

X-сцепленная аденолейкодистрофия: описание клинического случая

Н.В. Худякова^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, П.В. Васильев¹, Н.Ю. Семиголовский¹, С.О. Мазуренко¹, В.В. Смирнов², Н.В. Иванов³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В данной статье мы описали клинический случай пациента 32 лет с поздней диагностикой аденомиелонеуропатии, манифестировавшей с постепенно нарастающей неврологической симптоматикой, ошибочно расцененной как наследственный спастический паразез, впоследствии к которой присоединилась надпочечниковая недостаточность. Известно, что аденолейкодистрофия (АЛД) характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что связано с различиями пенетрантности и экспрессивности аномального гена. Пациенту был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных со спастическими парализациями и наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Нейродегенеративные заболевания», включающая анализ 723 генов). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, обнаружено не было. Однако отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АЛД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек, методом секвенирования гена ABCD1. Этого исследования пациенту проведено не было, что впоследствии привело к постановке неправильного диагноза. Несмотря на то что современные клинические рекомендации допускают установление диагноза АЛД без генетического подтверждения, в связи с многообразием масок АЛД и частой несвоевременной диагностикой данного заболевания, целесообразно секвенирование гена ABCD1. С целью коррекции надпочечниковой недостаточности пациенту назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) гидрокортизоном, которая устранила основные клинические проявления и частично лабораторные признаки гипокортицизма. Однако уровень кортикотропина указывает на неадекватность ЗГТ и повышенный риск формирования вторичной кортикотропиномы. Однако в течение последних 5 лет пациент получает интратекальную терапию ГАМК-агонистом баклофеном. В литературе до настоящего времени не описана реакция стрессовых гормонов на интратекальное введение баклофена у пациентов с первичным гипокортицизмом. Имеющиеся немногочисленные данные указывают на то, что агонисты ГАМК могут оказывать разнонаправленное действие на гипоталамо-гипофизарную функцию, в связи с чем затруднительно определить вклад этого влияния на секрецию кортикотропина у данного пациента.

Ключевые слова: аденолейкодистрофия, аденомиелонеуропатия, диагностика, ГАМК-агонист баклофен, клинический случай

Для цитирования: Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Васильев ПВ, Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Смирнов ВВ, Иванов НВ. X-сцепленная аденолейкодистрофия: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2024;18(6):234–239. <https://doi.org/10.21518/ms2024-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

X-linked adrenoleukodystrophy: a case report

Natalia V. Hudiakova^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, Ivan Yu. Pchelin¹, Alexandr N. Shishkin¹, Petr V. Vasilev¹, Nikita Yu. Semigolovskii¹, Sergey O. Mazurenko¹, Viktor V. Smirnov², Nikita V. Ivanov³

¹ St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

In this article, we described a clinical case of a 32-year-old patient with late diagnosis of adrenomyeloneuropathy manifested with gradually increasing neurologic symptoms, mistakenly considered as hereditary spastic paraparesis, later joined by adrenal insufficiency. It is known that ALD is characterized by a pronounced phenotypic polymorphism, which is associated with differences in penetrance and expression of the abnormal gene. The patient was examined for pathogenic mutations associated with spastic paraplegia and hereditary diseases with similar phenotypic manifestations (Neurodegenerative Diseases panel including analysis of 723 genes). No significant changes meeting the search criteria were found. However, the absence of point mutations associated with ALD does not exclude this diagnosis, but requires the exclusion of chromosomal rearrangements by sequencing the ABCD1 gene. This study was not performed on the patient, which subsequently led to the misdiagnosis. Despite the fact that current clinical guidelines allow the diagnosis of ALD without genetic confirmation, due to the variety of ALD “masks” and

frequent untimely diagnosis of this disease, sequencing of the ABCD1 gene is advisable. In order to correct adrenal insufficiency, the patient was prescribed hormone replacement therapy (HRT) with hydrocortisone, which eliminated the main clinical manifestations and partially laboratory signs of hypocorticism. However, corticotropin levels indicated inadequacy of HRT and increased risk of secondary corticotropinoma growth. However, the patient has been receiving intrathecal therapy with the GABA agonist baclofen for the past five years. The literature has not yet described the response of stress hormones to intrathecal administration of baclofen in patients with primary hypocorticism. The few data available indicate that GABA agonists may have a multidirectional effect on hypothalamic-pituitary function; therefore, it is difficult to determine the contribution of this effect on corticotropin secretion in this patient.

