

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (6) • 2024

Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена *IL-1 β*

Ассоциация rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией

Растворимая форма галектина-4 при колоректальном раке ассоциирована с опухолевой прогрессией, но не является фактором прогноза течения заболевания

Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина

Особенности клинического течения и подбора заместительной терапии у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: клиническое наблюдение

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 6 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Статинова Е.А., Фоминова Н.В., Кишеня М.С.

Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена IL-1 β 307

Иванова А.А., Апарцева Н.Е., Каширина А.П., Немцова Е.Г., Иванова Ю.В., Кручинина М.В., Курилович С.А., Максимов В.Н.

Ассоциация rs3755319 и rs4148325 гена UGT1A1, rs2328136 гена NUP153-AS, rs16928809 гена SLC22A18 с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией..... 315

Якунина Е.Ю., Ковалева О.В., Зуков Р.А., Грачев А.Н., Саламатин С.С., Кочкина С.О., Мамедли З.З., Кушлинский Н.Е.

Растворимая форма галектина-4 при колоректальном раке ассоциирована с опухолевой прогрессией, но не является фактором прогноза течения заболевания..... 324

Кукушкина Ю.А., Иловайская И.А.

Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина..... 331

Клинические наблюдения

Павлова М.Г., Голоунина О.О., Моргунова Т.Б., Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Фарманов А.Г., Хазалия Т.Д., Фадеев В.В.

Особенности клинического течения и подбора заместительной терапии у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: клиническое наблюдение..... 342

Журнал индексируется в Scopus (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, Категория 1 (Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 6 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

E.A. Statinova, N.V. Fominova, M.S. Kishenya
Clinical and neurological specifics of the vertebrogenic lumbosacral radiculopathy course in the patients with RS1143627 polymorphism of the *IL-1 β* gene 307

A.A. Ivanova, N.E. Apartseva, A.P. Kashirina, E.G. Nemcova, J.V. Ivanova, M.V. Kruchinina, S.A. Kurilovich, V.N. Maksimov
Association of rs3755319 and rs4148325 of the *UGT1A1* gene, rs2328136 of the *NUP153-AS* gene, and rs16928809 of the *SLC22A18* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia 315

E.Yu. Yakunina, O.V. Kovaleva, R.A. Zukov, A.N. Gratchev, S.S. Salamatin, S.O. Kochkina, Z.Z. Mammadli, N.E. Kushlinskii
Soluble galectin-4 in colorectal cancer is associated with tumor progression, but is not a predictor of the disease outcome 324

Y.A. Kukushkina, I.A. Ilovayskaya

Clinical and biochemical characteristics of patients with acromegaly and normal or increased prolactin levels 331

Clinical Cases

M.G. Pavlova, O.O. Golounina, T.B. Morgunova, N.V. Likhodey, M.F. Kalashnikova, A.G. Farmanov, T.D. Khazaliya, V.V. Fadeev

Special aspects of the clinical course and replacement therapy peculiarities in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: a clinical case 342

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена *IL-1β*

Статинова Е.А.¹ • Фоминова Н.В.¹ • Кишеня М.С.¹

Статинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7477-8857>. E-mail: sneuro@inbox.ru

Фоминова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики¹. E-mail: natali7370@mail.ru

Кишеня Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>
✉ 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Актуальность. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ВПКРП) развивается вследствие воздействия физических нагрузок, травм спины, курения. Наличие генетического полиморфизма цитокина интерлейкина-1β (IL-1β) способствует прогрессированию ВПКРП за счет его увеличенной продукции при определенных генетических вариантах.

Цель – определить ассоциацию полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с ВПКРП, а также связь с клинико-неврологическими особенностями ВПКРП на фоне лечения.

Материал и методы. Обследован 121 пациент с ВПКРП в возрасте от 22 до 66 лет (медиана – 41 [35; 49] год; мужчин – 110 (90,91%)), прошедший лечение в неврологическом отделении стационара в период с января 2023 по февраль 2024 г., и 100 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. По результатам клинико-неврологических исследований определяли показатели цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), опросников Освестри, Роланда – Морриса. Полиморфизм rs1143627 выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (амплификатор IQ5 (Bio-Rad, США)) с помощью тест-системы SNP-экспресс (IL-1β-31C/T) (Литех, Россия).

Результаты. Развитие ВПКРП было связано с распределением аллелей ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,049$) и генотипов по доминантной модели ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,032$) полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*. Минорная аллель Т увеличивала шансы возникновения ВПКРП (отношение шансов (ОШ) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,004–2,26) в доминантной модели, сумма генотипов СС + СТ также увеличивала шансы развития заболевания (ОШ 1,814; 95% ДИ 1,056–3,115). Показатели ЦРШ

на фоне лечения свидетельствовали о существенном преобладании боли у носителей аллели Т (СТ + ТТ) ($p < 0,001$). При оценке опросников Освестри и Роланда – Морриса наличие минорной Т-аллели в генотипах СТ + ТТ демонстрировало значимое преобладание нарушений жизнедеятельности и менее эффективные результаты после курса лечения ($p < 0,001$). У лиц в возрасте ≤ 41 года в мультипликативной модели минорная аллель Т повышала риск развития ВПКРП в 1,8 раза (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,02–3,18) и в доминантной модели сумма генотипов с минорной аллелью Т (СТ + ТТ) повышала риск развития ВПКРП в 2,23 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,05–4,72).

Заключение. Установлена ассоциация полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с развитием ВПКРП, более высоким риском заболевания у пациентов ≤ 41 года, более выраженными показателями ЦРШ, опросников Освестри и Роланда – Морриса, что связано с наличием минорной аллели Т и генотипов СТ + ТТ.

Ключевые слова: вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, цифровая рейтинговая шкала, шкала Освестри, полиморфизм rs1143627, ген *IL-1β*

Для цитирования: Статинова ЕА, Фоминова НВ, Кишеня МС. Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена *IL-1β*. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):307–314. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-031.

Поступила 05.08.2024; доработана 29.10.2024; принята к публикации 06.11.2024; опубликована онлайн 21.11.2024

¹ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация



Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ВПКРП) – распространенный неврологический синдром с выраженной болью, возникающий при повреждении спинномозговых корешков в результате их сдавления структурными компонентами межпозвоночных дисков (МПД). ВПКРП признана важной медицинской и социально-экономической проблемой, связанной с прогрессирующим течением, инвалидизацией пациентов и высокой стоимостью лечения. Наиболее частой причиной ВПКРП являются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника с формированием межпозвоночных грыж [1]. ВПКРП имеет мультифакториальную природу. Факторами риска считаются травмы, чрезмерные физические нагрузки, избыточная масса тела, курение, которые выступают в качестве триггеров в инициации воспаления и повреждения структурных компонентов МПД [2, 3]. Среди факторов высокого риска ВПКРП выделяют также молодой возраст, что обуславливает необходимость поиска патогенетических механизмов ускоренной дегенерации МПД [4].

Немаловажная роль в прогрессировании дегенеративно-дистрофических повреждений МПД принадлежит патогенетически значимым генетическим маркерам, таким как гены коллагена I, II, IX, XI типов, агреккана, рецептора витамина D, матриксных металлопротеиназ 3-го и 9-го типов, интерлейкинов (IL) 1, 6, 10 и др. [5–10]. Среди вышеперечисленных генов, ассоциированных с дегенеративно-дистрофическими повреждениями МПД, к критическим факторам усиления воспалительного процесса относят ген *IL-1β* с высоким уровнем экспрессии в клетках пульпозного ядра и фиброзного кольца с дегенерацией и гибелью клеток МПД [8, 11–13]. Молекулярно-клеточные механизмы дегенеративно-дистрофических процессов МПД, связанные с увеличением продукции *IL-1β*, обуславливают деградацию внеклеточного матрикса, воспалительные реакции, увеличивают скорость клеточного старения, индуцируя ангиогенез, неоиннервацию, окислительный стресс, апоптоз, пироптоз и ферроптоз клеток МПД [13–15]. Ген *IL-1β* расположен на 2-й хромосоме, обладает высокой степенью полиморфизма с однонуклеотидными заменами в позициях T-31C (rs1143627), T-511C (rs16944), C3953T (rs1143634), G-1473C (rs1143623), которые могут влиять на скорость транскрипции гена, что приводит к повышению или снижению синтеза цитокина *IL-1β* с последующим изменением активности регуляторных процессов [8]. Исследования полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*

позволяют считать его одной из важных детерминант развития и прогрессирования ВПКРП [16], однако такие работы немногочисленны, имеют неоднозначные результаты, отличающиеся в зависимости от популяции и этнической группы.

Цель настоящего исследования состояла в определении ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* (-31C/T) с ВПКРП, а также в анализе связи с клиническими особенностями заболевания.

Материал и методы

В исследование был включен 121 пациент с дегенеративно-дистрофическими повреждениями МПД на уровне L3–L4, L4–L5, L4–S1 (группа «случаи») и 100 человек без ВПКРП, а также других воспалительных заболеваний в анамнезе (группа «контроль»). Пациенты с ВПКРП проходили лечение в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Калинина Минздрава Донецкой Народной Республики в период с января 2023 по февраль 2024 г. Возраст пациентов варьировал от 22 до 66 лет (медиана – 41 [35; 49] год), длительность заболевания с момента установления диагноза – от 24 месяцев до 26 лет. Женщин было 11 (9,09%), мужчин – 110 (90,91%). Преобладание лиц мужского пола было связано с тяжелой физической нагрузкой в ходе военной службы, профессиональной деятельности водителей, шахтеров, строителей и др. В контрольной группе медиана возраста составила 41 [34; 52] год. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не было.

Большинство пациентов обследовали методом магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, у 4 пациентов из-за присутствия металлических пластин, протезов, осколков выполняли компьютерную томографию.

Соматическое обследование пациентов с ВПКРП проводили по общепринятым стандартам, и оно было направлено на выявление признаков «специфического» заболевания (опухоль, травма, инфекционное, системное воспалительное заболевание и др.). Среди лабораторно-диагностических тестов обязательными для исследования были общий (клинический) анализ крови, мочи, биохимические маркеры функции печени, почек. При наличии симптомов «специфического» заболевания проводили необходимое дополнительное обследование. Для оценки динамики заболевания, интенсивности боли и эффективности лечения использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ), опросники Освестри и Роланда – Морриса [17].



В соответствии с действующими клиническими рекомендациями¹ основу лечения составляло парентеральное применение нестероидных противовоспалительных (диклофенак, лорноксикам), обезболивающих средств (кеторолак, метамизол натрия, комбинированный препарат метамизола натрия, питофенона и фенпивериния бромида), миорелаксантов (толперизон, тизанидин), комплекса витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂), у 5 пациентов при острой интенсивной боли применяли эпидуральное введение глюкокортикоидных препаратов [18, 19].

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие. Проведение исследования было одобрено комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (протокол № 3 от 23.05.2024).

Исследование полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* проводили при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе IQ5 (BioRad, США) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I согласно инструкции производителя. Для выявления полиморфизмов

в геноме человека методом ПЦР применяли наборы реагентов SNP-экспресс (*IL-1β*-31С/Т) (НПФ Литех, Россия). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови осуществляли с использованием комплекта реактивов ДНК-экспресс-кровь (НПФ Литех, Россия).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые независимые различия оценивали, используя критерий Манна – Уитни (U). Сравнение различий двух зависимых выборок выполняли с помощью критерия Вилкоксона (T). При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту аллелей, генотипов, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки связи между полиморфизмом rs1143627 и ВПКРП использовали кодоминантную, мультипликативную, доминантную и рецессивную модели наследования. При выявлении различий частот генотипов и аллелей, значимых по критерию χ^2 Пирсона [20], оценивали ассоциацию с ВПКРП (генетический риск) для исследованных моделей.

Таблица 1. Анализ связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1β* и риском развития вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии

Генотипы / аллели	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 121)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 100)	p	ОШ [95% ДИ]	p (χ^2)
Кодоминантная модель					
СС	43 (0,355)	50 (0,50)	0,042	0,551 [0,321–0,947]	0,089 (4,92)
СТ	68 (0,562)	45 (0,450)	0,128	1,568 [0,92–2,672]	
ТТ	10 (0,083)	5 (0,05)	0,489	1,712 [0,565–5,183]	
Мультипликативная модель					
С	154 (0,636)	145 (0,725)	0,060	0,664 [0,442–0,996]	0,049 (3,93)
Т	88 (0,364)	55 (0,275)	0,060	1,506 [1,004–2,261]	
Доминантная модель					
СС	43 (0,355)	50 (0,50)	0,042	0,551 [0,321–0,981]	0,032 (4,7)
СТ + ТТ	78 (0,645)	50 (0,50)	0,042	1,814 [1,056–3,115]	
Рецессивная модель					
СС + СТ	111 (0,917)	95 (0,950)	0,364	0,584 [0,193–1,491]	0,264 (0,922)
ТТ	10 (0,083)	5 (0,050)	0,364	1,712 [1,565–5,183]	

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, n – число наблюдений, p – статистическая значимость различий между группами, ВПКРП – вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов



Результаты

Частоты генотипов rs1143627 в контрольной группе и группе пациентов с ВПКРП соответствовали случайному характеру наследования согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,65$; $p = 0,457$ и $\chi^2 = 5,56$; $p = 0,065$ соответственно).

Анализ сравнения частот аллелей rs1143627 в мультипликативной модели показал наличие связи с развитием ВПКРП ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,049$) (табл. 1). При этом минорная аллель Т увеличивала шансы развития ВПКРП в 1,5 раза (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,004–2,26), а предковая аллель С уменьшала шансы развития заболевания (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44–0,996). Распределение генотипов в доминантной модели (СС и СТ + ТТ) также имело статистическую значимость ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,032$), что подтверждало наличие ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с ВПКРП, а именно при условии наличия в генотипах минорной аллели Т (СТ + ТТ). В кодоминантной и рецессивной

моделях полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* не имел связи с развитием ВПКРП ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,089$ и $\chi^2 = 0,92$; $p = 0,264$ соответственно) (см. табл. 1).

При исследовании потенциального влияния возраста пациентов на связь полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с развитием ВПКРП установлено, что у лиц в возрасте ≤ 41 года полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* связан с развитием ВПКРП в мультипликативной ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,044$) и доминантной ($\chi^2 = 4,44$; $p = 0,037$) моделях (табл. 2). У лиц в возрасте ≤ 41 года в мультипликативной модели минорная аллель Т повышала риск развития ВПКРП в 1,8 раза (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,02–3,18), в доминантной модели сумма генотипов с минорной аллелью Т (СТ + ТТ) повышала риск развития ВПКРП в 2,23 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,05–4,72), что свидетельствовало о роли аллели Т как факторе риска дегенеративных поражений МПД.

