q1; Q3]). Расчет коэффициента статистической значимости проводился по методу Манна-Уитни, применена поправка Бонферрони для устранения проблемы множественных сравнений

($p_0=0,05/2=0,025$).

Самый ранний случай манифестации Х-АЛД по данным нашего исследования не является однозначным и типичным для подозрения и диагностики обсуждаемого заболевания. У **пациента В.** Х-АЛД манифестировала в 8 месяцев развитием приступов по типу инфантильных спазмов, купированных противоэpileптической терапией. С 1,5 лет до 5,5 лет отмечена ремиссия заболевания, с 5,5 лет – возобновление и изменение приступов (заведение глаз с поворотом головы вправо, тонико-клонические подергивания). При исследовании панели «наследственные эpileпсии» установлено наличие генетического варианта гена *ABCD1*, установлена Х-АЛД. По данным МР-томографии головного мозга многочисленные участки измененного МР-сигнала лобных и теменных долей, вероятно сосудистого генеза. Выявленные МР-изменения не являются специфичными для Х-АЛД, однако наличие генетического подтверждения диагноза, описанные случаи эpileпсии при Х-АЛД делает Х-АЛД возможной причиной данного состояния.

В структуре лейкодистрофий у детей эpileпсия встречается в 30,6% случаев (исследование Zhang et al 2020 г, 333 ребенка с диагностированной лейкодистрофией, Х-АЛД составила 13 случаев). По данным этого исследования у 3 из 13 пациентов (23,1%) с Х-АЛД отмечались эpileптические приступы, которые явились первым симптомом заболевания у 2 пациентов[116]. По данным исследования 28 пациентов с Х-АЛД Sakurai et al в 2019 году эpileптические приступы установлены у 10% пациентов[117]. Однако, в цитируемых исследованиях развитие эpileпсии на первом году жизни не отмечено – самый ранний возраст 5 и 7 лет.

Самый поздний возраст манифестации Х-АЛД с СПНС по данным нашего исследования – 34 года. У **пациента Г.** адренолейкодистрофия манифестировала в возрасте 34 лет с ухудшения походки прогрессирующего характера, в 39 лет присоединилось нарушение функции тазовых органов

(трудность при мочеиспускании). Проведено МРТ головного мозга, выявившее наличие зон демиелинизации разлитого характера в глубоком белом веществе головного мозга, генетическое исследование подтвердило Х-АЛД. На момент последнего осмотра в 43 года признаков надпочечниковой недостаточности не отмечено.

Учитывая прогрессирующий нейродегенеративный характер адренолейкодистрофии развитие поражения головного мозга может стать вторым компонентом Х-АЛД, присоединяясь к уже существующей НН.

Возраст манифестации неврологических проявлений заболевания и возраст их инструментального подтверждения могут отличаться (особенно для пациентов с манифестацией с симптомов поражения нервной системы), поэтому для оценки времени до развития поражения головного мозга нами исследовано время до определения очагов демиелинизации белого вещества головного мозга по данным МРТ. Для пациентов с манифестацией Х-АЛД с СПНС возраст манифестации меньше (вследствие некоторой задержки диагностики).

В обследованной нами когорте пациентов поражение головного мозга наблюдалось у 61% пациентов (67/109, 95% ДИ (51%; 70,0%)), медиана возраста установления поражения головного мозга составила 12,4 года [7,3; 31,5], рис 6 (стр. 76). Согласно нашим данным, установление поражения головного мозга до 10 лет жизни происходит у 39% пациентов (95% ДИ (31%; 47%)), с 10-20 лет у 21% пациентов, суммарно до 20 лет у 61% (95% ДИ (51%; 61%). До 40 лет поражение развивается у 85% пациентов нашей выборки (95% ДИ (71%; 99%)), рис. 6.

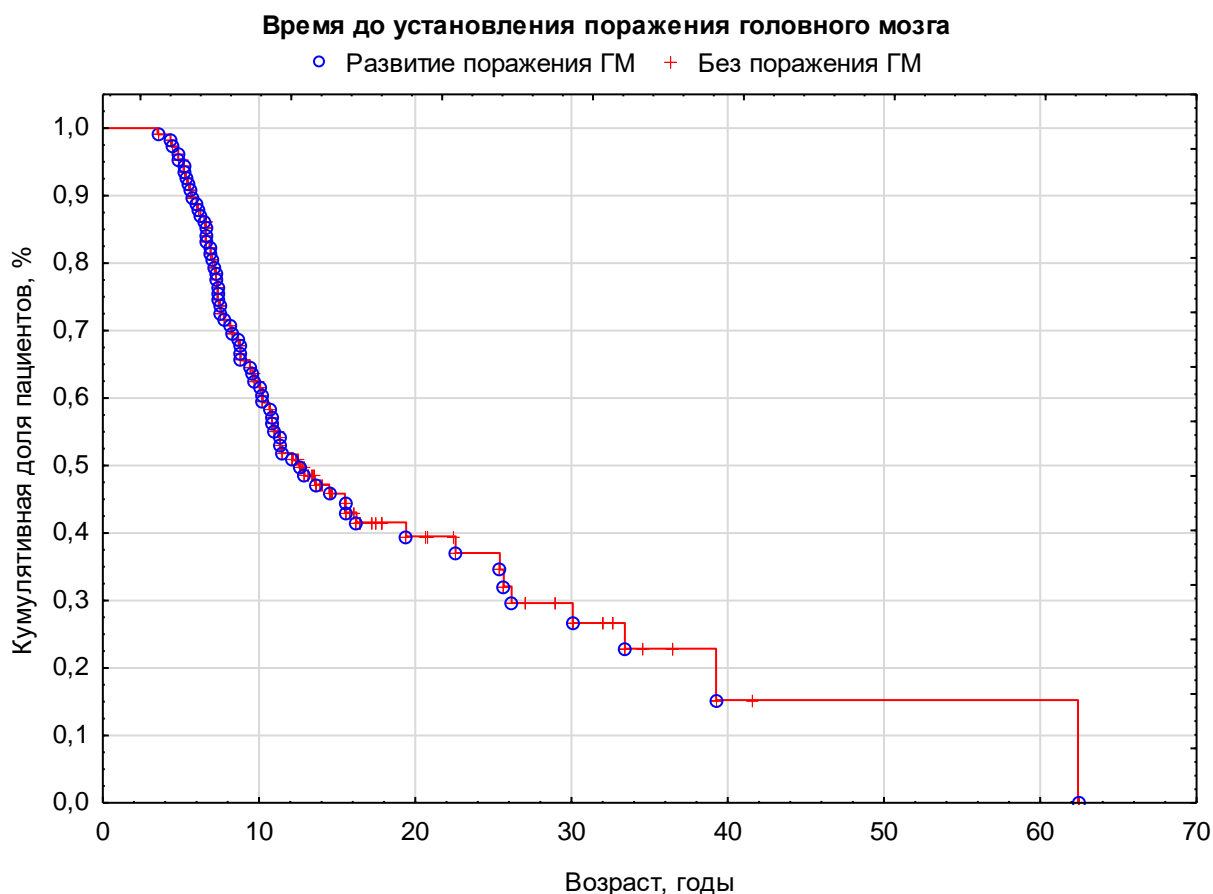


Рисунок 6. Время от рождения до установления поражения головного мозга по данным МРТ (кривая Каплана-Майера). N=109, у одного человека нет данных о проведенном МРТ головного мозга. ГМ – головной мозг. Развитие поражения ГМ отмечено у 61% группы (67/109, 95% ДИ (51,1%; 70,0%)). Кривая построена с использованием дат установления поражения ГМ по данным МРТ, не учитывая возраст манифестации неврологических нарушений.

Церебральные нарушения развиваются у пациентов с Х-АЛД на первой декаде жизни – в работе Mahmood et al в 2007 (N=283) медиана возраста манифестации поражения головного мозга составила 7,0 лет[103]. Также, по результатам мета-анализа Mallack et al в 2021 году, включившего 123 источника и суммарно 1285 пациентов, медиана возраста манифестации церебральной формы составила 7,9 лет, что соответствует возрасту манифестации цАЛД, полученному нами – 7,0 лет[118]. По данным этого мета-

анализа 90% случаев составили пациенты от 3 до 12 лет, среди пациентов старше 12 лет – 8,6% случаев, 1,4% составили пациенты от 1 года до 3 лет. До 1 года церебральная форма заболевания не зарегистрирована. В нашем исследовании самый ранний возраст диагностики церебральной формы – 2,5 года, что соответствует данным исследований[118].

АМН манифестирует в более старшем возрасте, пик ее приходится на 2-4 декады жизни. В нашей работе медиана возраста манифестации АМН составила 25 лет, что соответствует мировым наблюдениям[7,75].

Тяжесть Х-АЛД и высокая летальность обусловлена степенью и скоростью развития поражения нервной системы, поэтому существующие методы терапии направлены на замедление или остановку прогрессии патологического процесса. В мировой практике используются два метода лечения – ТГСК и ГТ. В нашей когорте такое лечение проведено у 10% пациентов (10/110): ТГСК получили 8 человек, ГТ получили 2 человека (лечение ГТ проведено в рамках клинического испытания генной терапии BlueBirdBio, Лондон). Летальный исход отмечен у одного пациента, получившего ТГСК. Причина смерти неизвестна в связи с выпадением пациента из динамического наблюдения. Вероятно, имела место быстрая прогрессия заболевания. Остальные пациенты живы, отрицательной динамики не выявлено. У 2 пациентов (25%, 2/8), получивших ТГСК отмечено развитие РТПХ, у 1 пациента данного осложнения не выявлено, информации о наличии РТПХ у 5 других пациентов нет (наблюдаются в другом учреждении).

Ранняя (доклиническая) диагностика заболевания позволила провести ГТ **пациенту Д.** с положительным эффектом. Диагноз установлен в 1,5 года, после смерти старшего брата от желудочно-кишечного кровотечения на фоне криза надпочечниковой недостаточности. В 1 год 8 месяцев установлена субклиническая первичная надпочечниковая недостаточность, инициирована терапия гидрокортизоном, спустя 10 месяцев к терапии добавлен флудрокортизон. В ходе динамического наблюдения регулярно проводилось МРТ головного мозга, в 5 лет выявлены начальные проявления заболевания.

Ребенку проведена трансплантация аутологичных CD34+ клеток, модифицированных лентивирусным вектором в рамках клинического исследования. На МРТ, проведенной в 9 лет, отмечается отсутствие отрицательной динамики поражения ЦНС.

Анализ выживаемости пациентов с церебральной формой после проведенной ТГСК по данным литературы показал увеличение выживаемости пациентов с ТГСК, проведенной на ранней стадии заболевания (Loes-score менее 9, 0 или 1 по шкале неврологического дефицита). В исследовании Peters et al (1982-1999г, N=126) общая 5- и 8-летняя выживаемость по группе составила 56%: среди пациентов на ранней стадии заболевания выживаемость составила 92%, на поздней стадии – 45%[102]. Аналогичные результаты получены Machmood et al в 2007 в ретроспективном исследовании – 5-летняя выживаемость у пациентов, получивших трансплантацию (19 человек) составила 95%, среди пациентов, не получивших трансплантацию (30 человек), 5-летняя выживаемость составила 56%[103]. ГТ впервые была использована Eichler et al, в 2017 году опубликованы первые результаты исследования данного препарата у 17 мальчиков, получивших эту терапию на ранней стадии. Оценка производилась через 24 месяца от проведения ГТ. У 15 из 17 терапия признана эффективной - 15 человек были живы на 24-й месяц исследования, у 2 пациентов зарегистрирован летальный исход – один от быстрой прогрессии заболевания, второй от посттрансплантационных осложнений ТГСК (в связи с появлением донора выбыл из исследования)[9]. Пациент Д. из нашей когорты получил ГТ в рамках указанного клинического испытания.

С учетом прогрессирующего характера развития Х-АЛД проводилось исследование скорости развития второго компонента заболевания. Статистической разницы в скорости присоединения дополнительного компонента Х-АЛД не выявлено – развитие НН и поражения нервной системы являются параллельными процессами.

Группа 1 – пациенты с поражением головного мозга по данным МРТ как

первый компонент заболевания (N=38). НН развилась у 39% пациентов (15/38, 95% ДИ (24%; 56%)). Медиана времени до развития НН составила 0,3 года [0,0; 1,0].

Группа 2 – пациенты с надпочечниковой недостаточностью как первый компонент заболевания (N=71). Симптомы поражения головного мозга развились у 47% пациентов (33/71, 95% ДИ (35%; 59%)). Медиана времени до развития СПНС составила 1,0 год [0,2; 4,9].

Статистической значимости не выявлено ($p=0,374$, лог-ранговый тест, рис 7, стр. 79).

