



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.45-007.2-053.4

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>

**В. А. Алексеева¹, А. В. Гавриченко^{1*}, А. А. Яковлев¹, М. Г. Соколова²,
Е. Р. Баранцевич¹, А. П. Абрамова²**

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

X-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Поступила в редакцию 06.03.2025 г.; принята к печати 02.06.2025 г.

Резюме

X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД) — орфанное наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с X-сцепленным рецессивным типом наследования, связанное с мутациями гена ABCD1 и характеризующееся сочетанным поражением нервной системы и надпочечников. В статье приводится обзор литературы по данной нозологии с описанием этиопатогенеза, клинической картины, методов диагностики, дифференциального диагноза и возможностей лечения данного заболевания. Описаны клинические случаи троих пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период 2018 – 2024 гг., которым на основании жалоб, данных неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов диагностики был выставлен диагноз X-АЛД. Во всех представленных клинических случаях с момента дебюта первых симптомов до постановки окончательного диагноза прошло более 3 лет, что связано с трудностью диагностики X-АЛД на ранних этапах ввиду полиморфизма клинической картины: от классических проявлений энцефалопатии до нечасто встречающихся проявлений миелопатии и полиневропатического синдрома при данной нозологии. В связи с этим важна своевременная диагностика заболевания, поскольку эффективные методы лечения, модифицирующие заболевание, могут быть эффективными только при своевременно начатой терапии.

Ключевые слова: X-сцепленная адренолейкодистрофия, лейкокодистрофия с поздним началом, орфанные заболевания, пероксисомные болезни

Для цитирования: Алексеева В. А., Гавриченко А. В., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Баранцевич Е. Р., Абрамова А. П. X-сцепленная адренолейкодистрофия: обзор литературы, описание клинических случаев. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(2):100 – 112. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>.

* **Автор для связи:** Артур Владимирович Гавриченко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: arthurgavrichenko@gmail.com.

**Viktoriya A. Alekseeva¹, Artur V. Gavrichenko^{1*}, Alexey A. Yakovlev¹, Mariya G. Sokolova²,
Evgenii R. Barancevich¹, Anna P. Abramova²**

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Center

197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY: LITERATURE REVIEW, DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

Received 06.03.2025; accepted 02.06.2025

Summary

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an orphan hereditary disease belonging to the group of peroxisomal diseases with an X-linked recessive type of inheritance, associated with mutations in the ABCD1 gene, characterized by combined

damage to the nervous system and adrenal glands. The article provides a review of the literature on this nosology with a description of the etiopathogenesis, clinical picture, diagnostic methods, differential diagnosis and treatment options for this disease. The article describes clinical cases of three patients who were hospitalized in the neurological department № 2 of Pavlov University between 2018 and 2024, based on their complaints, neurological examination data, and laboratory and instrumental diagnostic methods, they were diagnosed with X-ALD. In all the presented clinical cases, more than 3 years passed from the onset of the first symptoms to the final diagnosis, which is due to the difficulty of diagnosing X-ALD at early stages due to the polymorphism of the clinical picture: from classical manifestations of encephalopathy to infrequently encountered manifestations of myelopathy and polyneuropathic syndrome in this nosology. In this regard, timely diagnosis of the disease is important, since effective disease-modifying treatment methods can only be effective if therapy is started in a timely manner.

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy, late-onset leukodystrophy, orphan diseases, peroxisomal disorders

For citation: Alekseeva V. A., Gavrichenko A.V., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Barancevich E. R., Abramova A. P. X-linked adrenoleukodystrophy: literature review, description of clinical cases. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(2):100–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-2-100-112>.

* **Corresponding author:** Artur V. Gavrichenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Этиопатогенез. X-сцепленная аденолейкоцистрофия — заболевание нервной и эндокринной систем, вызванное различными видами мутаций гена *ABCD1*, являющееся наиболее распространенным пероксисомным заболеванием. Частота встречаемости составляет 1 на 17000 новорожденных (мужчин и женщин). Учитывая X-сцепленный характер наследования, заболевание встречается преимущественно у мужчин [1].

Мутация гена *ABCD1* приводит к нарушению бета-окисления ЖКОДЦ и накоплению очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме и тканях, включая надпочечники, семенники, центральную и периферическую нервную систему. Ген *ABCD1* расположен на Xq28, содержит 10 экзонов и кодирует белок *ABCD1/ALD*, состоящий из 745 аминокислот, АТФ-связывающую кассету, трансмембранный полугранспортер, необходимый для импорта активированных коферментом-А жирных кислот с очень длинной цепью (ЖКОДЦ) > C22:0 в пероксисомы для дальнейшего бета-окисления [2, 3].

Степень мутации гена *ABCD1* не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. В клинической практике нередко можно наблюдать, что одна и та же мутация *ABCD1* у разных людей может приводить к разным фенотипам [2].

Важнейшим маркером X-АЛД является увеличение ЖКОДЦ в плазме крови, особенно лигноцеринной кислоты (C24:0) и гексакозановой кислоты (C26:0) в тканях и жидкостях организма [4]. Уровни ЖКОДЦ в плазме не коррелируют с фенотипом клинических проявлений, однако миелин пациентов с детской церебральной формой содержит более высокие уровни C26:0, C28:0 и C30:0 по сравнению с миелином пациентов с аденомиелоневропатией (АМН) [5].

Патогенная роль C26:0 дополнительно подтверждается его действием на структуру клеточных мембран и ее вкладом в окислительный стресс [6].

Избыток ЖКОДЦ накапливается в сетчатой и пучковой зонах надпочечников с сохранением

клубочковой зоны, что приводит к первичной недостаточности кортизола и дефициту андрогенов. Следует отметить, что накопление C26:0 снижает ответ аденокортикальных клеток на стимуляцию аденокортикотропным гормоном (АКТГ) [1, 5].

В развитии демиелинизации ключевую роль играют дефекты микроглии и макрофагов. Клетки утрачивают свои противовоспалительные функции и способность к фагоцитозу деструктивного миелина, что способствует изменению проницаемости гистогематических барьеров. Роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе подтверждается накоплением окисленного глутатиона в лимфоцитах [4, 7].

Повышенный уровень легких нейрофиламентов в крови пациентов с церебральной формой X-АЛД подтверждает роль первичной аксональной дегенерации волокон [8].

Также имеются данные, что у генетически идентичных близнецов с различным воздействием окружающей среды могут возникать разные варианты X-АЛД. Все это доказывает, что генетический фон является главным, но не единственным определяющим фактором фенотипической гетерогенности заболевания [4].

