

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОРФАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Юсупова А.Р., ¹Пак Ки О., ²Барзунова Т.В., ¹Рудьман А.Г.,
^{1,2}Сьемщикова Ю.П., ^{1,2}Козлов Ю.А., ^{1,2}Сиротина А.Д.

¹ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»,
Иркутск, e-mail: jsemshikova@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск

Проблема диагностики и своевременного патогенетического лечения орфанных (редких) заболеваний у детей представляет актуальную проблему для всего медицинского сообщества. Одним из сложных заболеваний для ранней диагностики является X-сцепленная адренолейкодистрофия - пероксисомальное расстройство, являющееся тяжелым нейродегенеративным заболеванием вследствие нарушения деградации очень длинноцепочечных жирных кислот. Целью работы явился анализ клинического случая адренолейкодистрофии у ребенка 7 лет с проявлениями в дебюте болезни только кожных проявлений надпочечниковой недостаточности. Для исследования были взяты данные медицинской документации, проведены осмотр и обследование пациента согласно существующим протоколам и рекомендациям. Было установлено, что первым симптомом болезни была гиперпигментация кожи в области локтевых и коленных суставов, а первые неврологические симптомы появились спустя 3 года в виде нарушения внимания, поведения, ухудшения речи, стали отмечаться трудности с ходьбой и координацией движений. Полное обследование, включая секвенирование ДНК, позволило установить данный диагноз. Однако, учитывая поздний срок диагностики болезни, проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток уже было нецелесообразным. Несвоевременная диагностика и прогрессирующий характер неврологических нарушений препятствовали проведению пациенту аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которая смогла бы замедлить и стабилизировать прогрессирование церебрального заболевания, если это был бы начальный этап болезни. В связи с этим необходимо повышать осведомленность врачей всех специальностей о редких генетических причинах первичной надпочечниковой недостаточности у детей для ранней диагностики.

Ключевые слова: орфанные заболевания, надпочечниковая недостаточность, адренолейкодистрофия, ген ABCD1.

FEATURES OF THE COURSE OF ORPHAN DISEASE WITH PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY

¹Yusupova A.R. ¹ Pak Ki O., ²Barzunova T.V., ¹Rudman A.G.,
^{1,2}Semshchikova Yu.P., ^{1,2}Kozlov Yu.A., ^{1,2}Sirotnina A.D.

¹State Budgetary Healthcare Institution «Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital»,
Irkutsk, e-mail: jsemshikova@mail.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk

The problem of diagnosis and timely pathogenetic treatment of orphan (rare) diseases in children is an urgent problem for the entire medical community. One of the difficult diseases for early diagnosis is X-linked adrenoleukodystrophy, a peroxisomal disorder, which is a severe neurodegenerative disease due to impaired degradation of very long-chain fatty acids. The aim of the work was to analyse a clinical case of adrenoleukodystrophy in a 7-year-old child with only cutaneous manifestations of adrenal insufficiency in the disease debut. For the study we took the data of medical records, examined and examined the patient according to the existing protocols and recommendations. It was found that the first symptom of the disease was hyperpigmentation of the skin in the area of elbow and knee joints, and the first neurological symptoms appeared 3 years later in the form of attention deficit disorder, behavioural disorders, speech impairment, difficulties with walking and coordination of movements. A complete examination, including DNA sequencing, made it possible to establish this diagnosis. However, given the late diagnosis of the disease, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was no longer feasible. Untimely diagnosis and the progressive nature of neurological disorders prevented the patient from undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), which could have slowed and stabilised the progression of cerebral disease if it was the initial stage of the disease.

Therefore, it is necessary to raise awareness of doctors of all specialities about rare genetic causes of primary adrenal insufficiency in children for early diagnosis.

Keywords: orphan diseases, primary adrenal insufficiency, adrenoleukodystrophy, ABCD1 gene.

Введение. Расшифровка гетерохроматического генома, внедрение технологий, обоснованных на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики – омиксных технологий, а также инновационных методов генотерапии, привело к «орфанной революции» в мировом масштабе. По мере развития технологий в генетике и распространения исследований в различных странах мира орфанные (редкие) заболевания становятся более распознаваемыми и успешно поддающимися лечению. Исключительно важной задачей в области диагностики орфанных заболеваний у детей на сегодняшний день является сокращение «диагностической одиссеи». Задержка в диагностике может привести к длительным симптомам, прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни, ненужным медицинским вмешательствам и госпитализациям, ненужному фармакологическому и нефармакологическому лечению, инвалидизации и более высокой смертности [1].