Keywords: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, diagnosis, GABA agonist baclofen, case presentation

For citation: Hudjakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Vasilev PV, Semigolovskii NYu, Mazurenko SO, Smirnov VV, Ivanov NV. X-linked adrenoleukodystrophy: a case report. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):234–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-120>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

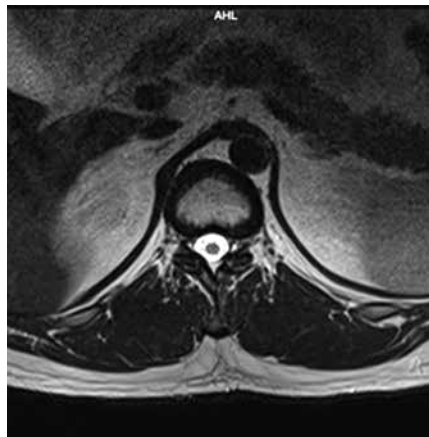
Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализирующимся в Xq28 хромосоме. Ген ABCD 1 включает 10 экзонов и кодирует адренолейкодистрофический протеин (АЛП), отвечающий за транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы [1]. Дисфункция АЛП приводит к накоплению ОДЦЖК в органах и тканях с наиболее интенсивным липидным обменом, т. е. в нервной системе, коре надпочечников, яичках, что определяет клиническую симптоматику. Выделяют 6 основных форм заболевания: 3 церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонейропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптоматическая. В постановке правильного диагноза значимую роль играют определение уровня ОДЦЖК в крови и генетическое тестирование [2]. Однако, несмотря на современные диагностические подходы, АЛД нередко остается нераспознанной, что приводит к сужению терапевтических возможностей и ухудшает исходы заболевания. Поиск новых мутаций, анализ фенотипических проявлений и особенностей течения АЛД, а также активный обмен этой информацией между врачами помогут осветить неясные моменты патогенеза, улучшить диагностику данной орфанной патологии, в том числе на доклинических стадиях, разработать новые тактики ведения, снизить вероятность инвалидизации и летальности пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 32 лет обратился за медицинской помощью в связи с нарушением походки, чувством скованности в ногах, невозможностью ходить без опоры. Также при активном расспросе пациент отметил появление потемнения кожи в местах кожных складок с 2018 г., сохраняющиеся до настоящего времени. Впервые слабость в ногах, снижение темпа при ходьбе, подгибание ног при спуске по лестнице появились в 2014 г. Данные симптомы постепенно усиливались и прогрессировали. Через 6 мес. после

их появления пациент обратился к хирургу, диагностирована нестабильность коленных суставов, рекомендованы физические нагрузки. Однако тренировки приводили к нарастанию скованности. В 2015 г. пациент обследован ортопедом, диагностировано повреждение медиального мениска правого коленного сустава и передней крестообразной связки справа, синовит левого коленного сустава, рекомендовано оперативное лечение. В 2015 г. проведена артроскопия, резекция заднего рога медиального мениска правого коленного сустава. В 2016 г. проведена артроскопия левого коленного сустава с резекцией поврежденных фрагментов менисков, эндоскопическая аутопластика передней крестообразной связки из сухожилий подколенных мышц с фиксацией трансплантата в бедренном и большеберцовом каналах металлическими интерферентными винтами. После оперативных вмешательств состояние пациента ухудшилось, появилась необходимость использования трости при ходьбе. В 2016 г. обратился к неврологу, заподозрена болезнь Штрюмпеля. Однако секвенирование гена BSCL2 не выявило мутаций. Также были исключены инфекции, ассоциированные с поражением нервной системы (боррелиоз, клещевой энцефалит, вирус иммунодефицита, гепатиты В и С, сифилис), и гиповитаминоз витамина В12. Электронейромиографические параметры указали на наличие демиелинизирующей полинейропатии и пирамидной недостаточности нижних конечностей. По данным МРТ позвоночника выявлены признаки атрофических изменений спинного мозга в виде истончения спинного мозга преимущественно в средне- и нижнегрудном отделе на уровне Th 5 до 5,3 мм в сагиттальном размере, до 5 мм – во фронтальном, Th 11 – до 4,4 мм в сагиттальном размере, до 6 мм во фронтальном, на уровне С7 – до 6,6 мм в сагиттальном размере, до 9,6 мм – во фронтальном. Спинной мозг с ровными, четкими контурами, однородным МР-сигналом (рис. 1, 2). После проведенного обследования установлен диагноз «синдром нижнего спастического парапареза», начата терапия баклофеном 30 мг/сут. В 2017 г. проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных со спастическими параплегиями и наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Нейродегенеративные заболевания», включающая