Клиническая картина. Первые случаи X-АЛД, вероятно, были описаны в конце XIX в., которые патоморфологически были классифицированы как «диффузный склероз». Тем не менее, Симерлинг и Крейтцфельд первыми проследили связь между церебральной демиелинизацией и признаками болезни Аддисона. В 1928 г. М. Бильшовский и Р. Геннебером, изучая секционный материал, в своих докладах впервые применяют термин лейкоцистрофии вместо термина «диффузный склероз». Шаумбург и Пауэрс предложили термин «аденолейкоцистрофия» для обозначения этого заболевания и предположили, что развитие заболевания связано с липидными накоплениями в надпочечниках, яичках и головном мозге. В 1976 г. сообщалось о X-сцепленной прогрессирующей миелопатии у взрослых, которая часто ассоциировалась с болезнью Аддисона. В 1977 г. предложена

классификация X-АЛД, учитывающая вовлечения в заболевания коры надпочечников, головного и спинного мозга, периферических нервов [1].

X-АЛД характеризуется симптомами поражения центральной и периферической нервной системы, а также дисфункцией надпочечников, половых желез, волосяных фолликулов. Согласно литературным данным все пациенты с X-АЛД рождаются бессимптомными [9]. Неврологические проявления, связанные с X-АЛД, редко наблюдаются в возрасте до 3 лет, при этом самый ранний известный возраст начала заболевания — 21 месяц. Наиболее распространенный возраст дебюта — от 4 до 8 лет. Существует возрастная корреляция между началом церебральной АЛД и прогрессированием заболевания: чем раньше начинается церебральная демиелинизация, тем быстрее прогрессирует заболевание [10]. У мальчиков младшего школьного возраста первыми симптомами обычно являются когнитивный дефицит и проблемы с поведением, проявляющиеся в снижении успеваемости в школе. Эти феномены часто изначально приписываются другим расстройствам, таким как синдром дефицита внимания и гиперактивности, что может задержать диагностику X-АЛД [10].

У взрослых начальные симптомы часто также носят психотический характер, особенно при вовлечении лобных долей. Диагностика X-АЛД часто запаздывает, особенно при отсутствии семейного анамнеза и при отсутствии клинических симптомов надпочечниковой недостаточности. При прогрессировании поражения появляются пирамидные знаки, нарушения центрального зрения и иногда судороги. Заболевание считается прогрессирующим, однако сообщалось о спонтанной стабилизации поражений головного мозга при X-АЛД с исчезновением усиления накопления гадолиния (известной как остановка церебральной АЛД) [11].

Выделяют следующие клинические формы X-АЛД: церебральная, аденомиелоневропатическая, изолированная надпочечниковая. Также возможно бессимптомное течение. Формы фенотипов X-АЛД обобщены в таблице [1, 2].

Первыми характерными проявлениями заболевания у пациентов мужского пола с X-АЛД, как правило, является субклиническая первичная недостаточность надпочечников, которая может быть диагностирована уже в детском возрасте и проявляется высоким уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ) при уровне кортизола в пределах референсного интервала [13].

По мере прогрессии заболевания развиваются признаки миелопатии центральной и периферической нервной системы. Церебральная форма обычно проявляется быстро прогрессирующей воспалительной демиелинизацией в головном мозге, что приводит к когнитивному дефициту и очаговой неврологической симптоматике. Церебральный воспалительный фенотип поражает бо-

лее половины мужчин с X-АЛД и наиболее часто встречается в детском возрасте [1].

Клинико-патогенез АМН формы отличается от церебральной и характеризуется преимущественно невоспалительной дистальной аксонопатией с вовлечением длинных проводников спинного мозга. МРТ спинного мозга показывает неспецифическую атрофию, но без накопления контрастного вещества. У пациентов мужского пола с X-АЛД типичный возраст начала миелопатии приходится на 3-е десятилетие жизни, но в некоторых случаях может быть и раньше (2-е десятилетие жизни) или значительно позже (до 5-го десятилетия) [9].

У большинства пациентов с АМН также поражаются периферические нервы, причем в этих нервах чаще наблюдается первичная аксональная дегенерация. ЭНМГ демонстрируют наличие аксональной и/или аксонально-демиелинизирующей полинейропатии в нижних конечностях в 40–75 % случаев [10].

У 30–40 % всех пациентов мужского пола с АМН в конечном итоге наблюдается воспалительное поражение головного мозга. Эта комбинация может уже существовать на момент постановки первоначального диагноза, или воспалительные поражения головного мозга могут проявляться в последующем [10, 14].

Пациенты с X-АЛД часто имеют тонкие и скудные волосы на голове, начиная с 20 лет развивается облысение по мужскому типу. ABCD1/ALD экспрессируется в волосяных фолликулах, но связь между алопецией волосистой части головы и уровнем ЖКОДЦ не исследовалась [15].

При X-АЛД развивается дисфункция половых желез с развитием первичного гипогонадизма вследствие токсичности ЖКОДЦ в клетках Лейдига и Сертоли, а также резистентности тканевых андрогеновых рецепторов с повышением лютеинизирующего гормона [16–18].

X-АЛД у женщин. Несмотря на то, что АЛД является X-сцепленным заболеванием, у 40 % женщин гетерозиготных по ABCD1 развиваются субклинические признаки заболевания: демиелинизация в центральной и периферической нервной системе, приводящая к нарушениям походки, функциям тазовых органов, психическим нарушениям, но не достигающие уровня значимой инвалидизации. Миелоневропатия обычно развивается в более позднем возрасте, чем у мужчин, и протекает с меньшей прогрессией [19, 20].

Риск возникновения симптомов у женщин увеличивается с возрастом (от 18 % в возрасте до 40 лет и более 80 % к 60 годам) [19]. Однако другие проявления (такие как недостаточность надпочечников или демиелинизация головного мозга) встречаются очень редко (<1 %) [20].

Важно отметить, что 15 % женщин с X-АЛД имеют нормальный уровень ЖКОДЦ. Таким образом, женщинам с симптомами миелопатии и/или

Формы фенотипов X-АЛД
Forms of X-ADL phenotypes

Фенотип	Клинические проявления
<i>Фенотипы у мужчин</i>	
Детская церебральная	Начало в возрасте 3 – 11 лет. Прогрессирующий поведенческий, когнитивный и неврологический дефицит, часто приводящий к полной инвалидности и смерти в течение 4 лет после постановки диагноза. Патологическим признаком является воспалительная демиелинизация головного мозга. Периферическая невропатия не характерна
Подростковая церебральная	Начало в 11 – 21 год, Клинически схожа с детской церебральной с несколько более медленным прогрессированием. Редко встречается периферическая невропатия
Взрослая церебральная	Возраст начала – после 21 года. Характерны поведенческие, когнитивные расстройства, очаговый неврологический дефицит. Возможны проявления периферической невропатии. Скорость прогрессирования варьирует, при этом наблюдается редкая самоограничивающаяся церебральная демиелинизация
Адреномиелоневропатия (АМН)	Обычно начинается на третьем-четвертом десятилетии жизни. Характеризуется слабостью, спастичностью, болью в конечностях, дисфункцией мочевого пузыря и кишечника и нарушением движений. Патология включает медленно прогрессирующую дистальную аксонопатию с атрофией спинного мозга и периферическую невропатию. Возможны изменения на МРТ головного мозга в виде проявления Валлеровской дегенерации кортикоспинальных путей в стволе головного мозга, мосте и внутренних капсулах
Изолированная надпочечниковая недостаточность	Начало в детском возрасте. Первичное поражение надпочечников без явного неврологического дефицита. Есть вероятность развития АМН в последующем
Бессимптомное течение	Часто встречается в детстве. Регистрируются биохимические отклонения, мутация гена ABCD1. Без явного неврологического дефицита и дисфункции надпочечников. У 50 % бессимптомных пациентов развивается АМН в течение 10 лет
<i>Фенотипы у женщин</i>	
Бессимптомный	Нет признаков поражения надпочечников или неврологического дефицита
Адреномиелоневропатия	Симптоматика напоминает АМН у мужчин, хотя с более поздним началом и более медленными темпами прогрессирования
Церебральное поражение	Встречается крайне редко. Сообщено о небольшом количестве случаев
Изолированная надпочечниковая недостаточность	Встречается крайне редко. У женщин и не предшествует фенотипу АМН, наблюдаемому у мужчин