Таблица 2. Анализ связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1 β* и риском развития вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии со стратификацией по возрасту

Генотипы / аллели	Возраст ≤ 41 года				Возраст > 41 года			
	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 64)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 52)	p (χ^2)	ОШ [95% ДИ]	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 57)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 48)	p	ОШ [95% ДИ]
Кодоминантная модель								
СС	22 (0,344)	28 (0,538)	0,09 (4,91)	0,45 [0,21–0,95]	21 (0,368)	22 (0,458)	0,675	0,69 [0,32–1,51]
СТ	36 (0,563)	22 (0,423)		1,75 [0,84–3,67]	32 (0,561)	23 (0,479)		1,39 [0,64–3,01]
ТТ	6 (0,094)	2 (0,038)		2,59 [0,50–13,39]	4 (0,070)	3 (0,063)		1,13 [0,24–5,33]
Мультипликативная модель								
С	80 (0,625)	78 (0,750)	0,044 (4,13)	0,52 [0,27–0,99]	74 (0,649)	67 (0,698)	0,323	0,801 [0,45–1,43]
Т	48 (0,274)	26 (0,250)		1,80 [1,02–3,18]	40 (0,351)	29 (0,302)		1,25 [0,70–2,23]
Доминантная модель								
СС	22 (0,344)	28 (0,538)	0,037 (4,44)	0,45 [0,21–1,003]	21 (0,368)	22 (0,458)	0,27	0,69 [0,32–1,58]
СТ + ТТ	42 (0,656)	24 (0,462)		2,23 [1,05–4,72]	36 (0,632)	26 (0,542)		1,45 [0,66–3,17]
Рецессивная модель								
СС + СТ	58 (0,906)	50 (0,962)	0,21 (1,37)	0,39 [0,075–1,96]	53 (0,930)	45 (0,938)	0,44	0,88 [0,19–3,02]
ТТ	6 (0,094)	2 (0,038)		2,59 [0,50–13,39]	4 (0,070)	3 (0,063)		1,13 [0,24–5,33]

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, n – число наблюдений, p – статистическая значимость различий между группами, ВПКРП – вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов



Таблица 3. Влияние генотипов полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* по доминантной модели наследования на клинико-неврологические показатели пациентов с вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией до и после лечения

Параметр, Me [Q1; Q3]	До лечения			После лечения			p (T)
	Всего, n = 121	CC, n = 43	CT + TT, n = 78	Всего, n = 121	CC, n = 43	CT + TT, n = 78	
ЦРШ, см	6 [5; 7]	5 [4; 6]	6 [5; 7]	4 [3; 5]	3 [2; 4]	5 [4; 5]	$p_a < 0,001$ $p_6 < 0,001$ $p_b < 0,001$
		$p (U) < 0,001$			$p (U) < 0,001$		
Шкала Освестри, баллы	43 [37; 46]	37 [36; 40]	45 [43; 47]	33 [29; 37]	31 [24,5; 32,5]	35 [32,25; 38,75]	$p_a < 0,001$ $p_6 < 0,001$ $p_b < 0,001$
		$p (U) < 0,001$			$p (U) < 0,001$		
Шкала Роланда – Морриса, баллы	16 [12; 19]	12 [9,5; 14,5]	18 [16; 20]	6 [5; 8]	5 [4; 6]	7 [6; 8]	$p_a < 0,001$ $p_6 < 0,001$ $p_b < 0,001$
		$p (U) < 0,001$			$p (U) < 0,001$		

Me – медиана; n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий; p_a – до и после лечения в общей группе пациентов с ВПКРП, p_6 – до и после лечения у носителей генотипа CC, p_b – до и после лечения у носителей генотипов CT + TT; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; T – критерий Вилкоксона; U – критерий Манна – Уитни; ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

Анализ влияния генотипов доминантной модели полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* на степень выраженности клинико-неврологических нарушений у пациентов с ВПКРП до и после стационарного лечения с оценкой болевого синдрома по ЦРШ и ограничения жизнедеятельности по опросникам Освестри и Роланда – Морриса показал, что в целом интенсивность боли после лечения значимо снижалась, показатели ЦРШ уменьшились на 33,3% – с 6 [5; 7] до 4 [3; 5] см ($p < 0,001$) (табл. 3). Интенсивность боли до лечения значимо преобладала у пациентов с генотипами CT + TT в сравнении с носителями CC-генотипа ($p < 0,001$). Клинически значимое снижение медианного показателя ЦРШ на фоне лечения сопровождалось преобладанием боли у носителей генотипов CT + TT – 5 [6; 7] см по сравнению с носителями предкового генотипа CC – 4 [5; 6] см ($p < 0,001$). Оценка качества жизни после курса лечения в общей группе ВПКРП свидетельствовала о существенном улучшении: по опроснику Освестри на 28% – с 43 [37; 46] до 33 [29; 37] баллов ($p < 0,001$), по опроснику Роланда – Морриса на 60% – с 16 [12; 19] до 6 [5; 8] баллов. Ощутимый эффект терапевтического лечения был отмечен пациентами по категориям «интенсивность боли», «досуг», «самообслуживание», «положение сидя», «поездки», «поднятие предметов». Аналогичная ситуация с отличием в распределении по генотипам имела место при оценке анкеты Освестри и Роланда – Морриса: наличие

минорной T-аллели у носителей генотипов CT + TT демонстрировало значимое преобладание нарушений жизнедеятельности и меньшую эффективность консервативного лечения ($p < 0,001$), что свидетельствовало о патогенном влиянии носительства T-аллели полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*, связанной с гиперэкспрессией провоспалительного цитокина *IL-1β*, и его роли в прогрессировании дегенеративно-дистрофических нарушений МПД.

Обсуждение

В проведенном исследовании показано наличие связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1β* и ВПКРП. Связь полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с ВПКРП установлена по мультипликативной ($p = 0,049$) и доминантной ($p = 0,032$) моделям. Минорная T-аллель в мультипликативной модели увеличивала шансы развития ВПКРП в 1,5 раза. При наличии минорной T-аллели в доминантной модели (CC против CT + TT) шансы развития ВПКРП возрастали почти вдвое, что свидетельствовало о патогенной роли провоспалительного цитокина *IL-1β* в повреждении тканей МПД при ВПКРП, сопровождаемом болью и воспалением [14, 15].

При исследовании потенциального влияния полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* на возрастные особенности ВПКРП установлено, что у пациентов моложе 41 года полиморфизм rs1143627 связан с повышенным риском развития ВПКРП в мультипликативной модели для T-аллели



($p = 0,044$) и в доминантной модели для генотипов СТ + ТТ ($p = 0,037$). Таким образом, Т-аллель полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* является возрастзависимым фактором риска тяжести дегенеративно-дистрофических повреждений МПД при ВПКРП.

Для выяснения потенциального генетического влияния исследуемого полиморфизма на течение ВПКРП по результатам лечения установлены ассоциации генотипов rs1143627 в доминантной модели гена *IL-1 β* с характеристиками выраженности боли по ЦРШ ($p < 0,001$), ограничения жизнедеятельности по опросникам Освестри ($p < 0,001$) и Роланда – Морриса ($p < 0,001$).

Венгерские исследователи показали наличие ассоциации протективного С-аллельного варианта полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с долгосрочными результатами оперативного лечения поясничного отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических повреждениях у пациентов со значимым улучшением неврологического состояния (ОШ 1,49; $p = 0,049$) [16].

Норвежские исследователи изучили комбинированный эффект генотипов rs1800587 гена *IL-1 α* , rs1143627 гена *IL-1 β* и rs2234677 гена *IL-1RN* на результаты лечения грыж МПД поясничного отдела, зафиксированный с помощью показателей визуальной аналоговой шкалы и опросника Освестри, в течение одногодичного наблюдения [21]. Согласно полученным результатам, при гаплотипе с минорной Т-аллелью *IL-1 α* в сочетании с А-аллелью *IL-1RN* наблюдалась более выраженная боль и медленное восстановление пациентов, тогда как при гаплотипе *IL-1 β /IL-1RN* не отмечено значимого влияния на неврологическое состояние. Выбор гаплотипов обусловлен взаимосвязанным участием генов, принадлежащих к семейству *IL-1*: *IL-1 α* , *IL-1 β* и антагониста рецептора *IL-1* (*IL-1RN*) [8]. *IL-1 α* , *IL-1 β* являются мощными индукторами воспаления, антагонист рецептора *IL-1RN* подавляет действие *IL-1*, конкурентно ингибируя связывание *IL-1* с его рецептором. Интенсивность воспалительной реакции регулируется балансом между *IL-1* и *IL-1RN*. Ингибирование биологических эффектов *IL-1* возможно при концентрации *IL-1RN*, в 100 раз превышающей уровень *IL-1* [8]. Обсуждается перспективное направление биотерапевтического лечения – ингибирование *IL-1 β* препаратами *IL-1RN* в ткани МПД для блокирования воспалительных

сигналов, замедления разрушения внеклеточного матрикса, уменьшения выработки коллагеназы II типа, желатиназы, казеиназы и др. [13, 22–24].

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 β* один из наиболее изученных при дегенеративно-дистрофических нарушениях МПД. Замена цитозина на тимин в положении +3954 гена *IL-1 β* приводит к появлению минорной аллели Т, которая связана с повышенным синтезом *IL-1 β* [8, 21, 25]. При исследовании функционального полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у финских рабочих показано увеличение ОШ в 2,4 раза (95% ДИ 0,8–7,8) для минорного генотипа ТТ с гиперпродукцией *IL-1 β* и выраженными морфологическими изменениями в тканях МПД, что отражало тенденцию в увеличении риска дегенеративных изменений [8].

Результаты многочисленных исследований клиничко-неврологических особенностей ВПКРП у пациентов с полиморфизмами гена *IL-1 β* свидетельствуют о потенциальной роли цитокина *IL-1 β* в регуляции и поддержании воспаления, боли и прогрессирования заболевания.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Не были учтены такие факторы риска, как курение и семейный анамнез. Кроме того, небольшое количество исследований полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* в группах «случай» и «контроль» не может представлять общую популяцию, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* в развитии ВПКРП с увеличением численности исследуемых групп.

Заключение

Данное исследование предоставило доказательства влияния полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* на развитие ВПКРП. Отмечено увеличение шанса развития ВПКРП при преобладании минорной аллели Т. Впервые установлено, что полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* связан с более высоким риском ВПКРП у лиц в возрасте ≤ 41 года. Носительство минорной Т-аллели как патогенетически значимого фактора ВПКРП сопровождается значительной интенсивностью боли и ограничением жизнедеятельности, а также низкой эффективностью лечения. Исследование полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* служит важнейшим инструментом для прогностической оценки развития и исходов лечения ВПКРП. ©

¹ Дисконгенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Клинические рекомендации Межрегиональной общественной организации «Общество по изучению боли». Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России (протокол № 28 от 23.10.2023). Доступно по: <https://painrussia.ru/study-of-pain/> (дата обращения 05.08.2024).



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.А. Статинова – разработка дизайна клинической части исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста

рукописи; Н.В. Фомина – анализ литературы, формирование групп пациентов и сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; М.С. Кишеня – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet*. 2021;398(10294):78–92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9.
- Schumann B, Bolm-Audorff U, Bergmann A, Ellegast R, Elsner G, Grifka J, Haerting J, Jäger M, Michaelis M, Seidler A. Lifestyle factors and lumbar disc disease: results of a German multi-center case-control study (EPILIFT). *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R193. doi: 10.1186/ar3164.
- Kim KS, Yoon ST, Park JS, Li J, Park MS, Hutton WC. Inhibition of proteoglycan and type II collagen synthesis of disc nucleus cells by nicotine. *J Neurosurg*. 2003;99(3 Suppl):291–297. doi: 10.3171/spi.2003.99.3.0291.
- Qi L, Luo L, Meng X, Zhang J, Yu T, Nie X, Liu Q. Risk factors for lumbar disc herniation in adolescents and young adults: A case-control study. *Front Surg*. 2023;9:1009568. doi: 10.3389/fsurg.2022.1009568.
- Zhang Y, Sun Z, Liu J, Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease. *Int J Biol Sci*. 2008;4(5):283–290. doi: 10.7150/ijbs.4.283.
- Kales SN, Linos A, Chatzis C, Sai Y, Halla M, Nasioulas G, Christiani DC. The role of collagen IX tryptophan polymorphisms in symptomatic intervertebral disc disease in Southern European patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(11):1266–1270. doi: 10.1097/00007632-200406010-00017.
- Jiang L, Wang C, Ye Z, Hu Q. A novel missense COL9A3 variant in a pedigree with multiple lumbar disc herniation. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):19. doi: 10.1186/s13018-023-04481-2.
- Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, Ala-Kokko L, Luoma K, Raininko R, Saarela J, Riihimäki H. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology*. 2004;15(5):626–633. doi: 10.1097/01.ede.0000135179.04563.35.
- Lin WP, Lin JH, Chen XW, Wu CY, Zhang LQ, Huang ZD, Lai JM. Interleukin-10 promoter polymorphisms associated with susceptibility to lumbar disc degeneration in a Chinese cohort. *Genet Mol Res*. 2011;10(3):1719–1727. doi: 10.4238/vol10-3gmr1283.
- Jacobsen HE, Khan AN, Levine ME, Filippi CG, Chahine NO. Severity of intervertebral disc herniation regulates cytokine and chemokine levels in patients with chronic radicular back pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(10):1341–1350. doi: 10.1016/j.joca.2020.06.009.
- Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R732–R745. doi: 10.1186/ar1732.
- Zhang C, Gullbrand SE, Schaer TP, Lau YK, Jiang Z, Dodge GR, Elliott DM, Mauck RL, Malhotra NR, Smith LJ. Inflammatory cytokine and catabolic enzyme expression in a goat model of intervertebral disc degeneration. *J Orthop Res*. 2020;38(11):2521–2531. doi: 10.1002/jor.24639.
- Li H, Wang X, Pan H, Xiao C, Wang C, Guo S, Long L, Shi H, Chen H, Li S. The mechanisms and functions of IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Exp Gerontol*. 2023;177:112181. doi: 10.1016/j.exger.2023.112181.
- Wang Y, Che M, Xin J, Zheng Z, Li J, Zhang S. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110660. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110660.
- Li Z, Yang H, Hai Y, Cheng Y. Regulatory effect of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:6210885. doi: 10.1155/2023/6210885.
- Biczko A, Bereczki F, Koch K, Varga PP; Genodisc Consortium; Lazary A. Genetic variants of interleukin 1B and 6 are associated with clinical outcome of surgically treated lumbar degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):774. doi: 10.1186/s12891-022-05711-0.
- Рожков ДО, Зиновьева ОЕ, Носовский АМ, Парфенов ВА. Лечение пациенток с хронической неспецифической люмбалгией, связанной с различными болевыми триггерами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):72–77. doi: 10.17116/jnevro202312304172.
- Rozhkov DO, Zinov'yeva OE, Nosovsky AM, Parfenov VA. [Treatment of patients with chronic nonspecific lumbalgia with various pain triggers]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):72–77. Russian. doi: 10.17116/jnevro202312304172
- Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJA, Roelofs PDDM, Koes BW, van Tulder MW, Wertli MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for sciatica: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(8):586–594. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. doi: 10.2147/JPR.S6775.
- Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
- Moen A, Schistad EI, Rygh LJ, Røe C, Gjerstad J. Role of IL1A rs1800587, IL1B rs1143627 and IL1RN rs2234677 genotype regarding development of chronic lumbar radicular pain; a prospective one-year study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107301. doi: 10.1371/journal.pone.0107301.
- Swamy G, Salo P, Duncan N, Jirik F, Matyas J. IL-1Ra deficiency accelerates intervertebral disc degeneration in C57BL/6J mice. *JOR Spine*. 2022;5(2):e1201. doi: 10.1002/jsp2.1201.
- Shnayder NA, Ashotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, Petrova MM, Nasyrova RF. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2360. doi: 10.3390/ijms24032360.
- Phillips KL, Jordan-Mahy N, Nicklin MJ, Le Maitre CL. Interleukin-1 receptor antagonist deficient mice provide insights into pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1860–1867. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202266.
- Paz Aparicio J, Fernández Bances I, López-Anglada Fernández E, Montes AH, Paz Aparicio A, Pena Vázquez J, Ramos García S, Antón García S, López Fernández P, Valle-Garay E, Asensi V. The IL-1 β (+3953 T/C) gene polymorphism associates to symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. 2011;20 Suppl 3(Suppl 3):383–389. doi: 10.1007/s00586-011-1915-2.



Clinical and neurological specifics of the vertebrogenic lumbosacral radiculopathy course in the patients with RS1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene

E.A. Statinova¹ • N.V. Fominova¹ • M.S. Kishenya¹

Rationale: Vertebrogenic lumbosacral radiculopathy (VLSRP) is a consequence of exposure to physical exertion, back injuries, and smoking. Genetic polymorphism of the cytokine *IL-1β* contributes to the progression of VLSRP due to its increased production in certain genetic variants.

Aim: To establish an association between the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene with VLSRP, as well as with clinical and neurological specifics of VLSRP during its treatment.

