

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30
EDN: JKTRHS**АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ/АДРЕНОМИЕЛОНЕЙРОПАТИЯ И ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****Н. В. Худякова** ¹, **И. Ю. Пчелин** ¹, **А. Н. Шишкин** ¹,
О. В. Соловьев ¹, **В. В. Смирнов** ²¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия Худякова Наталья Валерьевна — natalia_temnaja@mail.ru

Одним из состояний, ассоциированных с аденолейкодистрофией (АЛД)/аденомиелонейропатией (АМН), является нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП). При тщательном обследовании пациентов с АЛД/АМН в большинстве случаев можно выявить гиперактивный мочевой пузырь (ГМП), который часто остается недиагностированным, поскольку его клинические проявления недооценены на фоне разнообразной неврологической симптоматики. Кроме того, в ряде случаев урологическая симптоматика может быть первым признаком АЛД/АМН и может натолкнуть врача-уролога на мысль о необходимости дальнейшего обследования пациента. Врач-уролог в этом случае может играть значимую роль в жизни пациента, поскольку своевременная диагностика и лечение АЛД/АМН улучшают исходы заболевания и снижают вероятность развития осложнений вследствие состояний, ассоциированных с АЛД/АМН. На сегодняшний день мало работ посвящено разбору НДНМП при АЛД/АМН. В настоящей статье мы провели обзор современных данных литературы по ГМП при АМН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденолейкодистрофия, аденомиелонейропатия, гиперактивный мочевой пузырь.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Соловьев О.В., Смирнов В.В. Аденолейкодистрофия/аденомиелонейропатия и гиперактивный мочевой пузырь. Обзор литературы // *Juvenis scientia*. 2023. Том 9. № 5. С. 20-30. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30. EDN: JKTRHS.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30
EDN: JKTRHS**ADRENOLEUKODYSTROPHY/ADRENOMYELONEUROPATHY AND NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION. A REVIEW****N. V. Khudyakova** ¹, **I. Yu. Pchelin** ¹, **A. N. Shishkin** ¹,
O. V. Soloviev ¹, **V. V. Smirnov** ²¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ Khudyakova Natalia — natalia_temnaja@mail.ru

One of the conditions associated with adrenoleukodystrophy (ALD) / adrenomyeloneuropathy (AMN) is neurogenic lower urinary tract dysfunction (LUTD). A thorough examination of patients with ALD/AMN in most cases can reveal overactive bladder (OAB), which often remains undiagnosed because its clinical manifestations are underestimated against the background of numerous neurologic symptoms. In addition, in some cases, urologic symptomatology is the first sign of ALD/AMN that prompts the urologist to consider further evaluation of the patient. In this case, the urologist can play a significant role in the patient's life, as timely diagnosis and treatment of ALD/AMN improve disease outcomes and reduce the likelihood of complications of ALD/AMN-associated conditions. To date, there are few studies devoted to the understanding of LUTD in ALD/AMN. In this article, we reviewed the current literature on OAB in patients with ALD/AMN.

KEYWORDS: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, neurogenic bladder dysfunction.**FOR CITATION:** Khudyakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN, Soloviev OV, Smirnov VV. Adrenoleukodystrophy/Adrenomyeloneuropathy and Neurogenic Bladder Dysfunction. A Review. *Juvenis scientia*. 2023;9(5):20-30. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30.

АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Адренолейкодистрофия (АЛД) — наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD1, который локализуется в длинном плече X-хромосомы (Xq28). Ген ABCD1 включает 10 экзонов и кодирует адренолейкодистрофический протеин (АЛП), отвечающий за транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы. На сегодняшний день известно более чем о трех тысячах мутаций гена ABCD1 [1, 2]. Изменения функции АЛП приводят к накоплению ОДЦЖК в тканях и биологических жидкостях, запуская развитию дистрофических процессов. В первую очередь поражаются органы и ткани с наиболее интенсивным липидным обменом: нервная система, кора надпочечников, яички, что определяет клиническую симптоматику. При этом АЛД характеризуется отсутствием корреляции между генотипом и фенотипом [3, 4]. В зависимости от времени дебюта, основных проявлений, скорости нарастания симптоматики выделяют 6 основных форм заболевания: 3 церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонейропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность и асимптоматическая. АМН является одним из наиболее часто встречающихся вариантов АЛД. При АМН в первую очередь поражается белое вещество спинного мозга и периферические нервы с развитием моторных и сенсорных расстройств [5–9]. У пациентов постепенно развивается спастический парапарез нижних конечностей, часто сочетающийся с нарушением вибрационной чувствительности, патологией сфинктеров и импотенцией. У 2/3 пациентов развивается надпочечниковая недостаточность. Церебральная симптоматика присоединяется в 20–40% случаев (АМН-мозговой/церебральный фенотип). У этих пациентов, помимо атрофии спинного мозга и вовлечения кортико-спинальных и кортикопонтинных трактов, также могут быть задействованы двусторонний пирамидный тракт, задняя ножка внутренней капсулы и понтocerebellарные волокна. В более редких случаях АМН может протекать без вовлечения

головного мозга или в виде изолированной надпочечниковой недостаточности [3, 10].

В связи с низкой осведомленностью медицинского персонала о существовании «женской» АЛД заболевание чаще, чем у мужчин, ошибочно диагностируется как рассеянный склероз или другая неврологическая патология, и истинный диагноз остается неустановленным [19]. Ранее считали, что в связи с X-сцепленным характером наследования фенотипические проявления болезни характерны лишь для мужчин. Однако в настоящее время установлено, что у женщин-носителей мутаций также могут быть клинические признаки АЛД различной степени выраженности [11]. «Женский» вариант АЛД чаще имеет более легкое течение и более позднюю манифестацию заболевания по сравнению с мужской популяцией. Исследования последних лет показали, что у 100% дочерей-гетерозигот пациентов с АЛД выявляется повышенный уровень ОДЦЖК [20], и, соответственно, они в группе риска по развитию не только различных клинических вариантов заболевания, но и ассоциированных с АЛД состояний. Проявления АМН у женщин могут варьировать от незначительных до выраженных с тяжелыми летальными осложнениями [7–9, 11]. У пациентов любого пола, помимо значимого неврологического дефицита и признаков надпочечниковой недостаточности, могут также развиваться жизнеугрожающие урологические осложнения.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОДЦЖК НА ПРОЦЕССЫ МИЕЛИНИЗАЦИИ

В литературе сегодня активно обсуждается влияние ОДЦЖК на процессы демиелинизации и связанных с ней сопутствующих поражений. В работе S. Heip и соавт. (2008) было выявлено, что олигодендроциты и астроциты, подвергнутые воздействию докозановой (C22:0), тетракозановой (C24:0) и гексакозановой кислот (C26:0), погибают в течение 24 часов. Помимо этого, токсичность ОДЦЖК была обусловлена дисфункцией митохондрий *in situ* и повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} в вышеуказанных типах клеток. При этом наиболее выраженный токсический эффект наблюдался в олигодендроцитах, продуцирующих миелин [21]. N. Kruska и соавт. (2015) сравнили воздействие

супрафизиологических концентраций ОДЦЖК (C22:0, C24:0 и C26:0) на астроциты дикого типа мышей и ABCD1-нокаутных мышей, подвергнутых воздействию supraфизиологических концентраций ОДЦЖК. Было установлено, что митохондрии мозга ABCD1(-/-) мышей и дикого типа имеют одинаковую реакцию на ОДЦЖК, проявляющуюся повышенным образованием активных форм кислорода, нарушением синтеза аденозинтрифосфата и снижением способности поглощения Ca^{2+} . Это позволяет предположить, что отсутствие дефектного гена ABCD1 не оказывает протективного эффекта на митохондрии при действии сверхдоз ОДЦЖК. Однако астроциты мышей ABCD1(-/-) были более чувствительны к воздействию ОДЦЖК по сравнению с астроцитами дикого типа мышей и показали сниженную способность к восстановлению окисленных пиридиновых нуклеотидов до NAD(P)H [22]. Таким образом, можно предположить, что действие ОДЦЖК в нервных клетках запускает демиелинизацию и нейродегенерацию при АЛД/АМН и связано с наличием дефектного гена.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ АЛД

