

© Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко, В.А. Воловникова, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов, О.Н. Василькова, 2023
УДК 616 : 576.311.344-06 : 616.6

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42

EDN: OEDSML

УРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ / АДРЕНОМИЕЛОНЕЙРОПАТИИ

*Наталья Валерьевна Худякова^{1✉}, Иван Юрьевич Пчелин²,
Александр Николаевич Шишкин³, Сергей Олегович Мазуренко⁴,
Виктория Александровна Воловникова⁵, Никита Владимирович Иванов⁶,
Виктор Владимирович Смирнов⁷, Ольга Николаевна Василькова⁸*

^{1,2,3,5} Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ кафедра эндокринологии им. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ кафедра внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

¹ natalia_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

² i.pchelin@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

³ alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

⁴ dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

⁵ vict.volovnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

⁶ baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

⁷ vvs@kodeks.com, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

⁸ olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

РЕФЕРАТ

Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализирующимся в Xq28 хромосоме. Характерной особенностью АЛД является отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом. В зависимости от времени дебюта, основных проявлений, скорости нарастания симптоматики выделяют 6 основных форм заболевания, но наиболее часто встречающейся является адреномиелонейропатия (АМН). При тщательном обследовании пациентов с АМН в большинстве случаев можно выявить урологическую патологию, проявляющуюся гиперактивным мочевым пузырем у обоих полов и гипогонадизмом у мужчин, которые скрываются за другой многочисленной неврологической симптоматикой и часто остаются недиагностированными. На сегодняшний день мало работ, посвященных разбору особенностей патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения данной патологии при АЛД. В данной статье мы провели обзор современных литературных данных по нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и гипогонадизма при АМН.

Ключевые слова: адренолейкодистрофия, адреномиелонейропатия, гиперактивный мочевой пузырь, гипогонадизм, обзор

Для цитирования: Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О., Воловникова В.А., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н. Урологические нарушения при адренолейкодистрофии / адреномиелонейропатии. *Нефрология* 2023;27(4):34-42. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42. EDN: OEDSML

UROLOGICAL DISORDERS IN ADRENOLEUKODYSTROPHY / ADRENOMYELONEUROPATHY

*Natalia V. Khudyakova^{1✉}, Ivan Yu. Pchelin², Alexander N. Shishkin³, Sergey O. Mazurenko⁴,
Victoriia A. Volovnikova⁵, Nikita V. Ivanov⁶, Victor V. Smirnov⁷, Volha N. Vasilkova⁸*

^{1,2,3,5} Department of Internal diseases, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

⁴ Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

⁶ Department of Endocrinology n.a. Academician V.G. Baranov, Saint-Petersburg, Russia;

⁷ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

⁸ Department of Internal Diseases No. 2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

¹ natalia_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>² i.pchelin@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>³ alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>⁴ dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>⁵ vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>⁶ baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>⁷ vvs@kodeks.com, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>⁸ olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy (ALD) is the most common peroxisomal disease of X-linked recessive inheritance caused by a mutation in the ABCD 1 gene located on chromosome Xq28. A characteristic feature of ALD is the lack of correlation between genotype and phenotype. Depending on the time of onset, the main manifestations, and the rate of symptom progression, there are 6 main forms of the disease, but the most common is adrenomyeloneuropathy (AMN). When carefully examining patients with AMN, in most cases it is possible to identify urological pathology manifested by overactive bladder in both sexes and hypogonadism in men, which are hidden behind other numerous neurological symptoms and often remain undiagnosed. To date, there are few works devoted to the peculiarities of pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment of this pathology in ALD. In this article, we reviewed the current literature data on neurogenic bladder dysfunction and hypogonadism in ALD.

Keywords: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, overactive bladder, hypogonadism, review

For citation: Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Mazurenko S.O., Volovnikova V.A., Ivanov N.V., Smirnov V.V., Vasilkova O.N. Urological disorders in adrenoleukodystrophy / adrenomyeloneuropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):34-42. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42. EDN: OEDSML

Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализующимся в Xq28 хромосоме. Ген ABCD 1 включает 10 экзонов и кодирует адренолейкодистрофический протеин, отвечающий за транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы. На сегодняшний день известно более чем о трех тысячах мутаций гена ABCD1 [1]. Изменения функции адренолейкодистрофического протеина (АЛП) приводят к накоплению ОДЦЖК в тканях и биологических жидкостях, запуская развитие дистрофических процессов. В первую очередь поражаются органы и ткани с наиболее интенсивным липидным обменом: нервная система, кора надпочечников, яички, что определяет клиническую симптоматику. При этом АЛД характеризуется отсутствием корреляции между генотипом и фенотипом [2]. В зависимости от времени дебюта, основных проявлений, скорости нарастания симптоматики выделяют 6 основных форм заболевания: 3 церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонеуропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптоматическая. АМН является одной из наиболее часто встречающихся вариантов АЛД. При АМН в первую очередь поражаются белое вещество спинного мозга и периферические нервы с развитием моторных и сенсорных расстройств [3, 4]. У пациентов постепенно развивается спастический парализ ног, часто сочетающийся с нарушением вибра-

ционной чувствительности, патологией сфинктеров, импотенцией. У 2/3 пациентов развивается надпочечниковая недостаточность. Церебральная симптоматика присоединяется в 20–40 % случаев (АМН-мозговой/церебральный фенотип). У этих пациентов, помимо атрофии спинного мозга и вовлечения кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, также могут быть задействованы двусторонний пирамидный тракт, задняя ножка внутренней капсулы и понтocereбеллярные волокна. В более редких случаях АМН также может быть без вовлечения головного мозга или в виде изолированной надпочечниковой недостаточности [2, 5].

В связи с тем, что АЛД имеет X-сцепленную модель наследования, заболевание чаще диагностируется у мужчин. Ранее считалось, что женщины-носители мутации не имеют клинических проявлений заболевания, однако на сегодняшний день стало понятно, что это мнение ошибочно. «Женский» вариант АЛД действительно чаще имеет более легкое течение по сравнению с мужской популяцией. Проявления АМН у женщин могут варьировать от незначительных до выраженных с развитием тяжелых летальных осложнений [6]. За многочисленными неврологическими проблемами, выходящими часто на первый план, как пациенты, так и врачи в меньшей степени обращают внимание на сопутствующую патологию. Особенно важна оценка урологического статуса у пациентов при наличии «развернутой» формы АМН, включающей сочетание неврологической симптоматики и надпочечниковой не-

достаточности, поскольку именно в этой группе наиболее часто выявляются урологические ассоциированные нарушения, в том числе, в стадии развития осложнений, значимо снижающих продолжительность и качество жизни пациентов [7]. Комплекс диагностических мер, направленных на выявление патологии почек, мочевого пузыря и тестикул у пациентов с АЛД на сегодняшний день не имеет особенностей и аналогичен стандартному обследованию при других нейродегенеративных заболеваниях [8–10]. Главной проблемой является именно отсутствие правильного основного диагноза, значимую роль в постановке которого играют определение уровня ОДЦЖК в крови и генетическое тестирование. Однако, несмотря на современные диагностические возможности, АЛД нередко остается нераспознанной, что приводит к сужению терапевтических возможностей и ухудшает качество жизни и исходы заболевания, в том числе, за счет ассоциированных урологических нарушений [9, 11, 12]. Своевременная диагностика АЛД, анализ фенотипических проявлений и особенностей течения АЛД, а также активный поиск ассоциированных состояний с АЛД и обмен этой информацией между врачами помогут осветить неясные моменты патогенеза, улучшить диагностику данной орфанной патологии, предотвратить прогрессирование урологической патологии и развитие вторичных осложнений, разработать новые тактики ведения, улучшить качество жизни, снизить вероятность инвалидизации и летальности пациентов.

Нейрогенный мочевой пузырь

На первый план при АМН чаще всего выступает неврологическая симптоматика, проявляющаяся гиперрефлексией, нарушением чувства вибрации, спастическим парапарезом. Признаки недостаточной функции надпочечников беспокоят пациента в стадии декомпенсации, однако, после ее устранения при правильном подборе терапии пациенты не испытывают значимого дискомфорта. Урологические проявления присоединяется позже и на фоне основных неврологических жалоб меньше обращают на себя внимание [4, 11, 12]. Ранее считали, что в связи с X-сцепленным характером наследования фенотипические проявления болезни характерны лишь для мужчин. Однако в настоящее время установлено, что у женщин–носителей мутации также могут быть клинические признаки АЛД различной степени выраженности [6]. У обоих полов, помимо значимого неврологического дефицита и признаков надпочечниковой недостаточности, также могут развиваться урологические осложнения. В связи с низкой

осведомленностью медицинского персонала о существовании «женской» АЛД заболевание чаще, чем у мужчин, ошибочно диагностируется как рассеянный склероз или другая неврологическая патология [13]. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что у 100 % дочерей-гетерозигот пациентов с АЛД выявляется повышенный уровень ОДЦЖК [14] и, соответственно, они в группе риска развития не только по развитию различных клинических вариантов заболевания, но и ассоциированных с АЛД состояний.