семейным анамнезом X-АЛД рекомендуется пройти генетическое тестирование [1, 12].

Инструментальная диагностика X-АЛД. Поражение белого вещества на МРТ может предшествовать появлению симптомов и начинается в мозолистом теле, постепенно распространяясь на перивентрикулярные и затылочные области [21].

Самое раннее формирование очаговых изменений в режиме T2 связано с нестабильностью миелиновой оболочки и окислительным стрессом в олигодендроцитах. Типичная картина нейровизуализации головного мозга X-АЛД включает сливающиеся, симметричные области гиперинтенсивного сигнала на T2, возникающие в теменно-затылочном, перивентрикулярном белом веществе с ранним вовлечением мозолистого тела и прогрессирующие в заднем и переднем направлении [22].

Изменения МР-сигнала и накопление гадолиния при X-АЛД происходят из-за воспаления и демиелинизации, увеличения проницаемости ГЭБ. Накопление контрастного вещества, наблюдаемое на более поздних стадиях, также связывают с эндотелиальной дисфункцией, поскольку ABCD1/ALD играет роль в поддержании межклеточных эндотелиальных контактов [23].

Исследование периферической нервной проводимости у ряда пациентов с X-АЛД часто выявляет сенсомоторную аксонально-демиелинизирующую периферическую невропатию: снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов с исследуемых нервов, увеличение дистальных латентностей ответов, снижение скорости распространения импульса. При игольчатой электромиографии выявляются признаки, характерные для текущего хронического денервационного процесса: изменения морфологии потенциалов двигательных единиц, наличия минимальной спонтанной активности в исследуемых мышцах [24].

Имеются сообщения о том, что у некоторых больных периферическая невропатия электрофизиологически соответствует критериям хронической демиелинизирующей полинейропатии, что затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний [25, 26].

Лечение. В настоящее время основной проблемой ведения пациентов с X-АЛД остается выбор адекватной терапии, подтвержденной достоверными клиническими исследованиями. Лечебная тактика должна быть подобрана на основании индивидуальных симптомов заболевания.

Текущие стратегии лечения включают заместительную терапию глюкокортикоидами и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), последняя из которых требует своевременного начала. Заместительная терапия глюкокортикоидами с использованием гидрокортизона назначается пациентам с первичной надпочечниковой недостаточностью. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается единственной модифицирующей заболеванием терапией, если ее проводить на ранних стадиях церебральной Х-АЛД, но она не влияет на течение надпочечниковой недостаточности [27].

АТГСК рекомендуется только мужчинам с начальными признаками воспалительной церебральной формы Х-АЛД, подтвержденной МРТ [28]. Важно отметить, что прогрессирование заболевания продолжается в течение примерно 6–9 месяцев после АТГСК [12, 29]. Эффекты АТГСК при церебральной Х-АЛД опосредованы заменой донорских клеток миелоидного происхождения, включая клетки микроглии. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании клеток от HLA-идентичных родственного донора [28]. Эффективность АТГСК при Х-АЛД по данным разных источников составляет 40–50% [28, 30, 31].

В настоящее время генная терапия с использованием аутологических гемопоэтических стволовых клеток изучается как альтернатива АТГСК. В результате первого клинического исследования генной терапии есть положительные результаты у двух пациентов; у обоих пациентов наблюдалась функциональная экспрессия белка ABCD/ALD и стабилизация течения заболевания [32]. При Х-АЛД основным субстратом повреждения является ЦНС, что затрудняет фармакотерапию из-за неспособности многих препаратов проникать через ГЭБ.

В качестве патогенетических методов используются низкожировая диетотерапия, направленная на снижение уровня ЖКОДЦ. Масло Лоренцо (комбинация эруковой и олеиновой кислот) для перорального приема снижает накопление ЖКОДЦ путем ингибирования эндогенного синтеза и потенциально способно снизить уровни ЖКОДЦ в плазме крови на ранних стадиях Х-АЛД, однако его эффективность остается спорной [33, 34].

В литературе описано применение ловастатина, применяемого для снижения уровня ЖКОДЦ в плазме крови, однако другое плацебо-контролируемое исследование показало, что ловастатин не оказывал влияния ни на уровни С26:0 в лимфоцитах и эритроцитах периферической крови, ни на содержание ЖКОДЦ во фракции липопротеинов низкой плотности [35, 36].

Еще одним современным направлением исследований является поиск препарата, способного изменить синтез насыщенных ЖКОДЦ на менее токсичные мононенасыщенные ЖКОДЦ путем активации фермента стеароил-КоА-десатуразы-1 [12].

Важнейшим механизмом, индуцирующим прогрессию Х-АЛД, является окислительный стресс. Имеются данные о высоких дозах биотина, стимулирующих биогенез митохондрий и восстанавливающих окислительно-восстановительный баланс [37].

Исследование II фазы, проведенное на мышинной модели, показало, что введение пациентам с АМН комбинации антиоксидантов α -токоферола, N-ацетилцистеина и α -липоевой кислоты частично улучшает их двигательные способности, что согласуется с доклиническими исследованиями [38].

Также исследование на животной модели продемонстрировало эффективность диметилфумарата в предотвращении окислительного повреждения клеточных мембран и дегенерации аксонов, а также восстановлении двигательной активности [39].

К сожалению, до сих пор не существует методов лечения поздней стадии Х-АЛД. В связи с этим важна своевременная диагностика заболевания, поскольку вышеперечисленные методы лечения могут быть эффективными только при своевременно начатой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В неврологическом отделении № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за период 2018–2024 гг. было диагностировано 3 случая Х-АЛД.