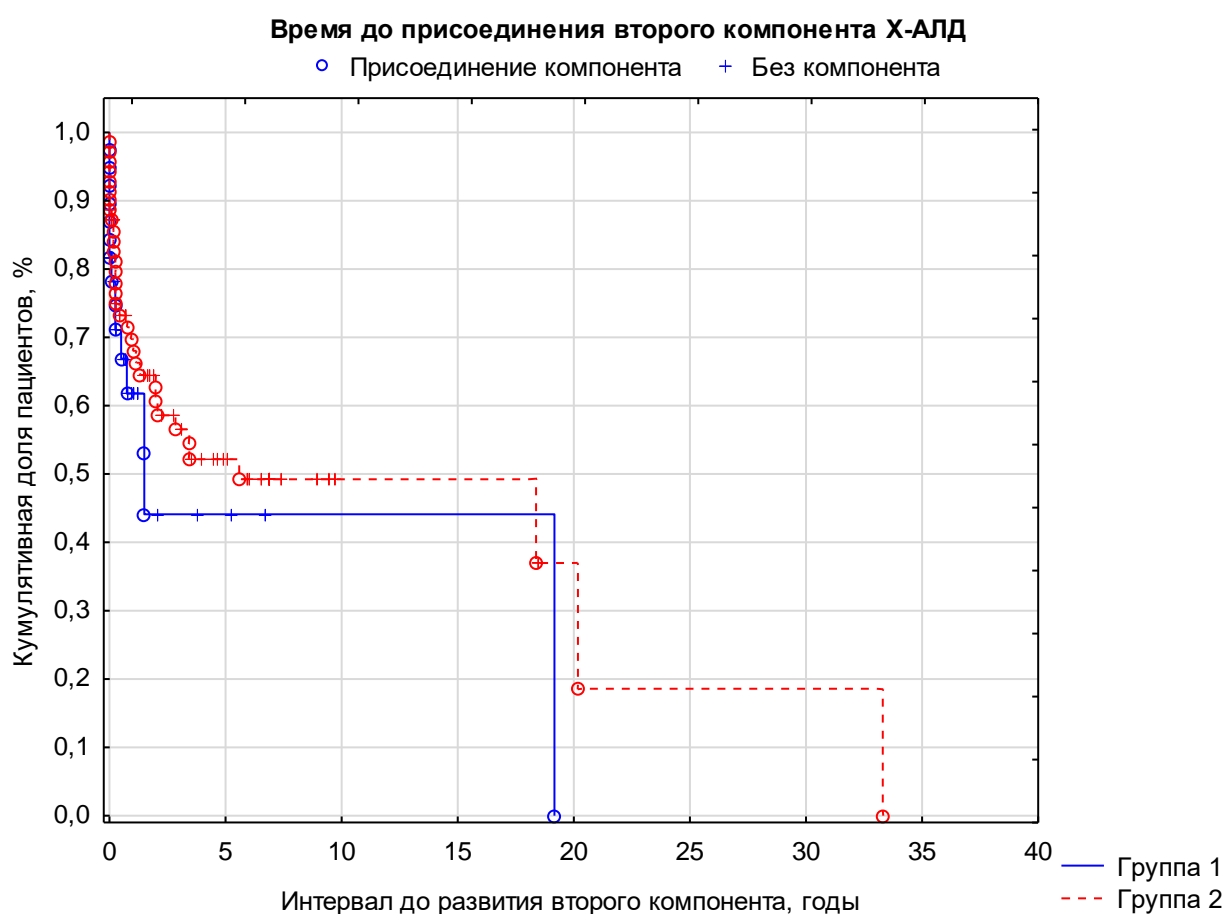


Рисунок 7. Сравнительный анализ времени до присоединения второго компонента заболевания: интервал времени от диагностики первого компонента и до установления второго (кривые Каплана-Майера, N=109 – из подсчета исключен пациент с неизвестной формой манифестации). Группа 1 (N=38) – пациенты с манифестацией с СПНС, вторым компонентом у которых развились симптомы НН. Группа 2 (N=71) – пациенты с НН первым

компонентом, вторым компонентом развились СПНС. Применен лог-ранговый тест, $p=0,374$.

Выводы: самыми частыми симптомами при манифестации Х-АЛД с симптомов поражения нервной системы являются нарушения походки и интеллектуальные нарушения. Церебральная форма развивается раньше адреномиелонейропатии ($p=0,001$), в основном на первой или в начале второй декады жизни.

В обследованной когорте пациентов поражение головного мозга наблюдалось у 61% пациентов (67/110, 95% ДИ (51%; 70%)), медиана времени развития поражения головного мозга составила 12,4 года [7,3; 31,5], у 61% пациентов поражение головного мозга развивается до 20 лет (95% ДИ (51%; 61%).

Статистически значимой разницы в скорости присоединения НН или СПНС, как второго компонента Х-АЛД, не выявлено.

Тщательный сбор наследственного анамнеза помогает выявить пациентов на доклинической стадии заболевания, при своевременно проводимом мониторинге и диагностике церебрального компонента Х-АЛД – провести этиотропное лечение с максимальной эффективностью.

3.2 Эндокринные нарушения при Х-АЛД

3.2.1 Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность является одним из основных компонентов Х-АЛД и диагностирована у 79% обследованных пациентов (87/110) с медианой возраста манифестации 6,8 лет [4,9; 11,1], возраста установления диагноза – 8,3 года [6,3; 12,7].

Обращает внимание ранняя манифестация надпочечниковой недостаточности при адренолейколистронии – до 3-летнего возраста диагноз НН и впоследствии Х-АЛД установлен 11% пациентов (10/87 человек), из них на доклиническом этапе (по результатам семейного скрининга) диагноз установлен половине (50%, 5/10), у 40% пациентов (4/10) отмечались

клинические проявления, позволившие заподозрить НН. У 1 пациента имелись проявления поражения нервной системы первыми.

Надпочечниковая недостаточность являлась первым симптомом у 55 человек, у 15 она присоединилась к уже существующему поражению нервной системы и у 16 человек она установлена на доклиническом этапе (при обследовании после установления диагноза Х-АЛД родственнику). Один пациент с неустановленным вариантом манифестации также включен в исследование.

При манифестации НН первым компонентом самыми частыми симптомами являются гиперпигментация кожных покровов и астенический синдром (см. рисунок 3, стр. 67).

При присоединении надпочечниковой недостаточности к уже имеющемуся поражению нервной системы, вторым компонентом (N=15), самыми частыми симптомами также являются гиперпигментация кожных покровов и выраженная слабость. Спектр всех жалоб при присоединении НН как второго компонента заболевания представлен на рисунке 8 (стр. 81).

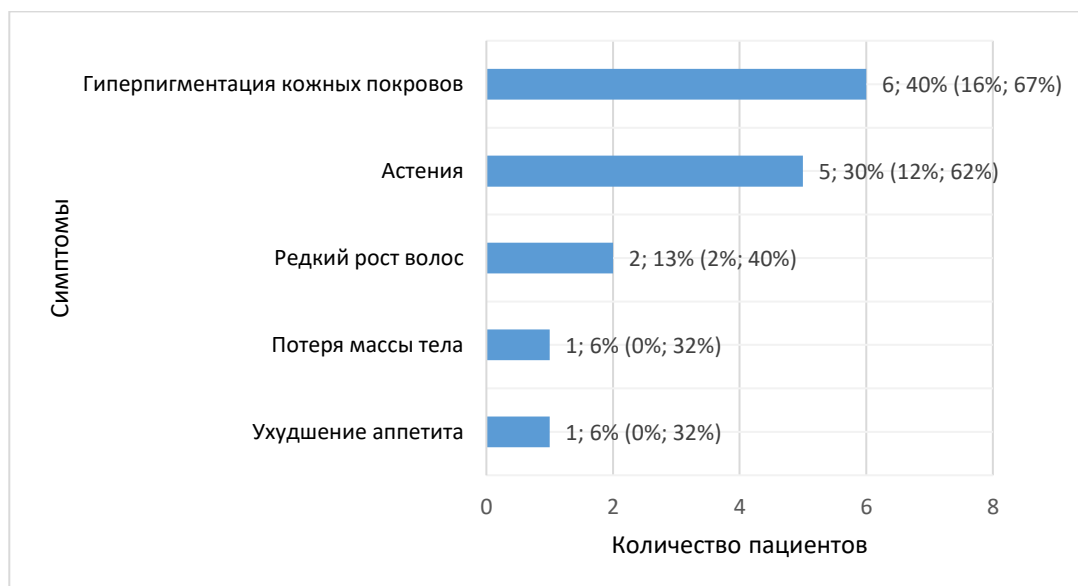


Рисунок 8. Спектр жалоб пациентов при манифестации надпочечниковой недостаточности при установленном поражении нервной системы (N=15). На подписи данных указана абсолютная и относительная частота выявленного признака, в скобках указан 95% доверительный интервал.

Сравнение симптомов надпочечниковой недостаточности при манифестации первым и вторым компонентом заболевания отражено в таблице 7 (стр. 82). Сольтеряющие кризы развиваются статистически значимо реже при манифестации НН вторым компонентом.

Таблица 7. Сравнение симптомов надпочечниковой недостаточности при манифестации первым и вторым компонентом заболевания.

Симптомы	НН первый компонент, N=55		НН второй компонент, N=15		p
	N	95% ДИ для относительной частоты	N	95% ДИ для относительной частоты	
Гиперпигментация кожных покровов	41 (75%)	(61%; 85%)	6 (40%)	(16%; 67%)	0,027
Астения	32 (58%)	(44%; 71%)	5 (30%)	(12%; 62%)	0,143
Потеря массы тела	12 (22%)	(12%; 35%)	1 (7%)	(0%; 32%)	0,272
Сольтеряющие кризы	31 (56%)	(42%; 70%)	2 (13%)	(2%; 40%)	0,003

Примечания: в таблице рассмотрены симптомы, имеющиеся в обеих группах. ДИ – доверительный интервал, НН – надпочечниковая недостаточность. Для сравнения использован двусторонний точный критерий Фишера, для устранения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони ($p_0=0,05/4=0,013$).

В группе пациентов с присоединением НН, как второго компонента Х-АЛД, диагноз НН установлен на основании лабораторного обследования (вне клинических жалоб) у 6 человек (40%, 6/15). У этой подгруппы пациентов медиана уровня АКТГ составила 1044 пг/мл [342; 1121], медиана уровня кортизола – 243 нмоль/л [178; 342].

У 4 пациентов (27%, 4/15) отмечалась изолированная гиперпигментация кожных покровов, у 2 пациентов (13%, 2/15) отмечалась гиперпигментация кожных покровов и утомляемость, 1 пациент из подгруппы (7%, 1/15) имел сочетание утомляемости и снижения массы тела. Наличие данных жалоб не привело к обращению за медицинской помощью и диагноз НН указанным пациентам был установлен при скрининге компонентов Х-АЛД после верификации основного заболевания.

Развитие сольтеряющего криза с электролитными нарушениями отмечено у 2 пациентов (13%, 2/15), 1 из которых неоднократно госпитализирован с подозрением на кишечную инфекцию. Сольтеряющие кризы развивались значительно чаще у пациентов, имеющих НН первым компонентом заболевания. Вероятно, такой результат связан с более тщательным мониторингом адреналовой функции при наличии уже установленного диагноза Х-АЛД. В литературе подобного сравнения не проводилось.

Согласно патогенезу заболевания, НН может протекать в виде изолированного глюкокортикоидного или сочетанного глюкокортикоидного и минералокортикоидного дефицита. Возраст присоединения минералокортикоидной недостаточности варьирует в широком диапазоне и вместе с риском развития НН уменьшается с возрастом[67].

При анализе лабораторных обследований при манифестации надпочечниковой недостаточности (N=87) уровень ренина исследован у 21 пациента. У 10 пациентов из них выявленный уровень менее 100 мЕд/л, среди данных пациентов гипонатриемии и гипокалиемии не выявлено (медианы лабораторных показателей указаны в таблице 8, стр. 84-85). Признаки

сольтеряющего криза установлены у одного пациента при динамическом наблюдении через 1 месяц после первичного обследования (его уровень ренина 52 мЕд/л, натрий 135 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л при первичном обследовании) – отмечена многократная рвота, при исследовании электролитов уровень натрия составил 132 ммоль/л, рекомендовано добавление минералокортикоидов (повторно ренин и калий не исследован).

У 11 пациентов – 12% среди всей группы (N=87), 52% среди тех, кто был обследован (N=21), отмечено увеличение ренина выше 100 мЕд/л. Медианы лабораторных показателей указаны в таблице 8 (стр. 84-85). Признаки сольтеряющих кризов были у всех пациентов данной подгруппы, минералокортикоиды получают 10 пациентов, 1 продолжает динамическое наблюдение (при первичном обследовании уровень ренина 113 мЕд/л, натрий 134 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л, в динамике на фоне терапии гидрокортизоном отмечается снижение уровня ренина до 41,1 мЕд/л, нормализация электролитов крови – натрий 137 ммоль/л, калий 3,3 ммоль/л).

Таблица 8. Лабораторные показатели при манифестации надпочечниковой недостаточности при X-сцепленной адренолейкодистрофии

Лабораторный показатель	N	Me [Q1; Q3]
АКТГ, пг/мл	60	1250 [388,3; 1366,0]
Кортизол, нмоль/л	60	101,2 [46,9; 208,0]
Ренин по всей группе, мЕд/л	21	113,6 [52,4; 436,1]
Ренин среди пациентов с уровнем выше 100 мЕд/л, мЕд/л	11	436,1 [128,0; 500,0]
Натрий по всей группе, ммоль/л	42	134,0 [127,3; 138,0]
Натрий у пациентов с уровнем ренина выше 100 мЕд/л, ммоль/л	11	130,0 [127,0; 134,0]
Натрий у пациентов с уровнем ренина ниже 100 мЕд/л, ммоль/л	10	139,0 [137,8; 140,0]

Калий по всей группе, ммоль/л	36	4,5 [4,2; 5,2]
Калий у пациентов с уровнем ренина выше 100 мЕд/л, ммоль/л	11	4,9 [4,1; 5,2]
Калий у пациентов с уровнем ренина ниже 100 мЕд/л, ммоль/л	10	4,5 [4,2; 4,8]
Глюкоза, ммоль/л	29	4,7 [3,5; 5,1]

Примечание: в таблице отражены медианы биохимических и гормональных показателей с указанием 1-го и 3-го квартиля при манифестации надпочечниковой недостаточности при X-сцепленной адренолейкодистрофии. Данные о лабораторном подтверждении диагноза отсутствуют в части медицинской документации, N – количество пациентов, у которых есть информация об исследовании показателя, общее число пациентов с НН – 87 человек.

С учетом манифестации НН в разном возрасте (цАЛД и ИНН на первой декаде жизни, АМН на второй и третьей), а также с учетом разной тяжести данных форм, принято решение рассмотреть получаемую терапию в каждой клинической форме X-АЛД отдельно. Распределение пациентов и характеристика форм по количеству пациентов с НН представлено в таблице 9 (стр. 85).

Таблица 9. Распределение пациентов по клиническим формам X-АЛД

	Количество пациентов с НН	Относительная частота пациентов с НН с указанной формой, 95% ДИ	Количество пациентов с НН 18 лет и старше
цАЛД, N=68	48	71% (58%; 81%)	7/48
АМН, N=18	15	83% (58%; 96%)	7/15
ИНН, N=23	23	100% (84%; 100%)	1/23

Примечание: общее количество пациентов N=109, пациентов с НН N=86 (у 1 пациента установить форму заболевания не представляется возможным).

цАЛД – церебральная форма, АМН – адреномелонеуропатия, ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность, ДИ – доверительный интервал. Результат представлен в виде абсолютного и относительного количества пациентов (N, %). Для относительных величин рассчитан доверительный интервал.