Необходимо постоянно повышать осведомленность врачей всех специальностей об орфанных (редких) заболеваниях у детей и, возможно, еще важнее обучить их тому, как получить помощь и доступ к экспертным знаниям в сложных случаях [1].

Распознавание и патогенетическое лечение редкой болезни требует особого междисциплинарного подхода в медицинском сообществе. Орфанные заболевания на уровне диагностирования представляют сложности даже для опытного врача, потому как многообразие клинических проявлений, мультисистемный характер поражений, прогрессирование, течение под «маской» других заболеваний в совокупности с отсутствием настороженности, недостатка знаний порождают препятствия для дифференциальной диагностики, особенно в ранние сроки [2].

Клинические проявления орфанных (редких) заболеваний у детей разнообразны и могут включать в себя доминирующее поражение одного органа или нескольких систем, проявляться только одним «ярким» симптомом или полиорганностью поражений, иметь волнообразное течение или острое, требуя неотложной помощи. Ряд симптомов, например гиперпигментация кожи и слизистых оболочек у детей, может быть при наследственных заболеваниях, а также характерным признаком надпочечниковой недостаточности. Первичная надпочечниковая недостаточность возникает в результате разрушения или дисфункции всех трех зон коры надпочечников. Причины надпочечниковой недостаточности у детей обширны, включают генетические нарушения с дефицитом ферментов в пути стероидогенеза,

пероксисомальные дефекты, аутоиммунную патологию, инфекции или кровоизлияние в надпочечники [3].

К нейродегенеративным заболеваниям, связанным с первичной надпочечниковой недостаточностью из-за мутаций в гене *ABCD1*, кодирующем пероксисомальный трансмембранный белок, относится заболевание X-сцепленная адренолейкодистрофия.

X-сцепленная адренолейкодистрофия является наиболее распространенным пероксисомальным расстройством во всем мире, характеризующимся демиелинизацией нервной системы, накоплением длинноцепочечных жирных кислот и надпочечниковой недостаточностью, которая редко встречается в детской популяции с предполагаемой частотой 1 на 17 000–35 000 живорождений. Клинические проявления включают атаксию, слепоту, потерю слуха, поведенческие проблемы, эпилептические судороги, которые прогрессируют до психоза, умственной отсталости и в конечном итоге смерти [4].

Надпочечниковая недостаточность - один из главных и начальных проявлений X-сцепленной адренолейкодистрофии, встречается в 70–80% случаев, страдают преимущественно пациенты мужского пола. Первичная надпочечниковая недостаточность в основном обладает неспецифическими клиническими проявлениями, имеющими хронический характер. К основным относят слабость и утомляемость, потерю массы тела, гипотонию, боль в животе, рвоту, задержку физического развития. Специфическим проявлением надпочечниковой недостаточности при данном заболевании является гиперпигментация кожных покровов [5; 6]. Внимательное отношение к данному проявлению, еще до неврологической симптоматики, позволяет заподозрить данное заболевание, а своевременная терапия может улучшить качество жизни пациентов и стабилизировать состояние.

Представленный клинический случай редкой формы первичной надпочечниковой недостаточности у пациента с орфанным заболеванием - X-сцепленной адренолейкодистрофией интересен анализом особенностей течения, описанием диагностических и современных подходов к лечению.

Цель исследования: представить клинический случай несвоевременной диагностики и лечения пациента с X-сцепленной адренолейкодистрофией, одним из симптомов которой являлась первичная надпочечниковая недостаточность.

Материал и методы исследования

Объект исследования: медицинская документация (история развития ребенка, карта стационарного больного), пациент с X-сцепленной адренолейкодистрофией.

Клинический случай. Мальчик, 7 лет 2 месяца, госпитализирован в психоневрологическое отделение с жалобами на нарушение глотания, поперхивание, слабость, невозможность самостоятельной ходьбы, потерю зрения, нарушения функции

тазовых органов в виде недержания мочи и кала. Учитывая прогрессирующее неврологическое состояние и нарушение акта глотания, пациенту наложена гастростома.