Основными урологическими проявлениями при АЛД являются гипогонадизм у мужчин и нейрогенный мочевой пузырь у мужчин и женщин [9, 12, 14]. Особенности течения урологических заболеваний при АЛД до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В большинстве случаев формируется гиперактивный (гиперрефлекторный) мочевой пузырь (ГАМ). Согласно данным D. Hofreiter (2015), при АЛД симптомы ГАМ выявляются у 100 % мужчин и 86,2 % женщин. Клинически ГАМ при АЛД проявляется учащенным мочеиспусканием, повелительными (императивными) позывами на мочеиспускание, ноктурией и недержанием мочи. 67 % пациентов с АМН сообщили, что вышеуказанные симптомы были умеренными или тяжелыми и значимо снижали качество жизни [12]. Уродинамическое тестирование у пациентов с АЛД подтверждает наличие гиперактивности детрузора и диссинергии сфинктера детрузора [15].

Известно, что в акте мочеиспускания участвуют корковые и мостовой (понтинный) центры, симпатический груднопоясничный центр ($Th_{XI}-L_{II}$), сакральный парасимпатический центр ($S2-S4$), периферические нервы и сплетения, интрамуральные ганглии пузыря [16–18]. Упрощенный вариант анатомической классификации всех поражений нервной системы, ассоциированных с дисфункцией нижних мочевых путей, делят на надсегментарные и обусловленные изменениями в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания. Между анатомической локализацией поражения нервной системы и характером нарушения функции пузыря существуют тесные корреляционные взаимоотношения. Надсегментарный нейрогенный мочевой пузырь является гиперрефлекторным (по крайней мере, до момента развития вторичной атонии мочевого пузыря) [16].

ГАМ формируется при нарушении согласованной работы спинального центра микции и церебральных центров, оказывающих нисходящее тормозящее действие на спинальные структуры.

ГАМ ассоциирован с растормаживанием активности спинальных центров. При локализации поражения выше мостового центра микции, обеспечивающего синхронность работы детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, клиническая картина ограничивается учащенным мочеиспусканием, императивными позывами на мочеиспускание, ноктурией и недержанием мочи. Если же поражение нервной системы отмечается ниже варолиева моста, но выше сегментарных центров мочеиспускания, происходит разобщение работы сфинктеров и детрузора с развитием детрузор-сфинктерной диссинергии, приводящей к затруднению опорожнения пузыря, увеличению объема остаточной мочи и задержке мочи [16]. J. Hofer-eiter и соавт. оценили урологические проявления ГАМ у пациентов с АЛД и рассеянным склерозом, однако, различий в группах не выявили [12]. Это указывает на то, что на развитие урологической симптоматики при нейродегенеративных заболеваниях в первую очередь влияет не столько вариант заболевания, сколько локализация очагов демиелинизации. Согласно данным литературы, АМН наиболее часто ошибочно диагностируется как рассеянный склероз, особенно в женской популяции [11], поэтому, ссылаясь на вышеуказанные факты, нельзя однозначно утверждать, что в группу по оценке урологической функции не были включены пациенты с неверным диагнозом. В настоящее время полагают, что при нейродегенеративных заболеваниях очаги демиелинизации в головном мозге могут являться причиной значимых уродинамических нарушений лишь в случае двустороннего поражения понтинных микстурических центров [16, 19]. Решающее значение, вероятно, принадлежит демиелинизирующему процессу в задних и боковых канатиках спинного мозга. Предполагается, что причиной возникновения тазовых расстройств служит поражение тонких миелиновых Аδ-волокон, проводящих афферентные импульсы от мочевого пузыря трансспинально к мостовому микстурическому центру, что сопровождается снижением ингибирующей импульсации со стороны последнего и активацией рефлекторной активности на спинальном (сакральном) уровне. Афферентными волокнами спинального рефлекса опорожнения пузыря служат немиелинизированные С-волокна. Сокращения детрузора при уменьшении тормозных центральных влияний осуществляются рефлекторно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, таким образом, формируется гиперрефлекторный мочевой пузырь. Прерывание проводящих спинальных путей вызывает нарушение как резервуарной, так и