При анализе терапии на момент последнего обращения на комбинированной глюко- и минералокортикоидной терапии находилось 48% пациентов (42/87). Учитывая разный расчет доз глюкокортикоидной терапии у детей и взрослых пациентов (на площадь поверхности тела (ППТ) у детей, количество препарата в сутки у взрослых) медианы доз глюкокортикоидной терапии рассчитывались отдельно для детей и взрослых. Статистически значимой разницы исследуемых показателей не выявлено. Один пациент (16,5 лет на момент последнего обращения) исключен из исследования в связи с неизвестной формой Х-АЛД. Он находился на комбинированной заместительной терапии, на момент последнего обращения доза гидрокортизона составила 12,9 мг/м²/сут, флудрокортизона 125 мкг/сут.

У части пациентов детского возраста по данным медицинской документации отсутствовали данные о весе и росте на момент последнего обращения (11 человек: 10 человек с цАЛД и 1 человек с ИНН) – они исключены из расчета дозы гидрокортизона в пересчете на ППТ и расчета коэффициента стандартного отклонения показателей роста и индекса массы тела. Несмотря на отсутствие антропометрических данных последнего визита, пациенты учтены в расчете доли пациентов с НН в группах, а также доли пациентов на комбинированной терапии/монотерапии НН. В таблице 10 (стр. 86-87) представлено сравнение терапии Х-АЛД в зависимости от возраста и формы заболевания.

Таблица 10. Анализ терапии НН в зависимости от формы Х-АЛД

	цАЛД, N=48	АМН, N=15	ИНН, N=23	p
--	------------	-----------	-----------	---

	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Доза гидрокортизона у пациентов 18 лет и старше, мг/сут	25,0 [20; 30]			
	N=7 20,0 [18,8; 27,5]	N=7 25,0 [20,0; 30,0]	N=1 30	0,608
Доза гидрокортизона у пациентов младше 18 лет, мг/м2/сут,	12,2 [9,9; 14,1]			
	N=31 12,3 [10,7; 15,4]	N=8 13,2 [9,6; 14,9]	N=21 11,6 [9,3; 12,2]	0,132
Количество пациентов на МК-терапии N, %; (95% ДИ для относительной частоты)	21, 44%; (29%; 59%)	7, 44%; (20%; 70%)	13, 59%; (36%; 79%)	-
Доза флудрокортизона, мкг/сут,	50,0 [37,5; 100,0]			
	N=21 75 [50; 100]	N=7 75 [50; 100]	N=13 37,5 [25,0; 50,0]	0,039

Примечание: общее количество пациентов N=109, пациентов с НН N=86 (у 1 пациента установить форму заболевания не представляется возможным). цАЛД – церебральная форма, АМН – адреномиелонейропатия, ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность, ППТ – площадь поверхности тела, МК-терапия – минералокортикоидная терапия. Результат представлен в виде абсолютного количества пациентов (N) и значений медианы исследуемого признака с указанием 1-го и 3-го квартиля (Me [Q1; Q3]). Коэффициент статистической значимости рассчитывался с помощью метода Краскела-Уоллиса. Учитывая сравнение данной группы пациентов также по антропометрическим характеристикам (таблица 11, стр. 90-91), для устранения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони для 5 признаков ($p_0=0,05/5=0,010$). У части пациентов младше 18 лет (N=11) отсутствуют данные о росте и весе на момент последнего обращения, поэтому они исключены из подсчета медиан доз гидрокортизона

на ППТ.

Присоединение минералокортикоидной терапии наблюдалось у 48% пациентов (42/87, 95% ДИ (37%; 59%)), медиана времени присоединения терапии составила 2,3 года [0,2; 6,0], рисунок 9 (стр. 88). Статистической значимости в развитии минералокортикоидного дефицита в зависимости от клинической формы Х-АЛД не выявлено ($p=0,375$; тест Хи-квадрат), рисунок 10 (стр. 89).

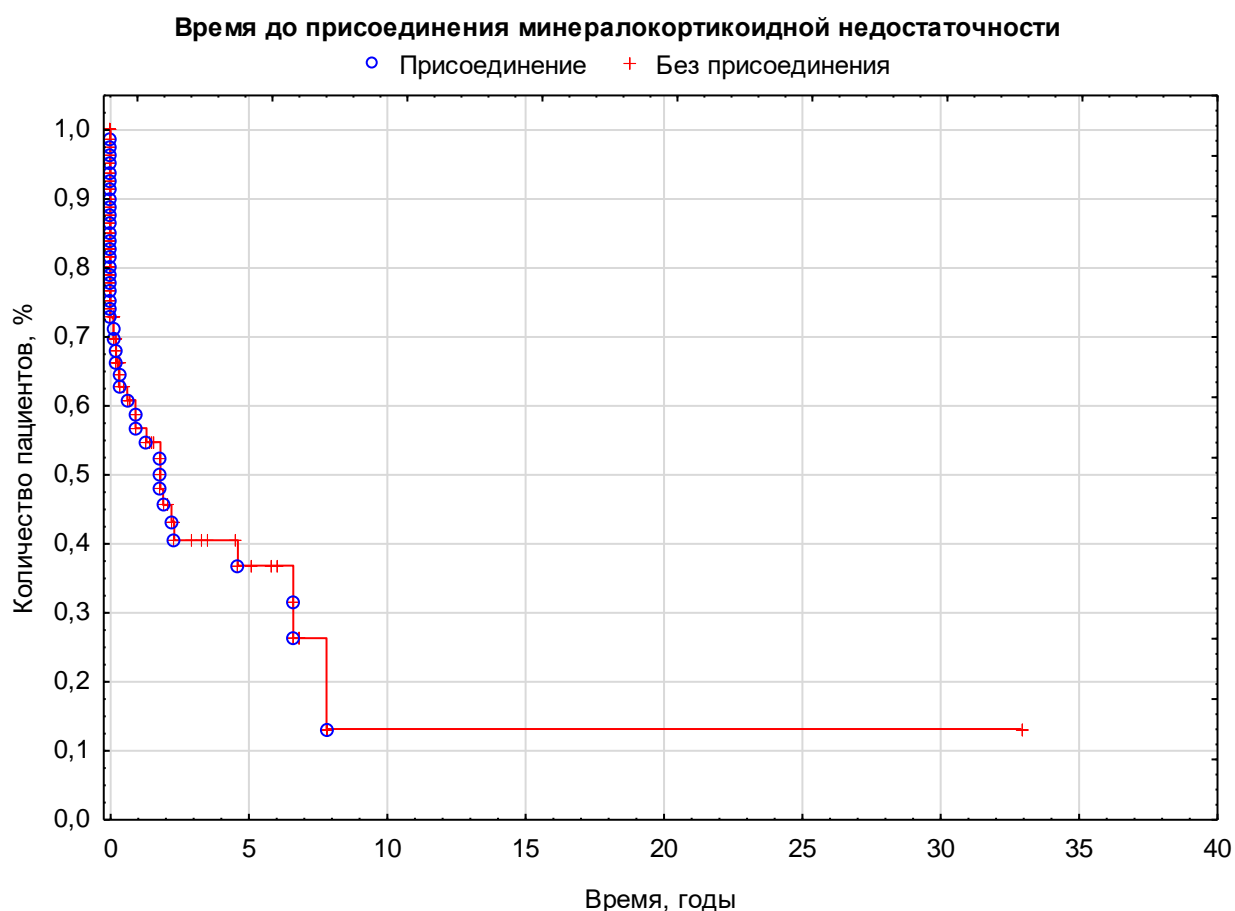


Рисунок 9. Присоединение минералкортикоидной недостаточности у пациентов с надпочечниковой недостаточностью (кривая Каплана-Майера, N=87). Присоединение минералкортикоидной недостаточности отмечено у 48% пациентов (42/87, 95% ДИ (37%; 59%)).

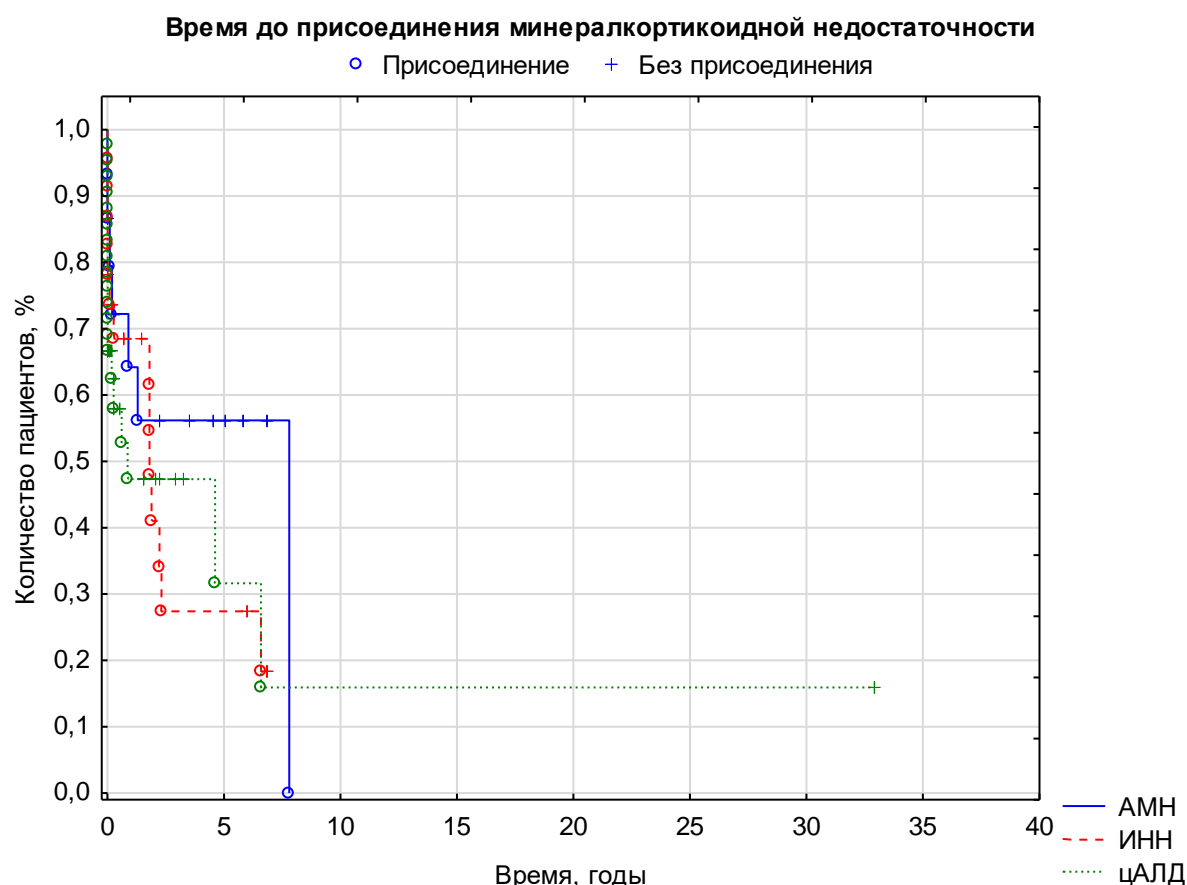


Рисунок 10. Присоединение минералкортикоидной недостаточности у пациентов с надпочечниковой недостаточностью в зависимости от клинической формы Х-АЛД. АМН – адреномиелонейропатия, ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность, цАЛД – церебральная форма (кривая Каплана-Майера, N=86 – один пациент исключен из исследования в связи с отсутствием данных о форме заболевания. Применен тест Хи-квадрат, $p=0,375$)

Согласно нашему исследованию и данным зарубежных авторов, монотерапия глюкокортикоидами, а также сочетанная глюко- и минералокортикоидная терапия назначалась пациентам приблизительно в равном проценте случаев[67], что говорит о поражении пучковой зоны коры надпочечников в первую очередь, при сохранении клубочковой зоны интактной. Одним из маркеров наличия минералокортикоидной недостаточности является исследование уровня ренина крови. Однако, при манифестации НН данный показатель исследуется не у всех пациентов – это

может быть связано с отсутствием настороженности врачей, забором крови для исследования после стабилизации состояния на фоне массивной инфузионной терапии, а также другими техническими трудностями в проведении исследования. Гиподиагностика минералокортикоидного дефицита (24,1% по данным нашего исследования и 16,8% по данным Huffnagel et. al in 2019) может привести к развитию жизнеугрожающих состояний[67].

Прогрессирующий характер поражения коры надпочечников диктует необходимость динамической оценки функции клубочковой зоны перед назначением флудрокортизона у пациентов с уже установленной надпочечниковой недостаточностью и отсутствием минералокортикоидного дефицита при обследовании.

В исследовании Huffnagel et al в 2019 году медиана дозы гидрокортизона составила 10,2 мг/м²/сут среди обследованных пациентов (N=105), независимо от формы заболевания, доза флудрокортизона – 100 мкг/сут[67]. Дозы пациентов в нашем исследовании и дозы американского исследования различны вероятно в связи с различием среднего возраста обследованных пациентов. Возраст пациентов американского исследования составил 24 года, возраст пациентов нашей обследованной когорты 11,3 года [7,7; 16,5].

Нами не выявлено значимых различий в дозе гидрокортизона, получаемой нашими пациентами в зависимости от формы Х-АЛД. Однако, более высокая доза гидрокортизона среди всех пациентов с НН нашего исследования (12,2 мг/м²/сут) по сравнению с рекомендуемой дозой действующими клиническими рекомендациями по надпочечниковой недостаточности у детей (8-10 мг/м²/сут) вероятно связана с сопутствующими симптомами поражения нервной системы, которые затрудняют оценку достаточности дозы гидрокортизона[11].

Для оценки побочных эффектов заместительной терапии исследованы рост и вес пациентов на динамическом наблюдении, артериальное давление. Медианы антропометрических показателей представлены в таблице 11 (стр. 90).

Таблица 11. Антропометрические показатели в зависимости от формы Х-АЛД.