Известно, что в акте мочеиспускания участвуют корковые и мостовой (понтинный) центры, симпатический груднопоясничный центр (Th11–L2), сакральный парасимпатический центр (S2–S4), периферические нервы и сплетения, интрамуральные ганглии пузыря [23–25]. Упрощенный вариант анатомической классификации всех поражений нервной системы, ассоциированных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП), делит их на надсегментарные и обусловленные изменениями в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания. Между анатомической локализацией поражения нервной системы и характером нарушения функции мочевого пузыря существуют тесные корреляционные взаимоотношения. При надсегментарном поражении нервной системы наиболее часто выявляется гиперактивный мочевой пузырь (ГМП), по крайней мере, до момента развития вторичной атонии мочевого пузыря [23].

ГМП формируется при нарушении согласованной работы спинального центра микции и церебраль-

ных центров, оказывающих нисходящее тормозящее действие на спинальные структуры. ГМП ассоциирован с растормаживанием активности спинальных центров. При локализации поражения выше мостового центра микции, обеспечивающего синхронность работы детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, клиническая картина ограничивается учащенным мочеиспусканием, императивными позывами на мочеиспускание, ноктурией и недержанием мочи. Если же поражение нервной системы отмечается ниже варолиева моста, но выше сегментарных центров мочеиспускания, происходит разобщение работы сфинктеров и детрузора с развитием детрузор-сфинктерной диссинергии (ДСД), приводящей к затруднению опорожнения пузыря и развитию хронической задержки мочеиспускания [23]. J. Hofereiter и соавт. оценили проявления ГМП у пациентов с АЛД и рассеянным склерозом, однако различий в группах не выявили [17]. Это указывает на то, что на развитие урологической симптоматики при нейродегенеративных заболеваниях в первую очередь влияет не столько вариант заболевания, сколько локализация очагов демиелинизации. Согласно данным литературы, АМН наиболее часто ошибочно диагностируется как рассеянный склероз, особенно в женской популяции [16], поэтому, ссылаясь на вышеуказанные факты, нельзя однозначно утверждать, что в группу не были включены пациенты с неверным диагнозом.

В настоящее время полагают, что при нейродегенеративных заболеваниях очаги демиелинизации в головном мозге могут являться причиной значимых уродинамических нарушений лишь в случае двустороннего поражения понтинных миктурических центров [23, 26]. Решающее значение, вероятно, принадлежит демиелинизирующему процессу в задних и боковых канатиках спинного мозга. Предполагается, что причиной возникновения тазовых расстройств служит поражение тонких миелиновых А δ -волокон, проводящих афферентные импульсы от мочевого пузыря трансспинально к мостовому миктурическому центру, что сопровождается снижением ингибирующей импульсации со стороны последнего и активизацией рефлекторной активности на спинальном (сакральном) уровне. Афферентными волокнами спинального рефлекса опорожнения

пузыря служат немиелинизированные С-волокна. Сокращения детрузора при уменьшении тормозных центральных влияний осуществляются рефлекторно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, таким образом, формируется ГМП. Прерывание проводящих спинальных путей вызывает нарушение как резервуарной, так и эвакуационной функции мочевого пузыря. В этом случае сокращение детрузора сопровождается отсутствием релаксации сфинктера уретры и мышц тазового дна (детрузорно-сфинктерная диссинергия, ДСД) [23]. Гиперактивность детрузора и ДСД приводят к повышенному внутрипузырному давлению, изменению трофики мочевого пузыря. Хроническая ишемия детрузора запускает склероз стенки мочевого пузыря, снижение ее растяжимости и усугубление внутрипузырной гипертензии [23, 27, 28, 30, 31]. Внутрипузырная гипертензия на фоне инфравезикальной обструкции способствует формированию пузырно-мочеточникового рефлюкса, приводящего к развитию гидронефроза, увеличению вероятности инфицирования мочевыводящих путей и развитию хронической болезни почек [16, 26, 27].