эвакуационной функции мочевого пузыря. В этом случае сокращение детрузора сопровождается отсутствием релаксации сфинктера уретры и мышц тазового дна с формированием синдрома детрузор-сфинктерной диссинергии [16]. Гиперактивность детрузора и диссинергия сфинктера детрузора приводят к повышенному внутрипузырному давлению, изменению трофики мочевого пузыря, снижению барьерных свойств слизистой оболочки и персистированию инфекции. Хроническая ишемия детрузора вне зависимости от основного неврологического заболевания запускает склероз стенки мочевого пузыря, снижение ее растяжимости и усугубление внутрипузырной гипертензии [16, 20–22]. Как известно, внутрипузырная гипертензия способствуют обратному току мочи из уретры и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, связанного с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей, вплоть до развития хронической почечной недостаточности [11, 20, 21]. Значимость своевременной диагностики урологической патологии при АЛД в первую очередь обусловлена сохранением почечной функции, однако, частое отсутствие правильного диагноза и низкая осведомленность медицинского персонала приводят к необратимым последствиям и развитию тяжелых осложнений. В литературе описаны случаи длительной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, осложненной развитием уростаза, дилатацией мочевыводящих путей и тяжелым уретролоханочно-ренальным рефлюксом, потребовавших инвазивных многократных ежедневных катетеризаций мочевого пузыря. При этом основной диагноз, несмотря на наличие других классических многолетних неврологических проявлений АЛД, был установлен спустя десятилетия на стадии развития урологических осложнений. Авторы данной статьи предлагают пациентам с нарушением походки и/или спастическим парапарезом нижних конечностей при исключении других очевидных причин болезни, сочетающимся с нейрогенным мочевым пузырем, проводить оценку уровня ОДЦЖК и в случае превышения их референсных значений последующее генетическое тестирование [11].

Токсическое действие ОДЦЖК, приводящее к прогрессирующей и многоочаговой демиелинизации и связанных с ними сопутствующих поражений, до сих пор остается неясным. Однако однозначно можно утверждать, что развитие нейрогенного мочевого пузыря при данной патологии связано с демиелинизацией и нейродегенерацией, но эти процессы при АЛД до конца в настоящее

время не изучены. В работе S. Hein и соавт. (2008) было выявлено, что олигодендроциты и астроциты, подвергнутые воздействию докозановой (C22:0), тетракозановой (C24:0) и гексакозановой кислот (C24:0), погибают в течение 24 ч. Помимо этого, токсичность ОДЦЖК была обусловлена дисфункцией митохондрий *in situ* и повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} в вышеуказанных типах клеток. При этом наиболее выраженный токсический эффект наблюдался в олигодендроцитах, продуцирующих миелин [23]. N. Kruska и соавт. (2015) сравнили воздействие сверхфизиологических концентраций ОДЦЖК (C22:0, C24:0 и C26:0) на астроциты дикого типа мышей и ABCD1-нокаутных мышей, подвергнутых воздействию сверхфизиологических концентраций ОДЦЖК. Было установлено, что митохондрии мозга ABCD1(-/-) мышей и дикого типа имеют одинаковую реакцию на ОДЦЖК, проявляющуюся повышенным образованием активных форм кислорода, нарушением синтеза аденозинтрифосфата и снижением способности поглощения Ca^{2+} . Это позволяет предположить, что отсутствие дефектного ABCD1 гена не оказывает протективного действия на митохондрии на действие сверхдоз ОДЦЖК. Однако астроциты мышей ABCD1(-/-) были более чувствительны к воздействию ОДЦЖК по сравнению с астроцитами дикого типа мышей и показали сниженную способность к восстановлению окисленных пиридиновых нуклеотидов до NAD(P)H. Выявленные различия позволяют предположить, что действие ОДЦЖК в астроцитах может быть обусловлено наличием дефектного гена [24].

Как известно, основным критерием постановки диагноза нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при наличии неврологической патологии у пациента является присутствие симптомов нижних мочевыводящих путей. Анализируя немногочисленные данные литературы, можно сказать, что на сегодняшний день нет значимых отличий по ведению ГАМ при АМН и других нейродегенеративных заболеваниях. Предлагается использование стандартной симптоматической терапии. Основная цель – сохранение давления детрузора в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря, обеспечивающее безопасные условия для отведения мочи из верхних мочевыводящих путей в нижние мочевыводящие пути и позволяющее значительно уменьшить смертность от урологических причин у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [10, 20]. Известно, что сильное сокращение сфинктера уретры и/или