	SDS роста, Ме [Q1;Q3]	SDS ИМТ, Ме [Q1;Q3]
цАЛД, N=48	0,3 [-0,6; 0,8]	-0,4 [-1,4; 0,4]
АМН, N=15	-0,1 [-0,9; 0,4]	-0,3 [-0,8; 0,5]
ИНН, N=23	-0,5 [-0,8; 0,4]	-0,4 [-0,7; 0,3]
p	0,321	0,456

Примечание: общее количество пациентов N=109, пациентов с НН N=86 (у 1 пациента установить форму заболевания не представляется возможным). цАЛД – церебральная форма, АМН – адреномеланейропатия, ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, SDS – коэффициент стандартного отклонения. Результат представлен в виде абсолютного количества пациентов (N) и значений медианы исследуемого признака с указанием 1-го и 3-го квартиля (Ме [Q1; Q3]). Коэффициент статистической значимости рассчитывался с помощью метода Краскела-Уоллиса. Учитывая сравнение данной группы пациентов также по терапии (таблица 10, стр. 87), для устранения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони для 5 признаков ($p_0=0,05/5=0,010$).

Статистически значимых различий между исследованными показателями не выявлено. Медианы роста и индекса массы тела в представленной когорте пациентов соответствуют популяционным показателям. Задержка роста (SDS роста меньше или равен -2,0) отмечена у 8% пациентов (7/87 – цАЛД у 3 пациентов, АМН у 2 пациентов, ИНН у 2 пациентов). Определить точный генез задержки роста в большинстве случаев не представляется возможным – у пациентов с церебральной формой (SDS роста -2,5; -2,0; -2,6) имеются неврологические нарушения в виде ухудшения глотания, двигательных функций, что вероятно оказывает влияние на рост. Одному из них (SDS роста -2,5) проведена ТГСК, осложнившаяся кишечной формой РТПХ, желудочными кровотечениями. Тяжелое соматическое

состояние данного пациента в течение длительного времени (приблизительно 7 мес) также могло оказать негативное влияние на рост. Точных данных по дозам заместительной ГК-терапии в течение динамического наблюдения у данных пациентов нет.

Среди пациентов с АМН у одного (SDS роста -2,4) НН дебютировала остро, с сольтеряющего криза, осложнившегося комой (натрий 115 ммоль/л, калий 6,5 ммоль/л) в течение 5 суток. После выхода из комы отмечено развитие выраженного болевого синдрома, отсутствие чувствительности и моторной функции левой стопы и голени, что привело к прекращению самостоятельной ходьбы. Получал терапию высокими дозами преднизолона и впоследствии гидрокортизона (17,4-21,7 мг/м²/сут по гидрокортизону) в течение 5 месяцев, которые и составили период его динамического наблюдения, в течение этого времени пациент передвигался на инвалидном кресле. Вероятно, этот период оказал влияние на скорость роста ребенка. На момент последнего обращения (5 месяцев динамического наблюдения) доза ГКС снижена в связи с удовлетворительным состоянием. Динамическое наблюдение продолжается далее с оценкой скорости роста и реабилитационным лечением левой стопы и голени. У второго пациента с АМН (SDS роста -2,7) не выявлено тяжелого соматического состояния, также в медицинской документации отсутствуют данные по получаемой терапии в течение динамического наблюдения (9 лет). На момент последнего обращения доза ГКС составила 13 мг/м²/сут (на дозе 11 мг/м²/сут пациент жаловался на быструю утомляемость, в связи с закрытыми зонами роста и жалобами доза ГК-терапии увеличена). Ретроспективно оценить причину задержки роста у данного пациента не представляется возможным.

Среди пациентов с ИНН у одного (SDS роста -3,4) отмечена длительная передозировка ГКС – с момента диагностики НН в течение 7 лет получал ГК-терапию в дозе 17,8-32 мг/м²/сут. Однако задержка роста (SDS роста -2,7) отмечена за два года до диагностики НН и назначения заместительной терапии. Данных гормонального обследования по поводу задержки роста нет,

СТГ-стимуляционные пробы не проводились. На фоне снижения ГКС в течение 9 мес отмечено увеличение скорости роста с 1 см/год до 5,6 см/год. Учитывая увеличение скорости роста, открытые зоны роста, рекомендовано продолжить динамическое наблюдение. Таким образом у этого пациента вероятно декомпенсированная надпочечниковая недостаточность явилась причиной изначальной задержки роста, а длительная передозировка ГКС ухудшила последующую скорость роста. Второй пациент с ИНН (SDS роста -2,5) также предъявлял жалобы на задержку роста в совокупности с другими симптомами НН (потемнение кожных покровов, тягу к соленой пище, плохой аппетит) за два года до диагностики НН. За эти два года трижды был госпитализирован в стационар с диагнозом кишечной инфекции, эрозивно-геморрагического гастрита (1 раз). НН заподозрена при наличии сочетания гипонатриемии (127-132 ммоль/л) и клинических признаков, диагностирована на основании гормонального исследования. Вероятно, длительная декомпенсация НН оказала негативное влияние на рост пациента.

Ожирение (SDS ИМТ более или равен 2,0) выявлено у 3% пациентов (3/87 – АМН у 1 пациента, ИНН у 2 пациентов). Артериальная гипертензия выявлена у 2% (2/87 – форма ИНН и АМН). У двоих пациентов ожирение носит экзогенно-конституциональный характер. SDS ИМТ одного пациента до назначения гидрокортизона составил 2,6; также до назначения гидрокортизона отмечена артериальная гипертензия, получал гипотензивную терапию. У второго пациента нет данных о SDS ИМТ до назначения гидрокортизона, однако в течение последних 5 лет заместительной терапии SDS ИМТ составлял 3,0-3,7 SD на фоне дозы гидрокортизона от 7,3 до 10,8 мг/м²/сут. Учитывая удовлетворительную скорость роста, нормальные показатели артериального давления, стандартную дозу гидрокортизона, диагностировано конституционально-экзогенное ожирение. У третьего пациента с ожирением (SDS ИМТ 2,7) также отмечается сочетание артериальной гипертензии и ожирения, однако данных о весе до начала ГК-терапии нет. Получал преднизолон в дозе 3 мг/м²/сут (по гидрокортизону – 12 мг/м²/сут), через год

после начала терапии SDS ИМТ составил 2,7 SD, и в течение 4 лет динамического наблюдения колебался от 2,7-2,9 SD. В течение динамического наблюдения доза ГКС колебалась от 15,2 до 16,9 мг/м²/сут. Артериальная гипертензия развилась через 2 года динамического наблюдения, пациент получает гипотензивную терапию. На момент последнего обращения доза ГКС снижена с 16,6 до 7 мг/м²/сут, пациент отпущен на динамическое наблюдение. Наследственный анамнез по артериальной гипертензии неизвестен, уровень ренина в пределах референсных значений. Вероятно, высокие дозы ГК-терапии оказали влияние на вес и АД пациента, однако учитывая нормальный рост (SDS роста -0,3) невозможно полностью исключить экзогенный компонент заболевания.

Таким образом, из 10 пациентов (11%, 10/87) с отклонениями антропометрических показателей у 2 пациентов (20% от группы с отклонениями, 2% от общего количества пациентов с НН – 2/87) отклонения наиболее вероятно вызваны высокими дозами ГКС. У 4 пациентов наблюдалась тяжелая коморбидная патология, которая могла привести к изменению роста и веса, у 1 пациента длительная декомпенсация НН могла оказать влияние на антропометрические характеристики, у 1 пациента причина отклонений неизвестна. У 2 пациентов отклонения показателей не связаны с заместительной терапией и Х-АЛД.

Рост и вес в исследуемой когорте пациентов значимо не отличался от популяционного, так же, как и при распределении по группам в соответствии с клиническими формами заболевания. Единичные показатели, выходящие за рамки референсного интервала, отмечались при значимом увеличении дозы заместительной терапии, либо с наличием коморбидных состояний.

Оценка скорости роста как показателя отсутствия избытка глюкокортикоидной терапии по данным зарубежной литературы и нашего исследования не проводилась. Однако, учитывая отсутствие различий SDS роста и ИМТ от популяционных показателей по данным нашего исследования, вероятно назначаемая доза заместительной терапии не является избыточной

для поддержания компенсации без развития побочных эффектов терапии.

Выводы: при манифестации НН вторым компонентом Х-АЛД преобладающими симптомами являются гиперпигментация кожных покровов (40%, 95% ДИ (16%; 67%)) и астенический синдром (12%, 95% ДИ (12%; 62%)), как и при манифестации Х-АЛД с симптомов НН. Сольтеряющие кризы до диагностики НН при наличии поражения нервной системы развивались у 13% пациентов (95% ДИ (2%; 40%)) – значимо реже, чем у пациентов, имеющих НН первым компонентом Х-АЛД. При манифестации Х-АЛД с НН и до начала заместительной терапии сольтеряющие кризы выявлены у 56% пациентов (95% ДИ (42%; 70%)).

Комбинированную ГК- и МК-терапию получали 48% пациентов (95% ДИ (37%; 59%)), остальные находились на монотерапии ГК. Превалирования одного режима терапии над другим не выявлено. МК добавлялась в план лечения в течение 2,3 года [0,2; 6,0].

Медиана дозы гидрокортизона для пациентов с Х-АЛД составила 12,2 мг/м²/сут [9,9; 15,2]. Медиана дозы флудрокортизона составила 50 мкг/сут [37,5; 100,0]. Статистически значимых различий доз получаемой заместительной терапии в зависимости от формы Х-АЛД не выявлено.

Осложнений стандартных доз заместительной терапии глюкокортикоидами не выявлено.

3.2.2 Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ)

Гипогонадизм является редким компонентом Х-АЛД и установлен у 21% обследованных пациентов пубертатного и старше пубертатного возраста (7/34, 95% ДИ (8%; 37%)) среди нашей когорты пациентов. Медиана возраста установления диагноза 18,0 лет [16,6; 25,4]. Гормональные показатели представлены в таблице 12 (стр. 95-96).

Таблица 12. Гормональные показатели пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом

	Пациенты с ГГ, N=7 Me [Q1; Q3]
Возраст на момент последнего обращения, годы	19,1 [16,5; 30,3]
ЛГ, Ед/л	27,3 [17,0; 56,4]
ФСГ, Ед/л	13,4 [10,4; 83,9]
Тестостерон, нмоль/л	9,1 [3,7; 12,0]

Примечание: ГГ – гипергонадотропный гипогонадизм, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. Общее количество обследованных пациентов N=7. Результат представлен в виде значений медианы исследуемого признака с указанием 1-го и 3-го квартиля (Me [Q1; Q3])

Распределение по формам заболевания в данной группе пациентов представлено на рисунке 11 (стр. 96).

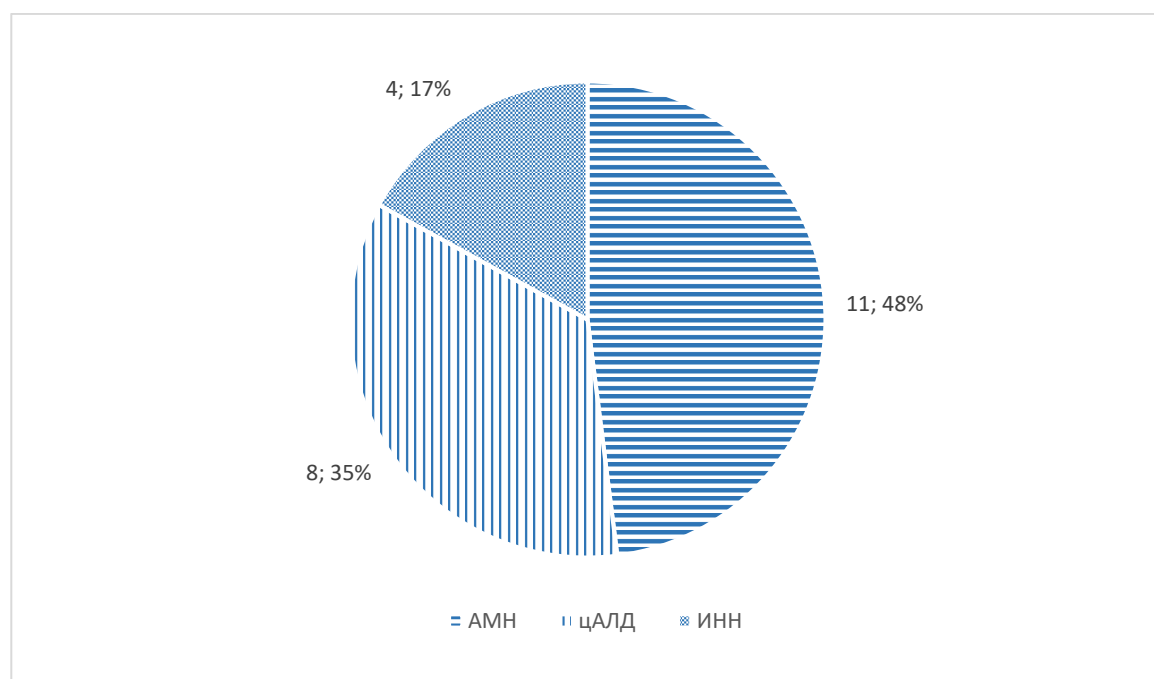


Рисунок 11. Распределение пациентов с X-АЛД старше 15 лет по клиническим формам заболевания (N=21). X-АЛД – X-сцепленная адренолейкодистрофия, АМН – адреномиелонейропатия, цАЛД – церебральная форма X-АЛД, ИНН – изолированная надпочечниковая

недостаточность. Указано абсолютное (N) и относительное (%) количество пациентов для каждой формы.

У 2 пациентов отмечены жалобы на эректильную дисфункцию при нормальных показателях гонадотропных гормонов и тестостерона. Клинической формой Х-АЛД у них является АМН, основным компонентом которой является полинейропатия.

По данным исследования Assies et al 1999 г (N=26) преобладающей жалобой являлась эректильная дисфункция (58%), на втором месте - уменьшение оволосения (50%), на третьем - снижение либидо (46%). ГГ установлен у 32% пациентов на основании значимого повышения уровня ФСГ (более 10 Ед/л), при этом повышение ЛГ (более 10 Ед/л) отмечено у 24% пациентов[81].

Проспективное исследование 49 мужчин с АМН (возраст 18-59 лет, средний возраст 36,0 +/- 1,5 года) показало повышение уровня ЛГ в 63,3% случаев, повышение ФСГ в 57,1% случаев. Отмечено значимое снижение уровня свободного тестостерона у 82% пациентов. У 54% пациентов установлена эректильная дисфункция, однако пациенты с данными жалобами значимо старше пациентов без жалоб[82]. Уровень общего тестостерона значимо не отличался от пациентов группы контроля по данным обоих исследований[81,82].