Methods: The study involved 121 patients with VLSRP aged 22 to 66 years (median, 41 [35; 49] years; men, 110 (90.91%)), treated in the in-patient Department of Neurology from January 2023 to February 2024, and 100 age- and gender compatible healthy subjects. Based on the results of clinical and neurological assessments, the indices of the Digital Rating Scale, Oswestry and Roland-Morris questionnaires were determined. The rs1143627 polymorphism was identified by real-time polymerase chain reaction (IQ5 amplifier (Bio-Rad, USA)) with the SNP-express (*IL-1β*-31C/T) test system (Litech, Russia).

Results: VLSRP was associated with the distribution of alleles ($\chi^2 = 3.93$; $p = 0.049$) and genotypes according to the dominant model ($\chi^2 = 4.7$; $p = 0.032$) of the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene. The minor T allele increased the odds ratio for VLSRP (OR 1.51; 95% CI 1.004–2.26) in the dominant model; the sum of CC + CT genotypes was also associated with increased VPSRP odds ratio (OR 1.814; 95% CI 1.056–3.115). The DRS scores under treatment showed the significant predominance of pain in the T (CT + TT) allele carriers ($p < 0.001$). As assessed by

the Oswestry and Roland-Morris questionnaires, the minor T allele in CT + TT genotypes demonstrated prevailing everyday life activities and less effective results after a treatment course ($p < 0.001$). In the study subjects of ≤ 41 years of age, the multiplicative model showed a higher risk of VLSRP with the minor T allele by 1.8-fold (OR 1.80; 95% CI 1.02–3.19). In the dominant model, the sum of genotypes with the minor T allele (CT + TT) was associated with a 2.23-fold higher risk of VLSRP (OR 2.23; 95% CI 1.05–4.72).

Conclusions: We were able to find the association between the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene with VLSRP, with a higher risk of the disease in the patients of ≤ 41 years of age, higher DRS, Oswestry, and Roland-Morris questionnaire scores, which was related to the presence of a minor T allele and CT + TT genotypes.

Key words: vertebrogenic lumbosacral radiculopathy, Digital Rating Scale, Oswestry questionnaire, rs1143627 polymorphism, *IL-1β* gene

For citation: Statinova EA, Fominova NV, Kishenya MS. Clinical and neurological specifics of the vertebrogenic lumbosacral radiculopathy course in the patients with RS1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(6):307–314. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-031.

Received 5 August 2024; revised 29 October 2024; accepted 6 November 2024; published online 21 November 2024

Elena A. Statinova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7477-8857>. E-mail: sneuro@inbax.ru

Natalya V. Fominova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics¹. E-mail: natali7370@mail.ru

Maria S. Kishenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Molecular Genetic Testing, Central Scientific Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>
✉ Pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

E.A. Statinova, the study concept and design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.V. Fominova, literature analysis, recruitment of the study subject groups, database management, analysis of the results, text editing; M.S. Kishenya, literature analysis, molecular genetic studies, analysis of the results, statistical analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹M. Gorky Donetsk State Medical University; pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation



Оригинальная статья

Ассоциация rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией

Иванова А.А.¹ • Апарцева Н.Е.¹ • Каширина А.П.¹ • Немцова Е.Г.² • Иванова Ю.В.¹ • Кручинина М.В.¹ • Курилович С.А.¹ • Максимов В.Н.¹**Иванова Анастасия Андреевна** –

д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>
✉ 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Российская Федерация. E-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Апарцева Наталья Евгеньевна – аспирант, мл. науч. сотр. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>. E-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Каширина Анастасия Петровна – аспирант, мл. науч. сотр. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1968-9712>. E-mail: kashirina_a_p_91@mail.ru

Немцова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса лечебного факультета²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1501-6796>. E-mail: neg-85@yandex.ru

Иванова Юлия Владимировна – ординатор, мл. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>. E-mail: juliaivanovvaa@yandex.ru

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаборатории гастроэнтерологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0077-3823>. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Курилович Светлана Арсентьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией гастроэнтерологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-7764-7513>. E-mail: kurilovich@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>. E-mail: medik11@mail.ru

Актуальность. Доброкачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, также известная как синдром Жильбера, представляет собой распространенное в популяции умеренное повышение концентрации общего и неконъюгированного билирубина в крови у лиц без патологии печени и гемолиза.

Цель – проверить наличие ассоциации rs3755319, rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Материал и методы. В исследование «случай – контроль» включена группа пациентов с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией ($n = 414$, средний возраст – $36,7 \pm 15,9$ года, 49,8% мужчин) и контрольная группа ($n = 381$, средний возраст – $39,1 \pm 15,9$ года, 52,5% мужчин), составленная случайным образом из участников проекта MONICA, скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска. ДНК выделена методом фенолхлороформной экстракции или экспресс-методом (набор реагентов ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА, ООО «ДНК-Технология», Россия) из венозной крови. Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности rs3755319, rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

Результаты. По генотипам и аллелям вариантов нуклеотидной последовательности rs16928809 гена *SLC22A18* не установлено статистически значимых различий между группой пациентов с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией и контрольной группой ($p > 0,05$). Генотип CC и аллель C rs3755319 гена *UGT1A1* встречались в группе пациентов с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией

чаще, чем в контрольной группе (CC vs AC + AA: отношение шансов (ОШ) 21,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 14,7–30,4, $p < 0,001$; C vs A: ОШ 12,4, 95% ДИ 9,4–16,4, $p < 0,001$). Концентрация общего и неконъюгированного билирубина была больше у носителей генотипа CC rs3755319 по сравнению с носителями двух других генотипов ($p < 0,05$). Вариант rs4148325 гена *UGT1A1* неравновесно сцеплен с вариантом rs3064744 гена *UGT1A1*. Генотип GG и аллель G rs2328136 гена *NUP153-AS* встречались в группе пациентов с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией чаще, чем в контрольной группе (GG vs AG + AA: ОШ 1,361, 95% ДИ 1,002–1,848, $p = 0,048$; G vs A: ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,73, $p = 0,034$).

Заключение. Генотип CC и аллель C rs3755319 гена *UGT1A1*, генотип GG и аллель G rs2328136 гена *NUP153-AS* являются генотипами и аллелями риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии. Не обнаружено ассоциации rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Ключевые слова: синдром Жильбера, rs3755319, rs4148325, rs2328136, rs16928809, полиморфизм длин рестриционных фрагментов, билирубин

Для цитирования: Иванова АА, Апарцева НЕ, Каширина АП, Немцова ЕГ, Иванова ЮВ, Кручинина МВ, Курилович СА, Максимов ВН. Ассоциация rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):315–323. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-033.

Поступила 07.10.2024; доработана 21.11.2024; принята к публикации 26.11.2024; опубликована онлайн 09.12.2024

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация



Доброкачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, также известная как синдром Жильбера (СЖ), представляет собой умеренное повышение концентрации общего и неконъюгированного билирубина в крови у лиц без патологии печени и гемолиза [1]. Тип наследования синдрома – аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью. Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных лабораторных исследований методом исключения другой патологии печени, желчного пузыря, системы крови [2]. Наиболее частый метод молекулярно-генетического анализа при СЖ – определение количества ТА-повторов в промоторе гена *UGT1A1* (rs3064744): у пациентов с СЖ чаще всего идентифицируют увеличение количества ТА-повторов до 7 при норме 6. Однако у лиц с нормальным количеством ТА-повторов (6ТА/6ТА) или у носителей только одной аллели гена *UGT1A1* с увеличенным количеством ТА-повторов (6ТА/7ТА) также может быть зафиксирован фенотип СЖ.

В 2012 г. в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) была начата работа по поиску молекулярно-генетических маркеров СЖ: сформированы группа лиц с фенотипом СЖ и контрольная группа, в которых определено количество ТА-повторов в промоторе гена *UGT1A1*. Оказалось, что в группе СЖ носителей генотипа 7ТА/7ТА было 303 человека, 6ТА/7ТА – 84, 6ТА/6ТА – 24, генотипов 5ТА/7ТА, 6ТА/8ТА, 7ТА/8ТА – по 1 человеку. В контрольной группе 45 человек были носителями генотипа 7ТА/7ТА, 163 – 6ТА/7ТА, 171 – 6ТА/6ТА, по 1 человеку – 5ТА/6ТА, 6ТА/9ТА [3]. В группах проверена ассоциация с СЖ вариантов нуклеотидной последовательности rs34993780, rs56059937, rs4148323, rs4124874 гена *UGT1A1*, rs1799945 (H63D), rs1800562 (C282Y) гена *HFE*, ΔF508 гена *CFTR*, rs28929474 (PIZ), rs17580 (PIS) гена *SERPINA1*. Выявлено, что генотип GG rs4124874 гена *UGT1A1* ассоциирован с повышенным риском СЖ. Выбор вариантов нуклеотидной последовательности для исследования был осуществлен на основании данных литературы об ассоциации этих вариантов с гипербилирубинемией, СЖ, редкими наследственными заболеваниями, при которых происходит повреждение гепатоцитов [3, 4].

Проведено прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру экзонов и части промотора гена *UGT1A1* для 24 человек с непрямо́й гипербилирубинемией, идентифицированы однонуклеотидные варианты неопределенной клинической значимости rs3755319, rs28899472, rs2125984650 гена *UGT1A1*, а также патогенные и вероятно патогенные для СЖ rs4148323, rs1273237448 [5]. Так как вариант rs3755319 гена *UGT1A1*, найденный по результатам секвенирования по Сэнгеру, часто встречается в популяции, было принято решение о необходимости проверки наличия ассоциации этого варианта с СЖ в общей группе.

По результатам поиска среди опубликованных данных исследований были найдены варианты нуклеотидной последовательности rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18*, которые ассоциированы с концентрацией билирубина [6–12]. В этих работах выявлены разные молекулярно-генетические маркеры нозологий в зависимости от этнических групп, что диктует необходимость проведения исследования этих вариантов нуклеотидной последовательности в российской популяции. Кроме того, исследований ассоциации rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* непосредственно с СЖ в литературе найдено не было.

Цель – проверить наличие ассоциации rs3755319, rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Материал и методы

Исследование построено по принципу «случай – контроль». Группа СЖ (n = 414, средний возраст – 36,7 ± 15,9 года, 49,8% мужчин) сформирована врачами-гастроэнтерологами по результатам стандартного клинического обследования из пациентов с неконъюгированной гипербилирубинемией. В группу не включали пациентов с известными негенетическими причинами неконъюгированной гипербилирубинемии. ДНК выделена методом фенолхлороформной экстракции или экспресс-методом (набор реагентов ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА, ООО «ДНК-Технология», Россия) из венозной крови.

Контрольная группа (n = 381, средний возраст – 39,1 ± 15,9 года, 52,5% мужчин) – случайная выборка участников проекта MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease), скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования



школьников г. Новосибирска. ДНК лиц, включенных в контрольную группу, выделена методом фенолхлороформной экстракции из венозной крови.

Для исследования были отобраны 4 варианта нуклеотидной последовательности: rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18*.

Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Последовательность праймеров, температурный режим ПЦР, использованные рестриктазы, длины продуктов после амплификации и рестрикции представлены в табл. 1 и 2. Температурный режим ПЦР включал в себя 1 цикл предварительного прогрева 95 °С 5 минут и 1 завершающий цикл 72 °С 7 минут. Для рестрикции использовали 10 единиц активности рестриктазы.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 4 от 14.02.2023). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Частоты генотипов и аллелей в группах, отношение шансов (ОШ) по конкретной аллели или генотипу вычисляли в SPSS 16.0 с помощью таблиц сопряженности, критерия χ^2 Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Нормальность распределения концентрации общего и неконъюгированного билирубина определяли по тесту Колмогорова – Смирнова,

Таблица 1. Последовательность праймеров для полимеразной цепной реакции исследованных вариантов нуклеотидной последовательности

Однонуклеотидный вариант	Последовательность праймеров (F; R)
rs3755319 гена <i>UGT1A1</i>	5'-ATCTTCCCTTTTGACTTCTG-3'; 5'-GGAAACCAATAGATAAGCA-3'
rs4148325 гена <i>UGT1A1</i>	5'-AATTAAGTAAGCCATTACCAG-3'; 5'-TGGTTTTTCTGAACCTCTT-3'
rs2328136 гена <i>NUP153-AS</i>	5'-GTTATACGTAGAGGAGATTATCG-3'; 5'-TCAAAGAATAGCCTCCAA-3'
rs16928809 гена <i>SLC22A18</i>	5'-TGCTCAGCTGCTGAGAGGAAGTCG-3'; 5'-AACTGTCACCATTGCCTCTGGGG-3'

далее использовали тесты Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Уровнем значимости считали $p < 0,05$. Анализ неравновесного сцепления rs3064744 и rs4148325 гена *UGT1A1* выполнен с помощью алгоритма CubeX [13].

Результаты

В контрольной группе частоты генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs3755319, rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* соответствовали ожидаемым частотам согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,43; 0,02; 1,93; 0,76$ соответственно) (табл. 3).

По частотам генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1* установлены значимые различия

Таблица 2. Условия полимеразной цепной реакции исследованных вариантов нуклеотидной последовательности

Однонуклеотидный вариант	Смесь для ПЦР	Условия ПЦР	Рестриктаза	Генотип – длины продуктов после рестрикции, п.н.
rs3755319	12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2x) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 1,4 мМ каждого праймера, 1,0 мМ $MgCl_2$, 2 мкг ДНК	35 циклов: 95 °С 30 с, 56 °С 30 с, 72 °С 30 с	Ksp22I	CC – 122, AC – 122, 120, 20 AA – 102, 20
rs4148325	Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2SO_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,5 мМ $MgCl_2$, по 1,2 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единица активности ДНК-полимеразы	35 циклов: 95 °С 30 с, 56 °С 30 с, 72 °С 30 с	AspLEI	TT – 144, CT – 144, 119, 25 CC – 119, 25
rs2328136	12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2x) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 1,2 мМ каждого праймера, 1,0 мМ $MgCl_2$, 2 мкг ДНК	35 циклов: 95 °С 30 с, 54 °С 30 с, 72 °С 40 с	TaqI	GG – 135, AG – 135, 113, 22 AA – 113, 22
rs16928809	12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2x) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 1,0 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК	35 циклов: 95 °С 30 с, 62 °С 30 с, 72 °С 30 с	TaqI	GG – 146, GA – 146, 124, 22 AA – 124, 22

П.н. – пара нуклеотидов, ПЦР – полимеразная цепная реакция

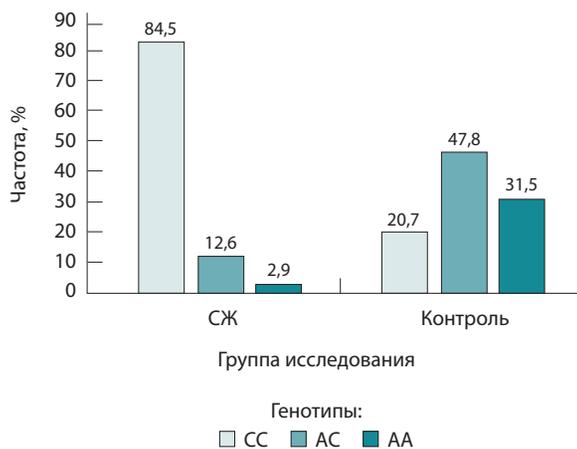


Рис. 1. Частоты генотипов rs3755319 гена *UGT1A1* в группе синдрома Жильбера (СЖ) и контрольной группе

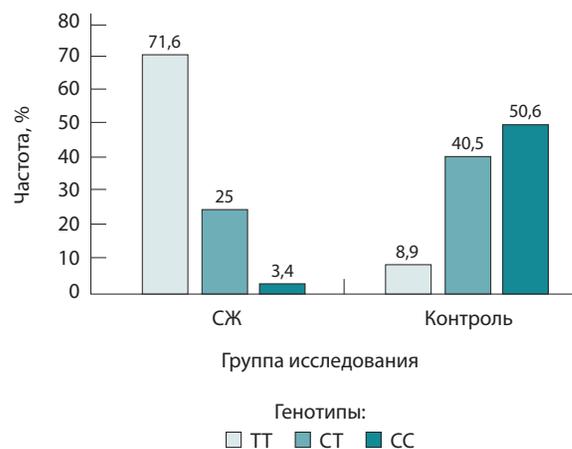


Рис. 2. Частоты генотипов rs4148325 гена *UGT1A1* в группе синдрома Жильбера (СЖ) и контрольной группе

между группой СЖ и контрольной группой ($p < 0,001$).