мышц тазового дна, а также дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность рефлекторно ингибируют мочеиспускание. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях. В связи с этим у пациентов с детрузорной гиперактивностью настоятельно рекомендуется применение периферической электростимуляции двигательных нервов [10]. В качестве медикаментозной терапии при ГАМ в качестве первой линии лечения целесообразно применять монотерапию М-холиноблокаторами (антимускариновыми препаратами) или спазмолитическими средствами, обладающими М-холиноблокирующим свойством или в комбинации со спазмолитиками. В случае поздней диагностики ГАМ при АЛД, осложненного развитием уростаза, дилатации мочевыводящих путей, развитием уретролоханочно-ренального рефлюкса, рассматриваются такие инвазивные варианты лечения, как многократные ежедневные катетеризации мочевого пузыря, постановка постоянного уретрального катетера, наложение эпизистостомы или хирургическая коррекция [10, 11, 20].

Гипогонадизм у мужчин

Гипогонадизм при АЛД обусловлен с одной стороны непрерывной пролиферацией герминативных клеток семенных канальцев яичек, с другой – накоплением высоких концентраций ненасыщенных жирных кислот и высокой экспрессией реактивных форм кислорода, приводящих к развитию окислительного стресса, снижению количества сперматозоидов и фрагментации ДНК в них [25]. За счет способности АЛП регулировать деградацию ОДЦЖК в процессе сперматогенеза АЛП можно рассматривать в качестве одного из ключевых его регуляторов [26]. Известно, что преобразование ОДЦЖК происходит в пероксисомах и митохондриях. В начале ОДЦЖК переносятся в пероксисомы, где подвергаются β -окислению в длинноцепочечные кислоты или ацетил-КоА, которые далее транспортируются в митохондрии, где происходит их дальнейшее преобразование [27]. Мутации гена ABCD1 приводят к нарушению процессов деградации и патологическому накоплению C22–C26 ОДЦЖК в тканях яичек, повреждающих интерстициальные клетки, уменьшению размеров семенных канальцев, снижению объема эякулята, в конечном итоге приводящие

к олигозооспермии, азооспермии и бесплодию. Клинически данные нарушения могут проявляться в виде развития андрогенодефицита, снижения либидо, эректильной дисфункцией, бесплодия, лабораторно – снижением уровней дегидротестостерона, тестостерона, повышением гонадотропинов [9, 26]. Однако следует отметить тот факт, что не у всех пациентов с АЛД развивается гипогонадизм, и патогенетические основы развития того или иного фенотипа болезни в настоящее время неизвестны. J.F. Lu и соавторы (1997) высказали предположение о наличии у человека модификатора(ов), связанных с формированием поражений яичек при АЛД [28]. Экспериментально было установлено, что удаление гена ABCD1 у гемизиготных самцов мышей не ассоциировано с развитием недостаточности тестикул и нарушением фертильности. Доказано, что изменения функции пероксисом связаны с нарушениями сперматогенеза, однако, условия реализации эффектов различных мутаций гена ABCD1 до настоящего времени не известны. Одним из таких модификаторов на сегодняшний день можно рассматривать изменения в гене Rex13. Экспериментально установлено, что делеция Rex13 приводит к дефектам пероксисомного биогенеза у трансгенных мышей, в частности, нокаут Rex13 в клетках Сертоли ассоциирована с так называемым Сертоли-клеточным синдромом, а также с чрезмерным увеличением концентраций триглицеридов и холестероловых эфиров [29]. Кроме того, делеция Rex13 в премейотических зародышевых клетках нарушает импорт пероксисомальных матриксных белков в зародышевые клетки, что ингибирует дифференцировку на стадии круглых сперматид и вызывает азооспермию у самцов мышей [30]. В клетках Сертоли нокаутных животных наблюдались значительные изменения в уровнях экспрессии мРНК рецептора фолликулостимулирующего гормона, факторов транскрипции, ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме стероидов. В частности, выявлялись повышение мРНК ядерных рецепторов семейства PPAR, провоспалительных ферментов и цитокинов, нарушение гомеостаза антиоксидантных и оксидантных ферментов. В клетках Лейдига у нокаутных мышей отмечалась значимая пролиферация, в их цитоплазме выявлялись кристаллы ОДЦЖК, а также увеличение экспрессии мРНК и белков, участвующих в пероксисомальной деградации жирных кислот, митохондриальном транспорте холестерина и синтезе стероидов. W. Brennemann и соавт. (1997) выявили формирование гипогонадизма у большинства мужчин с АМН в возрасте