У 11% пациентов нашей когорты (4 из 36 пациентов старше 15 лет на момент обследования, 95% ДИ (3%; 26%)) есть дети – у троих пациентов по 2 ребенка, у одного – 1 ребенок. Учитывая медиану возраста обследованных нами пациентов (11,3 года) эти результаты достоверно не отражают распространенность бесплодия. По данным польского исследования 11 женатых пациентов (клиническая форма Х-АЛД у мужчин - АМН), уровень бесплодия сопоставим с общепопуляционным (9 пар имели детей)[83].

Учитывая наличие описаний случаев TARTs – частого осложнения ВДКН, и редкого для НН другой этиологии, проведен поиск упоминаний

проведения ультразвукового исследования (УЗИ) мошонки у пациентов с Х-АЛД. Среди 16 обследованных пациентов TARTs установлены у двоих: пациенты Е. и А. У пациента З. данная патология заподозрена ретроспективно, достоверно определить характер образований яичек не представляется возможным.

У **пациента Е.** НН манифестировала в возрасте 1,8 лет многократными эпизодами рвот и потерей сознания на фоне ОРВИ, прогрессирующей гиперпигментацией кожных покровов. В возрасте 3х лет диагноз был установлен, инициирована заместительная терапия вначале гидрокортизоном, с 4,7 лет комбинированная терапия. Медиана уровня АКТГ за период динамического наблюдения до 6,5 лет 602 пг/мл [343; 875]. В 6,5 лет по данным УЗИ мошонки диагностированы очаги пониженной эхогенности в средостении обоих яичек, соответствующее TARTs.

У ранее описанного в работе **пациента А.** (стр. 70) НН манифестировала в возрасте 1,5 лет выраженной слабостью, прогрессирующим потемнением кожных покровов, диагноз НН установлен в 8 лет. Инициирована заместительная терапия гидрокортизоном, флудрокортизон добавлен к лечению в 9 лет. Медиана уровня АКТГ за время динамического наблюдения до 16 лет составила 695,5 пг/мл [234; 1060]. В 16 лет по данным УЗИ мошонки диагностированы фокальные изменения обоих яичек, соответствующих TARTs.

У **пациента З.** развития кризовых состояний не отмечалось, диагноз НН заподозрен при осмотре детским эндокринологом в возрасте 15 лет. Пациент был впервые обследован в 13 лет по поводу боли в паховой области, по данным УЗИ в правом яичке выявлено образование с нечеткими контурами, неоднородное по структуре, проведено хирургическое удаление. По результатам гистологического заключения – доброкачественное образование, вероятнее из клеток Лейдига. Однако, учитывая наличие НН, отсутствие гиперпродукции тестостерона в момент установления диагноза «Лейдигома»,

а также единства происхождения андрогенпродуцирующих клеток яичек и надпочечников, предположено наличие у пациента TART ретроспективно.

TARTs встречаются при ВДКН до 95% случаев, в зависимости от степени компенсации, возраста обследования, метода обнаружения опухоли[85,87]. В 2020 году Tresoldi et al описаны случаи развития TARTs у двух пациентов 19 и 26 лет с X-АЛД, один из которых перенес оперативное лечение двусторонних опухолей яичек в 8 лет (данных о морфологическом подтверждении нет) при дальнейшем динамическом наблюдении и обследовании в связи с ростом образований в возрасте 19 лет ему была установлена НН как компонент X-АЛД[84].

Выводы:

Гипогонадизм встречается в 21% случаев; 95% ДИ (8%; 37%) с возрастом манифестации 18,0 лет [16,5; 30,3].

При X-АЛД возможно развитие редкого осложнения НН – TARTs (3%, 95% ДИ (1%; 8%)); в связи с чем необходимо проведение УЗИ мошонки пациентам с НН.

3.3 Другие компоненты X-АЛД

Редкий рост волос не является симптомом надпочечниковой недостаточности или поражения нервной системы, однако является характерным симптомом X-АЛД и выявлен у 17% пациентов (19/110, 95% ДИ (10,7%; 25,6%)). Характеризуется как скудным оволосением головы, так и скудным оволосением всего тела. По литературным данным редкий рост волос может быть связан с уменьшением синтеза андрогенов корой надпочечников, а также нарушением экспрессии ABC-транспортера в волосяных фолликулах[57]. В исследовании гипогонадизма Assies et al в 1997 году из 26 обследованных мужчин редкий рост волос головы был выявлен у всех пациентов, редкий рост волос на теле у 50% пациентов[81]. Данный симптом авторы связывают с нарушением работы ABC-транспортера на основании описанного случая ранней потери волос у 8-летнего мальчика (Budka et al 1976г), также потеря волос в допубертатный период показывает отсутствие

связи между симптомом и дефицитом андрогенов[81]. При других формах надпочечниковой недостаточности этот симптом не описан[6].

Типичными компонентами Х-АЛД являются поражение нервной и эндокринной системы, однако нами предположена связь Х-АЛД и редкой патологии легких – эндогенной липоидной пневмонии.

У **пациента И.** Х-АЛД манифестировала симптомами надпочечниковой недостаточности в возрасте 7,3 года (гипогликемия до 1,7 ммоль/л, многократная рвота, жидкий стул, судороги). В 8 лет впервые обследован эндокринологом, отмечено снижение кортизола до 19,1 нмоль/л, гликированный гемоглобин 2,9%. Продолжено динамическое наблюдение – терапия не назначалась, диагноз не установлен.

В 10 лет в связи с наличием острого бронхита проведена рентгенография легких, по данным которой легочные поля с усиленным и обогащенным рисунком, признаки диссеминированного процесса в легких.

В 11 лет, через 2 недели после перенесенного ОРВИ, отмечено развитие малопродуктивного кашля без катаральных явлений на фоне нормальной температуры тела. Получал ингаляционную глюкокортикоидную и системную антибактериальную терапию. По данным рентгенографии по обоим легочным полям определяется инфильтрация легочной ткани. По данным КТ органов грудной клетки – по всем легочным полям обоих легких отмечаются мелкие очаги, местами окруженные инфильтрацией. В общеклиническом исследовании крови – ускорение СОЭ до 58 мм/ч без лейкоцитоза. Консультирован фтизиатром, данных за туберкулез не получено.

В 11,7 лет обследован стационарно по месту жительства, установлена надпочечниковая недостаточность, изолированный дефицит глюкокортикоидов (АКТГ 1976 пг/мл, кортизол 15 нмоль/л, ренин 41 мкМЕ/мл), интерстициальная болезнь легких неуточненная. Рекомендована заместительная терапия гидрокортизоном.

В 11,9 лет обследован в Клинике СПбГПМУ (педиатрическое отделение №2, заведующая отделением Пешехонова Ю.В.), при осмотре обращают

внимание деформация фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», отсутствие катаральных явлений. По данным МСКТ органов грудной клетки КТ-картина диффузных изменений обоих легких с наличием множественных центрилобулярных и субплевральных очагов уплотнения, появление в динамике единичных субплевральных воздушных кист. Проведена биопсия легкого, по данным которой отмечена гистологическая картина хронической липоидной пневмонии с гранулемами инородных тел.

В связи с наличием надпочечниковой недостаточности у пациента мужского пола, неврологом по месту жительства предположено наличие Х-АЛД, в связи с чем в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено секвенирование панели "Надпочечниковая недостаточность" в возрасте 12,2 года. Диагноз Х-АЛД подтвержден наличием гемизиготного варианта в 8 экзоне гена *ABCD1*.

Липоидная пневмония (ЛП) - редкая патология, частота которой составляет 1,0-2,5% по данным аутопсии[119], а в группах риска (пациенты с затруднением глотания) может достигать до 14,6% (по данным исследования Volk et al в 1951 году 389 пациентов с хроническим заболеванием)[120]. ЛП бывает двух видов - экзогенная и эндогенная. Экзогенная липоидная пневмония возникает по типу реакции легочной ткани на инородное тело вследствие вдыхания или аспирации различных видов масел - минерального, животного, растительного (возможно в виде слабительного, назальных капель). Жировая субстанция поглощается макрофагами, а каскад последующих воспалительных реакций в ответ на жировую субстанцию приводит к формированию фиброза[119,121]. Минеральные масла наименее реактогенны в сравнении с животными, которые вызывают активную воспалительную реакцию. Животные жиры гидролизуются легочными липазами с образованием свободных жирных кислот, являющихся мощными триггерами воспалительных реакций. Кислоты фагоцитируются макрофагами, которые достигают межальвеолярных перегородок и накапливаются там,

утолщая стенки альвеол и разрушая их[122]. Масла растительного происхождения занимают промежуточную позицию, вызывая слабую воспалительную реакцию и могут быть удалены из легких отхаркиванием[119]. Эндогенная ЛП возникает при некрозе клеток, депонирующих липиды, холестерин. Было предложено множество теорий относительно механизма развития эндогенной ЛП, которая в конечном счете включает повреждение альвеолярных эпителиальных клеток, повышение уровня эндогенного холестерина, разрушение клеток, что вызывает локальную гипоксию и задержку углекислого газа[123]. Точные причины эндогенной ЛП так и остаются загадкой.

Симптомы ЛП неспецифичны. При острой экзогенной ЛП возникают кашель, одышка, субфебрильная температура тела, которые исчезают на фоне симптоматической терапии. Хроническая ЛП чаще протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом обследовании по другому поводу. Иногда хроническая ЛП может проявляться кашлем и одышкой. В единичных случаях описано кровохарканье, лихорадка, потеря веса и боли в грудной клетке[122].

В литературе описан единственный случай липоидной пневмонии при Х-АЛД у пациента 39 лет, получавшего масло Лоренцо[124]. Х-АЛД манифестировала в 36 лет, рекомендована терапия маслом Лоренцо. В 39 лет отмечено острое развитие пневмонии со снижения сатурации до 50%, требовавшее респираторной поддержки. Проведена видеобронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж, по данным которых установлена липоидная пневмония. За 1 месяц до развития данной симптоматики у пациента была диагностирована пневмония, вероятно бывшая липоидной, во время установления которой проблемы с глотанием были исключены[124].

Случай нашего пациента является редким случаем ЛП. Тщательный опрос пациента исключил факт приема какого-либо жиросодержащего вещества. Масло Лоренцо пациент также не получал. Отсутствие нарушения глотания, а также факта приема липидного вещества в совокупности с

данными биопсии легкого позволяют заподозрить эндогенный генез липоидной пневмонии. Учитывая деструктивный генез Х-АЛД, связанный с накоплением жирных кислот с очень длинной цепью, разрушение ими клеток, была предположена связь липоидной пневмонии и Х-АЛД.

Выводы:

Редкий рост волос является одним из частых симптомов при Х-АЛД, что может помочь в диагностике данной патологии. Выявлен у 17% пациентов (19/110, 95% ДИ (10,7%; 25,6%)).

Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения взаимосвязи липоидной пневмонии и Х-сцепленной адренолейкодистрофии

3.4 Оценка ассоциации возраста, генетических вариантов и вариантов дебюта, формы Х-АЛД и течения эндокринных нарушений

Генетическое подтверждение Х-АЛД установлено у 110 пациентов, 97 семей. Выявлено 76 генетических вариантов. Данные всех генетических вариантов отражены в таблице 13 (стр. 103-104).

Таблица 13. Генетические варианты пациентов с Х-АЛД (N=97 семей, 110 человек)

Генетические варианты	Количество семей с данным вариантом	Доверительный интервал для относительной частоты (95% ДИ)
1415_1416delAG	6 (6%)	(2%; 13%)
1552C>T	4 (4%)	(1%; 10%)
1534G>A	4 (4%)	(1%; 10%)
1202G>A	3 (3%)	(0%; 9%)
346G>A	2 (2%)	(0%; 7%)

428C>T	2 (2%)	(0%; 7%)
454G>T	2 (2%)	(0%; 7%)
876G>T	2 (2%)	(0%; 7%)
1814 T>C	2 (2%)	(0%; 7%)
1817C>T	2 (2%)	(0%; 7%)
139C>T, 253 54insC, 253dupC, 293C>T, 320T>C, 324 C>T, 331G>A, 347G>A, 395G>A, 427C>A, 442A>G, 460_485del26, 521A>G, 542A>G, 547_548delGT, 566G>A, 584A>G, 661G>A, 692_717delGG, 700C>T, 796G>A, 830G>A, 836T>C, 871G>A, 901-5C>A, 922C>T, 1016>A, 1166G>A, 1186G>A, 1201C>T, 1240G>A, 1372G>T, 1447dup, 1489G>A, 1507_1519del12insA, 1526A>T, 1550 T>C, 1553G>A, 1597A>G, 1627C>T, 1641C>A, 1670T>G, 1772G>A, 1784G>A, 1842+1G>A, 1845_1846insGCCC, 1849C>T, 1850G>A, 1870A>T, 1883T>C, 1899C>G, 1899C>G, 1957G>C, 1991G>A, 1993C>T, 2014C>T, 2030G>A, 2135G>A, 2135G>A, IVS61_941del103, IVS7-1G-C, IVS9-2A>C, IVS6-2A>G, IVS8+1G>A, делеции*	1 (1%)	(0%; 6%)

Примечание: в таблице рассмотрено количество каждого выявленного генетического варианта среди семейных случаев. «*» – у двух пациентов отмечено наличие продленных делеций (у одного делеция 2-х экзонов, у

другого с 3 по 10 экзон).

Из 76 выявленных вариантов 40 (52,6%; 95% ДИ (41%; 64%)) описано в литературе ранее, 36 (47,4%; 95% ДИ (36; 59)) ранее не описано.

Среди 97 обследованных семей 67 пациентов (69,1%; 95% ДИ (59%; 78%)) унаследовали генетический вариант от матери. К сожалению, информация о 28 матерях (28,9%) недоступна, у 2 (2,0%) семейный вариант не обнаружен.

При проведении генетического исследования семьям с X-АЛД по данным ряда авторов отмечается высокая частота вариантов, не описанных ранее в литературе. Например, в исследовании Ломоносовой Е.З. (2006г) среди 31 семьи количество вариантов, не описанных в литературе составило 65,5%[10], а в исследовании Guimaraes et al в (2002г) 38,1%[125]. Создателями базы данных генетических вариантов *ABCD1* (<http://www.x-ald.nl>) в 2001 году был проведен анализ вариантов, опубликованных к тому моменту – количество ранее не описанных вариантов составило 57,6%; что согласуется с нашими результатами[91].