Пациент Б., 31 год. Поступил в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2018 г. с жалобами на слабость и похудание мышц стоп, голеней и бедер, изменение формы стоп, нарушение ходьбы, низкие показатели артериального давления. Считает себя больным с 24 лет, когда появились слабость в ногах и шаткость. В последующие годы жалобы медленно прогрессировали. Впервые обращался за медицинской помощью в 2012 г.: выполнена ЭНМГ, по данным которой выявлены признаки аксонально-демиелинизирующей сенсорно-моторной полиневропатии нижних конечностей. МРТ спинного мозга — без особенностей. На основании клинико-инструментальных данных выставлен диагноз «невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тута (1 тип)». С 2013 г. до 2018 г. отмечал умеренную прогрессию двигательных нарушений в ногах.

В общесоматическом статусе обращает на себя внимание снижение АД до 90/60 мм рт. ст., алопеция волосистой части головы. В неврологическом статусе при поступлении в ПСПбГМУ: высшие мозговые функции не нарушены. МОСА 29 б. Черепно-мозговая иннервация в норме. Отмечается диффузная гипотония мышечного тонуса. Сила мышц рук и ног снижена дистально до 3 баллов, проксимально до 4 баллов. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей снижены. Атрофия мышц стоп и голеней. Расстройств экстрапирамидной системы не выявлено. Снижение всех видов чувствительности по полиневропатическому

типу. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу с мимопаданием. В позе Ромберга шаткость без четкой латерализации, сенситивная атаксия. По данным неврологического статуса выявлен синдром двигательных и чувствительных нарушений по полиневропатическому типу. В лабораторных исследованиях крови отмечено повышение уровня АКТГ 477,0 пг/мл (7,9–66,1), КФК до 205 Е/л (30–200), ЛДГ до 513 Е/л (266–500), снижение уровня утреннего кортизола до 109,9 нмоль/л (180–620). При выполнении люмбальной пункции и исследовании спинно-мозговой жидкости значимых отклонений от референса не выявлено. МРТ головного мозга от 2018 г. В глубоких отделах обоих полушарий по ходу кортико-спинальных трактов, в Варолиевом мосту, ножках мозга, в перивентрикулярных зонах, а также в субкортикальных отделах обеих теменных долей выявляются симметрично расположенные зоны умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и Flair без четких границ. МР-картина симметричного поражения белого вещества кортико-понтинных и кортико-спинальных путей, субкортикальных отделов теменных долей, характерна для проявлений лейкодистрофического процесса. МРТ спинного мозга без особенностей. С учетом клинко-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, имеющий один или несколько значимых признаков патогенности: мутация транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой p.Ser108Leu. По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком. Заключение: с учетом клинической картины, а также отсутствия в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED выявленной аминокислотной замены вариант мутации в гене *ABCD1* следует считать патогенным. Пациент проконсультирован терапевтом, эндокринологом. Выставлен диагноз «первичная надпочечниковая недостаточность». Рекомендован прием гидрокортизона: 15 мг утром, 5 мг в обед. На основании полученных данных установлен диагноз «X-сцепленная адренолейкодистрофия. Нейропатическая форма. Первичная надпочечниковая недостаточность». Пациент находится на динамическом наблюдении по месту жительства у невролога, эндокринолога.

Пациент К., 37 лет. Поступил в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в июне 2023 г. с жалобами на общую слабость, нарушение координации, ходьбы, снижение памяти и внимания, рассеянность, выпадение волос. Считает себя больным с 2019 г. Со слов пациента, заболевание дебютировало после эпизода злоупотребления алкоголем, в результате которого длительное время находился на стационарном лечении с диагнозом «Токсическая энцефалопатия». После выпи-

ски из стационара симптомы прогрессировали. По данным МРТ головного мозга от 24.05.2020 г. выявлены признаки зоны повышения интенсивности МР-сигнала в режиме T2 в валике мозолистого тела, прилежащих отделов теменных долей (МР-признаки лейкодистрофии). МРТ шейного отдела спинного мозга без значимых изменений. В общесоматическом статусе без значимых изменений. Обращает на себя внимание алопеция волосистой части головы и бровей. Неврологический статус. Когнитивный дефицит (шкала MoCA 17 б). Основные когнитивные снижения наблюдаются преимущественно за счет нарушений мышления, внимания и памяти. Черепно-мозговая иннервация в норме. Выявлены оральные автоматизмы. Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу преимущественно справа. Сила мышц рук и ног полная. Глубокие рефлексы. С верхних конечностей: бицепс, трицепс, карпорадиальный D=S оживлены. С нижних конечностей: коленные, ахилловы D=S, оживлены. Брюшные рефлексы: не вызываются. Патологические кистевые знаки Россоломо. Патологические стопные знаки Бабинского с двух сторон. Расстройств экстрапирамидной системы и чувствительной сферы не выявлено. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет с мимопаданием. В позе Ромберга покачивание без четкой латерализации. Проба Бабинского на асинергию положительная. Феномен Стюарта-Холмса положительный.

Выявлены синдромы: когнитивный дефицит, элементы псевдобульбарного синдрома, рефлекторный тетрапарез, пирамидная недостаточность, смешанная мозжечковая атаксия.

В клиническом анализе крови без значимых отклонений. В биохимическом анализе отмечается повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л, уровня АЛТ до 62,9 Ед/л, АКТГ до 131,3 пг/мл (4,7–48,8). Уровень КФК, кортизола, альдостерона и ренина (утренняя точка циркадного ритма) в крови в пределах референсных значений. МРТ головного мозга. МР-картина структурных изменений в теменно-затылочно-височных областях с 2 сторон и дорзальных отделах мозолистого тела. При нативном сканировании, в перивентрикулярных отделах теменных, затылочных и височных долей с 2 сторон, а также в дорзальных отделах ствола и валики мозолистого тела (с признаками атрофии), с распространением по ходу кортико-спинальных трактов с 2 сторон до уровня ножек мозга, визуализируются преимущественно симметричные зоны структурных изменений, распространяющихся до субкортикальных отделов, гиперинтенсивных по T2 ВИ и ИП FLAIR, изо-гипоинтенсивных по T1 ВИ, без признаков рестрикции диффузии. DWI с b=1000, без признаков перифокального отека, с истончением извилин и углублением борозд на данных уровнях, а также с викарным расширением задних рогов