Генотип *CC* rs3755319 встречался в группе СЖ чаще, а генотип *AC* и *AA* – реже, чем в контрольной группе (*CC* vs *AC* + *AA*: ОШ 21,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 14,7–30,4, $p < 0,001$; *AC* vs *AA* + *CC*: ОШ 0,16, 95% ДИ 0,11–0,22, $p < 0,001$; *AA* vs *AC* + *CC*: ОШ 0,06, 95% ДИ 0,04–0,12, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 1). Носителей аллели *C* rs3755319 в группе СЖ было больше, чем в контрольной группе (ОШ 12,4, 95% ДИ 9,4–16,4, $p < 0,001$). При

разделении группы СЖ и контрольной группы на три подгруппы (6ТА/6ТА, 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1*) статистически значимые различия по частотам генотипов rs3755319 сохранились только в подгруппе носителей генотипов 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА ($p < 0,001$), в которых носители генотипа *CC* и аллели *C* чаще встречались среди лиц с СЖ.

Обнаружено статистически значимое различие концентрации общего ($p = 0,013$) и неконъюгированного ($p = 0,049$) билирубина в зависимости

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей rs3755319, rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* в группе синдрома Жильбера и контрольной группе

Однонуклеотидный вариант	Генотип / аллель	Группа СЖ (n = 414)		Контрольная группа (n = 381)	
		n	%	n	%
rs3755319	CC	350	84,5	79	20,7
	AC	52	12,6	182	47,8
	AA	12	2,9	120	31,5
rs4148325	TT	63	71,6	7	8,9
	CT	22	25,0	32	40,5
	CC	3	3,4	40	50,6
rs2328136	GG	282	68,1	232	61,0
	AG	126	30,4	136	35,8
	AA	6	1,5	13	3,2
rs16928809	GG	383	92,5	341	89,5
	GA	31	7,5	40	10,5
	AA	0	0	0	0

СЖ – синдром Жильбера



Рис. 3. Частоты генотипов rs2328136 гена *UGT1A1* в группе синдрома Жильбера (СЖ) и контрольной группе

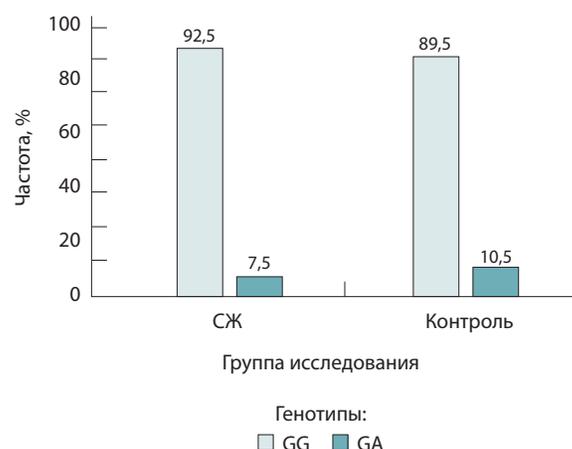


Рис. 4. Частоты генотипов rs16928809 гена *SLC22A18* в группе синдрома Жильбера (СЖ) и контрольной группе

от генотипов варианта rs3755319 гена *UGT1A1*. Концентрация общего и неконъюгированного билирубина была больше у носителей генотипа CC rs3755319 гена *UGT1A1* по сравнению с носителями генотипов AC и AA (табл. 4).

По однонуклеотидному варианту rs4148325 было проведено генотипирование 88 человек в группе СЖ и 79 человек в группе контроля. Генотип TT rs4148325 встречался в группе СЖ чаще, а генотип CT и TT – реже, чем в контрольной группе (TT vs CT + CC: ОШ 25,9, 95% ДИ 10,5–63,9, $p < 0,001$; CT vs TT + CC: ОШ 0,49, 95% ДИ 0,25–0,95, $p = 0,046$; CC vs CT + TT: ОШ 0,03, 95% ДИ 0,01–0,12, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2). Носителей аллели T rs3755319 в группе СЖ было больше, чем в контрольной группе (ОШ 12,9, 95% ДИ 7,6–21,9, $p < 0,001$). При анализе результатов оказалось, что носители генотипа 7ТА/7ТА варианта rs3064744 гена *UGT1A1* являются носителями генотипа TT варианта rs4148325, носители генотипа 6ТА/7ТА – генотипа CT, носители генотипа 6ТА/6ТА – генотипа CC, за исключением 4 человек в группе контроля и 1 человека в группе СЖ. При анализе неравновесного сцепления между

rs3064744 и rs4148325 гена *UGT1A1* D' составил $-0,975$, $r^2 = 0,9388$. Полученные результаты позволили сделать вывод, что варианты rs3064744 и rs4148325 гена *UGT1A1* сцеплены и дальнейшее генотипирование всех участников групп нецелесообразно.

По частотам генотипов однонуклеотидного варианта rs2328136 гена *UGT1A1* не обнаружено значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ($p = 0,071$). Однако при использовании модели «генотип 1 vs генотип 2 + генотип 3» оказалось, что генотип GG rs2328136 встречался в группе СЖ чаще, чем в контрольной группе (GG vs AG + AA: ОШ 1,361, 95% ДИ 1,002–1,848, $p = 0,048$). Носители аллели G rs2328136 также встречались в группе СЖ чаще, чем в контрольной группе (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,73, $p = 0,034$) (рис. 3). При разделении группы СЖ и контрольной группы по генотипам варианта rs3064744 гена *UGT1A1* на три подгруппы – носители генотипа 6ТА/6ТА, 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА – статистически значимые различия по частотам генотипов rs2328136 не сохранились ни в одной подгруппе ($p > 0,05$). Ассоциации генотипов rs2328136

Таблица 4. Концентрация общего и неконъюгированного билирубина в зависимости от генотипа rs3755319 гена *UGT1A1*

Генотип rs3755319	Общий билирубин, Ме [Q25; Q75], мкмоль/л	Неконъюгированный билирубин, Ме [Q25; Q75], мкмоль/л
CC	37,2 [27,5; 44,0]	30,1 [21,1; 37,1]
AC + AA	31,6 [25,0; 35,3]	25,1 [19,5; 28,9]
p	0,003	0,012

Ме – медиана, Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль



с концентрацией общего или неконъюгированного билирубина не обнаружено ($p > 0,05$).

По частотам генотипов и аллелей не установлено статистически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой по вариантам rs16928809 гена *SLC22A18* ($p > 0,05$) (рис. 4). Ассоциация генотипов rs16928809 с концентрацией общего или неконъюгированного билирубина также не выявлена ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящей работе установлено, что однонуклеотидные варианты rs3755319 гена *UGT1A1* и rs2328136 гена *NUP153-AS* ассоциированы с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Однонуклеотидный вариант rs4148325 гена *UGT1A1* находится в неравновесном сцеплении с вариантом rs3064744 гена *UGT1A1*. Нами не выявлено ассоциации однонуклеотидного варианта rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Вариант нуклеотидной последовательности rs3755319 (g.234667582A>C) локализован в промоторе гена *UGT1A1*¹. Вариант связывают с транзитной семейной неонатальной гипербилирубинемией (ClinVar), метаболизмом некоторых лекарственных средств, влиянием на экспрессию гена *UGT1A1* [14–18]. По результатам проведенного исследования, генотип CC и аллель C оказались генотипом и аллелью риска СЖ, что было наиболее значимо для носителей генотипов 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1*. Кроме того, нами показано, что у носителей генотипа CC были более высокие концентрации общего и неконъюгированного билирубина по сравнению с носителями генотипов AA и AC. Полученные результаты не противоречат данным мировой литературы, так как низкая экспрессия гена *UGT1A1* при генотипе CC, выявленная в Китае [18], объясняет низкую активность фермента УДФ-глюкуронозилтрансферазы и, соответственно, повышение концентрации неконъюгированного билирубина и развитие СЖ.

Вариант нуклеотидной последовательности rs4148325 (c.865-2371C>T) локализован в интроне гена *UGT1A1*². По данным ряда исследований, вариант rs4148325 ассоциирован с концентрацией билирубина [6–9]. В настоящем исследовании выявлено, что вариант rs4148325 ассоциирован с фенотипом СЖ, но сцеплен с вариантом rs3064744 гена *UGT1A1* (количество ТА-повторов в промоторе), что не позволяет говорить о высокой значимости данного варианта как ДНК-маркера СЖ.

В литературе найдено только одно исследование, в котором упоминается о сцеплении варианта rs4148325, но не с rs3064744, а с миссенс-вариантами первого экзона [9].

Вариант нуклеотидной последовательности rs2328136 (g.17709551A>G) локализован рядом с геном *NUP153* (*NUP153-AS*)³. В полногеномном ассоциативном исследовании, проведенном в Индии, вариант rs2328136 был идентифицирован как ассоциированный с уровнем неконъюгированного билирубина. Белок, кодируемый геном *NUP153* (nucleoporin 153, бр22.3), является регуляторным фактором транспорта макромолекул из ядра в цитоплазму и обратно ассоциирован с транспортом биливердинредуктазы, которая играет роль в конъюгации билирубина⁴ [10]. В норвежском исследовании «случай – контроль» (150 человек с уровнем общего билирубина больше 17,5 ммоль/л, 150 человек с уровнем общего билирубина меньше 17,5 ммоль/л) проведено генотипирование групп по частому варианту в промоторе гена *UGT1A1* (определение количества ТА-повторов) и ряду других вариантов нуклеотидной последовательности, в том числе rs2328136 гена *NUP153-AS*. Вариант rs2328136 гена *NUP153-AS* не был ассоциирован с уровнем билирубина ($p = 0,55$) [11]. По результатам нашего исследования, rs2328136 гена *NUP153-AS* также не ассоциирован с уровнем общего или неконъюгированного билирубина, однако генотип GG и аллель G являются генотипом и аллелью риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии.

Вариант нуклеотидной последовательности rs16928809 (g.21002G>A) локализован в интроне гена *SLC22A18*⁵. Ген *SLC22A18* (solute carrier family 22 member 18, 11p15.4) – один из нескольких субтранспирируемых фрагментов, подавляющих опухоли, расположенных в импринтированном геномном домене 11p15.5, важной области гена-супрессора опухолей. Мутации гена обнаружены при опухоли Вильмса и раке легких. Белок *SLC22A18* может действовать как переносчик органических катионов и играть роль в транспортировке хлорохина и родственных хинидину соединений в почках⁶. Вариант rs16928809 фигурирует в метаанализе трех полногеномных ассоциативных исследований, и, хотя он не показал значимости, необходимую для полногеномных исследований, умеренная ассоциация с уровнем общего билирубина в этом метаанализе все же была зафиксирована [12]. Согласно результатам нашего исследования, вариант rs16928809 гена *SLC22A18* не ассоциирован с фенотипом СЖ.



Исследование по проверке ассоциации с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18* проведено впервые в Российской Федерации. В мировых исследованиях изученные однонуклеотидные варианты были проверены в отношении концентрации билирубина (rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*, rs2328136 гена *NUP153-AS*, rs16928809 гена *SLC22A18*), экспрессии гена *UGT1A1* (rs3755319 гена *UGT1A1*), фармакокинетики некоторых лекарственных средств (rs3755319 и rs4148325 гена *UGT1A1*). Публикаций результатов исследований вариантов в отношении риска развития СЖ мы не нашли.

Выявленные маркеры повышенного риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии могут быть использованы в диагностике СЖ после проведения дополнительных репликационных исследований на больших по размеру выборках, с включением в группы лиц разной расы, пола, возраста. С точки зрения фундаментальной значимости результаты исследования необходимы для лучшего понимания патогенеза СЖ, индивидуальных особенностей его течения и оценки прогноза, а также планирования будущих исследований по данной нозологии.

Ограничения исследования

Контрольная группа представляет собой случайную выборку участников нескольких исследований, что не исключает наличия у них доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии, но предполагается, что количество таких лиц не превышает среднее значение в популяции. Концентрации общего и неконъюгированного билирубина в группе СЖ – случайные значения, с которыми пациент был осмотрен врачом, что не исключает более высоких значений концентрации билирубинов в истории болезни участников группы. В контрольной группе отсутствуют данные о концентрации общего и неконъюгированного билирубина.

Заключение

Генотип CC и аллель C rs3755319 гена *UGT1A1*, генотип GG и аллель G rs2328136 гена *NUP153-AS* являются генотипами и аллелями риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии. Однонуклеотидный вариант rs4148325 гена *UGT1A1* находится в неравновесном сцеплении с вариантом rs3064744 *UGT1A1*. Не установлено ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs16928809 гена *SLC22A18* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. ©

¹ Database SNP, rs3755319. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3755319> (дата обращения 07.10.2024).

² Database SNP, rs4148325. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4148325> (дата обращения 07.10.2024).

³ Database SNP, rs2328136. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2328136> (дата обращения 07.10.2024).

⁴ Database Gene, NUP153 nucleoporin 153 [Homo sapiens (human)]. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9972> (дата обращения 07.10.2024).

⁵ Database SNP, rs16928809. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16928809> (дата обращения 07.10.2024).

⁶ Database Gene, SLC22A18 solute carrier family 22 member 18 [Homo sapiens (human)]. [Интернет]. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5002> (дата обращения 07.10.2024).

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00062.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.А. Иванова – разработка концепции и дизайна исследования, молекулярно-генетический анализ, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Н.Е. Апарцева – формирование группы синдрома Жильбера и контрольной группы, молекулярно-генетический анализ; А.П. Каширина – молекулярно-генетический анализ, анализ и интерпретация результатов исследования; Е.Г. Немцова, М.В. Кручинина, С.А. Курилович – разработка дизайна клинической части исследования, формирование группы синдрома Жильбера; Ю.В. Иванова –

молекулярно-генетический анализ, анализ и интерпретация результатов исследования; В.Н. Максимов – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность врачам терапевтам и гастроэнтерологам г. Новосибирска за помощь в формировании группы лиц с синдромом Жильбера и д-ру мед. наук Малютинной Софье Константиновне, д-ру мед. наук Денисовой Диане Вахтанговне за предоставленную возможность сформировать контрольную группу из банков ДНК проекта MONICA, скрининга школьников и молодых людей.



Список литературы / References

- Vítek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *J Hepatol.* 2023;79(4):1049–1055. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.004.
- Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):11–15. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0.
- Иванова АА, Гуражева АА, Мельникова ЕС, Максимов ВН, Немцова ЕГ. Исследование молекулярно-генетических маркеров синдрома Жильбера. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(2):39–45. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-39-45.
- Ivanova AA, Apartseva NE, Kashirina AP, Nemtsova EG, Ivanova YV, Kruchinina MV, Kurilovich SA, Maksimov VN. Detection of major mutations in CFTR, SERPINA1, HFE genes in benign unconjugated hyperbilirubinemia phenotype. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2024;16(4):38. doi: 10.17691/stm2024.16.4.04.
- Иванова АА, Апарцева НЕ, Каширина АП, Немцова ЕГ, Иванова ЮВ, Кручинина МВ, Курилович СА, Максимов ВН. Результаты секвенирования гена UGT1A1 у лиц с фенотипом синдрома Жильбера. Бюллетень сибирской медицины. 2024;23(2):65–73. doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-65-73.
- Ivanova AA, Apartseva NE, Kashirina AP, Nemcova EG, Ivanova JV, Kruchinina MV, Kurilovich SA, Maksimov VN. [Results of *UGT1A1* gene sequencing in individuals with the Gilbert syndrome phenotype]. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(2):65–73. Russian. doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-65-73.
- Lin N, Damask A, Boyapati A, Hamilton JD, Hamon S, Ternes N, Nivens MC, Penn J, Lopez A, Reid JG, Overton J, Shuldiner AR, Abecasis G, Baras A, Paulding C. *UGT1A1* genetic variants are associated with increases in bilirubin levels in rheumatoid arthritis patients treated with sarilumab. *Pharmacogenomics J.* 2022;22(3):160–165. doi: 10.1038/s41397-022-00269-5.
- Bielinski SJ, Chai HS, Pathak J, Talwalkar JA, Limburg PJ, Gullerud RE, Sicotte H, Klee EW, Ross JL, Kocher JP, Kullo IJ, Heit JA, Petersen GM, de Andrade M, Chute CG. Mayo Genome Consortia: A genotype-phenotype resource for genome-wide association studies with an application to the analysis of circulating bilirubin levels. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):606–614. doi: 10.4065/mcp.2011.0178.
- DiStefano JK, Kingsley C, Craig Wood G, Chu X, Argyropoulos G, Still CD, Doné SC, Legendre C, Tembe W, Gerhard GS. Genome-wide analysis of hepatic lipid content in extreme obesity. *Acta Diabetol.* 2015;52(2):373–382. doi: 10.1007/s00592-014-0654-3.
- Oussalah A, Bosco P, Anello G, Spada R, Guéant-Rodriguez RM, Chery C, Rouyer P,

Association of rs3755319 and rs4148325 of the *UGT1A1* gene, rs2328136 of the *NUP153-AS* gene, and rs16928809 of the *SLC22A18* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia

A.A. Ivanova¹ • N.E. Apartseva¹ • A.P. Kashirina¹ • E.G. Nemcova² • J.V. Ivanova¹ • M.V. Kruchinina¹ • S.A. Kurilovich¹ • V.N. Maksimov¹

Background: Benign unconjugated hyperbilirubinemia, also known as Gilbert's syndrome, is a common in the population moderate increase in total and unconjugated bilirubin concentrations in individuals without liver disease or hemolysis.