ДИАГНОСТИКА ГМП ПРИ АЛД

На сегодняшний день урологическая патология является основной причиной повторных госпитализаций у пациентов при спинномозговых поражениях и занимает пятое место по причинам смертности в этой группе больных [27]. Своевременная диагностика НДНМП в первую очередь направлена на сохранение почечной функции и имеет решающее значение в предотвращении осложнений, ассоциированных с ГМП у пациентов с АЛД/АМН.

Диагностика НДНМП при АЛД включает сбор анамнеза, физикальное обследование, ведение дневника мочеиспусканий, лабораторные и инструментальные методы.

Анализируя данные анамнеза пациента с АЛД/АМН, следует помнить, что на первый план часто выступает неврологическая симптоматика, проявляющаяся гиперрефлексией, нарушением чувства вибрации, спастическим парапарезом. Признаки недостаточной функции надпочечников беспокоят пациента в стадии декомпенсации, однако после ее устранения при правильном подборе терапии пациенты не испытывают значимого дискомфорта

[7, 8]. У пациентов как мужского, так и женского пола основным урологическим проявлением при АЛД/АМН является ГМП [14, 17, 20]. Согласно данным D. Hofereiter (2015), при АЛД симптомы ГМП выявляются у 100% мужчин и 86,2% женщин. Клинически ГМП при АЛД проявляется учащенным мочеиспусканием, императивными позывами на мочеиспускание, недержанием мочи. 67% пациентов с АМН сообщили, что вышеуказанные симптомы были умеренными или тяжелыми и значимо снижали качество жизни [17]. Урологические проявления, с одной стороны, могут быть первыми проявлениями неврологической дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях. С другой стороны, возможно более позднее развитие симптомов НДНМП, которые на фоне основных неврологических жалоб меньше обращают на себя внимание [6, 16, 17]. В случае отсутствия основного неврологического диагноза ряд урологов предлагает пациентам с сочетанием НДНМП с нарушением походки и/или спастическим парапарезом нижних конечностей при исключении других очевидных причин болезни проводить оценку уровня ОДЦЖК и в случае превышения их референсных значений последующее генетическое тестирование [16] с целью исключения АЛД. В литературе описаны случаи длительной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, осложненной развитием уростаза, дилатацией мочевыводящих путей и тяжелым рефлюксом, потребовавшие многократных ежедневных инвазивных катетеризаций мочевого пузыря. При этом основной диагноз, несмотря на наличие других классических неврологических проявлений АЛД в течение многих лет, был установлен спустя десятилетия на стадии развития урологических осложнений [16]. Также следует отметить, что особенно тщательно должен быть оценен урологический статус у пациентов при наличии «развернутой» формы АМН, включающей сочетание неврологической симптоматики и надпочечниковой недостаточности, поскольку именно в этой группе наиболее часто выявляются НДНМП на стадии осложнений, значимо снижающих продолжительность и качество жизни пациентов [12]. Кроме того, особое внимание должно быть уделено наличию половой дисфункции у мужчин

и нарушению работы кишечника у пациентов мужского и женского пола, поскольку они часто ассоциированы с АЛД/АМН [27].