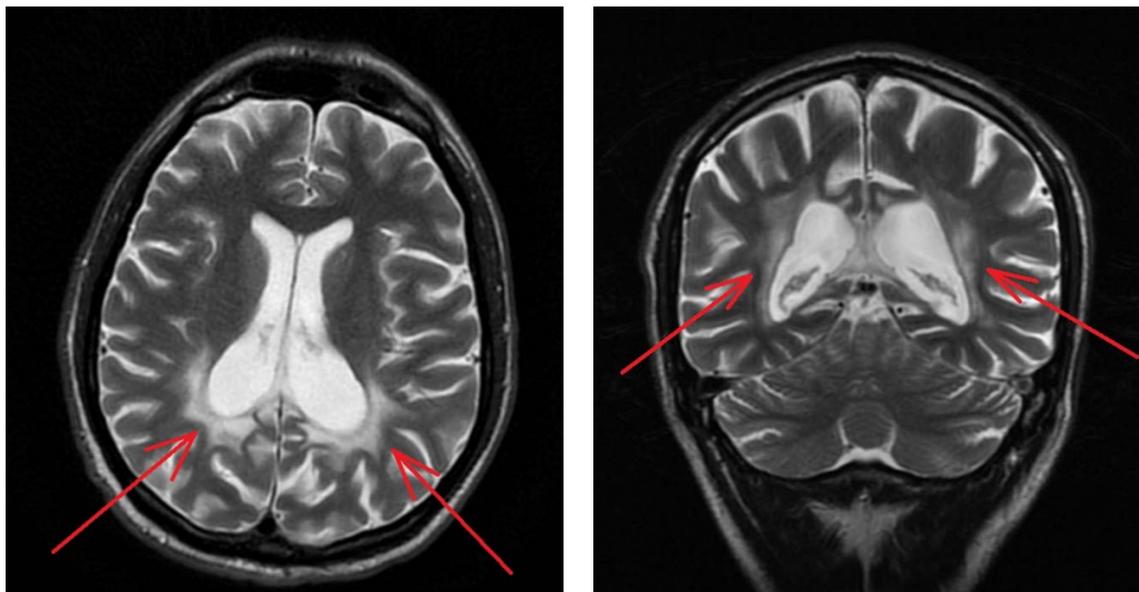


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента К. (37 лет). На T2-взвешенных изображениях визуализируются структурные изменения белого вещества в теменно-затылочно-височных областях с 2 сторон и дорзальных отделах мозолистого тела, дистрофии белого вещества головного мозга

Fig. 1. MRI of the brain of patient K (37 years old). On T2-weighted images, structural changes of the white matter in the parietal-occipital-temporal areas on 2 sides and the dorsal parts of the corpus callosum, white matter dystrophy of the brain are visualized

боковых желудочков. В субкортикальных отделах левой височной доли по базальной поверхности визуализируется ассиметричная остальным зона структурных изменений со схожими сигнальными МР-характеристиками, с углублением прилежащих борозд. После внутривенного контрастирования отмечается слабое накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру описанных изменений (рис. 1).

По данным МРТ спинного мозга без особенностей. По результатам ЭНМГ выявлено негрубое повреждение моторных и сенсорных волокон нервов рук и ног демиелинизирующего характера. При выполнении генетического тестирования выявлены мутации в гене *ABCD1*. С учетом клинико-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, являющийся наиболее вероятной причиной заболевания: мутация транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой p.Glu116Arg.

По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком: с учетом клинической картины, а также отсутствием в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED выявленную аминокислотную замену, вариант мутации в гене *ABCD1*, следует считать патогенным.

На основании полученных данных пациенту был поставлен основной диагноз «X-сцепленная аденолейкодистрофия, взрослая церебральная форма».

Пациенту также выданы рекомендации по низкожировой диетотерапии, когнитивному тренингу, ЛФК, рекомендован прием Масла Лоренцо 55 мл в сутки, неспецифическая нейропротективная терапия. От консультации гематолога с целью решения вопроса проведения АТГСК пациент отказался. Рекомендовано динамическое наблюдение неврологом, эндокринологом, психотерапевтом. Пациент взят на динамическое наблюдение. При повторной госпитализации в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ летом 2024 г. неврологический статус и МР-картина без существенной динамики.

Пациент М., 21 год. Поступил в неврологическое отделение № 2 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в мае 2024 г. с жалобами на нечеткость зрения, тремор тела, трудность понимания быстрой речи, шаткость походки. Считает себя больным с 2017 г., когда появились жалобы на общее недомогание, слабость в ногах, головокружение по типу шаткости. В 2019 г. родственники заметили тремор нижних конечностей, легкое нарушение походки. Находился на лечении по месту жительства с диагнозом «Резидуальная энцефалопатия с синдромом нижней пирамидной недостаточности». МРТ головного мозга от 29.05.2023 г. выявила симметричные зоны измененного МРТ-сигнала в веществе головного мозга, вероятно, резидуального характера (изменение МР-сигнала перивентрикулярно у задних рогов боковых желудочков с вовлечением валика мозолистого тела, с сжатием U-образных волокон (гиперинтенсивные в T2, Flair и DWI, гипоинтенсивные с гиперинтенсивными включениями в T1), аналогичное изменение МР-сигнала

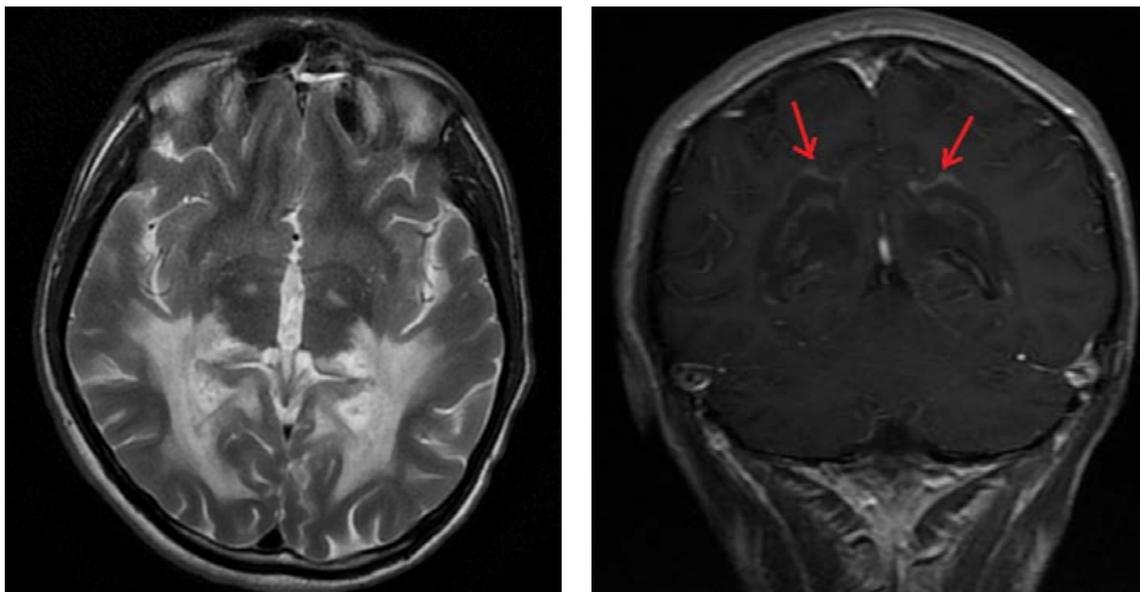


Рис. 2. МРТ пациента М (21 год). На T2-взвешенных и T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения контрастного вещества визуализируется МР-картина структурных симметричных контраст-накапливающих изменений в веществе головного мозга (как проявление X-ALD)

Fig. 2. MRI of the patient M (21 years old). On T2-weighted and T1-weighted images, after intravenous administration of a contrast agent, the MR picture of structural symmetrical contrast-enhancing changes in the brain tissue (as a manifestation of X-ALD) is visualized