Aim: To identify associations of rs3755319, rs4148325 of the *UGT1A1* gene, rs2328136 of the *NUP153-AS* gene, and rs16928809 of the *SLC22A18* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia.

Methods: This case-control study included a group of individuals with benign unconjugated hyperbilirubinemia (n = 414, mean age 36.7 ± 15.9 years, 49.8% men) and a control group (n = 381, mean age 39.1 ± 15.9 years, 52.5% men). The sample was randomly selected from the participants of the MONICA project, screening of young people aged 25–44 years and a cross-sectional study of schoolchildren in Novosibirsk. DNA was isolated from venous blood by phenol-chloroform extraction or an express assay (PROBA-RAPID-GENETICS, DNA-Technology, Russia). Genotyping of the groups by rs3755319, rs4148325 of the *UGT1A1* gene, rs2328136 of the *NUP153-AS* gene, and rs16928809 of the *SLC22A18* gene was performed by polymerase chain

reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results: No significant differences were found between the individuals with benign unconjugated hyperbilirubinemia and the control group by the genotypes and alleles of the nucleotide sequence variants of rs16928809 of the *SLC22A18* gene (p > 0.05). The CC genotype and the C allele of rs3755319 of the *UGT1A1* gene were more common in the individuals with benign unconjugated hyperbilirubinemia, than in the control group (CC vs AC + AA: odds ratio (OR) = 21.1, 95% confidence interval (CI) 14.7–30.4, p < 0.001; C vs A: OR = 12.4, 95% CI 9.4–16.4, p < 0.001). The concentrations of total and unconjugated bilirubin were higher in the carriers of the CC genotype of rs3755319, compared to the carriers of the other two genotypes (p < 0.05). rs4148325 of the *UGT1A1* gene was in the linkage disequilibrium with the rs3064744 *UGT1A1* variant. The GG genotype and the G allele rs2328136 of the *NUP153-AS* gene were more common in the individuals with benign unconjugated hyperbilirubinemia than in the control group (GG vs AG + AA: OR = 1.361, 95% CI 1.002–1.848, p = 0.048; G vs A: OR = 1.33, 95% CI 1.02–1.73, p = 0.034).

Conclusion: The CC genotype and the C allele of rs3755319 of the *UGT1A1* gene, the GG genotype and the G allele of rs2328136 of the *NUP153-AS* gene are the genotypes and alleles of risk for benign unconjugated hyperbilirubinemia. The rs16928809 of the *SLC22A18* gene is not associated with benign unconjugated hyperbilirubinemia.

Key words: Gilbert's syndrome, rs3755319, rs4148325, rs2328136, rs16928809, polymorphism, restriction fragment length, bilirubin

For citation: Ivanova AA, Apartseva NE, Kashirina AP, Nemcova EG, Ivanova JV, Kruchinina MV, Kurilovich SA, Maksimov VN. Association of RS3755319 and RS4148325 of the *UGT1A1* gene, RS2328136 of the *NUP153-AS* gene, RS16928809 of the *SLC22A18* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(6):315–323. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-033.

Received 7 October 2024; revised 21 November 2024; accepted 26 November 2024; published online 9 December 2024



- Josse T, Romano A, Elia M, Bronowicki JP, Guéant JL. Exome-wide association study identifies new low-frequency and rare UGT1A1 coding variants and UGT1A6 coding variants influencing serum bilirubin in elderly subjects: a strobe compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(22):e925. doi: 10.1097/MD.0000000000000925.
10. Datta S, Chowdhury A, Ghosh M, Das K, Jha P, Colah R, Mukerji M, Majumder PP. A genome-wide search for non-UGT1A1 markers associated with unconjugated bilirubin level reveals significant association with a polymorphic marker near a gene of the nucleoporin family. *Ann Hum Genet*. 2012;76(1):33–41. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00688.x.
11. Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, Opdal MS, Haug KB, Urdal P. Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One*. 2014;9(2):e90248. doi: 10.1371/journal.pone.0090248.
12. Johnson AD, Kavousi M, Smith AV, Chen MH, Dehghan A, Aspelund T, Lin JP, van Duijn CM, Harris TB, Cupples LA, Uitterlinden AG, Launer L, Hofman A, Rivadeneira F, Stricker B, Yang Q, O'Donnell CJ, Gudnason V, Witteman JC. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Hum Mol Genet*. 2009;18(14):2700–2710. doi: 10.1093/hmg/ddp202.
13. Gaunt TR, Rodríguez S, Day IN. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX'. *BMC Bioinformatics*. 2007;8:428. doi: 10.1186/1471-2105-8-428.
14. Shin HJ, Kim JY, Cheong HS, Na HS, Shin HD, Chung MW. Functional study of haplotypes in UGT1A1 promoter to find a novel genetic variant leading to reduced gene expression. *Ther Drug Monit*. 2015;37(3):369–374. doi: 10.1097/FTD.0000000000000154.
15. Naidoo A, Ramsuran V, Chirehwa M, Denti P, McIleron H, Naidoo K, Yende-Zuma N, Singh R, Ngcapu S, Chaudhry M, Pepper MS, Padayatchi N. Effect of genetic variation in UGT1A and ABCB1 on moxifloxacin pharmacokinetics in South African patients with tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2018;19(1):17–29. doi: 10.2217/pgs-2017-0144.
16. Yu Q, Zhang T, Xie C, Qiu H, Liu B, Huang L, Peng P, Feng J, Chen J, Zang A, Yuan X. UGT1A polymorphisms associated with worse outcome in colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(1):87–98. doi: 10.1007/s00280-018-3595-7.
17. Milton JN, Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Bhatnagar P, Arking DE, Dworkis DA, Casella JF, Barron-Casella E, Bean CJ, Hooper WC, DeBaun MR, Garrett ME, Soldano K, Telen MJ, Ashley-Koch A, Gladwin MT, Baldwin CT, Steinberg MH, Klings ES. A genome-wide association study of total bilirubin and cholelithiasis risk in sickle cell anemia. *PLoS One*. 2012;7(4):e34741. doi: 10.1371/journal.pone.0034741.
18. Xie D, Pan Y, Chen J, Mao C, Li Z, Qiu F, Yang L, Deng Y, Lu J. Association of genetic variants in soy isoflavones metabolism-related genes with decreased lung cancer risk. *Gene*. 2024; 927:148732. doi: 10.1016/j.gene.2024.148732.

Funding

The study was performed under the grant from the Russian Research Foundation No. 23-25-00062.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.A. Ivanova, the study concept and design, molecular genetic analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; N.E. Apartseva, recruitment of the study groups; A.P. Kashirina, molecular genetic analysis, analysis and interpretation of the study results; E.G. Nemcova, M.V. Kruchinina, S.A. Kurilovich, design of the clinical part of the study, recruitment of the group with Gilbert's syndrome; J.V. Ivanova, molecular genetic analysis, analysis and interpretation of the study results; V.N. Maksimov, control of the essential intellectual content, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the internists and gastroenterologists of Novosibirsk for their assistance in the recruitment of the study subjects with Gilbert's syndrome, as well as to S.K. Malyutina, MD, PhD, D.V. Denisova, MD, PhD, for giving them the opportunity to use the DNA bank from the MONICA project, the schoolchildren and young people screening project.

Anastasiya A. Ivanova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>
✉ Ul. Borisa Bogatkova 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation. E-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Natalia E. Apartseva – Postgraduate Student, Junior Research Fellow, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>. E-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Anastasiia P. Kashirina – Postgraduate Student, Junior Research Fellow, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1968-9712>. E-mail: kashirina_a_p_91@mail.ru

Elena G. Nemcova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, Faculty of Medicine²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1501-6796>. E-mail: neg-85@yandex.ru

Julija V. Ivanova – Resident Physician, Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>. E-mail: juliaivanovvaa@yandex.ru

Margarita V. Kruchinina – MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Gastroenterology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0077-3823>. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Svetlana A. Kurilovich – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Gastroenterology¹; ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-7764-7513>. E-mail: kurilovich@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>. E-mail: medik11@mail.ru

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; ul. Borisa Bogatkova 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation



Оригинальная статья

Растворимая форма галектина-4 при колоректальном раке ассоциирована с опухолевой прогрессией, но не является фактором прогноза течения заболевания

Якунина Е.Ю.¹ • Ковалева О.В.² • Зуков Р.А.¹ • Грачев А.Н.² • Саламатин С.С.³ • Кочкина С.О.² • Мамедли З.З.² • Кушлинский Н.Е.^{2,3}

Якунина Елена Юрьевна – зав. клинко-диагностической лабораторией¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1544-8606>
✉ 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16, Российская Федерация.
E-mail: yakuninaey@onkolog24.ru

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaeva@gmail.com

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, профессор, главный врач¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>. E-mail: zukov_rus@mail.ru

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией биологии стромальных клеток опухолей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Саламатин Сергей Сергеевич – аспирант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0370-5897>. E-mail: salamatinsergey26@yandex.ru

Кочкина Софья Олеговна – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение онкопроктологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>. E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru

Мамедли Заман Заурович – д-р мед. наук, зав. отделением онкопроктологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>. E-mail: z.z.mamedli@gmail.com

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра²; зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Актуальность. Галектин-4 – представитель группы β-галактозид-связывающих белков, который в основном экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, а также секретируется во внеклеточную среду. Исследования показали, что галектин-4 принимает участие в регуляции пролиферации и метастазирования опухолевых клеток рака желудка и поджелудочной железы. Результаты работ, в которых изучалась клиническая значимость галектина-4 при колоректальном раке (КРП), неоднозначны: в одних отмечена его повышенная экспрессия, что связано с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, в других – ее снижение.

Цель – анализ клинической значимости растворимой формы галектина-4 при КРП.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 130 больных (средний возраст – 61 год) с верифицированным диагнозом КРП, проходивших обследование и лечение на базе двух специализированных стационаров в период с 2016 по 2022 г. Концентрацию галектина-4 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров (средний возраст – 53 года).

Результаты. Медиана уровня галектина-4 в сыворотке крови больных КРП превышала аналогичный показатель в контрольной группе (531,9 [350,6; 1380,0] пг/мл против 330,1 [173,0; 566,4] пг/мл, $p = 0,0004$). По данным ROC-анализа, максимальные чувствительность и специфичность теста (66 и 67% соответственно) были при пороговом значении 426,3 пг/мл (площадь под кривой (AUC) 0,706, 95% доверительный интервал 0,594–0,817; $p = 0,0005$). Содержание галектина-4 было выше

на поздних стадиях заболевания ($p = 0,002$) и при наличии отдаленных метастазов ($p < 0,0001$). Регрессионный анализ Кокса показал, что независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением выживаемости, были размер опухоли (отношение рисков (ОР) 3,87; $p = 0,0439$) и наличие отдаленных метастазов (ОР 720,4; $p = 0,0062$). Галектин-4 не является прогностическим маркером КРП (ОР 2,434; $p = 0,079$).

Заключение. Содержание растворимой формы галектина-4 ассоциировано с опухолевой прогрессией, что указывает на возможную опухоль-прототирующую функцию этого белка. Однако его диагностическая ценность остается ограниченной, так как метод определения галектина-4 в сыворотке крови показал недостаточную чувствительность и специфичность для рутинного использования в диагностике КРП. По результатам однофакторного и многофакторного анализов, сывороточный галектин-4 не является значимым прогностическим маркером КРП.

Ключевые слова: колоректальный рак, галектин-4, сыворотка крови, прогностическая значимость

Для цитирования: Якунина ЕЮ, Ковалева ОВ, Зуков РА, Грачев АН, Саламатин СС, Кочкина СО, Мамедли ЗЗ, Кушлинский НЕ. Растворимая форма галектина-4 при колоректальном раке ассоциирована с опухолевой прогрессией, но не является фактором прогноза течения заболевания. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):324–330. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-032.

Поступила 08.10.2024; доработана 06.11.2024; принята к публикации 12.11.2024; опубликована онлайн 25.11.2024

¹ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация



Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных злокачественных новообразований и вторая ведущая причина смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. Исследования, направленные на улучшение диагностики и понимание механизмов прогрессии КРР, крайне актуальны и необходимы для повышения эффективности терапии. К перспективным направлениям изучения КРР относится исследование галектинов – семейства белков, которые были идентифицированы как галактозид-связывающие белки, имеющие как внутриклеточную, так и внеклеточную локализацию. На основании состава и структуры консервативного углевод-распознающего домена галектина делятся на три подсемейства [2]. Галектин-4 входит в подсемейство тандемных галектинов, которые содержат два разных, но гомологичных углевод-распознающих домена. Два домена галектина-4 имеют 40% гомологию в аминокислотной последовательности, но по-разному связываются с различными лигандами. Именно за счет одновременного связывания различных лигандов данный белок может регулировать многие биологические процессы. Согласно последним данным, галектин-4 играет важную роль в стабилизации липидных рафтов, транспортировке белков, клеточной адгезии, заживлении ран, кишечном воспалении, опухолевой прогрессии и др. [3].

Галектин-4 был впервые выделен как белок массой 17 кДа в экстракте кишечника крысы [4]. *In vitro* внутриклеточный галектин-4 регулирует пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, а внеклеточный галектин-4 опосредует межклеточную адгезию [5]. Из-за отсутствия сигнальной последовательности для транспорта в эндоплазматический ретикулум присутствие галектина-4 на поверхности клетки является следствием секреции по неклассическому пути. Широко известны такие природные лиганды галектина-4, как антигены групп крови человека, гликопротеины, муцин-1, гликофинголипиды и сульфатированный холестерин [6]. В норме галектин-4 экспрессируется в эпителиальных клетках всего желудочно-кишечного тракта. При развитии онкологических заболеваний галектин-4 выявляется во многих типах опухолей и часто ассоциирован с их прогрессией [7, 8]. Вместе с тем некоторые исследователи считают его опухолевым супрессором, ингибирующим пролиферацию клеток посредством Wnt и IL-6/NF-κB/STAT3 сигнальных путей, например, при КРР [9]. В то же время содержание растворимой

формы галектина-4 в сыворотке крови значительно выше у пациентов с КРР, гепатоцеллюлярным раком и раком молочной железы, однако его клиническая значимость противоречива [10, 11]. В целом на сегодняшний день роль галектина-4 в канцерогенезе и опухолевой прогрессии не определена.

Цель настоящего исследования – анализ клинической значимости растворимой формы галектина-4 при КРР.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены данные медицинской документации 130 больных КРР (средний возраст – 61 год), проходивших обследование и лечение в период с 2016 по 2022 г. в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров (средний возраст – 53 года). Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол от 18.06.2024). Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения (2019), у всех пациентов выявлена аденокарцинома толстой кишки.