● **Рисунок 1.** МР-скан грудного отдела позвоночника, горизонтальный срез
● **Figure 1.** MR scan of the thoracic spine, horizontal slice



● **Рисунок 2.** МР-скан грудного отдела позвоночника, сагиттальный срез
● **Figure 2.** MR scan of the thoracic spine, sagittal slice



анализ 723 генов). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. В 2018 г. госпитализирован в отделение неврологии, где проведен баклофеновый тест, получено уменьшение спастичности нижних конечностей на 2 балла по шкале спастичности ASWORTH. Проведлась имплантация лекарственной помпы Medtronic synchroMed II для хронического интратекального введения лекарственных препаратов в спинномозговую жидкость. Дозировка баклофена составила 45 мкг/сут. При обследовании во время госпитализации выявлялась гипонатриемия до 134,0 ммоль/л (норма 136–143 ммоль/л), однако дополнительных обследований по этому поводу проведено не было. В 2021 г. пациент осмотрен эндокринологом. В ходе обследования выявляется снижение уровня кортизола в крови до 78 нмоль/л (норма 101–535 нмоль/л) и повышение уровня АКТГ более 1250 пг/мл (норма до 46 пг/мл), диагностируется хроническая надпочечниковая недостаточность, назначается гидрокортизон. Компьютерная томография надпочечников патологии не выявила. Из клинических проявлений гипокортицизма пациента беспокоили гиперпигментация кожи и частое снижение артериального давления до 90/60 мм рт. ст., сопровождающееся чувством слабости, однако особой значимости этим симптомам пациент не придавал. На фоне терапии гидрокортизоном 20 мг/сут – АД 110–125/75–85 мм рт. ст., уровень кортизола суточной мочи и электролитов крови в рамках референсного интервала, но уровень АКТГ остается без изменений, гиперпигментация сохраняется.

Антропометрические данные пациента: рост 181 см, вес 95 кг, ИМТ 29. При объективном осмотре обращает на себя внимание гиперпигментация кожных покровов с максимальной выраженностью в местах кожных складок, частичная алопеция головы с двусторонним поредением лобно-височных областей и поражением фронтальной линии роста волос и макушки. При оценке неврологического статуса выявлен нижний спастический парез со снижением силы в проксимальных отделах ног до 3б, дистально – до 4б. В вертикальном положении и при ходьбе в ногах возникает спастический тонус. Клонусы стоп с двух сторон.

Рефлексы Бабинского, Россолимо, Чеддока, Оппенгейма с двух сторон. Четких нарушений чувствительности не выявлено. В пробе Ромберга неустойчив. Походка спастико-паретическая. Функции тазовых органов не нарушены.

В рамках дообследования с целью исключения вторичной кортикотропиномы проведена магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, патологических изменений не выявлено. Уровень АКТГ оценивается повторно, но тенденции к снижению не выявлено. Исключен аутоиммунный генез надпочечниковой недостаточности. Анализ других тропных гормонов значимой патологии не показал (табл.).