По данным литературы отмечена высокая вариабельность доли вариантов, возникших *de novo* – от 5 до 19%[126,127]. Большая часть пациентов наследует заболевание от матери – в исследовании Ломоносовой Е.З. доля унаследованных вариантов составила 93,5% [10].

Несмотря на выявленные три мутации (1415_1416delAG, 1552C>T, 1534G>A), которые встречаются чаще других, связи между генотипом и клиническими проявлениями заболевания не выявлено. Статистически значимого преобладания данных вариантов также не установлено.

Вариант 1415_1416delAG (p. Gln472fs) 5 экзона гена *ABCD1* установлен у 8 человек из 6 семей обследованной когорты пациентов. При этом варианте клиническая форма заболевания у всех 8 пациентов представлена церебральной формой, однако присутствуют все варианты манифестации X-АЛД – у 3 пациентов (37,5%) заболевание манифестировало симптомами

надпочечниковой недостаточности, у 3 пациентов (37,5%) заболевание началось с симптомов поражения нервной системы. В группе присутствуют 2 брата обследованных пациентов (25%), которым диагноз был установлен в бессимптомной форме. Возраст манифестации Х-АЛД также варьирует в широком диапазоне – от 2,8 до 13,0 лет с медианой 8,5 лет [7,0; 11,4]. У 87% (7/8 пациентов) установлена НН, у 100% отмечено развитие поражения головного мозга с вариабельностью возраста манифестации от 5,2 до 16,3 лет и медианой 11,2 года [7,7; 13,8]. В терапии НН преобладает монотерапия глюкокортикоидами (29% пациентов (2/7) получают комбинированную терапию).

Вариант 1552C>T (p. Arg518Trp) 6 экзона гена *ABCD1* установлен у 6 пациентов из 4 семей. Встречаются все три клинические формы Х-АЛД – у 50% пациентов (3/6) установлена церебральная форма, у 33% пациентов (2/6) установлена АМН, у 17% (1/6) установлена ИНН. Диапазон возраста манифестации составил от 5,6 до 33,4 лет, медиана 15,4 [14,1; 18,9] года. Преобладающим вариантом манифестации является манифестация с симптомов поражения нервной системы – выявлена у половины пациентов (3/6), остальным пациентам диагноз установлен по семейному скринингу. Таким образом манифестация с симптомов НН в данной когорте с выявленным генетическим вариантом не представлена. Поражение головного мозга выявлено у 3 пациентов в 15,5; 25,7; 25,4 года – на 2 и 3 декаде жизни. Надпочечниковая недостаточность установлена у 66% пациентов (4/6), 25% (1/4) получает комбинированную глюкокортикоидную терапию.

Вариант 1534G>A (p. Gly512Ser) 6 экзона гена *ABCD1* установлен у 4 пациентов из 4 семей. У всех пациентов с указанным вариантом установлена церебральная форма заболевания, с возрастом манифестации от 6,0 до 11,6 лет и медианой 6,8 лет [6,5; 8,2]. У всех пациентов заболевание началось с симптомов надпочечниковой недостаточности, соответственно НН присутствует у всех пациентов. Все пациенты получают терапию глюко- и минералокортикоидами. Поражение головного мозга отмечено у всех

пациентов с возрастом установления от 6,6 лет до 33,4 лет с медианой 19,2 года [10,8; 28,0]. По данным литературы описан клинический случай пациента без церебральных нарушений – заболевание диагностировано в возрасте 57 лет, когда он обратился с жалобами на двустороннюю гинекомастию, сниженное либидо и выраженную вялость. При осмотре обращала внимание гиперпигментация кожных покровов, со слов пациента, в 4 года ему установлена НН, однако от терапии его отец отказался (ввиду боязни побочных эффектов). По данным обследования установлена АМН как форма заболевания (МРТ головного мозга без патологии), рекомендован прием глюко- и минералокортикоидов [66].

В таблице 14 (стр. 107-108) представлены суммарные общие признаки при данных вариантах

Таблица 14. Характеристика X-АЛД для трех генетических вариантов

Признак	1415_1416delAG	1552C>T	1534G>A
N	8	6	4
Форма	цАЛД	цАЛД, АМН, ИНН	цАЛД
Наличие НН, N (%), 95% ДИ	7/8 87% (47%; 99%)	4/6 66% (22%; 96%)	4/4 100% (40%; 100%)
Вариант манифестации	СПНС, НН, СА	СПНС	НН
Возраст манифестации, годы	8,5 [7,0; 11,4]	15,4 [14,1; 18,9]	6,8 [6,5; 8,2]
Частота поражения ГМ, N (%), 95% ДИ	8/8 100%	3/6 50%	4/4 100%

	(63%; 100%)	(12%; 88%)	(40%; 100%)
Возраст развития поражения ГМ, годы	11,2 [7,7; 13,8]	15,5; 25,7; 25,4	19,2 [10,8; 28,0]
Потребность в МК-терапии, N (%), 95% ДИ	2/7 29% (4%; 71%)	1/4 25% (1%; 81%)	4/4 100% (40%; 100%)

Примечание: НН – надпочечниковая недостаточность, ГМ – головной мозг, СПНС – симптомы поражения нервной системы, СА – обследование в связи с отягощенным семейным анамнезом, цАЛД – церебральная форма, АМН – адреномиелонейропатия, ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность, ДИ – доверительный интервал. Результат представлен в виде абсолютного и относительного количества пациентов (N, %), значений медианы исследуемого признака с указанием 1-го и 3-го квартиля (Me [Q1; Q3]). Для относительных величин рассчитан доверительный интервал.

В связи с малым объемом группы достоверно оценить выявленные тенденции и различия не представляется возможным. Несмотря на выявленные тенденции к сходству фенотипических характеристик заболевания при определенном генетическом варианте для X-АЛД характерен выраженный внутрисемейный клинический полиморфизм, что ставит под сомнение наличие гено-фенотипической корреляции.

Вариант 1415_1416delAG (p. Gln472fs) 5 экзона гена *ABCD1* является «горячей точкой» и был выявлен в 1994 году Kemp et al[128]. В результате данной делеции происходит сдвиг рамки считывания и образование преждевременного стоп-кодона. Эта делеция обнаружена у 13% пациентов с X-АЛД[129], в исследовании Ломоносовой Е.З. данный вариант встретился в 6% случаев (2/31 выявленных генетических вариантов)[10].

Внутрисемейный полиморфизм ярко демонстрирует **семья К**. В семье представлены все 3 формы заболевания:

Х-АЛД манифестировала у среднего брата в возрасте 9 лет с выраженными неврологическими симптомами (нарушение походки, памяти, мелкой и крупной моторики (изменение почерка и трудности в одевании), утрата приобретенных навыков (перестал читать, трудность в формулировке фраз), а также нарушения в психоэмоциональной сфере (тревожность, боязливость, беспричинный плач). При осмотре обращала внимание гиперпигментация околоротовой и околососковой области. Проведена МР-томография головного мозга, на которой выявлены очаги демиелинизации, в гормональном обследовании - низкий уровень кортизола. Молекулярно-генетическое исследование выявило патогенную гомозиготную мутацию в гене *ABCD1*. Установлена Х-АЛД, церебральная форма заболевания. Ребенку проведена ТГСК на поздних стадиях заболевания, умер в возрасте 10 лет в связи с прогрессией поражения нервной системы.

Одновременно со средним братом, адренолейкодистрофия была установлена младшему в возрасте 1,5 лет. Клинически отмечалась задержка психомоторного развития (голову держит с 4х месяцев), мышечная гипотония. По результатам обследования выявлен повышенный уровень АКТГ, инициирована ГК-терапия. Спустя 2 года 3 месяца к терапии добавлены препараты минералокортикоидных гормонов. МРТ, ЭНМГ за весь период наблюдения без патологии, установлена изолированная надпочечниковая недостаточность как форма адренолейкодистрофии.

Старший брат обследован спустя год после установки диагноза младшим братьям, диагноз установлен в возрасте 13 лет по результатам генетического исследования без клинических проявлений. Учитывая умеренное повышение АКТГ в гормональном исследовании проведена проба с тетракозактидом, по результатам которой надпочечниковая недостаточность исключена. В ходе динамического наблюдения в 15 лет установлены начальные проявления адреномиелонейропатии по данным ЭНМГ, первичная надпочечниковая недостаточность в связи с увеличением АКТГ. Инициирована глюкокортикоидная терапия. По данным последнего обследования в 17 лет

потребности в минералокортикоидной терапии нет. МРТ за весь период наблюдения без патологии.

Отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом Х-АЛД в настоящее время подтверждено отсутствием зависимости между степенью нарушения функции белка-транспортера и степенью нарушения функций организма (продленные делеции или варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания могут приводить к более мягкому, постепенному развитию заболевания)[129,130]. Также, наличие различных клинических форм в одной семье (при одном генетическом варианте) показано нами на примере семьи К., а также описано по данным литературы[125,131,132]. Отмечено развитие различной клинической картины у монозиготных близнецов[59].

Вывод: показано отсутствие корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания.

Для Х-АЛД характерна высокая частота возникновения новых генетических вариантов, по данным нашего исследования частота составила 47,4%; 95% ДИ (36; 59). Варианты в основном наследуются от матери 69,1%; 95% ДИ (59%; 78%), возникают *de novo* редко.

Статистически значимого преобладания какого-либо генетического варианта не выявлено. Показано наличие “горячей точки” – вариант 1415_1416delAG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Х-АЛД – тяжелое орфанное наследственное заболевание с различными вариантами манифестации. Нами проведено исследование 110 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом Х-АЛД. У большинства пациентов нашей когорты заболевание манифестировало с симптомов НН (50% случаев, 95% ДИ (40%; 60%)). При таком варианте манифестации самыми частыми жалобами являлись гиперпигментация кожных покровов (72%, (51%; 88%)) и астенический синдром (68%, (47%; 85%)). Преобладание гиперпигментации кожных покровов и астенического синдрома в дебюте НН может помочь заподозрить Х-АЛД до генетического подтверждения.

У 35% (26%; 44%) пациентов Х-АЛД манифестировала симптомами поражения нервной системы. Самыми частыми жалобами являлись нарушения походки (61%, (43%; 76%)) и интеллектуальные нарушения (32%, (18%; 49%)). Церебральная форма развивалась раньше адреномиелонейропатии ($p=0,001$), в основном на первой или в начале второй декады жизни. У 61% пациентов с церебральной формой поражение головного мозга происходило до 20 лет. До 3х-летнего возраста церебральная форма встречалась в 1,4% случаев.

Известно, что установление заболевания на ранней стадии и тщательный мониторинг компонентов позволяет вовремя диагностировать развитие церебральной формы и провести ее лечение с наибольшей эффективностью. С этой целью рядом стран разрабатываются и внедряются в практику протоколы неонатального скрининга для ранней диагностики Х-АЛД. В Российской Федерации в настоящее время семейный скрининг является единственным способом выявления заболевания на доклинической стадии, что определяет высокую необходимость обследования семей пациентов с установленным диагнозом. Несмотря на отягощенный наследственный анамнез по НН или патологии нервной системы у 37% пациентов исследованной когорты, Х-АЛД установлена по результатам скрининга семей лишь в 15% (7,8%; 21,5%) случаев. У 69,1% (59%; 78%) пациентов отмечено наследование генетического варианта по материнской линии; 47,4% (36; 59) всех генетических вариантов

ранее не описаны. Корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания не обнаружено. Статистически значимого преобладания какого-либо генетического варианта не выявлено. Показано наличие “горячей точки” – вариант 1415_1416delAG.

Учитывая тяжесть и редкость Х-АЛД, необходимость раннего установления диагноза для проведения скрининга компонентов заболевания, целесообразно рассмотрение вопроса о включении Х-АЛД в программу неонатального скрининга РФ.

Случаев манифестации Х-АЛД с гипергонадотропного гипогонадизма не выявлено. Гипогонадизм диагностирован у 21% (8%; 37%) пациентов нашей когорты. Описаны клинические случаи развития редкого осложнения НН – TARTs, в связи с чем необходимо проведение УЗ-исследования мошонки пациентам с НН.

НН – один из главных компонентов Х-АЛД. В нашей когорте НН установлена у 79% пациентов. НН может развиваться в любом возрасте – как на первом году жизни, так и во взрослом возрасте. Преимущественный возраст манифестации НН – первая декада жизни. К 20 годам 84% пациентов имеют надпочечниковую недостаточность независимо от формы заболевания.

При манифестации Х-АЛД с НН сольтеряющие кризы до начала заместительной терапии развивались у 56% (42%; 70%) пациентов. При присоединении НН к существующему поражению нервной системы сольтеряющие кризы отмечены значимо реже – в 13% (2%; 40%) случаев. Различий в возрасте развития НН и СПНС, так же, как и значимой разницы в скорости присоединения НН или СПНС, как второго компонента Х-АЛД, не выявлено.

Среди пациентов с НН комбинированную глюко- и минералокортикоидную терапию получает 48% (37%; 59%) пациентов, остальные находятся на монотерапии глюкокортикоидами. Минералокортикоидная недостаточность и потребность в заместительной терапии развивалась в течение 2,3 лет у пациентов с НН. Медиана дозы

терапии глюкокортикоидами составила 12,2 мг/м2/сут [9,9; 15,2], минералокортикоидами – 50 мкг/сут [37,5; 100,0]. Статистически значимых различий доз получаемой заместительной терапии в зависимости от формы Х-АЛД не выявлено. Осложнений стандартных доз заместительной терапии глюкокортикоидами не выявлено.

Ограничения исследования

Исследование имеет несколько ограничений.

Ограничением исследования является его ретроспективный характер и недоступность части информации о пациентах.

Ограничением фрагмента исследования, посвященного изучению манифестации надпочечниковой недостаточности является частичная репрезентативность выборки по возрасту пациентов – преобладание пациентов детского возраста не позволяет достоверно судить о количестве пациентов с НН старше 20 лет.

Ограничением фрагмента исследования, посвященного изучению гипогонадизма является малое количество пациентов с наличием данных обследования. Однако, объемы выборок зарубежных исследований также малы, что устанавливает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований гипогонадизма у пациентов с Х-АЛД.