Концентрацию галектина-4 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа Human Galectin-4 Quantikine ELISA (RayBiotech, США) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование галектина-4 выполняли в клинико-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали в программе GraphPad Prism 10.0 (GraphPad Software, США). При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Об информативности диагностического метода судили на основании

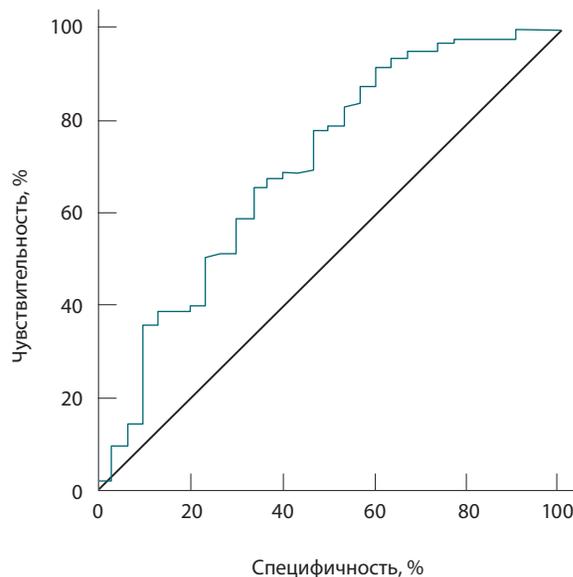
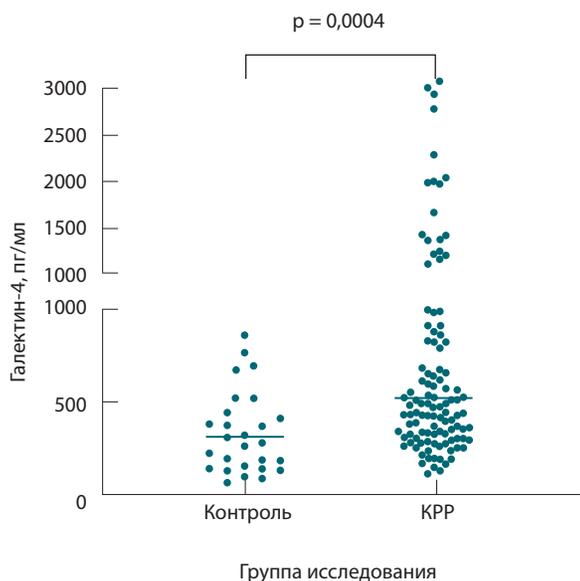


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания галектина-4 в сыворотке крови больных колоректальным раком (КРР) и в контрольной группе

Рис. 2. Анализ ROC-кривых для галектина-4 у больных колоректальным раком; площадь под ROC-кривой составляет 0,706 ($p = 0,0005$)

оценки его чувствительности и специфичности с помощью построения ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) и вычисления площади под ними (англ. area under curve, AUC). Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана – Мейера. Период наблюдения составил временной интервал от начала лечения до смерти пациента или его последнего посещения врача. Для анализа отдаленных результатов лечения больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от уровня галектина-4 выше или ниже медианы. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили при помощи логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

с КРР наблюдается значимо повышенное содержание галектина-4 по сравнению с группой контроля, ROC-анализ показал, что количественное определение содержания растворимой формы галектина-4 в сыворотке крови методом иммунферментного анализа не подходит для рутинной диагностики КРР ввиду недостаточной чувствительности и специфичности (максимальные чувствительность и специфичность теста – 66 и 67% соответственно – достигаются при пороговом

Результаты

Результаты оценки диагностической информативности иммуноферментного определения галектина-4 в сыворотке крови больных КРР отражены на рис. 1 и 2. Медиана уровня галектина-4 у пациентов с КРР составила 531,9 [350,6; 1380] пг/мл, что значимо выше, чем в контрольной группе – 330,1 [173,0; 566,4] пг/мл ($p = 0,0004$). Несмотря на то что у пациентов

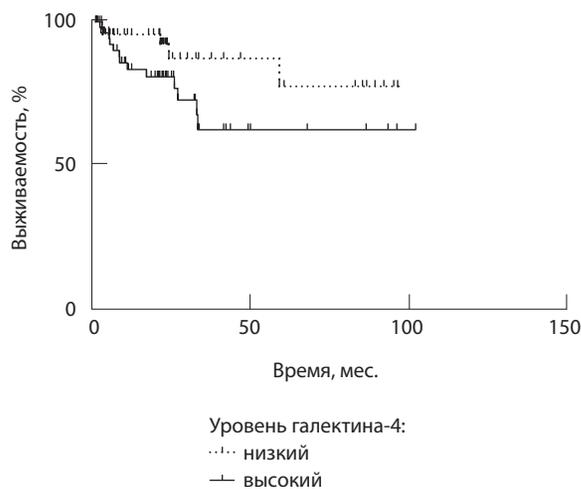


Рис. 3. Анализ общей выживаемости больных колоректальным раком в зависимости от медианы содержания галектина-4 (531,9 пг/мл) в сыворотке крови



значении 426,3 пг/мл (AUC 0,706, 95% доверительный интервал 0,594–0,817; $p = 0,0005$)).

По результатам анализа клинической значимости, содержание галектина-4 значимо выше на поздних стадиях заболевания ($p < 0,002$) и при наличии отдаленных метастазов ($p < 0,0001$), что указывает на опухоль-промотирующую роль растворимой формы данного белка. Содержание галектина-4 в сыворотке крови также повышено у пациентов с опухолями большого размера ($p = 0,193$) и при наличии регионарных метастазов ($p = 0,109$), однако выявленные закономерности не достигли статистической значимости (табл. 1).

При оценке прогностической значимости установлено, что высокая концентрация галектина-4 в сыворотке крови пациентов с КРР имеет тенденцию к неблагоприятному прогнозу (рис. 3).

Согласно результатам однофакторного статистического анализа прогностической значимости, поздняя стадия заболевания, большой размер опухоли, а также наличие регионарных и отдаленных метастазов были значимыми факторами неблагоприятного прогноза (табл. 2). Регрессионный анализ Кокса показал, что размер опухоли и наличие отдаленных метастазов были независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением общей выживаемости. Для галектина-4 результаты однофакторного и многофакторного анализа не достигли статистической значимости.

Обсуждение

Настоящая работа посвящена определению клинической и прогностической значимости галектина-4 при КРР. На данный момент роль галектина-4 в канцерогенезе не определена. С одной стороны, этот белок считается опухолевым супрессором при КРР и раке поджелудочной железы, ингибирующим пролиферацию клеток посредством Wnt/ β -катенин сигнального пути [9]. Показано, что дефицит галектина-4 ассоциирован с ранним рецидивированием и прогрессией некоторых опухолей. В условиях воспаления галектин-4 подавляет опухолевый рост, стимулируя экспансию CD4⁺-Т-клеток [12]. Однако на некоторых других моделях получены кардинально противоположные данные, а именно: галектин-4 усиливает ангиогенез и метастазирование ряда опухолей [13]. Внеклеточный галектин-4 способен индуцировать апоптоз Т-клеток, тем самым выполняя иммуносупрессорную функцию [7]. Повышение галектина-4 наблюдали у пациентов с распространенным раком печени,

Таблица 1. Содержание галектина-4 в сыворотке крови больных колоректальным раком с учетом клинико-морфологических характеристик пациентов

Характеристика	Галектин-4, пг/мл	
	Me [Q1; Q3]	p
Возраст, годы:		
≤ 60	521,6 [321,3; 1934]	0,787
> 60	532,7 [387,5; 1173]	
Пол:		
мужской	648,3 [355,3; 1384]	0,492
женский	501,1 [342,0; 1479]	
Стадия заболевания:		
I–II	439,2 [296,2; 979,7]	0,002
III–IV	673,1 [434,5; 2902]	
Степень дифференцировки опухоли:		
G1	589,9 [318,6; 1931]	0,815
G2–G3	560,1 [363,4; 1938]	
Размер опухоли:		
T1–T2	437,7 [302,1; 1373]	0,193
T3–T4	584,8 [360,8; 1518]	
Регионарные метастазы:		
N0	492,0 [318,6; 1183]	0,109
N1	642,3 [388,9; 2147]	
Отдаленные метастазы:		
M0	465,3 [315,8; 1011]	< 0,0001
M1	1041 [582,2; 4343]	
Отдел толстой кишки:		
левый	568,3 [324,0; 1616]	0,492
правый	449,7 [390,6; 903,7]	

Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

**Таблица 2.** Статистический анализ прогностической значимости клинико-морфологических характеристик пациентов с колоректальным раком и галектина-4

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,942	0,788–4,781	0,153	1,05	0,986–1,12	0,127
Пол	0,924	0,376–2,271	0,863	3,036	0,843–11,07	0,086
Стадия заболевания	4,812	1,955–11,84	0,005	0,166	0,014–1,487	0,121
Степень дифференцировки опухоли (G)	1,745	0,591–5,154	0,377	3,162	1,017–15,64	0,059
Размер опухоли (T)	6,114	2,175–17,19	0,044	3,870	1,077–15,64	0,0439
Наличие регионарных метастазов (N)	4,793	1,937–11,86	0,002	1,500	0,583–4,055	0,4051
Наличие отдаленных метастазов (M)	8,501	3,000–24,09	< 0,0001	720,4	12,85–181050	0,0062
Уровень галектина-4 (высокий/низкий)	2,434	0,965–6,136	0,079	0,999	0,999–1,000	0,096

ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

внутрипротоковым раком молочной железы, раком желудка и толстой кишки [3]. Таким образом, количественное определение уровня галектина-4 в крови может служить маркером опухолевого процесса. Эти результаты согласуются с полученными нами данными о повышенном содержании галектина-4 у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой. Мы также показали, что концентрация исследуемого белка продолжает увеличиваться при распространении опухолевого процесса, в связи с чем ее оценку можно использовать для мониторинга клинического течения заболевания. Интересно, что в ряде исследований продемонстрировано снижение экспрессии галектина-4 в опухолевых клетках КРР по сравнению с нормальными тканями толстой кишки, что способствует прогрессии и метастазированию опухоли [9, 14]. Однако при этом содержание растворимой формы данного белка возрастает. Это свидетельствует о том, что внутриклеточный и внеклеточный галектин-4 выполняют разные независимые функции в опухолевой прогрессии. Следует отметить, что по результатам проведенных нами исследований при других опухолях, например

почечно-клеточном раке, повышения сыровоточного содержания галектина-4 не наблюдается [15], что подтверждает тканевую специфичность данного белка.

Прогностическая значимость галектина-4 на сегодняшний день также не определена. Показано, что высокое содержание растворимой формы галектина-4 – неблагоприятный маркер при гепатоцеллюлярной карциноме [16]. Для рака поджелудочной железы установлено, что галектин-4 не является прогностически значимым фактором общей выживаемости [17], что коррелирует с полученными нами данными для КРР. Таким образом, галектин-4 может выполнять противоположные функции в различных типах опухолей, то есть выступать в качестве опухолевого супрессора при раке поджелудочной железы и гепатоцеллюлярном раке, а при раке легкого и желудка функционировать как промотор опухолевого роста.

Ограничениями нашего исследования были относительно небольшой размер выборки, ретроспективный характер работы и отсутствие анализа экспрессии галектина-4 иммуногистохимическим методом.



Заключение

Галектин-4 может быть маркером мониторинга течения КРР, однако для его клинического применения необходимо проведение валидации на расширенной выборке. Анализ содержания галектина-4 для диагностики злокачественных опухолей толстой кишки неприменим ввиду

низкой специфичности данного маркера. Вместе с тем результаты нашего исследования и данные литературы подтверждают определенный клинический потенциал галектина-4 в контексте КРР, который может быть использован для разработки новых терапевтических стратегий при лечении опухолей данного типа. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.Ю. Якунина, С.С. Саламатин, С.О. Кочкина – сбор клинического материала, проведение исследований, анализ историй болезни и данных литературы; О.В. Ковалева, Р.А. Зуков, А.Н. Грачев – анализ полученных данных, написание текста; З.З. Мамедли – лечение пациентов, проведение хирургических операций;

Н.Е. Кушлинский – концепция исследования, утверждение итогового варианта рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Klimeck L, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer: A health and economic problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;66:101839. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101839.
- Kruk L, Braun A, Cosset E, Gudermann T, Mammadova-Bach E. Galectin functions in cancer-associated inflammation and thrombosis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1052959. doi: 10.3389/fcvm.2023.1052959.
- Cao ZQ, Guo XL. The role of galectin-4 in physiology and diseases. *Protein Cell.* 2016;7(5):314–324. doi: 10.1007/s13238-016-0262-9.
- Leffler H, Masiarz FR, Barondes SH. Soluble lactose-binding vertebrate lectins: a growing family. *Biochemistry.* 1989;28(23):9222–9229. doi: 10.1021/bi00449a039.
- Huflejt ME, Leffler H. Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj J.* 2003;20(4):247–255. doi: 10.1023/B:GLYC.0000025819.54723.a0.
- Delacour D, Gouyer V, Zanetta JP, Drobecq H, Leteurte E, Grard G, Moreau-Hannedouche O, Maes E, Pons A, André S, Le Bivic A, Gabius HJ, Manninen A, Simons K, Huet G. Galectin-4 and sulfatides in apical membrane trafficking in enterocyte-like cells. *J Cell Biol.* 2005;169(3):491–501. doi: 10.1083/jcb.200407073.
- Lidström T, Cumming J, Gaur R, Frängsmyr L, Pateras IS, Mickert MJ, Franklin O, Forsell MNE, Arnberg N, Dongre M, Patthey C, Öhlund D. Extracellular galectin 4 drives immune evasion and promotes t-cell apoptosis in pancreatic cancer. *Cancer Immunol Res.* 2023;11(1):72–92. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-21-1088.
- Hayashi T, Saito T, Fujimura T, Hara K, Takamochi K, Mitani K, Mineki R, Kazuno S, Oh S, Ueno T, Suzuki K, Yao T. Galectin-4, a novel predictor for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2013;8(12):e81883. doi: 10.1371/journal.pone.0081883.
- Satelli A, Rao PS, Thirumala S, Rao US. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2011;129(4):799–809. doi: 10.1002/ijc.25750.
- Barrow H, Guo X, Wandall HH, Pedersen JW, Fu B, Zhao Q, Chen C, Rhodes JM, Yu LG. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7035–7046. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1462.
- An Y, Xu S, Liu Y, Xu X, Phillips CA, Chen J, Méndez-Sánchez N, Guo X, Qi X. Role of galectins in the liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:744518. doi: 10.3389/fmed.2021.744518.
- Hokama A, Mizoguchi E, Sugimoto K, Shimomura Y, Tanaka Y, Yoshida M, Rietdijk ST, de Jong YP, Snapper SB, Terhorst C, Blumberg RS, Mizoguchi A. Induced reactivity of intestinal CD4(+) T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation. *Immunity.* 2004;20(6):681–693. doi: 10.1016/j.immuni.2004.05.009.
- Chen C, Duckworth CA, Fu B, Pritchard DM, Rhodes JM, Yu LG. Circulating galectins -2, -4 and -8 in cancer patients make important contributions to the increased circulation of several cytokines and chemokines that promote angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer.* 2014;110(3):741–752. doi: 10.1038/bjc.2013.793.
- Kim SW, Park KC, Jeon SM, Ohn TB, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2013;36(2):169–178. doi: 10.1007/s13402-013-0124-x.
- Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Басов А.Г., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Колпашиков А.В., Климанов И.А., Грачев А.Н., Зыбина Н.Н., Матвеев В.В., Янушевич О.О., Стилиди И.С. Содержание растворимых форм галектинов -1, -3, -4, -7, -9 у больных почечно-клеточным раком различных морфологических типов. *Альманах клинической медицины.* 2024;52(3):107–119. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-005.
- Kushlinskii NE, Kovaleva OV, Basov AG, Kuzmin YuB, Alferov AA, Bezhanova SD, Kolpashchikov AV, Klimanov IA, Grachev AN, Zybina NN, Matveev VB, Yanushevich OO, Stiliidi IS. [Content of soluble forms of galectins -1, -3, -4, -7, -9 in patients with renal cell cancer of various morphological types]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(3):107–119. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-005.
- Cai Z, Zeng Y, Xu B, Gao Y, Wang S, Zeng J, Chen L, Huang A, Liu X, Liu J. Galectin-4 serves as a prognostic biomarker for the early recurrence / metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2014;105(11):1510–1517. doi: 10.1111/cas.12536.
- Abudu O, Nguyen D, Millward I, Manning J, Wahid M, Lightfoot A, Marcon F, Merard R, Margielewska-Davies S, Roberts K, Brown R, Powell-Brett S, Nicol S, Zayou F, Croft W, Pearce H, Moss P, Iqbal A, McGettrick H. Interplay in galectin expression predicts patient outcomes in a spatially restricted manner in PDAC. *Biomed Pharmacother.* 2024;172:116283. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116283.