Комплекс диагностических мер, направленных на выявление НДНМП у пациентов с АЛД, на сегодняшний день не имеет особенностей и аналогичен стандартному обследованию при других нейродегенеративных заболеваниях [13–15]. Сбор анамнеза, физикальное обследование и дневники мочеиспускания являются обязательными этапами, проводимыми до планирования каких-либо дополнительных методов исследования. Ведение дневника мочеиспусканий в течение нескольких дней помогает как врачу, так и пациенту в уточнении характера имеющихся расстройств. У всех пациентов с НДНМП рекомендуется также оценивать неврологический статус, так как нарушения мочеиспускания вторичны и порой не зависят от степени выраженности основного неврологического заболевания [7]. Также необходимо проведение специфического нейроурологического обследования, включающего оценку ощущений от S_2 до S_5 с обеих сторон, рефлексов, тонуса анального сфинктера и волевого сокращения анального сфинктера и мышц тазового дна [27]. При первичном обращении всем больным с НДНМП рекомендуется проводить ультразвуковую диагностику (УЗИ) почек и мочевого пузыря для неинвазивной визуализации изменений верхних и нижних мочевыводящих путей, а также определения объема остаточной мочи при УЗИ мочевого пузыря [7, 27]. На основании жалоб, данных анамнеза и результатов УЗИ уже можно составить ориентировочное суждение о форме дисфункции нижних мочевых путей. Однако только по клиническим признакам и УЗИ определить тип дисфункции мочевого пузыря можно далеко не всегда — так, например, невозможно отличить гиперрефлексию детрузора со снижением его сократительной способности от сочетания детрузорной гиперрефлексии с ДСД. Ошибки в определении типа дисфункции в свою очередь могут привести к неправильному подбору лекарственных препаратов и к неэффективности терапии либо развитию побочных эффектов. Для объективной оценки функции нижних мочевыводящих путей всем пациентам с НДНМП проводит-

ся комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) [15, 23, 27], являющееся единственным методом, позволяющим определить сократительную способность детрузора и активность наружного сфинктера уретры, а также синергичность их расслабления и напряжения при мочеиспускании. КУДИ заключается в выполнении ряда неинвазивных и инвазивных диагностических процедур, таких как урофлоуметрия (при сохранении фазы опорожнения мочевого пузыря), определение остаточной мочи (ультразвуковое исследование или однократная катетеризация мочевого пузыря), цистометрия наполнения, цистометрия опорожнения (исследование давление/поток).

Задача клинициста — определить минимальный набор исследований, который необходим для установления типа нейрогенной дисфункции и выбора тактики лечения. Самый доступный из уродинамического набора метод — урофлоуметрия, позволяющая регистрировать степень снижения объемной скорости потока мочи и увеличение времени мочеиспускания. Проводимая при разном наполнении пузыря, она дает возможность оценить функциональное состояние детрузора и его резервы, сократительную способность детрузора, проходимость пузырно-уретрального сегмента. Однако этого неинвазивного метода недостаточно для диагностики типа пузырной дисфункции. Более сложный инвазивный метод — цистометрия, позволяющая дополнить недостающую объективную информацию. Уродинамическими признаками гиперрефлексии детрузора, по данным цистометрии наполнения, являются нестабильность детрузора (спонтанные или вызванные изменением положения тела либо кашлем сокращения детрузора в фазе наполнения пузыря) и снижение комплаенса (значительное повышение детрузорного давления в ответ на введение небольших объемов жидкости). О наличии ДСД может свидетельствовать усиление участия абдоминального давления в опорожнении пузыря. Однако более достоверный метод установления ДСД — это электромиографическое исследование, проводимое синхронно с микционной цистометрией. При наличии диссинергии обнаруживается синхронное сокращение мочевого пузыря и анального

сфинктера во время микции [15, 23]. Комбинация цистометрии наполнения и исследования давление/поток в сочетании с визуализацией (видеоуродинамическое исследование) является «золотым стандартом» при изучении уродинамики у пациентов с НДНМП. В то же время, учитывая сложность выполнения этого исследования, оно может быть заменено КУДИ в сочетании со стандартной микционной рентген-цистографией. Трудности диагностики НДНМП у пациентов с АЛД часто связаны с инвазивностью методик и сложностью их использования. Уродинамическое тестирование у пациентов с АЛД/АМН подтверждает наличие гиперактивности детрузора и ДСД [28].

Несмотря на обилие инструментальных методов диагностики, основным критерием постановки диагноза нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при наличии неврологической патологии у пациента сегодня является присутствие симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей [15].