от 18 до 60 лет [31]. Нарушения сперматогенеза и развитие гипергонадотропного гипогонадизма, сопровождающегося повышением уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови, выявлялись в 60% случаев. При АМН уровни свободного тестостерона и соотношение тестостерон/лютеинизирующий гормон, отражающие функцию клеток Лейдига, были достоверно ниже по сравнению с показателями у мужчин без АМН. Данное исследование в конечном итоге подтвердило выявление дисфункции клеток Лейдига и/или Сертоли у 81,6% пациентов с АМН [31]. Однако при ранжировании по возрасту ни у одного из препубертатных пациентов с АЛД не было выявлено признаков гипогонадизма, в то время как у 42% пубертатных/взрослых мужчин отмечалось повышение концентраций лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови. При этом нарушение функции яичек наблюдалось только в сочетании с надпочечниковой недостаточностью (гипокортицизмом) и неврологической симптоматикой [7]. Несмотря на повышение уровня гонадотропинов в крови, далеко не всегда нарушается фертильность, как показало исследование T.J. Stradomska и соавт. (2012), не выявившее увеличения риска развития бесплодия мужчин с АЛД по сравнению со здоровыми мужчинами [14]. Эректильная дисфункция при АМН выявляется у 54% мужчин [31].

Тактике ведения гипогонадизма у пациентов с АЛД посвящены единичные публикации. В 2003 году был опубликован отчет о 3-месячном применении дегидроэпиандростерона в дозировке 50 мг ежедневно, однако, значимого улучшения самочувствия у пациентов с АЛД выявлено не было [32]. Статьи последних лет указывают на необходимость скрининга гипогонадизма у мужчин при наличии клинической симптоматики. Предлагается оценка уровней тестостерона, ЛГ, ФСГ в крови. На сегодняшний день нет результатов применения препаратов андрогенов у этих больных. Пациентам с клиническими признаками дисфункции и/или при снижении уровня тестостерона рекомендовано применение тестостерон-заместительной терапии [9, 33, 34].

Работы последних лет также показали, что у мужчин с АЛД есть вероятность развития синдрома эктопии ткани надпочечников в яички (TART-синдром). Эктопии ткани надпочечников формируются из плюрипотентных стероидогенных клеток яичек вследствие хронической стимуляции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Наиболее часто гиперкортикотропинемия развивается у

пациентов, получающих в качестве заместительной гормональной терапии гидрокортизон [34]. Известно, что АКТГ изменяется в соответствии с динамикой уровня кортизола плазмы и является показателем адекватности заместительной терапии при первичной надпочечниковой недостаточности. Пик плазменной концентрации АКТГ приходится на 8–9 ч утра, когда наблюдается наименьший уровень кортизола в крови и значимо превышает референсный интервал. Примерно через 1–2 ч после приема гидрокортизона наблюдается его пиковое значение, после чего АКТГ снижается. Данные гормональные колебания связаны с коротким сроком действия и кратностью приема гидрокортизона. О развитии ТАРТ-синдрома вследствие гиперстимулирующего эффекта АКТГ при АДД стало известно лишь в последние несколько лет. Более того, эктопии ткани надпочечников в яички у этих больных могут быть ошибочно диагностированы как опухоли клеток Лейдига (Лейдигомы) и подвергнуть пациента ненужному оперативному вмешательству. Устранение стимулирующего действия АКТГ посредством назначения синтетических глюкокортикостероидов, обладающих большей АКТГ-подавляющей активностью или их добавления к гидрокортизону, у этих пациентов сопровождается уменьшением размеров эктопий надпочечников в тестикулах [14, 35].

Таким образом, при АДД как у мужчин, так и у женщин, в качестве ассоциированного состояния может формироваться ГАМ, клинические проявления которого часто скрыты за другими многочисленными неврологическими жалобами. В связи с этим высока вероятность выявления данной патологии на стадии осложнений, что значимо снижает качество и продолжительность жизни. Гипогонадизм с высокой вероятностью развивается у мужчин с «классической» картиной АМН, т. е. при сочетании неврологической симптоматики и надпочечниковой недостаточности. При этом снижение функции яичек у мужчин происходит чаще постепенно, но развитие гипогонадизма связано с наличием дополнительных до конца не изученных модификаторов, условия реализации эффектов которых требуют дальнейшего изучения. Гиперстимуляция АКТГ может стать причиной развития ТАРТ-синдрома у мужчин с АДД и гипокортицизмом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Procko E, O'Mara ML, Bennett WFD et al. The mechanism of ABC transporters: general lessons from structural and functional studies of an antigenic peptide transporter. *The FASEB Journal* 2009;23:5:1287–1302