Soluble galectin-4 in colorectal cancer is associated with tumor progression, but is not a predictor of the disease outcome

E.Yu. Yakunina¹ • O.V. Kovaleva² • R.A. Zukov¹ •
A.N. Gratchev² • S.S. Salamatin³ • S.O. Kochkina² •
Z.Z. Mammadli² • N.E. Kushlinskii^{2,3}

Background: Galectin-4 is a member of β -galactoside-binding protein family, which is mainly expressed in gastrointestinal epithelial cells and also secreted into the extracellular environment. Studies have shown that galectin-4 is involved in the regulation of proliferation and metastasis of gastric and pancreatic cancer tumor cells. The results of studies on the clinical significance of galectin-4 in colorectal cancer (CRC) are ambiguous: some studies showed its increased expression, associated with aggressive course and unfavorable prognosis, while others showed its decrease.

Aim: To analyze the clinical significance of the soluble form of galectin-4 in CRC.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 130 patients (mean age, 61 year) with a verified diagnosis of CRC, who had been examined and treated from 2016 to 2022. Galectin-4 levels were measured in serum obtained by a standard method before the start of specific treatment, by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The control group consisted of 30 healthy donors (mean age, 53 years).

Results: The median concentration of galectin-4 in the CRC patients was higher than in the control group (531.9 [350.6–1380] pg/mL vs. 330.1 [173.0–566.4] pg/mL, $p = 0.0004$). The ROC analysis demonstrated maximum sensitivity and specificity of the test (66% and 67%, respectively) at a threshold value of 426.3 pg/mL (area under the curve 0.706 with 95% confidence interval 0.594–0.817; $p = 0.0005$). The galectin-4 levels were higher at advanced stages of

the disease ($p = 0.002$) and in the presence of distant metastases ($p < 0.0001$). Cox regression analysis showed that tumor size and distant metastases were independent prognostic factors (hazard ratio (HR) = 3.87; $p = 0.0439$; HR = 720.4; $p = 0.0062$, respectively) associated with decreased survival. Galectin-4 is not a prognostic marker of CRC (HR = 2.434; $p = 0.079$).

Conclusion: The amounts of the soluble galectin-4 are associated with tumor progression, indicating a possible tumor-promoting function of this protein. However, its diagnostic value remains limited, as the method of serum galectin-4 determination has shown insufficient sensitivity and specificity for its routine use for the diagnosis of CRC. According to the results of univariate and multivariate analyses, serum galectin-4 is not a significant prognostic marker of CRC.

Key words: colorectal cancer, galectin-4, serum, prognostic relevance

For citation: Yakunina EYu, Kovaleva OV, Zukov RA, Gratchev AN, Salamatin SS, Kochkina SO, Mammadli ZZ, Kushlinskii NE. Soluble galectin 4 in colorectal cancer is associated with tumor progression, but is not a predictor of the disease outcome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(6):324–330. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-032.

Received 8 October 2024; revised 6 November 2024; accepted 12 November 2024; published online 25 November 2024

Elena Yu. Yakunina – Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1544-8606>
✉ Ul. 1ya Smolenskaya 16, Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation.
E-mail: yakuninaey@onkolog24.ru

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>.
E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Ruslan A. Zukov – MD, PhD, Professor, Chief Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>. E-mail: zukov_rus@mail.ru

Alexey N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Professor of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Tumor Stromal Cells Biology²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>.
E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Sergey S. Salamatin – Postgraduate Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education³;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0370-5897>.
E-mail: salamatinsergey26@yandex.ru

Sofya O. Kochkina – MD, PhD, Oncologist, Department of Oncoproctology²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>.
E-mail: sofia.kochkina@yandex.ru

Zaman Z. Mammadli – MD, PhD, Head of Department of Oncoproctology²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>.
E-mail: z.z.mamedli@gmail.com

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center²; Head of Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education³;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

E.Yu. Yakunina, S.S. Salamatin, S.O. Kochkina, clinical data collection, study conduct, case histories and literature data analysis; O.V. Kovaleva, R.A. Zukov, A.N. Gratchev, data analysis, text writing; Z.Z. Mammadli, patient management, including surgery; N.E. Kushlinskii, the study concept, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; ul. 1ya Smolenskaya 16, Krasnoyarsk, 660133, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

³ Russian University of Medicine; ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина

Кукушкина Ю.А.¹ • Иловайская И.А.¹

Кукушкина Юлия Александровна – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Обоснование. Распространенность гиперпролактинемии у пациентов с акромегалией составляет 30–40%. В последнее время активно обсуждается вопрос о необходимости скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. Данные литературы противоречивы: одни авторы говорят о наличии значимых различий клинико-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина, другие – об отсутствии таковых.

Цель – выявить отличительные особенности клинико-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина.

Материал и методы. Выполнено одноцентровое наблюдательное ретроспективное одновыборочное когортное неконтролируемое неинтервенционное исследование. Из 306 пациентов (70 мужчин и 236 женщин) с акромегалией, обследованных в период с июля 2021 по июнь 2024 г., 50 были с микроаденомой гипофиза, 256 – с макроаденомой. Пациенты были разделены на две группы: акромегалия без гиперпролактинемии (n = 234) и акромегалия с гиперпролактинемией (n = 72). В обеих группах сравнивали половозрастные характеристики, клинические проявления, уровни инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), характеристики аденомы гипофиза и эффективность проводимого лечения. В группе пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией дополнительно изучали уровень пролактина в дебюте заболевания, зависимость супраселлярного характера роста аденомы от уровня пролактина, зависимость уровня пролактина от объема аденомы в начале заболевания до лечения.

Результаты. При гиперпролактинемии значительно реже, чем при акромегалии без гиперпролактинемии, встречались огрубение черт лица (отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,62, p < 0,001), увеличение кистей и стоп (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,03–0,12, p < 0,001), но чаще – выпадение полей зрения (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,06–7,39, p = 0,043), у женщин – нарушения менструального цикла (ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88, p < 0,001) и выделения из молочных желез (ОШ 18,71, 95% ДИ 4–87,61, p < 0,001).

Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией отмечали появление первых симптомов заболевания в более молодом возрасте (медиана 37 [25; 46] лет против 41,5 [32; 51,5] лет, p = 0,004), диагноз акромегалии также у них устанавливался несколько раньше, чем в группе больных акромегалией без гиперпролактинемии (45 [34,5; 55] лет против 52 [42; 61] лет, p < 0,001). При этом латентный период заболевания, биохимическая активность акромегалии и гендерное распределение не отличались. Объем аденомы гипофиза у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был больше по сравнению с пациентами без гиперпролактинемии (4445 [1649; 7767] мм³ против 1242 [448; 3740] мм³, p < 0,001). Корреляции между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина не выявлено. Частота достижения контроля акромегалии в обеих группах статистически значимо не отличалась.

Заключение. Результаты нашего исследования подчеркивают важность исключения акромегалии у пациентов с пролактиномами, а также при подозрении на синдром сдавления ножки гипофиза (для которого характерна умеренная гиперпролактинемия на фоне супраселлярного роста аденомы гипофиза) даже в отсутствие патогномичных признаков гиперсекреции гормона роста. Наличие гиперпролактинемии не влияет на исходы лечения акромегалии и более частое назначение агонистов дофаминовых рецепторов не приводит к увеличению доли пациентов с биохимическим контролем основного заболевания.

Ключевые слова: акромегалия, гиперпролактинемия, инсулиноподобный ростовой фактор 1, аденома гипофиза

Для цитирования: Кукушкина ЮА, Иловайская ИА. Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):331–341. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-034.

Поступила 22.10.2024; доработана 21.11.2024; принята к публикации 26.11.2024; опубликована онлайн 09.12.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Акромегалия – высокоинвалидизирующее нейроэндокринное заболевание, причиной которого является аденома гипофиза, продуцирующая избыточное количество гормона роста (ГР). В связи с развитием большого числа осложнений из-за несвоевременного установления диагноза акромегалии и, как следствие, поздней инициации лечения не теряет актуальности усовершенствование методов ранней диагностики.

Гиперсекреция ГР при аденомах гипофиза может сочетаться с повышенной продукцией других тропных гормонов гипофиза, наиболее часто – пролактина [1]. По данным литературы, распространенность гиперпролактинемии у пациентов с акромегалией составляет 30–40% [2, 3]. Гиперпролактинемия при акромегалии может возникать в случае сочетанной гормональной активности аденомы гипофиза, а также на фоне сдавления ножки гипофиза объемным образованием [4]. При этом наличие гиперпролактинемии и степень повышения уровня пролактина в крови не коррелируют с экспрессией пролактина в ткани соматотропиномы [3, 5]. Тем не менее повышение уровня пролактина может быть биохимическим маркером, который способствует выявлению аденомы гипофиза, что, в свою очередь, может инициировать процесс дальнейшего обследования с целью исключения другой гормональной активности опухоли. В последнее время активно обсуждается вопрос о необходимости скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза [6–10].

Количество исследований, в которых проводился сравнительный анализ клинических и биохимических параметров больных акромегалией с нормальным или повышенным уровнем пролактина, ограничено, а имеющиеся данные противоречивы. Так, M. Wang и соавт. выявили статистически значимые клиничко-биохимические различия между двумя когортами пациентов [11], а D. Van Laethem и соавт., выполнившие сравнительный анализ в аналогичных группах, статистически значимой разницы не обнаружили [12]. В России подобных исследований не проводилось.

Цель исследования – выявить отличительные особенности клиничко-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина.

Материал и методы

Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное одновыборочное когортное неконтролируемое неинтервенционное исследование. Проанализированы данные пациентов с акромегалией,

наблюдающихся в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Актуальные данные имеются о 365 больных с подтвержденным диагнозом акромегалии. В анализ вошли данные 306 пациентов, обследованных в период с июля 2021 по июнь 2024 г.

Критериями включения в настоящее исследование служили:

- совершеннолетний возраст пациента;
- подтвержденная лабораторно-инструментальным обследованием акромегалия;
- наличие данных о размерах аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области в дебюте заболевания и на фоне проводимого лечения;
- наличие данных об уровне пролактина и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) в дебюте заболевания и на фоне проводимого лечения.

Критерием невключения было недостаточное количество данных в отношении изучаемых параметров.

Способ формирования выборки – путем сплошного включения.

Исследование уровней ИРФ-1, соматотропного гормона (СТГ), пролактина проводили хемилюминесцентным иммуноферментным методом на иммунохимическом анализаторе Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, США).

МРТ гипофиза с внутривенным контрастированием выполняли на высокопольном аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1-взвешенного изображения (ВИ), T2-ВИ, FLAIR до и после внутривенного введения контрастного препарата.

Объем аденомы гипофиза рассчитывали по формуле:

$$V = 0,5(B \times \Phi \times C),$$

где В – вертикальный размер аденомы, С – сагитальный размер аденомы, Φ – фронтальный размер аденомы.

Критериями диагноза акромегалии считали дважды полученное значение ИРФ-1, превышающее половозрастную норму, а также уровень СТГ выше 1,0 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой, критерием гиперпролактинемии – дважды полученный уровень пролактина выше половозрастной нормы. Под контролем заболевания подразумевали нормализацию уровней ИРФ-1 и пролактина в крови по результатам лабораторных анализов, а также отсутствие продолженного роста аденомы по данным МРТ гипофиза.



Учитывая различия референсных значений уровней пролактина и ИРФ-1 в зависимости от пола и возраста, для представления уровня пролактина рассчитывали процент превышения верхней границы референсных значений (% ВГРЗ), а для ИРФ-1 использовали индекс ИРФ-1.

Подсчет % ВГРЗ осуществляли по формуле:

$$\% \text{ ВГРЗ ПРЛ} = \frac{(\text{ПРЛ} - \text{ВГРЗ ПРЛ}) \times 100\%}{\text{ВГРЗ ПРЛ}},$$

где ПРЛ – фактический уровень пролактина, ВГРЗ ПРЛ – верхняя граница референсных значений пролактина для данного пола и возраста пациента.

Индекс ИРФ-1 вычисляли с помощью формулы:

$$\text{Индекс ИРФ-1} = \frac{\text{ИРФ-1}}{\text{ВГРЗ ИРФ-1}},$$

где ИРФ-1 – фактический уровень ИРФ-1, ВГРЗ ИРФ-1 – верхняя граница референсных значений ИРФ-1 для данного пола и возраста пациента.

Изучаемая когорта пациентов была разделена на две группы в зависимости от наличия гиперпролактинемии. В обеих группах проводили сравнительный анализ следующих параметров:

- соотношение пациентов по полу;
- возраст появления первых симптомов;
- особенности и частота первых симптомов в дебюте заболевания до установления диагноза акромегалии;
- возраст установления диагноза акромегалии;
- период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии;
- уровень ИРФ-1 при первичном гормональном обследовании;
- размер аденомы до начала лечения;
- наличие супраселлярного роста аденомы;
- эффективность проводимого лечения.

В группе пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией дополнительно изучали следующие параметры:

- уровень пролактина до начала лечения;
- зависимость супраселлярного характера роста аденомы от уровня пролактина;

- зависимость уровня пролактина от объема аденомы в начале заболевания до лечения.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 6 от 17.06.2021).

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica, версия 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения количественных признаков определяли методом Шапиро – Уилка. В анализе использовали статистические методы для непараметрического распределения данных. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й процентиля]). С целью определения статистической значимости качественных признаков применяли точный критерий Фишера, количественных – U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемую когорту составили 306 пациентов с акромегалией (70 мужчин и 236 женщин), в том числе 50 – с микроаденомой гипофиза и 256 – с макроаденомой. В зависимости от уровня пролактина участники исследования были разделены на две группы: акромегалия без гиперпролактинемии ($n = 234$) и акромегалия с гиперпролактинемией ($n = 72$). Медиана степени повышения уровня пролактина в группе с гиперпролактинемией была 116,5 [62,3; 319,9] % ВГРЗ. Частота гиперпролактинемии в нашей когорте пациентов с акромегалией составила 23,5%.