При поступлении масса тела 25 кг, длина тела 127 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Общее состояние крайне тяжелое по неврологической патологии, самочувствие страдает. Кожные покровы смуглые с гиперпигментацией в области локтевых, коленных суставов, на остальных участках кожа обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, частота дыхания 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 94 в минуту. Живот обычной формы и величины, при пальпации мягкий и безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание и дефекация нарушены, недержание, осуществляет в памперс.

В неврологическом статусе: обоняние не нарушено, предметное зрение ограничено, зрачки округлой формы D=S, зрачковые реакции живые, расходящееся косоглазие, лицо симметричное, нистагм отсутствует, слух снижен, плечи симметричные, язык по средней линии в полости рта.

В двигательной сфере: активные и пассивные движения в конечностях заметно ограничены, сила мышц 3 балла, мышечный тонус изменен по пирамидному типу в сгибателях стоп, в остальных снижен, сухожильные рефлексы – карпорадиальный с бицепса и трицепса оживлены, D=S, коленные и ахилловы оживлены, D=S, патологических нет. Чувствительность не нарушена. Нарушение моторной координации. Самостоятельно не ходит, не сидит, садится с поддержкой.

Психический статус: вербальному контакту не доступен.

Из анамнеза жизни выяснено, что родители не находятся в близком родстве. Мальчик от второй беременности, вторых родов. У матери во время беременности отмечался токсикоз, анемия, хронический пиелонефрит. Роды в срок 40-41 неделя, оперативные. Масса тела - 4070 г, длина тела – 56 см. Оценка по APGAR – 8-9 баллов. Вскармливание естественное до 3 месяцев, с 3 месяцев переведен на искусственное вскармливание, прикорм введен в обычные сроки. Из особенностей физического развития задержки не отмечалось, прорезывание зубов в срок. Нервно-психическое развитие до 6 лет соответствовало возрасту. Ребенок редко болел респираторными заболеваниями. Профилактическая вакцинация на первом году жизни проводилась согласно национальному календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний: редко болел респираторными инфекциями, в 6 лет находился в травматологическом отделении больницы по месту жительства по поводу перелома нижней трети костей правой голени со смещением. Наследственность по заболеваниям нервной системы не отягощена.

При детальном расспросе матери ребенка, из особенностей анамнеза заболевания, оказалось, что с 3-летнего возраста у мальчика наблюдались смуглость кожных покровов, гиперпигментации в области локтевых и коленных суставов. Проявления на коже пигментных пятен в области локтевых и коленных суставов в истории развития ребенка медицинскими специалистами не описывались. Регулярно наблюдался и обследовался по обращаемости в детской поликлинике, на педиатрическом участке, и по поводу гиперпигментации участков кожи врачом-педиатром были даны рекомендации: пигментные пятна механически отшелушить мочалкой во время гигиенических процедур.

В 6 лет у пациента возник во время игры перелом нижней трети костей правой голени со смещением, был госпитализирован в травматологическое отделение детской больницы по месту проживания. Наряду с травмой внезапно возникли проблемы с вниманием, поведением, ухудшилась речь, стали отмечаться трудности с ходьбой и координацией движений. Осмотрен неврологом, рекомендованы нейрометаболические препараты, отмечалась неэффективность терапии. Через 9 месяцев появилось стремительное ухудшение когнитивных функций, расстройство поведения, случился первый судорожный приступ. По причине повторяющихся приступов судорог госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в отделение анестезиологии и реанимации, назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой пролонгированного действия в гранулах 350 мг/сутки, далее переведен в психоневрологическое отделение для обследования, уточнения диагноза и коррекции противосудорожной терапии. При лабораторном исследовании показатели общеклинических анализов крови и мочи - в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение креатинфосфокиназы 225 МЕ/л (норма 29,0-200,0 ммоль/л) и аминотрансфераз - АСТ 62,2 Ед/л (норма 5-37 U/л), АЛТ 43,4 Ед/л (норма 5-37 U/л). Анализ крови на гормоны позволил выявить снижение уровня кортизола 4,49 нмоль/л, а далее при повторном исследовании крови кортизол определился значением 35,41 нмоль/л (норма 68,2-537 нмоль/л), помимо этого, наблюдалось повышение показателя адренокортикотропного гормона 163 пг/мл (норма 46 пг/мл), что позволило предположить первичную надпочечниковую недостаточность.