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГМП ПРИ АЛД

Отсутствие своевременно установленного диагноза АЛД, значимую роль в постановке которого играет определение уровня ОДЦЖК в крови и генетическое тестирование, отсрочивает назначение соответствующей терапии. Своевременная диагностика АЛД и назначение лечения сдерживает развитие и прогрессирование симптомов как собственно АЛД, так и ассоциированных с ней состояний, в частности, НДНМП. Анализируя данные литературы, можно сказать что на сегодняшний день нет значимых отличий по ведению ГМП при АЛД/АМН и при других нейродегенеративных заболеваниях. Предлагается использование стандартной симптоматической терапии. Основная цель — сохранение давления детрузора в пределах безопасных значений, как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря, обеспечивающее безопасные условия для отведения мочи из верхних мочевыводящих путей в нижние мочевыводящие пути и позволяющее значительно уменьшить смертность от урологических причин у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [15, 29, 30]. Известно, что сильное сокращение сфинктера уре-

тры и/или мышц тазового дна, а также дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность рефлекторно ингибируют мочеиспускание. Электрическая стимуляция афферентных волокон полового нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращение детрузора. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях. В связи с этим у пациентов с гиперактивностью детрузора настоятельно рекомендуется применение периферической электростимуляции двигательных нервов [15]. Для медикаментозной терапии ГМП в качестве первой линии целесообразно применять монотерапию М-холиноблокаторами (антимускариновыми препаратами) или спазмолитическими средствами, обладающими М-холиноблокирующим действием. Иногда используется их сочетание со спазмолитиками. С теоретических позиций фармакотерапия должна учитывать характер дисфункции мочевого пузыря (гиперактивность детрузора, гиперактивность детрузора в сочетании с ДСД или сниженная сократительная способность детрузора, гипорефлексия детрузора) и назначаться строго дифференцированно. Однако на практике, например, в связи с отказом пациента от инвазивных методик обследования лекарственные средства могут подбираться эмпирически с учетом ведущих симптомов и их регресса на фоне терапии. Препаратами группы М-холиноблокаторов для лечения гиперактивности детрузора, зарегистрированными на территории РФ, являются: солифенацин (стартовая доза 10 мг × 1 раз в сутки), тропсия хлорид (стартовая доза 15 мг × 3 раза в сутки), ксибутинин (стартовая доза 5 мг × 3 раза в сутки), толтеродин (2 мг × 2 раза в сутки) и фезотеродин (8 мг × 1 раз в сутки). При неэффективности терапии у пациентов с неврологическими заболеваниями для максимального эффекта могут потребоваться более высокие дозы антихолинэргических препаратов [15, 31]. Препараты этой группы следует принимать постоянно при наличии симптомов гиперактивности мочевого пузыря, должной эффективности и безопасности. У пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора

при отсутствии эффекта от приема препаратов первой линии терапии рекомендуется с целью лечения НДНМП использование комбинации различных М-холиноблокаторов и спазмолитических средств, обладающих М-холиноблокирующим действием [27, 28].

В случае поздней диагностики НДНМП при АДД, с осложнениями в виде уростаза, дилатации мочевыводящих путей, рефлюкса, рассматриваются такие инвазивные варианты лечения как многократные ежедневные катетеризации мочевого пузыря, постановка постоянного уретрального катетера, наложение эпизиостомы или хирургическая коррекция [15, 16, 21, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при АДД/АМН в большинстве случаев, как у мужчин, так и у женщин, в качестве ассоциированного состояния формируется НДНМП, в частности, ГМП. Клинические проявления НДНМП могут быть первыми признаками неврологического заболевания или, наоборот, на фоне ярко выраженных основных неврологических жалоб меньше обращают на себя внимание, что приводит к поздней диагностике НДНМП. Максимально высокая выявляемость ГМП, в том числе на стадии осложнений, наблюдается у пациентов с «классической» картиной АМН, то есть при сочетании неврологической симптоматики и надпочечниковой недостаточности. В связи с этим пациенты