Преимущественный возраст пациентов нашей выборки – детский (до 18 лет), что также может искажать истинную частоту и время развития некоторых компонентов Х-АЛД.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований гипогонадизма при адренолейкодистрофии, а также продолжение сбора данных для более точной характеристики сроков развития компонентов Х-АЛД.

ВЫВОДЫ

5. X-сцепленная аденолейкодистрофия манифестирует с симптомов надпочечниковой недостаточности в 50% случаев, 95% ДИ (40%; 60%); с симптомов поражения нервной системы в 35% (26%; 44%) случаев. Случаев манифестации X-АЛД с гипергонадотропного гипогонадизма не выявлено. Семейный скрининг позволил выявить X-АЛД у 15% (8%; 22%) пациентов на доклинической стадии.
6. Надпочечниковая недостаточность манифестирует в период от 1,5 до 29,1 лет (медиана 7,0 лет [5,0; 11,4]). В 52% (41%; 63%) случаев наблюдается изолированная глюкокортикоидная недостаточность, в 48% (37%; 59%) сочетанная минералокортикоидная и глюкокортикоидная. Медиана присоединения поражения нервной системы составила 1,0 год [0,2; 4,9].
7. Гипергонадотропный гипогонадизм выявлен у 21% (8%; 37%) пациентов с манифестацией в возрасте 18,0 лет [16,6; 25,4]. Развитие TARTs отмечено в 3% (1%; 8%) случаев.
8. Среди пациентов российской популяции из 97 семей выявлено 76 различных генетических вариантов гена *ABCD1*. Преобладания какого-либо генетического варианта не выявлено. Связи между генотипом и фенотипическими проявлениями заболевания не выявлено. Наследственный анамнез отягощен у 37% (28%; 47%) пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от возраста установления Х-АЛД рекомендуется проводить исследование гормонального профиля для исключения надпочечниковой недостаточности.
2. Рекомендовано проводить тщательный сбор семейного анамнеза у пациентов с диагностированным заболеванием для своевременного выявления родственников на доклинической стадии и проведения им этиотропного лечения при необходимости.
3. Целесообразна динамическая оценка минералокортикоидной функции для своевременного назначения заместительной терапии минералокортикоидами.
4. Целесообразно рассмотрение вопроса о включении Х-АЛД в программу неонатального скрининга РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

27-ГХ – 27-гидроксихолестерин

ABCD1 – ATP-binding cassette transporter subfamily D member 1, АТФ-связывающий кассетный транспортер подсемейства D, вид 1

ACAT1 – ацетил-СоА-холестерин-ацилтрансфераза 1

FDA – Food and Drug Administration, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FIA-MS/MS – проточно-инъекционный анализ, flow injection analysis

LC-MS/MS – жидкостная хроматография tandemная масс-спектрометрия liquid chromatography

PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором

TARTs – testicular adrenal rest tumors, опухоли остаточной ткани надпочечников в яичках

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМН – адреномиелонейропатия

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ГГ – гипергонадотронный гипогонадизм

ГК-терапия – глюкокортикоидная терапия

ГМ – головной мозг

ГТ – генная терапия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкины

ИМТ – индекс массы тела

ИНН – изолированная надпочечниковая недостаточность

ЛП – липоидная пневмония

МК-терапия – минералокортикоидная терапия

МЛ – масло Лоренцо

МРТ – магнитно-резонансная томография

НН – надпочечниковая недостаточность

ОДЦЖК – очень длинноцепочечные жирные кислоты (жирные кислоты с очень длинной цепью)

ППТ – площадь поверхности тела

РТПХ – реакция трансплантат-против-хозяина

С26:0-ЛФХ – С26:0-лизофосфатидилхолин

СА – семейный анамнез

СПНС – симптомы поражения нервной системы

СЦ – синдром Целльвегера

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

Х-АЛД – Х-сцепленная адренолейкодистрофия

цАЛД – церебральная форма

ЭНМГ – электронейромиография

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, и др. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 29 сентябрь 2022 г.;10.1212/WNL.0000000000201374.
2. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, и др. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med*. январь 2017 г.;19(1):121–6.
3. Kirk EPE, Fletcher JM, Sharp P, Carey B, Poulos A. X-Linked Adrenoleukodystrophy: The Australasian Experience. *Am J Med Genet*. 1998 г.;76:420–3.
4. Bezman L, Moser HW. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet*. 13 апрель 1998 г.;76(5):415–9.
5. Михайлова СВ. Дифференциальная диагностика наследственных нейрометаболических заболеваний у детей. [Российский государственный медицинский университет]: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; 2010.
6. Capalbo D, Moracas C, Cappa M, Balsamo A, Maghnie M, Wasniewska MG, и др. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 8 март 2021 г.;106(3):762–73.
7. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. февраль 2020 г.;80(1):52–72.
8. Schiller S, Henneke M, Gärtner J. Opening New Horizons in the Treatment of Childhood Onset Leukodystrophies. *Neuropediatrics*. август 2019 г.;50(04):211–8.
9. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, и др. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 26 октябрь 2017 г.;377(17):1630–8.
10. Ломоносова ЕЗ, Руденская ГЕ, Шехтер ОВ, Михайлова СВ, Галкина ВА, Захарова ЕЮ. Клинико-генеалогические, биохимические и молекулярно-генетические характеристики X-сцепленной адренолейкодистрофии. *Медицинская Генетика*. 2006 г.;5(6 (48)):38–47.
11. Орлова ЕМ. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. *Проблемы Эндокринологии*. 2013 г.;59(6):44–9.
12. Орлова ЕМ, Карева МА. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение. 2008.
13. Schilder P. Die Encephalitis periaxialis diffusa: Nebst Bemerkungen über die Apraxie des Lidschlusses. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. декабрь 1924 г.;71(1):327–56.

14. Konkol R, Bousounis D, Kuban K. Schilder's Disease: Additional Aspects and a Therapeutic Option*. *Neuropediatrics*. август 1987 г.;18(03):149–52.
15. Dunn-Pirio AM, Eckstein C. Recurrent schilder's disease. *Mult Scler Relat Disord*. ноябрь 2018 г.;26:8–10.
16. Igarashi M, Schaumburg H, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki K. Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem*. апрель 1976 г.;4(26):851–60.
17. Johnson AB, Schaumburg HH, Powers JM. Histochemical characteristics of the striated inclusions of adrenoleukodystrophy. *J Histochem Cytochem*. июнь 1976 г.;24(6):725–30.
18. Moser HW, Moser AB, Kawamura N, Murphy J, Suzuki K, Schaumburg H, и др. Adrenoleukodystrophy: Elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts. *Ann Neurol*. июнь 1980 г.;7(6):542–9.
19. Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, и др. Adrenoleukodystrophy: Increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology*. октябрь 1981 г.;31(10):1241–1241.
20. Migeon BR, Moser HW, Moser AB, Axelmann J, Sillence D, Norum RA. Adrenoleukodystrophy: evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci*. август 1981 г.;78(8):5066–70.
21. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, и др. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. февраль 1993 г.;361(6414):726–30.
22. Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S, Wener L, Citrin CM, Lindenberg R, и др. Adrenoleukodystrophy: correlating MR imaging with CT. *Radiology*. ноябрь 1987 г.;165(2):497–504.
23. Magnaldi S. [Leukodystrophies: clinical aspects and findings with computerized tomography and magnetic resonance imaging]. *Radiol Med (Torino)*. 1991 г.;82(1–2):13–26.
24. Huckman MS. Magnetic Resonance Imaging Compared With Computed Tomography in Adrenoleukodystrophy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 октябрь 1986 г.;140(10):1001.
25. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, и др. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. октябрь 1994 г.;15(9):1761–6.
26. Rizzo WB. Lorenzo's Oil -- Hope and Disappointment. *N Engl J Med*. 9 сентябрь 1993 г.;329(11):801–2.
27. Rizzo WB, Phillips MW, Dammann AL, Leshner RT, Jennings SS, Avigan J, и др. Adrenoleukodystrophy: Dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels. *Ann Neurol*. март 1987 г.;21(3):232–9.
28. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, Dammann AL, Craft DA, Jensen ME, и др. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. ноябрь 1989 г.;39(11):1415–1415.

29. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaqué I, и др. A Two-Year Trial of Oleic and Erucic Acids ("Lorenzo's Oil") as Treatment for Adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med.* 9 сентябрь 1993 г.;329(11):745–52.
30. Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JHTM, Verbeeten B, Wanders RJA, и др. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with «Lorenzo's oil». *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 сентябрь 1999 г.;67(3):290–9.
31. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, и др. Follow-up of 89 Asymptomatic Patients With Adrenoleukodystrophy Treated With Lorenzo's Oil. *Arch Neurol.* 1 июль 2005 г.;62(7):1073.
32. Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, и др. Reversal of Early Neurologic and Neuroradiologic Manifestations of X-Linked Adrenoleukodystrophy by Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 28 июнь 1990 г.;322(26):1860–6.
33. Воинова ВЮ, Школьников МА, Николаева ЕА. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной аденолейкодистрофии. *Российский Вестник Перинатологии И Педиатрии.* 15 май 2020 г.;65(2):104–7.
34. Loes DJ, Stillman AE, Hite S, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, и др. Childhood cerebral form of adrenoleukodystrophy: short-term effect of bone marrow transplantation on brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* октябрь 1994 г.;15(9):1767–71.
35. Sarde CO, Mosser J, Kioschis P, Kretz C, Vicaire S, Aubourg P, и др. Genomic Organization of the Adrenoleukodystrophy Gene. *Genomics.* июль 1994 г.;22(1):13–20.
36. Смирнов ЛПИ, Smirnov L. ATP-binding cassette transporters (ABC)/ Nomenclature, structure, molecular diversity, function, contribution to the function of the xenobiotics transformation system (a review). *Proc Karelian Res Cent Russ Acad Sci.* 3 апрель 2020 г.;(3):5.
37. Islinger M, Voelkl A, Fahimi HD, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 2.0. *Histochem Cell Biol.* ноябрь 2018 г.;150(5):443–71.
38. Крылова ТД, Прошлякова ТЮ, Байдакова ГВ, Иткис ЮС, Куркина МВ, Захарова ЕЮ. Биомаркеры в диагностике и мониторинге лечения болезней клеточных органелл. *Медицинская генетика.* 2016 г.;15(7):3–10.
39. Куркина МВ, Меликян ЛПИ, Семячкина АН, Николаева ЕА, Акимова ИА, Петухова МС, и др. Диагностика пероксисомных заболеваний - от биохимических тестов к молекулярным и vice versa. *Медицинская генетика.* 2018 г.;17(8):20–31.
40. Fransen M, Lismont C, Walton P. The Peroxisome-Mitochondria Connection: How and Why? *Int J Mol Sci.* 24 май 2017 г.;18(6):1126.
41. Trompier D, Vejux A, Zarrouk A, Gondcaille C, Geillon F, Nury T, и др. Brain peroxisomes. *Biochimie.* март 2014 г.;98:102–10.
42. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* декабрь 2006 г.;1763(12):1733–48.

43. Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, De Klerk JBC, Maillette De Buy Wenniger-Prick LJ, Admiraal RJC, и др. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: Phenotypic expression in a cohort of 31 patients. *Am J Med Genet A*. май 2004 г.;126A(4):333–8.
44. Van De Beek MC, Ofman R, Dijkstra I, Wijburg F, Engelen M, Wanders R, и др. Lipid-induced endoplasmic reticulum stress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. сентябрь 2017 г.;1863(9):2255–65.
45. Kemp S, Wanders R. Biochemical Aspects of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol*. июль 2010 г.;20(4):831–7.
46. Kruska N, Schönfeld P, Pujol A, Reiser G. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. май 2015 г.;1852(5):925–36.
47. Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Brain Cholesterol Metabolism and Its Defects: Linkage to Neurodegenerative Diseases and Synaptic Dysfunction. *Acta Naturae*. март 2016 г.;8(1):58–73.
48. Yu J, Chen T, Guo X, Zafar MI, Li H, Wang Z, и др. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in X-Link Adrenoleukodystrophy. *Front Nutr*. 8 апрель 2022 г.;9:864358.
49. Weinhofer I, Rommer P, Gleiss A, Ponleitner M, Zierfuss B, Waidhofer-Söllner P, и др. Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy. *eBioMedicine*. октябрь 2023 г.;96:104781.
50. Marchetti DP, Donida B, Jacques CE, Deon M, Hauschild TC, Koehler-Santos P, и др. Inflammatory profile in X-linked adrenoleukodystrophy patients: Understanding disease progression. *J Cell Biochem*. январь 2018 г.;119(1):1223–33.
51. Eichler FS, Ren J, Cossoy M, Rietsch AM, Nagpal S, Moser AB, и др. Is microglial apoptosis an early pathogenic change in cerebral X-linked adrenoleukodystrophy? *Ann Neurol*. июнь 2008 г.;63(6):729–42.
52. Di Biase A, Merendino N, Avellino C, Cappa M, Salvati S. Th 1 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in X-linked adrenoleukodystrophy. *J Neurol Sci*. январь 2001 г.;182(2):161–5.
53. Terrando N, Eriksson LI, Kyu Ryu J, Yang T, Monaco C, Feldmann M, и др. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. декабрь 2011 г.;70(6):986–95.
54. McGuinness MC, Powers JM, Bias WB, Schmeckpeper BJ, Segal AH, Gowda VC, и др. Human leukocyte antigens and cytokine expression in cerebral inflammatory demyelinating lesions of X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. май 1997 г.;75(1–2):174–82.
55. Lannuzel A, Aubourg P, Tardieu M. Excessive production of tumour necrosis factor α by peripheral blood mononuclear cells in X-linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. январь 1998 г.;2(1):27–32.