от кортико-спинальных трактов с обеих сторон). ЭНМГ нижних конечностей от 27.05.23 г. выявила признаки полиневропатического демиелинизирующего поражения периферических нервов нижних конечностей. В течение 6 месяцев перед госпитализацией стал отмечать ухудшение состояния в виде трудности в запоминании информации, преимущественно цифровой, трудность в понимании обращенной речи, тремор всего тела, шаткость походки, нарушение зрения по типу нечеткости. В общесоматическом статусе без значимых изменений. Неврологический статус: эмоциональный фон депрессивный (шкала HADS: 7 б. по шкале тревоги, 13 б. по шкале депрессии). Когнитивный дефицит (шкала MoCA 19 б.). Основные когнитивные снижения наблюдаются в области концентрации и переключаемости внимания, рабочей памяти, исполнительных функций, гностико-праксической сферы. Движения глазных яблок в полном объеме, отмечается нарушение содружественных движений глаз. Элементы слуховой агнозии. Повышение мышечного тонуса по пирамидному типу преимущественно справа. Сила мышц рук и ног полная. Глубокие рефлексы: с верхних конечностей: бицепс, трицепс, карпорадиальный D>S. С нижних конечностей: коленные, ахилловы D>S, с клоноидным компонентом справа. Клонус правой стопы. Брюшные рефлексы: не вызываются. Патологических кистевых знаков не выявлено. Патологический стопный знак Бабинского справа. Деформация стопы по типу «стопы Фридрейха». Расстройств экстрапирамидной системы не выявлено. Впечатление о снижении поверхностной чувствительности в нижних конечностях в дистальных

отделах. Пальце-носовую пробу выполняет с мимоподпаданием. Пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга покачивание без четкой латерализации. Проба Бабинского на асинергию положительная. Феномен Стюарта-Холмса положительный. Выявлены синдромы: когнитивный дефицит, астено-депрессивный синдром, слуховая агнозия, пирамидная недостаточность, смешанная мозжечковая атаксия (динамическая, стато-локомоторная). В клиническом и биохимическом общетерапевтическом анализе крови без значимых отклонений. При исследовании функции щитовидной железы выявлен ТТГ до 7,4 мМЕ/л. При исследовании уровня АКТГ отмечено повышение до 1500 пг/мл (4,7–48,8). Уровень КФК, Т3, Т4, кортизола, альдостерона и ренина (утренняя точка циркадного ритма) в крови в пределах референсных значений. МРТ головного мозга: при нативном сканировании, в перивентрикулярных отделах затылочных, теменных и височных долей с 2 сторон, задней части внутренних и наружных капсул, а также валика мозолистого тела, задне-латеральных отделов таламусов с обеих сторон и ножек мозга, визуализируются симметричные зоны структурных изменений, с неоднородными сигнальными МР характеристиками (преимущественно гиперинтенсивными по T2 ВИ и ИП FLAIR, гипоинтенсивными с гиперинтенсивными линейными включениями по T1 ВИ, гиперинтенсивными при выполнении DWI (cb = 1000)). После внутривенного контрастирования отмечается слабое накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру описанных изменений. Повышение интенсивности МР-сигнала по T2 ВИ

и ИП FLAIR по ходу кортикоспинальных трактов с 2 сторон: на уровне базальных структур, ножек мозга, Варолиева моста, передних отделов продолговатого мозга (рис. 2). МРТ шейного и грудного отделов позвоночника без значимых нарушений. ЭНМГ от 08.05.2024 г. Диффузное негрубое страдание преимущественно моторных волокон нервов рук и ног демиелинизирующего характера.

Пациент консультирован офтальмологом, оториноларингологом, данных за клинически значимую патологию не выявлено. С учетом лабораторных данных пациент консультирован эндокринологом, выставлен диагноз «Субклиническая первичная надпочечниковая недостаточность». С учетом отсутствия клинической картины гипокортицизма, а также нормального уровня кортизола в плазме крови, рекомендовано динамическое клинико-лабораторное наблюдение, абсолютных показаний к назначению гидрокортизона на момент осмотра не выявлено. С учетом астено-депрессивной симптоматики пациент консультирован психиатром, выставлен диагноз «депрессивный эпизод средней степени». С учетом клинико-лабораторной и радиологической картины пациенту выполнено генетическое тестирование методом геномного секвенирования по Сэнгеру на выявление мутации в гене *ABCD1*. Выявлен вариант гена *ABCD1*, имеющий один или несколько значимых признаков патогенности: вариант (bg38) мутации транскрипта ENST00000218104 с аминокислотной заменой р. Glu676Leu. По результатам генетического тестирования пациент консультирован генетиком. Заключение: с учетом клинической картины, а также отсутствия в популяционных базах данных EXAC, GNOMAD, GENOMED, выявленной аминокислотной замены вариант мутации в гене *ABCD1* следует считать патогенным.

На основании полученных данных пациенту был выставлен основной диагноз «X-сцепленная адренолейкодистрофия, юношеская церебральная форма». Пациенту при выписке даны рекомендации по низкожировой диетотерапии, когнитивному тренингу, ЛФК, рекомендован прием масла Лоренцо 55 мл в сутки, неспецифическая нейропротективная терапия, сертралин 50 мг в сутки. Рекомендовано динамическое наблюдение неврологом, эндокринологом, психотерапевтом. В последующем пациент проконсультирован гематологом клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Рекомендовано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пациенту проведено первичное молекулярно-биологическое HLA типирование. В настоящий момент выполняется поиск донора по генам HLA.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные варианты X-АЛД, несмотря на общий этиопатогенез, имеют различную клиниче-

скую картину. У пациента Б. (31 год) на первый план выступает полиневропатический синдром с развитием двигательных и чувствительных нарушений. Симптомы поражения головного мозга, включая поведенческие нарушения, отсутствуют, несмотря на типичную МР-картину очагов лейкодистрофии головного мозга. Пациент в полном объеме социализирован, не утратил навыков самообслуживания.

В наибольшей степени страдание высших мозговых функций мы наблюдали у пациента К. (37 лет). Отмечается когнитивный дефицит преимущественно за счет памяти и внимания, мышления, сопровождаемый снижением навыков самообслуживания. Заболевание дебютировало после злоупотребления алкоголем, вследствие чего состояние пациента длительное время расценивалось как последствие токсической энцефалопатии.

У пациента М. (21 год) неврологический дефицит также в большей степени обусловлен снижением высших мозговых функций, преимущественно за счет гностико-праксической сферы, концентрации внимания, аффективных нарушений. Обращает на себя внимание наличие феномена слуховой агнозии, типичной у ряда пациентов с X-АЛД, а также выраженного атактического синдрома.

Несмотря на то, что у всех пациентов наблюдалось повышение уровня АКТГ, клинические проявления синдрома первичной надпочечниковой недостаточности и снижение кортизола в плазме были выявлены только у больного Б. (31 год), что потребовало назначения заместительной ГКС-терапии.