с АДД/АМН должны быть осмотрены урологом. Врач-уролог, с одной стороны, может инициировать поиск основной неврологической патологии, если диагноз не установлен, с другой стороны, диагностировать ассоциированные с АДД/АМН состояния. При наличии жалоб, характерных для НДНМП, рекомендуется проведение урологического обследования. Своевременная диагностика и лечение НДНМП у пациентов с АДД/АМН помогут снизить вероятность развития осложнений ГМП, значимо ухудшающих качество жизни у этих пациентов. Однако, помимо симптоматической терапии НДНМП, для достижения максимального эффекта необходимо проводить лечение АДД/АМН, что снизит вероятность прогрессирования как ассоциированных с АДД/АМН состояний, так и собственно АДД/АМН.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Procko E, O'Mara ML, Bennett WF, et al. *The mechanism of ABC transporters: general lessons from structural and functional studies of an antigenic peptide transporter*. *FASEB J*. **2009**;23(5):1287-1302. DOI: 10.1096/fj.08-121855.
2. Mallack EJ, Gao K, Engelen M, Kemp S. *Structure and Function of the ABCD1 Variant Database: 20 Years, 940 Pathogenic Variants, and 3400 Cases of Adrenoleukodystrophy*. *Cells*. **2022**;11(2):283. DOI: 10.3390/cells11020283.
3. Dong B, Lv W, Xu L, et al. *Identification of Two Novel Mutations of ABCD1 Gene in Pedigrees with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Review of the Literature*. *Int J Endocrinol*. **2022**;2022:5479781. DOI: 10.1155/2022/5479781.
4. Zhu J, Eichler F, Biffi A, et al. *The Changing Face of Adrenoleukodystrophy*. *Endocr Rev*. **2020**;41(4):577-593. DOI: 10.1210/endrev/bnaa013.
5. Chaudhry V, Moser HW, Cornblath DR. *Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **1996**;61(2):181-185. DOI: 10.1136/jnnp.61.2.181.

6. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Недостаточность надпочечников*. М.: ВУНМЦ Росздрава, **2006**. [Dedov II, Fadeev VV, Melnichenko GA. *Nedostatochnost' nadpochechnikov (Adrenal insufficiency)*. Moscow: VUNMC Rosszdrava, **2006**. (in Russ)]. EDN: QLOGYX.
7. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. *X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies*. Int J Dev Neurosci. **2020**;80(1):52-72. DOI: 10.1002/jdn.10003.
8. Gujral J, Sethuram S. *An update on the diagnosis and treatment of adrenoleukodystrophy*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. **2023**;30(1):44-51. DOI: 10.1097/MED.0000000000000782.
9. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. *International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach*. Neurology. **2022**;99(21):940-951. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201374.
10. Paláu-Hernández S, Rodríguez-Leyva I, Shiguetomi-Medina JM. *Late onset adrenoleukodystrophy: A review related clinical case report*. eNeurologicalSci. **2019**;14:62-67. DOI: 10.1016/j.ensci.2019.01.007.
11. Campopiano R, Femiano C, Chiaravalloti MA, et al. *A Large Family with p.Arg554His Mutation in ABCD1: Clinical Features and Genotype/Phenotype Correlation in Female Carriers*. Genes (Basel). **2021**;12(5):775. DOI: 10.3390/genes12050775.
12. Libber SM, Migeon CJ, Brown FR 3rd, Moser HW. *Adrenal and testicular function in 14 patients with adrenoleukodystrophy or adrenomyeloneuropathy*. Horm Res. **1986**;24(1):1-8. DOI: 10.1159/000180533.
13. Kachwala I, Regelman MO. *Monitoring for and Management of Endocrine Dysfunction in Adrenoleukodystrophy*. Int J Neonatal Screen. **2022**;8(1):18. DOI: 10.3390/ijns8010018.
14. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. *International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach*. Neurology. **2022**;99(21):940-951. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201374.
15. *Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: Клинические рекомендации*. **2020**. [Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract: Clinical guidelines. **2020**. (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/588_2.
16. Obara K, Abe E, Shimozawa N, Toyoshima I. *A case of female adrenoleukodystrophy carrier with insidious neurogenic bladder*. J Gen Fam Med. **2020**;21(4):146-147. DOI: 10.1002/jgf2.314.
17. Hofereiter J, Smith MD, Seth J, et al. *Bladder and Bowel Dysfunction Is Common in Both Men and Women with Mutation of the ABCD1 Gene for X-Linked Adrenoleukodystrophy*. JIMD Rep. **2015**;22:77-83. DOI: 10.1007/8904_2015_414.
18. Obara K. *Severe Pressure Ulcers in Two Patients With Adrenoleukodystrophy*. Cureus. **2023**;15(4):e37669. DOI: 10.7759/cureus.37669.
19. Di Filippo M, Luchetti E, Prontera P, et al. *Heterozygous X-linked adrenoleukodystrophy-associated myelopathy mimicking primary progressive multiple sclerosis*. J Neurol. **2011**;258(2):323-324. DOI: 10.1007/s00415-010-5726-x.
20. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R, Tylki-Szymanska A. *Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy*. Eur J Endocrinol. **2012**;166(2):291-294. DOI: 10.1530/EJE-11-049021.
21. Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, Reiser G. *Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture*. Hum Mol Genet. **2008**;17(12):1750-1761. DOI: 10.1093/hmg/ddn066.
22. Kruska N, Schönfeld P, Pujol A, Reiser G. *Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions*. Biochim Biophys Acta. **2015**;1852(5):925-936. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.01.005.