На электрокардиограмме: ритм синусовый, во втором стандартном отведении 82-100 уд./мин., частота сердечных сокращений ср. 91 уд./мин. В отведении V2 миграция суправентрикулярного водителя ритма с ЧСС 58-73 ударов в минуту, ЧСС ср.=66/мин., тахикардия, аритмия синусовая с дефицитом 18/мин. (20%) во втором отведении электрическая ось сердца - вертикальное положение. Синдром «наджелудочкового гребешка». Усиление электрических потенциалов миокарда левого желудочка.

Эхокардиографическое исследование: конечный диастолический размер левого желудочка ниже 10 центиля и -2,24 по Z-score. Другие эхо- и доплерметрические показатели в пределах возрастной нормы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря: без грубой эхоструктурной патологии.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): проведена запись при открытых глазах, на фоне двигательного беспокойства ребенка. На коротких, условно читаемых участках, регистрируются умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга: зональные различия сглажены, доминирующая частота 7,3 Гц, средняя амплитуда колебаний 30 мкВ. Типичных эпифеноменов в ходе исследования не зарегистрировано.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявились МР-признаки лейкоэнцефалопатии теменных и задних отделов височных долей обеих гемисфер головного мозга, заднего отдела мозолистого тела, базальных ядер, пирамидного и кортикоспинального трактов на уровне базилярной части ствола и промежуточного мозга. Перивентрикулярный глиоз теменных долей. Расширение большой цистерны мозга.

Заключение офтальмолога: расходящееся содружественное косоглазие - непостоянное альтернирующее неаккомодационное. Гиперметропия слабой степени. Глазное дно в норме.

С учетом клинико-лабораторной картины проведена консультация детским эндокринологом: на основании объективных данных, в том числе прогрессирующих неврологических изменений, результатов лабораторных и инструментальных исследований, заподозрена адренолейкодистрофия, церебральная форма. В лечении с заместительной целью назначен гидрокортизон и флудрокортизона ацетат.

Протоколом врачебной комиссии была предложена госпитализация пациента в отделение медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, но от указанного лечения мать документально отказалась.

В целях дифференциальной диагностики болезней накопления выполнено исследование методом тандемной масс-спектрометрии на активность лизосомных ферментов в пятнах высушенной крови в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Активность измеренных лизосомных ферментов определялась в пределах нормативных значений. Для подтверждения диагноза церебральной формы адренолейкодистрофии проведено исследование крови на определение концентрации очень длинноцепочечных

жирных кислот (ОДЦЖК). По результатам исследования в плазме крови повышены концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот C24 до 94,2 мМ/мл (норма 22,6-80,0 мМ/мл), C26 до 3,4 мМ/мл (норма 0,22-2,2 мМ/мл) и соотношение концентраций очень длинноцепочечных жирных кислот C24/C22 до 1,66 мМ/мл (норма 0,64-0,88 мМ/мл), C26/C22 до 0,059 мМ/мл (норма 0,009-0,018 мМ/мл). Данные изменения показателей характерны для X-сцепленной адренолейкодистрофии.

Методом массового параллельного секвенирования пациенту проведен анализ ДНК, выделенной из крови клеток пациента, проведен анализ кодирующей последовательности и прилежащих к экзонам интронных областей 59 ядерных генов, мутации в которых приводят к наследственным формам лейкодистрофий/лейкоэнцефалопатий. Выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CM940029) вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 1 гена ABCD1 (chrX:152991517G> A) в гомо-/гемизиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_000033.4: c.796G> A (p.Gly266Arg)). (Мутации в гене ABCD1 описаны у пациентов с X-сцепленной адренолейкодистрофией (OMIM: 300100) X-сцепленный рецессивный.) Глубина покрытия точки x97. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v2.1.1).

На основании клинико-лабораторных и молекулярно-генетических исследований установлен диагноз: E-71.3 X – сцепленная адренолейкодистрофия, церебральная форма, гемизиготная мутация в гене ABCD1.