Во всех представленных клинических случаях с момента дебюта первых симптомов до постановки окончательного диагноза прошло более 3 лет, что связано с трудностью диагностики X-АЛД на ранних этапах. Отсутствие семейного анамнеза также затрудняло диагностику: все пациенты отрицали наличие семейных случаев неврологических расстройств. Наибольшей диагностической значимостью обладали МРТ головного мозга в совокупности с анализом плазмы крови на АКТГ. У всех пациентов мы наблюдали значительное повышение АКТГ в плазме крови, а также классическую нейровизуализационную картину лейкодистрофических изменений с вовлечением мозолистого тела и теменно-затылочной области. У пациентов К. (37 лет) и М. (21 год) наблюдалось накопление контрастного вещества, что свидетельствует об активности процесса. На момент последнего динамического наблюдения у пациента Б. (31 год) не отмечалось вовлечения затылочных долей головного мозга в патологический процесс. Изменения структуры спинного мозга не было отмечено ни у одного из наших пациентов.

Обращает на себя внимание типичный для X-АЛД феномен ранней алопеции, отмеченный у двух наших пациентов.

Следует отметить, что пациентам с полиневропатическим синдромом, сопровождаемым преимущественно двигательными нарушениями (периферические парезы, преимущественно дистальные мышечные атрофии) для исключения X-АЛД необходимо оценивать уровень АКТГ и кортизола в плазме крови.

Таким образом, один из вариантов X-АЛД следует подозревать во всех случаях дебюта поведенческих и двигательных нарушений, сопровождаемых первичной надпочечниковой недостаточностью [1, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свою орфанность, в своей практике с X-АЛД могут встретиться врачи различных специальностей: педиатры, эндокринологи, неврологи и психиатры ввиду полиморфизма клинической картины. Своевременная диагностика заболевания имеет важнейшее значение ввиду наличия эффективного лечения ранних форм церебральной X-АЛД методом аллогенной трансплантации. Также при наличии надпочечниковой недостаточности возможна ее коррекция заместительной гормональной терапией. В заключение обращаем внимание на сложность диагностики заболевания ввиду разнообразных клинических проявлений, особенно в случаях отсутствия проявлений энцефалопатии и семейного анамнеза. С целью исключения X-АЛД необходим комплексный мультидисциплинарный подход к обследованию пациентов с надпочечниковой недостаточностью, неуточненным полиневропатическим синдромом, миелопатией, энцефалопатией.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engelen M., Kemp S., de Visser M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 51. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-51>.

2. Kemp S., Theodoulou F. L., Wanders R. J. Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance // *British Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 164, № 7. – P. 1753–66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01435.x>.

3. Sarde C. O., Mosser J., Kioschis P. et al. Genomic Organization of the Adrenoleukodystrophy Gene // *Genomics*. – 1994. – Vol. 22, № 1. – P. 13–20. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1994.1339>.

4. Ma C. Y., Li C., Zhou X. et al. Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – P. 112214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112214>.

5. Ofman R., Dijkstra I. M. E., van Roermund C. W. T. et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 90–7. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000061>.

6. Fourcade S., Lopez-Erauskin J., Galino J. et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy // *Human Molecular Genetics*. – 2008. – Vol. 17, № 12. – P. 1762–73. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn085>.

7. Petrillo S., Piemonte F., Pastore A. et al. Glutathione imbalance in patients with X-linked adrenoleukodystrophy // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2013. – Vol. 109, № 4. – P. 366–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.009>.

8. Weinhofer I., Rommer P., Gleiss A. et al. Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy // *eBioMedicine*. – 2023. – Vol. 96. – P. 104781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104781>.

9. Kemp S., Huffnagel I. C., Linthorst G. E. et al. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 606–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.90>.

10. Moser H. W., Mahmood A., Raymond G. V. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clinical Practice Neurology*. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 140–51. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0421>.

11. Korenke G. C., Pouwels P. J. W., Frahm J. et al. Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: A clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients // *Pediatric Neurology*. – 1996. – Vol. 15, № 2. – P. 103–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(95\)00156-5](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(95)00156-5).

12. Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy. – P. Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2020. – Vol. 80, № 1. – P. 52–72. <http://dx.doi.org/10.1002/jdn.10003>.

13. Dubey P., Raymond G. V., Moser A. B. et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Vol. 146, № 4. – P. 528–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.067>.

14. Kemp S., Berger J., Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. – 2012. – Vol. 1822, № 9. – P. 1465–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.012>.

15. Papini M., Calandra P., Calvieri S. et al. Adrenoleukodystrophy: Dermatological Findings and Skin Surface Lipid Study // *Dermatology*. – 1994. – Vol. 188, № 1. – P. 25–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000247080>.

16. Assies J., Gooren L. J. G., Geel B. V., Barth P. G. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study // *International Journal of Andrology*. – 1997. – Vol. 20, № 5. – P. 315–21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x>.
17. Brennemann W., Kohler W., Zierz S., Klingmuller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy // *European Journal of Endocrinology*. – 1997. – Vol. 137, № 1. – P. 34–9. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1370034>.
18. Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure? // *Hormones*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 146–52. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401330>.
19. Engelen M., Barbier M., Dijkstra I. M. E. et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study // *Brain*. – 2014. – Vol. 137, № 3. – P. 693–706. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt361>.
20. Huffnagel I. C., Dijkgraaf M. G. W., Janssens G. E. et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 30. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1008-6>.
21. Van der Knaap M. S., Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders // Springer Berlin Heidelberg. – 2005. – P. 176–190. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27660-2>.
22. Liberato A. P., Mallack E. J., Aziz-Bose R. et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, № 15. – P. e1698–e1708. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000007294>.
23. Musolino P. L., Gong Y., Snyder J. M. T. et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, № 11. – P. 3206–20. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv250>.
24. van Geel B. M., Koelman J. H. T. M., Barth P. G. et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, № 1. – P. 112–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.1.112>.
25. Chaudhry V., Moser H. W., Cornblath D. R. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1996. – Vol. 61, № 2. – P. 181–5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.61.2.181>.
26. Engelen M., van der Kooi A. J., Kemp S. et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 353–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00367.x>.
27. Zhu J., Eichler F., Biffi A. et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy // *Endocrine Reviews*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 577–93. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv/naaa013>.
28. Gupta A. O., Raymond G., Pierpont E. I. et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2022. – Vol. 22, № 9. – P. 1151–62. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2022.2124857>.
29. Raymond G. V., Aubourg P., Paker A. et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 538–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.
30. Shapiro E., Krivit W., Lockman L. et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9231. – P. 713–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02629-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02629-5).
31. Miller W. P., Rothman S. M., Nascene D. et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 1971–8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-329235>.
32. Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C. C. et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *Science*. – 2009. – Vol. 326, № 5954. – P. 818–23. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171242>.
33. Moser H. W., Moser A. B., Hollandsworth K. et al. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 105–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-007-0041-4>.
34. Ahmed M. A., Kartha R. V., Brundage R. C. et al. A model-based approach to assess the exposure–response relationship of Lorenzo’s oil in adrenoleukodystrophy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 81, № 6. – P. 1058–66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12897>.
35. Singh I., Khan M., Key L., Pai S. Lovastatin for X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 702–3. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199809033391012>.
36. Engelen M., Ofman R., Dijkgraaf M. G. W. et al. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 3. – P. 276–7. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc0907735>.
37. Fourcade S., Goicoechea L., Parameswaran J. et al. High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodystrophy // *Brain Pathology*. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 945–63. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12869>.
38. Casanovas C., Ruiz M., Schlüter A. et al. Biomarker Identification, Safety, and Efficacy of High-Dose Antioxidants for Adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study // *Neurotherapeutics*. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 1167–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00735-2>.
39. Ranea-Robles P., Launay N., Ruiz M. et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. e8604. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201708604>.
40. Wong S. H., Boggild M., Enevoldson T. P., Fletcher N. A. Myelopathy but normal MRI: where next? // *Practical Neurology*. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 90–102. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.144121>.