23. Krupin V.N., Belova A.N. *Нейрогенный мочевого пузыря и рассеянный склероз // Современные технологии в медицине*. 2011. № 4. С. 126-135. [Krupin VN, Belova AN. *Neurogenic bladder and multiple sclerosis*. Modern Technologies in Medicine. 2011;(4):126-135. (in Russ)]. EDN: OOPKJR.
24. Cardenas D, Mayo M, King J. *Urinary tract and bowel management in the rehabilitation setting*. In: R. Braddom (ed.). Physical medicine and rehabilitation. W.B. Saunders Company. 1996.
25. Erickson RP. *Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management*. Arch Phys Med Rehabil. 1980;61(10):431-440.
26. Fowler C. *Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment*. The International MS Journal 1995;1(3):99-107.
27. Tate DG, Wheeler T, Lane GI, et al. *Recommendations for evaluation of neurogenic bladder and bowel dysfunction after spinal cord injury and/or disease*. J Spinal Cord Med. 2020;43(2):141-164. DOI: 10.1080/10790268.2019.1706033.
28. Silveri M, De Gennaro M, Gatti C, et al. *Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: symptom score and urodynamic findings*. J Urol. 2004;171(6 Pt 2):2651-2653. DOI: 10.1097/01.ju.0000110885.26017.b0.
29. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. и др. *Урологическая патология у пациентов со Spina bifida: обзор литературы*. Juvenis Scientia. 2022. Т. 8, № 5. С. 5-15. [Khudyakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN. et al. *Urological Pathology in Patients with Spina Bifida: A Review*. Juvenis Scientia. 2022;8(5):5-15. (in Russ)]. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15. EDN: ВХРХКД.
30. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Котрова А.Д. и др. *Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при Spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы // Нефрология*. 2022. Т. 26, № 4. С. 119-126. [Khudyakova NV, Pchelin IY, Kotrova AD. et al. *Neurogenic Bladder Dysfunction in Spina Bifida: A Case Report and a Brief Review of the Literature*. Nephrologia. 2022;26(4):119-126. (in Russ)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126. EDN: WJSDGF.
31. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. *EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment*. Neurourol Urodyn. 2020;39(1):45-57. DOI: 10.1002/nau.24211.

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Худякова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-0187-0457.

✉ Khudyakova Natalia Valerievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-0187-0457.

Пчелин Иван Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Pchelin Ivan Yurevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-5111-2131.

Shishkin Alexander Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5111-2131.

Соловьев Олег Валерьевич, аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-3356-223X.

Solovev Oleg Valerievich, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-3356-223X.

Смирнов Виктор Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0002-0253-4132.

Smirnov Viktor Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0002-0253-4132.

Поступила в редакцию: 05.09.2023

Принята к печати: 04.10.2023

Опубликована: 30.10.2023