Также пациенту рекомендованы дополнительные обследования для исключения адренолейкодистрофии. При проведении газовой хроматографии крови выявлено повышение концентрации ОДЦЖК и их соотношений (табл.). Проанализирована родословная пациента. Наследственность отягощена по линии матери пробанда: у дедушки диагностирован паркинсонизм, у его брата – шизофрения и нарушение походки, второй брат умер в возрасте 5 лет от неизвестной причины, у двоюродного племянника

● **Таблица.** Основные лабораторные показатели
● **Table.** Baseline laboratory characteristics

Показатель	Значение	Норма
Кортизол суточной мочи, мкг/сут	36,4	4,3–176
Натрий плазмы, ммоль/л	139	136–143
Калий плазмы, ммоль/л	4,2	3,5–5,5
АКТГ, пг/мл	>1250	<46
Антитела к стероидпродуцирующим клеткам, суммарные IgG + A + M	Не определяются	< 1:10
Ренин плазмы, мкМед/мл	52	3,1–89
Пролактин, ммед/л	477	73–407
Макропролактин, %	67	<40 – нет 40–60 – сомнительна >60 – есть
ТТГ, мМЕ/л	1,8	0,24–4,2
ЛГ, мМЕ/л	2,19	1,14–8,75
ФСГ, мМЕ/л	3,4	0,95–11,95
Свободный тестостерон, пг/мл	9,8	1,0–28,28
C22, мМ/мл	42,8	25,6–120,6
C24, мМ/мл	63,5	22,6–80
C26, мМ/мл	3,7	0,22–2,2
C24/C22, мМ/мл	1,48	0,64–0,88
C26/C22, мМ/мл	0,087	0,009–0,018

диагностирована церебральная форма аденолейкодистрофии. На основании полученных результатов устанавливается диагноз «Х-сцепленная аденолейкодистрофия. Аденомиелонеуропатия». Отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1, однако согласно современным клиническим рекомендациям установление диагноза «АД» возможно без проведения генетического тестирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай показывает несвоевременную диагностику аденолейкодистрофии. С момента начала появления первых клинических симптомов до установки истинного диагноза прошло 8 лет. Отсутствие точечных мутаций при проведении генетической панели «Нейродегенеративные заболевания», включавшей анализ 723 генов, в том числе ген ABCD1, привело к постановке неверного диагноза. Работы M. Engelen et al. в 2012 г. показали, что встречаемость данных мутаций при АД высока и составляет более 77,5% [3]. Однако в ряде случаев АД обусловлена хромосомными перестройками, что является ограничением применения вышеуказанного метода. M. Engelen et al. в 2012 г. в своих работах показали, что делеции при АД выявляются в 12,93% случаев, делеция / инсерция – в 1,97%, инсерция – в 4,22%, дупликация – в 3,37%. Большинство мутаций локализуется в экзоне (92,94%) [3, 4]. При этом базы данных указывают на то, что почти половина мутаций выявляется в 1 экзоне, кодирующем трансмембранный домен белка (TMD), содержащим лиганд-специфические сайты связывания и играющим важную роль в локализации АЛП, отвечающего за транспорт ОДЦЖК в пероксисомы.

Таким образом, несмотря на отсутствие выявления точечных мутаций, ассоциированных с АД, наличие отягощенного семейного анамнеза, клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных данных у этого пациента указывает на диагноз АД. При этом современные клинические рекомендации допускают установление вышеуказанного диагноза без генетического подтверждения. Однако целесообразно исключение хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1 в данном случае.

Мутационное изменение белка АЛП приводит к накоплению в цитозоле и нарушению расщепления в пероксисомах насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых *de novo*. ОДЦЖК накапливаются преимущественно в белом веществе, аксонах нейронов центральной нервной системы и коре надпочечников. Избыток ОДЦЖК стимулирует в астроцитах, периваскулярных клетках, макрофагах TNF альфа-цитокиновый каскад, приводящий к демиелинизации, нейродегенерации и атрофии пучковой, сетчатой и в меньшей степени клубочковой зон коры надпочечника [1, 2]. В данном случае лишь развитие надпочечниковой недостаточности навело медицинский персонал на мысль о наличии АД

у пациента и необходимости оценки ОДЦЖК и секвенирования гена ABCD1 по Сенгеру. Отсутствие углубленного исследования пациента, включающего оценку ОДЦЖК и расширенного генетического тестирования, привело к более поздней диагностике АД. Как известно, выявление заболевания на доклинических стадиях ассоциировано с большими терапевтическими возможностями и лучшими исходами.