Для определения дальнейшей тактики лечения пациента выписка из истории болезни направлена в Клинику «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. Потенциально эффективным методом терапии данного заболевания является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). С целью определения наличия потенциальных доноров было выполнено HLA (Human Leukocyte Antigen) – типирование ребенка, в российском регистре найден потенциальный HLA (Human Leukocyte Antigen) – совместимый неродственный донор. Консилиум «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой» постановил, что, учитывая прогрессирующий характер течения заболевания, отсутствие времени для активации неродственного донора, подготовки алло-ТГСК, проведение алло-ТГСК несообразно. Было рекомендовано продолжить симптоматическую терапию по месту жительства.

Таким образом, на основании анамнестических сведений, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических исследований выставлен клинический диагноз. Основной: G32.8 Адренолейкодистрофия, церебральная форма. Симптоматические эпилептические приступы. Спастический тетрапарез. Псевдобульбарный синдром. Сопутствующий: Хроническая надпочечниковая недостаточность, неполная ремиссия. Носитель гастростомы.

За время от начала возникновения быстро прогрессирующих неврологических симптомов, назначения заместительной гормональной терапии до постановки клинического диагноза имели место признаки отрицательной динамики по заболеванию, и в дальнейшем прогнозируется неблагоприятный исход, так как специфические методы лечения отсутствуют.

Наряду с этим первичная надпочечниковая недостаточность при X-сцепленной адренолейкодистрофии представляет собой первоначальные проявления болезни, является исключительной особенностью в течении заболевания, может быть основным фактором, представляющим серьёзную опасность для жизни, причиной летального исхода без своевременной и адекватной назначенной терапии. Независимо от достигнутых успехов в понимании патогенеза, диагностики и лечения X-сцепленной адренолейкодистрофии, на молекулярно-генетическом уровне, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственной терапией, изменяющей течение заболевания на ранних стадиях церебрального заболевания [7] и дающей возможность остановить прогрессирование. Эффективность используемой ранее диетотерапии маслом Лоренцо также описана только на доклинической стадии. Следовательно, распознавание первичных клинических симптомов, ранняя диагностика и своевременное лечение прогрессирующего нейрометаболического заболевания имеет первостепенную значимость.

Представленный клинический случай орфанного (редкого) заболевания демонстрирует сложность диагностики X-сцепленной адренолейкодистрофии ввиду того, что клинические симптомы разнообразны, и первичная надпочечниковая недостаточность является самым первым проявлением болезни, возникает до появления неврологических расстройств и может быть единственным признаком в раннем возрасте.

В приведенном клиническом случае признаки первичной надпочечниковой недостаточности отмечались с 3 лет: смуглость кожных покровов, гиперпигментация только в области локтевых и коленных суставов. Такая «локальность» рассматривалась как индивидуальная особенность, недостаточность гигиены или загар. Ребенок регулярно наблюдался и обследовался по обращаемости в детской поликлинике, на педиатрическом участке, осматривался медицинскими специалистами, но участки гиперпигментации на коже в описании объективного статуса и этапных эпикризов в истории развития ребенка не отмечались.

Часто когнитивные нарушения и неврологические симптомы при X-сцепленной адренолейкодистрофии появляются внезапно, после травм, перенесенных инфекционных заболеваний и других провоцирующих факторов; возникают проблемы с вниманием, обучением, поведением, речью, зрением, трудности с ходьбой и координацией. Такая хронология часто затрудняет диагностический поиск, поскольку вся неврологическая симптоматика будет связываться с триггерным фактором в первую очередь, а не генетическим. При клиническом наблюдении у пациента, в 6 лет, после полученной травмы, перелома нижней трети костей правой голени со смещением, были замечены регресс интеллектуального развития, нарушения речевых функций и моторных навыков, а спустя 9 месяцев - стремительное развитие когнитивных нарушений, нарушение поведения, атактическая походка, беспокоили судорожные приступы. В последующем - наступило прогрессирование заболевания с нарушением и несостоятельностью акта глотания, выраженной слабостью, невозможностью самостоятельно двигаться, передвигаться, частыми мочеиспусканиями, снижением зрения и слуховых реакций.

Одновременно с неврологическими проявлениями зафиксированы изменения со стороны лабораторных показателей: снижение уровня гормона кортизола 4.49 нмоль /л и 35,41 нмоль/л соответственно (норма 68,2-537 нмоль/л), повышение уровня адренкортикотропного гормона 163 пг/мл (норма 46 пг/мл), что указывало на наличие первичной надпочечниковой недостаточности.