56. Lund TC, Stadem PS, Panoskaltis-Mortari A, Raymond G, Miller WP, Tolar J, и др. Elevated Cerebral Spinal Fluid Cytokine Levels in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy Correlates with MRI Severity. *Baud O*, редактор. *PLoS ONE*. 16 февраль 2012 г.;7(2):e32218.
57. Burtman E, Regelman MO. Endocrine Dysfunction in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. июнь 2016 г.;45(2):295–309.
58. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*. март 2014 г.;98:135–42.
59. Korenke GC, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld F, Fuchs S, Krasemann E, и др. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol*. август 1996 г.;40(2):254–7.
60. Palakuzhiyil SV, Christopher R, Chandra SR. Deciphering the modifiers for phenotypic variability of X-linked adrenoleukodystrophy. *World J Biol Chem*. 27 ноябрь 2020 г.;11(3):99–111.
61. Wang H, Davison MD, Kramer ML, Qiu W, Gladysheva T, Chiang RMS, и др. Evaluation of Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Neurodegeneration in X-Linked Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *Cells* [Интернет]. март 2022 г. [цитируется по 6 декабрь 2023 г.];11(5). Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909395/>
62. van Engen CE, Ofman R, Dijkstra IME, van Goethem TJ, Verheij E, Varin J, и др. CYP4F2 affects phenotypic outcome in adrenoleukodystrophy by modulating the clearance of very long-chain fatty acids. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. октябрь 2016 г.;1862(10):1861–70.
63. Weinhofer I, Rommer P, Zierfuss B, Altmann P, Foiani M, Heslegrave A, и др. Neurofilament light chain as a potential biomarker for monitoring neurodegeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Commun*. 22 март 2021 г.;12(1):1816.
64. Orchard PJ, Lund T, Miller W, Rothman SM, Raymond G, Nascene D, и др. Chitotriosidase as a biomarker of cerebral adrenoleukodystrophy. *J Neuroinflammation*. 2011 г.;8(1):144.
65. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu SE, Raymond GV, Naidu S, и др. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol*. январь 1999 г.;45(1):100–10.
66. Suryawanshi A, Middleton T, Ganda K. An unusual presentation of X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Интернет]. 1 ноябрь 2015 г. [цитируется по 26 январь 2024 г.];2015. Доступно на: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2015/1/EDM15-0098.xml>
67. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, и др. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 январь 2019 г.;104(1):118–26.
68. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr*. апрель 2005 г.;146(4):528–32.

69. Powers JM, Schaumburg HH. A Fatal Cause of Sexual inadequacy in Men: Adrenoleukodystrophy. *J Urol.* ноябрь 1980 г.;124(5):583–5.
70. Weldrick CL, Boers P, Kiely P, O'Halloran L. X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *BMJ Case Rep.* октябрь 2023 г.;16(10):e237905.
71. Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, и др. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* [Интернет]. 9 апрель 2019 г. [цитируется по 11 декабрь 2023 г.];92(15). Доступно на: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000007294>
72. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev.* 1 август 2020 г.;41(4):577–93.
73. Kanakis G, Kaltsas G. Adrenal Insufficiency Due to X-Linked Adrenoleukodystrophy. В: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, и др., редакторы. *Endotext* [Интернет]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [цитируется по 11 декабрь 2023 г.]. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278944/>
74. Moser HW, Bezman L, Lu SE, Raymond GV. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: Prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. *J Inher Metab Dis.* май 2000 г.;23(3):273–7.
75. Новиков ПВ, Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Воинова ВЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной аденолейкодистрофии. май 2013 г.; Доступно на: <https://med-gen.ru/docs/adrenoleikodistrofiya.pdf?ysclid=lbvzlttbw113179144>
76. Lin JE, Armour EA, Heshmati A, Umandap C, Couto JJ, Iglesias AD, и др. Pearls & Oysters: Adolescent-onset adrenomyeloneuropathy and arrested cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 9 июль 2019 г.;93(2):81–4.
77. Rosebush PI, Garside S, Levinson AJ, Mazurek MF. The Neuropsychiatry of Adult-Onset Adrenoleukodystrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* август 1999 г.;11(3):315–27.
78. Eng L, Regelman MO. Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review. *J Pediatr.* август 2019 г.;211:211–4.
79. Endocrinology Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia, Enikeeva SR, Sozaeva LS, Endocrinology Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia, Chugunov IS, Endocrinology Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia, и др. Primary adrenal insufficiency with X-linked inheritance in children. *Pediatr J Named GN Speransky.* 15 декабрь 2023 г.;102(6):8–18.
80. Kachwala I, Regelman MO. Monitoring for and Management of Endocrine Dysfunction in Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2 март 2022 г.;8(1):18.
81. Assies J, Gooren LJG, Geel BV, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl.* октябрь 1997 г.;20(5):315–21.

82. Brennemann W, Kohler W, Zierz S, Klingmuller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol.* 1 июль 1997 г.;34–9.
83. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R, Tyłki-Szymańska A. Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol.* февраль 2012 г.;166(2):291–4.
84. Tresoldi AS, Betella N, Hasenmajer V, Pozza C, Vena W, Fiamengo B, и др. Bilateral testicular masses and adrenal insufficiency: is congenital adrenal hyperplasia the only possible diagnosis? First two cases of TARTS described in Addison-only X-linked adrenoleukodystrophy and a brief review of literature. *J Endocrinol Invest.* март 2021 г.;44(3):391–402.
85. Chugunov IS, Soldatova TV, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Bogolyubov SV, Orlova EM, и др. The development of ectopic testicular adrenal rest tissue (TART) in the children and adolescents presenting with congenital adrenal cortical dysfunction. *Probl Endocrinol.* 15 июнь 2015 г.;61(3):9–15.
86. Stikkelbroeck NMML, Suliman HM, Otten BJ, Hermus ARMM, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol.* июль 2003 г.;13(7):1597–603.
87. Кузнецова ЭС, Калинин НЮ. Вторичные образования яичек у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Проблемы эндокринологии.* 2012 г.;4:42–7.
88. Finsterer J, Lässer S, Stöphasius E. Dementia from the ABCD1 mutation c.1415-1416delAG in a female carrier. *Gene.* ноябрь 2013 г.;530(1):155–7.
89. Huffnagel IC, van de Beek MC, Showers AL, Orsini JJ, Klouwer FCC, Dijkstra IME, и др. Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* декабрь 2017 г.;122(4):209–15.
90. Zhu J, Breault DT. False-positive very long-chain fatty acids in a case of autoimmune adrenal insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 27 апрель 2021 г.;34(4):517–20.
91. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, Van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, и др. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat.* декабрь 2001 г.;18(6):499–515.
92. Hubbard W, Moser A, Tortorelli S, Liu A, Jones D, Moser H. Combined liquid chromatography–Tandem mass spectrometry as an analytical method for high throughput screening for X-linked adrenoleukodystrophy and other peroxisomal disorders: Preliminary findings. *Mol Genet Metab.* сентябрь 2006 г.;89(1–2):185–7.
93. Moser AB, Seeger E, Raymond GV. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Past, Present, and Future. *Int J Neonatal Screen.* 18 февраль 2022 г.;8(1):16.
94. Tise CG, Morales JA, Lee AS, Velez-Bartolomei F, Floyd BJ, Levy RJ, и др. AICARDI-GOUTIÈRES syndrome may present with positive newborn screen for X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A.* июнь 2021 г.;185(6):1848–53.

95. Liu A, Ying S. AICARDI–GOUTIÈRES syndrome: A monogenic type I interferonopathy. *Scand J Immunol.* октябрь 2023 г.;98(4):e13314.
96. Armangue T, Orsini JJ, Takanohashi A, Gavazzi F, Conant A, Ulrick N, и др. Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. *Mol Genet Metab.* ноябрь 2017 г.;122(3):134–9.
97. Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Bliëk J, Boelen A, и др. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol.* 17 июнь 2020 г.;8:499.
98. Bonaventura E, Alberti L, Lucchi S, Cappelletti L, Fazzone S, Cattaneo E, и др. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy: Diagnostic algorithm and disease monitoring. *Front Neurol.* 9 январь 2023 г.;13:1072256.
99. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, и др. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 25 август 2021 г.;7(3):58.
100. Hall PL, Li H, Hagar AF, Jerris SC, Wittenauer A, Wilcox W. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Georgia: Experiences from a Pilot Study Screening of 51,081 Newborns. *Int J Neonatal Screen.* 23 октябрь 2020 г.;6(4):81.
101. Chen HA, Hsu RH, Chen PW, Lee NC, Chiu PC, Hwu WL, и др. High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep.* сентябрь 2022 г.;32:100902.
102. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, и др. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 1 август 2004 г.;104(3):881–8.
103. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* август 2007 г.;6(8):687–92.
104. Köhl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, и др. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain.* апрель 2017 г.;140(4):953–66.
105. Bournères P, Hachein-Bey-Abina S, Labik I, Adamsbaum C, Castaignède C, Bellesme C, и др. Long-Term Follow-Up of Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *Hum Gene Ther.* 1 октябрь 2021 г.;32(19–20):1260–9.
106. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy. *J Mol Neurosci.* 10 сентябрь 2007 г.;33(1):105–13.
107. Pujol A. Novel Therapeutic Targets and Drug Candidates for Modifying Disease Progression in Adrenoleukodystrophy. В: Cappa M, Cianfarani S, Ghizzoni L, Loche S, Maghnie M, редакторы. *Endocrine Development* [Интернет]. S. Karger AG; 2016 [цитируется по 24 июнь 2022 г.]. с. 147–60. Доступно на: <https://www.karger.com/Article/FullText/439340>

108. Engelen M, Tran L, Ofman R, Brennecke J, Moser AB, Dijkstra IME, и др. Bezafibrate for X-Linked Adrenoleukodystrophy. Baud O, редактор. PLoS ONE. 20 июль 2012 г.;7(7):e41013.
109. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. Front Med. 9 июль 2020 г.;7:331.
110. Ramirez Alcantara J, Grant NR, Sethuram S, Nagy A, Becker C, Sahai I, и др. Early Detection of Adrenal Insufficiency: The Impact of Newborn Screening for Adrenoleukodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 23 май 2023 г.;108(11):e1306–15.
111. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, и др. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. Eur J Pediatr. август 2011 г.;170(8):1049–54.
112. Korenke G, Roth C, Krasemann E, Hufner M, Hunneman D, Hanefeld F. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. Eur J Endocrinol. 1 июль 1997 г.;40–7.
113. Olgac A, Kasapkara ÇS, Derinkuyu B, Yüksel D, Çetinkaya S, Aksoy A, и др. Retrospective evaluation of patients with X-linked adrenoleukodystrophy with a wide range of clinical presentations: a single center experience. J Pediatr Endocrinol Metab. 27 сентябрь 2021 г.;34(9):1169–79.
114. Wijaya M, Huamei M, Jun Z, Du M, Li Y, Chen Q, и др. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: a 29-year single-center experience. J Pediatr Endocrinol Metab. 26 июнь 2019 г.;32(6):615–22.
115. Ryalls MR, Gan HW, Davison JE. Adrenoleukodystrophy in the Differential Diagnosis of Boys Presenting with Primary Adrenal Insufficiency without Adrenal Antibodies. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 1 июнь 2021 г.;13(2):212–7.
116. Zhang J, Ban T, Zhou L, Ji H, Yan H, Shi Z, и др. Epilepsy in children with leukodystrophies. J Neurol. сентябрь 2020 г.;267(9):2612–8.
117. Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Joo-Hyun S, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. Brain Dev. январь 2019 г.;41(1):50–6.
118. Mallack EJ, Turk BR, Yan H, Price C, Demetres M, Moser AB, и др. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. J Inherit Metab Dis. май 2021 г.;44(3):728–39.
119. Baron SE, Haramati LB, Rivera VT. Radiological and Clinical Findings in Acute and Chronic Exogenous Lipoid Pneumonia: J Thorac Imaging. октябрь 2003 г.;18(4):217–24.
120. Volk BW, Nathanson L, Losner S, Slade WR, Jacobi M. Incidence of lipoid pneumonia in a survey of 389 chronically ill patients. Am J Med. март 1951 г.;10(3):316–24.
121. Морозова ЛВ, Ермилов ОВ, Бочарова МА, Волочаева ЕМ. Липоидная пневмония: клинический случай. Актуальные Проблемы Медицины [Интернет]. 2015 г.;16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipoidnaya-pnevmoniya-klinicheskiy-sluchay>

122. Чикина СЮ, Авдеев СН, Трушенко НВ, Кошназарова ЕВ, Самсонова МВ, Черняев ЛВ. Липоидная пневмония: клинический случай. Пульмонология [Интернет]. 2012 г.;4. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/111/109>
123. Beck LR, Landsberg D. Lipoid Pneumonia. В: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [цитируется по 27 апрель 2024 г.]. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554577/>
124. Majori M, Scarascia A, Anghinolfi M, Pisi R, Gnetti L, Casalini AG. Lipoid Pneumonia as a Complication of Lorenzo's Oil Therapy in a Patient With Adrenoleukodystrophy. J Bronchol Interv Pulmonol. июль 2014 г.;21(3):271–3.
125. Guimarães CP, Lemos M, Sá-Miranda C, Azevedo JE. Molecular characterization of 21 X-ALD Portuguese families: identification of eight novel mutations in the ABCD1 gene. Mol Genet Metab. май 2002 г.;76(1):62–7.
126. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. Endocr Rev. 1 август 2020 г.;41(4):577–93.
127. Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CME. Adrenoleukodystrophy in Norway: High Rate of De Novo Mutations and Age-Dependent Penetrance. Pediatr Neurol. март 2013 г.;48(3):212–9.
128. Kemp S, Ligtenberg MJL, Vangeel BM, Barth PG, Wolterman RA, Schoute F, и др. Identification of a Two Base Pair Deletion in Five Unrelated Families with Adrenoleukodystrophy: A Possible Hot Spot for Mutations. Biochem Biophys Res Commun. июль 1994 г.;202(2):647–53.
129. Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu JF, Wei HM, Geraghty M, и др. X-linked Adrenoleukodystrophy: Genes, Mutations and Phenotypes. Neurochem Res. 1999 г.;24(4):521–35.
130. Berger J, Wiesinger C, Eichler F. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet. май 2015 г.;109.
131. Berger J, Molzer B, Fae I, Bernheimer H. X-Linked Adrenoleukodystrophy (ALD): A Novel Mutation of the ALD Gene in 6 Members of a Family Presenting with 5 Different Phenotypes. Biochem Biophys Res Commun. декабрь 1994 г.;205(3):1638–43.
132. Jardim LB, Da Silva ACF, Blank D, Villanueva MM, Renck L, La Bella Costa M, и др. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical course and minimal incidence in South Brazil. Brain Dev. март 2010 г.;32(3):180–90.