АД характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что связано с различиями пенетрантности и экспрессивности аномального гена. Выделяют несколько форм заболевания, развитие которых определяется временем дебюта, основными проявлениями, скоростью нарастания симптоматики. В нашем случае АМН манифестировала с медленно прогрессирующего спастического парапареза, к которому впоследствии присоединилась надпочечниковая недостаточность. До появления МРТ АМН ранее часто ошибочно диагностировали как рассеянный склероз или наследственный спастический парапарез [1–3, 5]. В нашем случае наличие изолированной неврологической симптоматики на начальных этапах заболевания также привело к ошибочному диагнозу. Согласно данным литературы, в 70% случаев гипокортицизм предшествует или совпадает с неврологическими проявлениями. Патологии головного мозга и тестикул у пациента в настоящее время не выявлено, однако часто с течением времени симптомы поражения этих органов присоединяются. Согласно данным литературы, у 20–40% пациентов развивается АМН-мозговой / церебральный фенотип. У этих пациентов по МРТ, помимо атрофии спинного мозга и вовлечения кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, также могут быть задействованы двусторонний пирамидный тракт, задняя ножка внутренней капсулы и понтocerebellарные волокна. В более редких случаях АМН также может быть без вовлечения головного мозга или в виде изолированной надпочечниковой недостаточности [2, 6].

Большинство описанных в литературе мутаций встречаются при различных клинических фенотипах. Симптоматика и течение заболевания у кровных родственников, имеющих идентичную генетическую аномалию, часто различны [1, 4, 5]. Множественные опубликованные данные указывают на отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом при АД [1, 4]. Таким образом, патогенез формирования фенотипических различий, т. е. разных клинических форм заболевания, остается невыясненным.

Также заслуживает внимания степень гиперсекреции АКТГ у пациента на фоне приема ГКС. Заместительная терапия гидрокортизоном 20 мг/сут привела к нормализации уровней кортизола в суточной моче, электролитов крови, АД, но степень гиперпигментации и уровень АКТГ остались прежними (АКТГ более 1250 пг/мл). С одной стороны, АКТГ изменяется в соответствии с динамикой уровня кортизола плазмы и в ряде случаев является показателем адекватности заместительной терапии. Пик плазменной концентрации АКТГ приходится на 8–9 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. В литературе описаны пациенты, получающие гидрокортизон, у которых уровень АКТГ никогда не удавалось нормализовать полностью, в связи с чем предложена гипотеза формирования автономии АКТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза. Значимая гиперсекреция АКТГ требует проведения МРТ гипоталамо-гипофизарной области для исключения вторичных кортикотропином и рассмотрения вопроса о переводе пациента на синтетические ГКС, обладающие большей АКТГ-подавляющей активностью или их добавления к гидрокортизону [7]. В нашем случае результаты МРТ гипоталамо-гипофизарной области не выявили каких-либо патологических изменений. С другой стороны, нельзя исключить влияние агонистов ГАМК на уровень АКТГ у данного пациента, поскольку концентрация гормона в крови была оценена на фоне интратекального введения баклофена. Исследования показали, что ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в головном мозге, регулирующим нейроэндокринные функции и активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Большинство данных свидетельствует о том, что ГАМК подавляет функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники через центральные механизмы, однако ряд сообщений указывает на обратный эффект. Показано, что активация ГАМК рецепторов может оказывать как возбуждающее, так и тормозящее влияние на секрецию гипофизарных гормонов. Экспериментально доказано наличие α- и γ-ГАМК-рецепторов на кортикотрофах [8]. Описано разнонаправленное действие различных ГАМК-агонистов. Считается, что баклофен действует посредством активации γ-рецепторов, ингибируя секрецию гормонов *in vitro* и *in vivo* [8, 9]. При этом введение других агонистов ГАМК у лабораторных животных ассоциировано со значимым повышением уровня АКТГ или отсутствием