REFERENCES

- cotherapy. 2021;143:112214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112214>.
5. Ofman R., Dijkstra I. M. E., van Roermund C. W. T. et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. 2010;2(3):90–7. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000061>.
6. Fourcade S., Lopez-Erauskin J., Galino J. et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy // *Human Molecular Genetics*. 2008;17(12):1762–73. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn085>.
7. Petrillo S., Piemonte F., Pastore A. et al. Glutathione imbalance in patients with X-linked adrenoleukodystrophy // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;109(4):366–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.009>.
8. Weinhofer I., Rommer P., Gleiss A. et al. Biomarker-based risk prediction for the onset of neuroinflammation in X-linked adrenoleukodystrophy // *eBioMedicine*. 2023;96:104781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104781>.
9. Kemp S., Huffnagel I. C., Linthorst G. E. et al. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history // *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(10):606–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.90>.
10. Moser H. W., Mahmood A., Raymond G. V. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(3):140–51. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0421>.
11. Korenke G. C., Pouwels P. J. W., Frahm J. et al. Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: A clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients // *Pediatric Neurology*. 1996;15(2):103–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(95\)00156-5](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(95)00156-5).
12. Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2020;80(1):52–72. <http://dx.doi.org/10.1002/jdn.10003>.
13. Dubey P., Raymond G. V., Moser A. B. et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening // *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(4):528–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.067>.
14. Kemp S., Berger J., Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):1465–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.012>.
15. Papini M., Calandra P., Calvieri S. et al. Adrenoleukodystrophy: Dermatological Findings and Skin Surface Lipid Study // *Dermatology*. 1994;188(1):25–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000247080>.
16. Assies J., Gooren L. J. G., Geel B. V., Barth P. G. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study // *International Journal of Andrology*. 1997;20(5):315–21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2605.1997.00066.x>.
17. Brennemann W., Kohler W., Zierz S., Klingmuller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy // *European Journal of Endocrinology*. 1997;137(1):34–9. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1370034>.
18. Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy: are signs of hypogonadism always due to testicular failure? // *Hormones*. 2014;13(1):146–52. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401330>.
19. Engelen M., Barbier M., Dijkstra I. M. E. et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study // *Brain*. 2014;137(3):693–706. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt361>.
20. Huffnagel I. C., Dijkgraaf M. G. W., Janssens G. E. et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 Feb 7;14(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1008-6>.
21. Van der Knaap M. S., Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders // Springer Berlin Heidelberg. 2005:176–190. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-27660-2>.
22. Liberato A. P., Mallack E. J., Aziz-Bose R. et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy // *Neurology*. 2019;92(15):e1698–e1708. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000007294>.
23. Musolino P. L., Gong Y., Snyder J. M. T. et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy // *Brain*. 2015;138(11):3206–20. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv250>.
24. van Geel B. M., Koelman J. H. T. M., Barth P. G. et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy // *Neurology*. 1996;46(1):112–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.1.112>.
25. Chaudhry V., Moser H. W., Cornblath D. R. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;61(2):181–5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.61.2.181>.
26. Engelen M., van der Kooi A. J., Kemp S. et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the ABCD1 start codon presenting as demyelinating neuropathy // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011;16(4):353–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00367.x>.
27. Zhu J., Eichler F., Biffi A. et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy // *Endocrine Reviews*. 2020;41(4):577–93. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa013>.
28. Gupta A. O., Raymond G., Pierpont E. I. et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2022;22(9):1151–62. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2022.2124857>.
29. Raymond G. V., Aubourg P., Paker A. et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):538–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.
30. Shapiro E., Krivit W., Lockman L. et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy // *The Lancet*. 2000;356(9231):713–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02629-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02629-5).
31. Miller W. P., Rothman S. M., Nascene D. et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report // *Blood*. 2011;118(7):1971–8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-329235>.
32. Cartier N., Hacein-Bey-Abina S., Bartholomae C. C. et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *Science*. 2009;326(5954):818–23. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171242>.
33. Moser H. W., Moser A. B., Hollandsworth K. et al. “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2007;33(1):105–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-007-0041-4>.
34. Ahmed M. A., Kartha R. V., Brundage R. C. et al. A model-based approach to assess the exposure–response

relationship of Lorenzo's oil in adrenoleukodystrophy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(6):1058–66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12897>.

35. Singh I., Khan M., Key L., Pai S. Lovastatin for X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):702–3. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199809033391012>.

36. Engelen M., Ofman R., Dijkgraaf M. G. W. et al. Lovastatin in X-Linked Adrenoleukodystrophy // *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):276–7. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc0907735>.

37. Fourcade S., Goicoechea L., Parameswaran J. et al. High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodys-

trophy // *Brain Pathology*. 2020;30(5):945–63. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12869>.

38. Casasnovas C., Ruiz M., Schlüter A. et al. Biomarker Identification, Safety, and Efficacy of High-Dose Antioxidants for Adrenomyeloneuropathy: a Phase II Pilot Study // *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1167–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00735-2>.

39. Ranea-Robles P., Launay N., Ruiz M. et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy // *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(8):e8604. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201708604>.

40. Wong S. H., Boggild M., Enevoldson T. P., Fletcher N. A. Myelopathy but normal MRI: where next? // *Practical Neurology*. 2008;8(2):90–102. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.144121>.

Информация об авторах

Алексеева Виктория Андреевна, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0006-4855-0265; **Гавриченко Артур Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Соколова Мария Георгиевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нейрохирургии Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3829-9971; **Баранцевич Евгений Робертович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3804-3877; **Абрамова Анна Павловна**, врач-невролог неврологического отделения № 2, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-1260-4171.

Information about authors

Alekseeva Viktoriya A., Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0006-4855-0265; **Gavrichenko Artur V.**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Yakovlev Alexey A.**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Sokolova Mariya G.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3829-9971; **Barancevich Evgenii R.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3804-3877; **Abramova Anna P.**, Neurologist, Neurological Department № 2, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-1260-4171.