Отсутствие настороженности врачей в отношении кожных проявлений первичной надпочечниковой недостаточности во младенчестве и раннем детстве, уже при ранних признаках заболевания, во время наблюдения за развитием ребенка на амбулаторном этапе привело в дальнейшем и к поздней диагностике адренолейкодистрофии. Локальная пигментация коленной и локтевой областей без иных жалоб и патологических симптомов не побуждает к дальнейшему диагностическому поиску, хотя гормональный биохимический профиль – доступный анализ.

Несвоевременная диагностика и прогрессирующий характер неврологических нарушений препятствовали проведению пациенту аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая смогла бы замедлить и стабилизировать прогрессирование церебрального заболевания, если бы это был начальный этап болезни. Описанный клинический случай имеет прогностические параметры неблагоприятного исхода.

Следует отметить, что врачам первичного звена здравоохранения необходимо обращать внимание на то, что стойкая гиперпигментация кожи, даже локально, в отсутствие других жалоб, может быть начальным проявлением редкого заболевания, а присоединение при

этом любой неврологической симптоматики – требовать неотложного дообследования для исключения демиелинизирующих процессов головного мозга.

Таким образом, отсутствие специфических симптомов, длительный латентный период и при этом жизнеугрожающий характер заболевания, наличие доступной в Российской Федерации патогенетической терапии являются факторами, требующими высокого уровня информированности, осведомленности врачебного сообщества о клинических признаках и симптомах как адренолейкодистрофии, так и орфанных болезней в целом [8].

Заключение

Данный клинический случай необходим для расширения знаний врачей-педиатров амбулаторно-поликлинического звена об орфанных заболеваниях. Проявления первичной надпочечниковой недостаточности в виде гиперпигментации кожных покровов являются типичным диагностическим ориентиром X-сцепленной адренолейкодистрофии. В настоящее время принципиально значимо и важно повышать осведомленность, совершенствовать знания о клинических проявлениях, особенностях диагностики, современном патогенетическом лечении орфанных (редких) заболеваний среди врачей-педиатров и медицинских специалистов узкой специализации амбулаторно-поликлинического звена. Своевременная последовательная диагностическая оценка симптомов заболевания на ранних стадиях до появления тяжелых нейродегенеративных расстройств, назначение необходимого лечения улучшают адаптационные возможности пациента, уменьшают прогрессирование болезни и снижают вероятность летального исхода.

Список литературы

1. Alfaro T.M., Wijnsbeek M.S., Powell P., Stolz D., Hurst J.R., Kreuter M., Moor C.C. Educational aspects of rare and orphan lung diseases // *Respir Res.* 2021. Vol. 22 (1). P. 92. DOI: 10.1186/s12931-021-01676-1.
2. Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П., Козлов Ю.А. Реализация опережающего типа образовательного процесса в учебной дисциплине по выбору "Орфанные заболевания" при подготовке будущих врачей-педиатров // *Современные проблемы науки и образования.* 2023. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32512> (дата обращения: 15.01.2025). DOI 10.17513/spno.32512.
3. Bowden S.A., Current Screening Strategies for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Children // *Pediatric Health Med Ther.* 2023. Vol. 14. P. 117-130. DOI: 10.2147/PHMT.S334576.

4. Toshniwal S.S., Jiwan Kinkar S., Kumar S., Acharya S. Cerebral adrenoleukodystrophy presenting as status epilepticus: Unveiling the neurological maze // *Radiol Case Rep.* 2024 Vol. 20 (1):414-418. DOI: 10.1016/j.radcr.2024.10.018.
5. Еникеева С.Р., Чугунов И.С., Карева М.А., Куркина М.В., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Надпочечниковая недостаточность в структуре X-сцепленной аденолейкодистрофии // *Проблемы эндокринологии.* 2024. Т. 70. № 3. С. 83-92. DOI 10.14341/probl13335.
6. Capra M., Todisco T., Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1309053. DOI: 10.3389/fendo.2023.1309053.
7. Zhu J., Eichler F., Biffi A, Duncan C.N., Williams D.A., Majzoub J.A. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy // *Endocr Rev.* 2020. Vol. 41 (4). P. 577–593. DOI: 10.1210/endrev/bnaa013.
8. Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы - орфанное заболевание в практике педиатра // *РМЖ.* 2021. Т. 29. № 4. С.31-34.