какого-либо влияния на кортикотропин [8]. Исследование, проведенное в рамках BACLAD study O. Geisel et al. в 2017 г., показало ингибирующее влияние баклофена на уровни стрессовых гормонов у пациентов с алкогольной зависимостью и отсутствие вышеуказанного эффекта у здоровых лиц [10]. Также описаны различия в действии агонистов ГАМК на гипоталамо-гипофизарную функцию в зависимости от пола, возраста, пути введения лекарственного средства и времени, прошедшем после приема препарата [7, 9]. Ряд работ выявил ингибирующий эффект низких доз и активирующее действие высоких доз агонистов ГАМК на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники [9]. В литературе до настоящего времени не описана реакция стрессовых гормонов на интратекальное введение баклофена у пациентов с первичным гипокортицизмом. С высокой долей вероятности можно утверждать о воздействии баклофена на уровень кортикотропина у данного пациента, но на сегодняшний день затруднительно определить характер этого влияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанный клинический случай показывает, что медицинский персонал не имеет настороженности в отношении выявления аденолейкодистрофии. Отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АЛД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1. Гиперсекреция АКТГ у данного пациента указывает на необходимость коррекции терапии и риски формирования вторичных кортикотропином. Для уточнения влияния интратекального введения ГАМК-агониста баклофена на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациентов с надпочечниковой недостаточностью требуются дальнейшие экспериментальные исследования.



Поступила / Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2024

Принята в печать / Accepted 10.03.2024

Список литературы / References

- Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Мазуренко СО, Воловникова ВА, Иванов НВ и др. Урологические нарушения при аденолейкодистрофии/аденомиелонеуропатии. *Нефрология*. 2023;27(4):34–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42>.
- Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Mazurenko SO, Volovnikova VA, Ivanov NV et al. Urological disorders in adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(4):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42>.
- Dong B, Lv W, Xu L, Zhao Y, Sun X, Wang Z et al. Identification of Two Novel Mutations of ABCD1 Gene in Pedigrees with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:5479781 <https://doi.org/10.1155/2022/5479781>.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJA, Aubourg P, Tien Poll-The B. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-51>.
- Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Соловьев ОВ, Смирнов ВВ. Аденолейкодистрофия/аденомиелонеуропатия и гиперактивный мочевого пузыря. Обзор литературы. *Juvenis Scientia*. 2023;9(5):20–30. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30.
- Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Soloviev OV, Smirnov VV. Adrenoleukodystrophy/Adrenomyeloneuropathy and Neurogenic Bladder Dysfunction. A Review. *Juvenis Scientia*. 2023;9(5):20–30. (In Russ.) https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30.
- Campopiano R, Femiano C, Chiaravallotti MA, Ferese R, Centonze D, Buttari F et al. A Large Family with p.Arg554 His Mutation in ABCD1: Clinical Features and Genotype/Phenotype Correlation in Female Carriers. *Genes*. 2021;12:775. <https://doi.org/10.3390/genes12050775>.
- Paláu-Hernández S, Rodríguez-Leyva I, Shigetomi-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>.
- Sugiyama K, Kimura M, Abe T, Ikezawa Y, Manaka H, Yamatani K et al. Hyper-Adrenocorticotropinemia in patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids. *Case Reports Intern Med*. 1996;35(7):555–559. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.555>.
- Anderson RA, Mitchell R. Effects of gamma-aminobutyric acid receptor agonists on the secretion of growth hormone, luteinizing hormone, adrenocorticotrophic hormone and thyroid-stimulating hormone from the rat pituitary gland *in vitro*. *J Endocrinol*. 1986;108(1):1–8 <https://doi.org/10.1677/joe.0.1080001>.
- Vlainic J, Jembrek MJ. *Gamma-Aminobutyric Acid (GABA): Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Effects Neuroscience Research Progress*. 2014. 220 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/291834854_Gamma-aminobutyric_acid_GABA_Biosynthesis_medical_uses_and_health_effects.
- Geisel O, Schlemm L, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Activity in Alcohol-Dependent Patients During Treatment with High-Dose Baclofen. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(1):32–37. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124189>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин

Написание текста – Н.В. Худякова

Сбор и обработка материала – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Обзор литературы – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Анализ материала – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Редактирование – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Study concept and design – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin

Text development – Natalia V. Hudiakova

Collection and processing of material – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Literature review – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Material analysis – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Editing – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Approval of the final version of the article – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Информация об авторах:

Худякова Наталья Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Шишкин Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>; alexshishkin@bk.ru

Васильев Петр Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-6921-9789>; petvasil@mail.ru

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Смирнов Виктор Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Иванов Никита Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>; baltic.forum@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Hudiakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Ivan Yu. Pchelin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Alexandr N. Shishkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>; alexshishkin@bk.ru

Petr V. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6921-9789>; petvasil@mail.ru

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Viktor V. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Nikita V. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>; baltic.forum@gmail.com