2. Dong B, Lv W, Xu L et al. Identification of Two Novel Mutations of ABCD1 Gene in Pedigrees with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology* 2022; 5479781 <https://doi.org/10.1155/2022/5479781>

3. Chaudhry V, Moser HW. Nerve conduction studies in adrenomyelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:2:181–185

4. Дедов ИИ, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Недостаточность надпочечников. ФГОУ «ВУНМЦ Росздздрава», М., 2006, 320

Dedov II, Fadeev VV, Melnichenko GA. Adrenal insufficiency. FGOU "VUNMC Rosszdrava", M., 2006, 320

5. Paláu-Hernández S, Rodriguez-Leyva I, Shiguetomi-Medina JM. Late onset adrenoleukodystrophy: A review related clinical case report. *eNeurologicalSci* 2019;14:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2019.01.007>

6. Campopiano R, Femiano C, Chiaravalloti MA et al. A Large Family with p.Arg554His Mutation in ABCD1: Clinical Features and Genotype/Phenotype Correlation in Female Carriers. *Genes* 2021;12:775. <https://doi.org/10.3390/genes12050775>

7. Libber SM, Migeon CJ, Brown FR et al. Adrenal and testicular function in 14 patients with adrenoleukodystrophy or adrenomyeloneuropathy. *Horm Res* 1986;24:1:1–8. doi: 10.1159/000180533

8. Kachwala I, Regelman MO. Monitoring for and Management of Endocrine Dysfunction in Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2022;8:18. <https://doi.org/10.3390/ijns8010018>

9. Engelen M, Wouter JC, van Ballegoij MD et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy A Consensus-Based Approach. *Neurology* 2022;99:940–951. doi:10.1212/WNL.000000000000201374 International

10. Клинические рекомендации. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей 2020 (01.06.2020) http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf

Clinical guidelines. Neurogenic lower urinary tract dysfunction (In Russ.) http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf urinary tract dysfunction (In Russ.) http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf

11. Obara K, Abe E, Shimozaawa N et al. A case of female adrenoleukodystrophy carrier with insidious neurogenic bladder. *J Gen Fam Med* 2020;21:146–147. doi: 10.1002/jgf2.314

12. Hofereiter J, Smith MD, Seth J et al. Bladder and Bowel Dysfunction Is Common in Both Men and Women with Mutation of the ABCD1 Gene for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Reports*. doi: 10.1007/8904_2015_414

13. Filipp MD, Luchetti E, Prontera P et al. Heterozygous X-linked adrenoleukodystrophy-associated myelopathy mimicking primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258:2:323–324. doi: 10.1007/s00415-010-5726-x

14. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R et al. Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):291–294. doi: 10.1530/EJE-11-0490

15. Silveri M, Gennaro MD, Gatti C et al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: symptom score and urodynamic findings Affiliations expand. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 2):2651–2653. doi: 10.1097/01.ju.0000110885.26017.b0

16. Крупин ВН, Белова АН. Нейрогенный мочевой пузырь и рассеянный склероз. *СТМ* 2011;4:126–135

Krupin VN, Belova AN. Neurogenic bladder and multiple sclerosis. *STM* 2011;4:126–135

17. Cardenas D, Mayo M, King J. Urinary tract and bowel management in the rehabilitation setting. In: R. Braddom (ed.). *Physical medicine and rehabilitation*. W.B. Saunders Company 1996;555–579

18. Erickson R. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehab* 1980;61:431–440

19. Fowler C. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment. *MS Forum: the International MS Journal* 1995;1:3: 99–107

20. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН и др. Урологическая патология у пациентов со Spina bifida: обзор

литературы. *Juvenis Scientia* 2022;8(5):5–15. doi: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15. EDN: BXPXKD

Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN et al. Urological pathology in patients with Spina bifida: a review. *Juvenis Scientia* 2022;8(5):5–15 (In Russ.). doi: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15. EDN: BXPXKD

21. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Котрова АД и соавт. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2022;26:4:119–126. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126>

Khudyakova NV, Pchelin IYu, Kotrova AD et al. Neurogenic bladder dysfunction in spina bifida: a case report and a brief review of the literature. *Nephrologia* 2022;26:4:119–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126>

22. Stein R, Bogaert G, Dogan HS et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn* 2020;39:1:45–57. doi: 10.1002/nau.24211

23. Hein S, Schönfeld P, Kahlert S et al. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 2008;17:12:1750–1761. doi: 10.1093/hmg/ddn066

24. Kruska N, Schönfeld P, Pujol A et al. 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* 2015;1852:5:925–936. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.005

25. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reprod Camb Engl* 2020;159:R189–R201. doi: 10.1530/REP-19-0452

26. Linn E, Ghanem L, Bhakta H et al. Genes Regulating Spermatogenesis and Sperm Function Associated With Rare Disorders. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:634536. doi: 10.3389/fcell.2021.634536

27. van Roermund CW, Visser T, Ijst WF et al. The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2008;22:4201–4208. doi: 10.1096/fj.08-110866

28. Lu JF, Lawler AM, Watkins PA. A mouse model for X-linked adrenoleukodystrophy. 1997 Aug 19;94(17):9366–9371. doi: 10.1073/pnas.94.17.9366

29. Nenicu A, Okun JG, Hartmann MF et al. Molecular Pathogenesis of Male Infertility Due to Peroxisome Dysfunction in Sertoli Cells. *Biology of Reproduction* 2009;81:1:682. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/81.s1.682>

30. Brauns AK, Heine M, Tödter K. A defect in the peroxisomal biogenesis in germ cells induces a spermatogenic arrest at the round spermatid stage in mice. *Sci Rep* 2019;9:9553. doi: 10.1038/s41598-019-45991-6

31. Brennemann W, Köhler W, Zierz S et al. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Jul;137(1):34–39. doi: 10.1530/eje.0.1370034

32. Assies J, Haverkort EB, Lievever R et al. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on fatty acid and hormone levels in patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Clin Endocrinol* 2003;59:459–466

33. Иванов НВ, Сильницкий ПА, Ворохобина НВ. Гипогонадизм у мужчин: практическое руководство для эндокринологов, урологов и генетиков. Изд-во СПбГПУ, СПб., 2010, 160

Ivanov NV, Sil'nickij PA, Vorohobina NV. Hypogonadism in men: a practical guide for endocrinologists, urologists and geneticists. Izd-vo SPb GPU, SPb., 2010, 160 (In Russ.)

34. Иванов НВ, Петруничев АЮ. Генетические синдромы в андрологии и гинекологии. Изд-во СПбГПУ, СПб., 2010;320

Ivanov NV, Petrunichev AYU. Genetic syndromes in andrology and gynecology. Izd-vo SPbGPU, SPb., 2010;320 (In Russ.)

35. Tresoldi AS, Betella N, Hasenmajer V et al. 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. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021;44:391–402

Сведения об авторах:

Доц. Худякова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia_temnaja@mail.ru, ORCID 0000-0003-0187-0457

Доц. Пчелин Иван Юрьевич, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Проф. Мазуренко Сергей Олегович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Доц. Воловникова Виктория Александровна, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

Доц. Иванов Никита Владимирович, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41В. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова. Тел.: +7 921-969-14-21, E-mail: baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

Доц. Смирнов Виктор Владимирович, канд. мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии. Тел.: +79210958072, E-mail: vs@tdom.biz, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

Доц. Василькова Ольга Николаевна, канд. мед. наук 246000, Беларусь, г. Гомель, Ланге д. 5. Гомельский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии. Тел.: +37529 730-10-27, E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

About the authors:

Associate professor Khudiakova Natalia Valerevna, MD, PhD Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases. Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

Associate professor Pchelin Ivan Yurevich, MD, PhD Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases. Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

Professor Shishkin Alexander Nikolaevich, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Professor Mazurenko Sergey Olegovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Associate professor Volovnikova Victoriia Alexandrovna, MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

Associate Professor Ivanov Nikita Vladimirovich, MD, PhD
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, Kirochnaya 41B, North-Western State Medical University n.a. I.I.Mechnikov, Department of Endocrinology n.a. Academician V.G.Baranov, PhD, Phone: +7 921 969 14 21, E-mail: baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

Associate Professor Smirnov Victor Vladimirovich, MD, PhD
Affiliations: 194100 Russia, St-Peterburg, Litovskaya street 2,

St. Petersburg State Pediatric Medical University. Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology. Phone: +7 9210958072, E-mail: vs@tdom.biz <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>.

Associate professor Vasilkova Volha Nikolaevna, MD, PhD
Affiliations: 246000, Belarus, Gomel, Lange 5, Gomel State Medical University Department of Internal Diseases №1 with courses of Endocrinology and Haematology, Phone: +37829 730-10-27, E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 30.07.2023;
одобрена после рецензирования 01.09.2023;
принята к публикации 20.10.2023.
The article was submitted 30.07.2023;
approved after reviewing 01.09.2023;
accepted for publication 20.10.2023.