Возраст пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по сравнению с больными без гиперпролактинемии был меньше как во время появления первых симптомов, так и при установлении диагноза акромегалии; при этом между группами не обнаружено значимых различий по полу, длительности латентного периода заболевания, а также уровню ИРФ-1 в дебюте заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-биохимические характеристики пациентов с акромегалией в зависимости от наличия гиперпролактинемии

Исследуемые параметры	Пациенты с акромегалией (n = 234)	Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией (n = 72)	p
Мужчины / женщины, абс. (%)	50 / 184 (21,4 / 78,6)	20 / 52 (27,7 / 72,3)	0,265
Возраст появления первых симптомов, Ме [25%; 75%], годы	41,5 [32; 51,5]	37 [25; 46]	0,004
Период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии, Ме [25%; 75%], годы	7 [3; 12]	5 [2; 13]	0,190
Возраст установления диагноза акромегалии, Ме [25%; 75%], годы	52 [42; 61]	45 [34,5; 55]	< 0,001
Индекс ИРФ-1, Ме [25%; 75%]	2,8 [2,2; 3,6]	2,7 [1,7; 3,8]	0,270

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n – количество пациентов, ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа

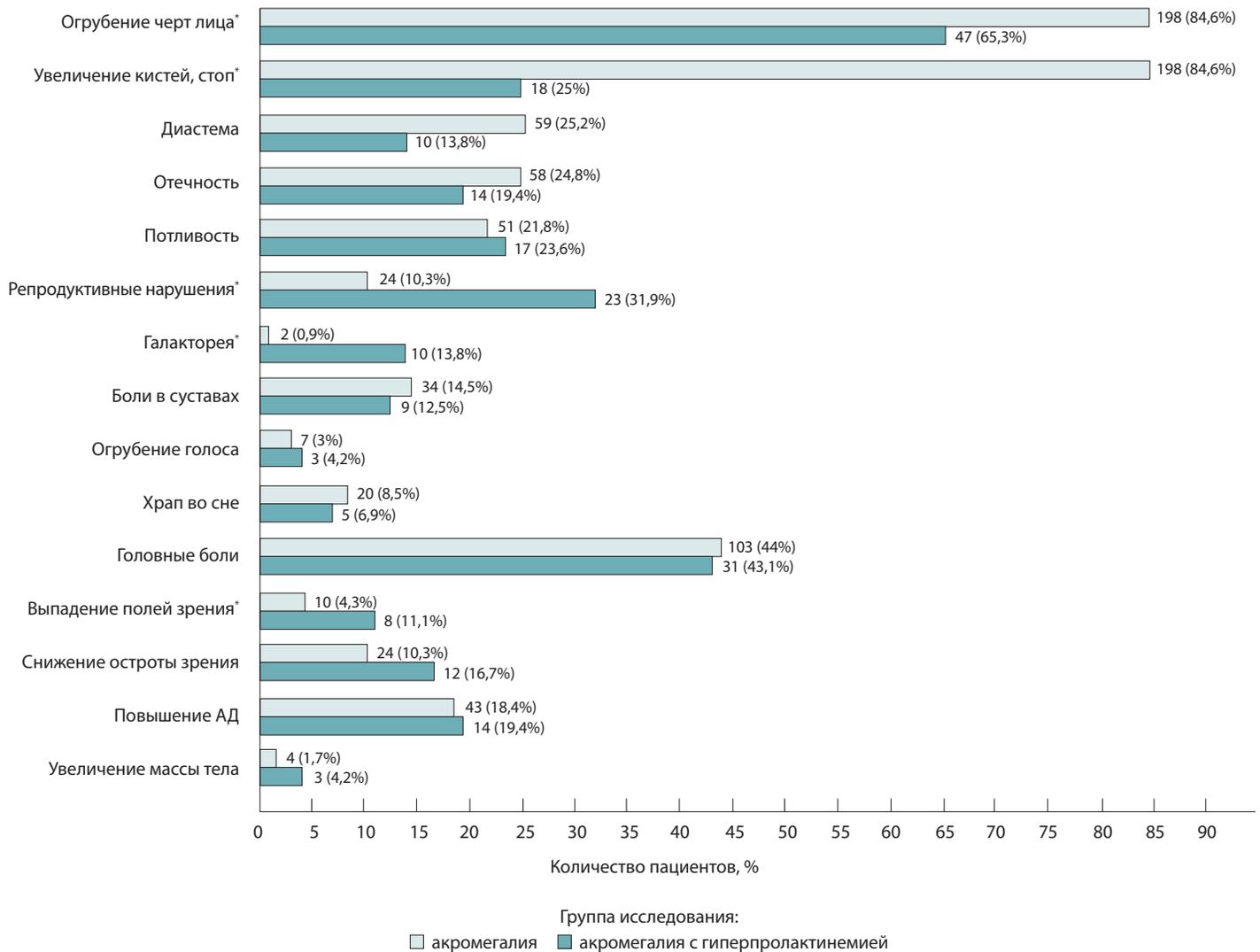


Рис. 1. Частота клинических проявлений акромегалии в начале заболевания; АД – артериальное давление; * статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Между группами были выявлены различия частоты первых клинических проявлений в дебюте заболевания: при гиперпролактинемии значимо реже отмечались огрубение черт лица (отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,62, $p < 0,001$), увеличение кистей и стоп (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,03–0,12, $p < 0,001$), однако чаще встречались выпадение полей зрения (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,06–7,39, $p = 0,043$) и репродуктивные нарушения (ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88, $p < 0,001$). Под репродуктивными нарушениями подразумевались нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста (55,3% vs 17,4% соответственно, ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88, $p < 0,001$) и эректильная дисфункция у мужчин (5% vs 2%, ОШ 2,58, 95% ДИ 0,15–43,35, $p = 0,49$).

Галакторея была отмечена только у женщин и также чаще встречалась при гиперпролактинемии (ОШ 18,71, 95% ДИ 4–87,61, $p < 0,001$) (рис. 1).

По соотношению микро- и макроаденом статистически значимых различий выявлено не было как в целом, так и в подгруппах женщин и мужчин (табл. 2). Сравнительный анализ характеристик соматотропином показал, что у пациентов с гиперпролактинемией объем аденом гипофиза был статистически значимо больше в целом, а также у женщин (но без статистически значимых различий у мужчин). Супраселлярный рост аденом гипофиза при гиперпролактинемии также встречался статистически значимо чаще.

Корреляции между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина выявлено не было: $r = 0,177$; $p = 0,232$ (рис. 2).



Степень превышения уровня пролактина не отличалась у пациентов с супраселлярным ростом аденомы гипофиза и без такового и составила 115,1 [61,9; 213,8] и 115,1 [61,9; 209,8] % ВГРЗ ($p = 0,784$) соответственно.

Из 72 пациентов группы с гиперпролактинемией 11 (15,3%) женщин первоначально наблюдались с диагнозом пролактиномы (2 – с микроаденомой и 9 – с макроаденомой), у остальных повышенные уровни пролактина и ИРФ-1 были диагностированы одновременно. Как видно из данных табл. 3, у пациентов с первоначальным диагнозом пролактиномы период от первых симптомов заболевания до диагностики акромегалии был статистически значимо дольше, уровни пролактина в дебюте заболевания – выше, а уровни ИРФ-1 – ниже, чем у пациентов, у которых гиперпролактинемия диагностирована одновременно с акромегалией.

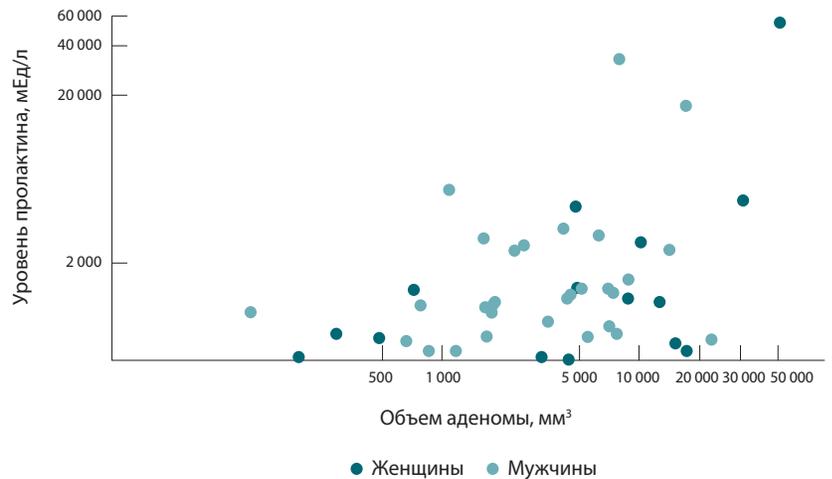


Рис. 2. Распределение уровня пролактина в зависимости от объема аденомы гипофиза среди пациентов женского и мужского пола (логарифмическая шкала)

Таблица 2. Основные характеристики соматотропином у пациентов с повышенным и нормальным уровнем пролактина

Параметр	Пациенты с акромегалией (n = 234)	Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией (n = 72)	p
Соотношение микро- / макроаденом, n (%):			
в группе в целом	43 / 191 (18,4 / 81,6)	7 / 65 (9,7 / 90,3)	0,101
у мужчин	36 / 148 (19,6 / 80,4)	5 / 47 (9,6 / 90,4)	0,132
у женщин	7 / 43 (14 / 86)	2 / 18 (10 / 90)	0,678
Объем аденомы, Ме [25%; 75%], мм³:			
в группе в целом	1242 [448; 3740]	4445 [1649; 7767]	< 0,001
у мужчин	2312 [840; 4858,5]	4830 [480; 15200]	0,180
у женщин	1042 [378,9; 3310,8]	4220,5 [1673; 7014]	< 0,001
Супраселлярный рост аденомы, n (%)	99 (42,3)	41 (56,9)	0,031

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n (%) – количество пациентов и их доля (процент) в группе

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с гиперпролактинемией, диагностированной до акромегалии или одновременно с ней

Параметр, Ме [25%; 75%]	Пациенты наблюдались с диагнозом пролактиномы до диагностики акромегалии (n = 11)	Гиперпролактинемия диагностирована одновременно с акромегалией (n = 61)	p
Возраст дебюта первых симптомов, годы	27 [20; 44]	39 [28; 48]	0,098
Возраст выявления акромегалии, годы	49 [37; 58]	45 [34,5; 55]	0,652
Период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии, годы	16 [8; 20]	5 [2; 10]	0,001
ПРЛ, % ВГРЗ	347,5 [173,5; 642,8]	104,3 [43,8; 213,8]	0,013
Индекс ИРФ-1	1,8 [1,2; 2,7]	2,8 [1,9; 3,9]	0,029
Объем аденомы, мм³	2176 [1092; 6379]	4625 [1416; 7767]	0,233

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n – количество пациентов, % ВГРЗ – процент превышения верхней границы референсных значений; ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, ПРЛ – пролактин

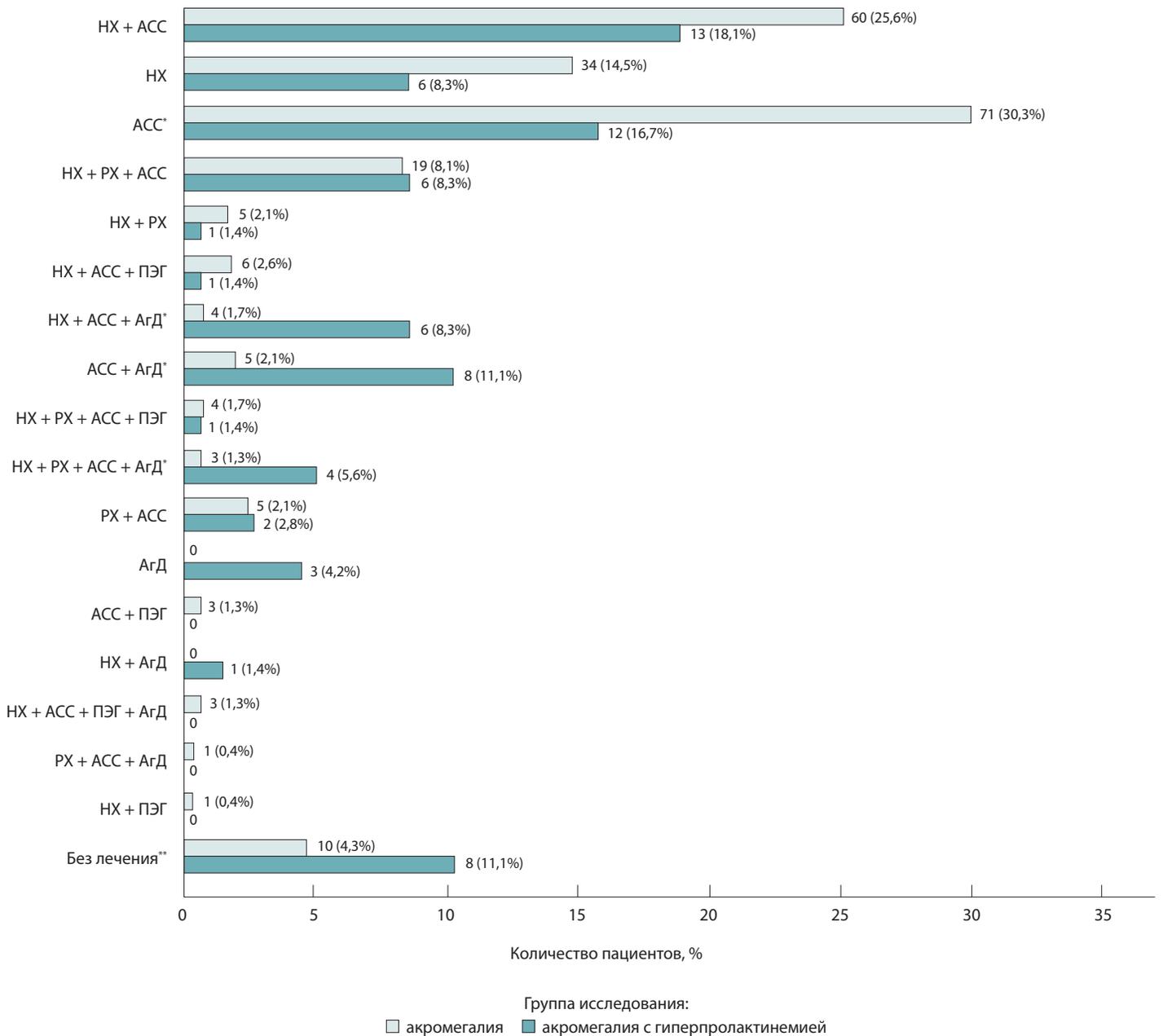


Рис. 3. Виды лечения, проводимые у пациентов с повышенным и нормальным уровнем пролактина; АгД – агонисты дофаминовых рецепторов, АСС – аналоги соматостатина пролонгированного действия, НХ – нейрохирургическое лечение, ПЭГ – пэгвисомант, РХ – радиохирургическое лечение; * статистически значимые различия ($p < 0,05$), ** пациенты с впервые выявленным заболеванием, не получавшие лечения

При этом возраст появления первых симптомов, возраст диагностики акромегалии и объем аденомы гипофиза не имели статистически значимых отличий.

Десяти пациенткам с первоначальным диагнозом пролактиномы была инициирована терапия агонистами дофаминовых рецепторов (АгД) в качестве первой линии лечения (каберголин 1,375 [0,25; 4,0] мг/нед). Нормализация

уровня пролактина была достигнута у 5 пациенток с исходным повышением уровня пролактина от 177,7 до 371,2 % ВГРЗ, однако при динамическом наблюдении на фоне проводимой терапии отмечался постепенный рост уровня пролактина в период от 1 до 5 лет. У остальных 5 пациенток регистрировали частичный ответ – исходное повышение уровня пролактина было в пределах 79,5–308,7 % ВГРЗ, в ходе лечения показатель



снижился до 123,7–334,6 % ВГРЗ, но не нормализовался. Одной пациентке со значительным объемом аденомы гипофиза сразу было предложено нейрохирургическое лечение из-за наличия хиазмального синдрома.

В группе с акромегалией и гиперпролактинемией чаще использовались АгД как в монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения по сравнению с группой пациентов с акромегалией – 22/72 (30,6%) и 16/234 (6,8%) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3). Монотерапию АгД получали 3 пациента с акромегалией и гиперпролактинемией, 2 из них удалось достичь ремиссии заболевания. Из 8 пациентов, находившихся на комбинированной схеме терапии аналогами соматостатина первого поколения (АСС) и АгД, 1 пациент достиг ремиссии заболевания. В группе пациентов с акромегалией 5 человек получали комбинированное лечение АСС и АгД, все пациенты достигли ремиссии заболевания. Монотерапия АгД в данной группе не применялась. За счет частого использования комбинации АСС и АгД в качестве первичного медикаментозного лечения частота монотерапии АСС была ниже в группе с гиперпролактинемией. Однако в целом статистически значимой разницы в достижении контроля над заболеванием между двумя группами не было: контроль акромегалии отмечен у 153/234 (65,4%) пациентов без гиперпролактинемии и у 40/72 (55,6%) пациентов с гиперпролактинемией ($p = 0,095$).

Обсуждение

Частота гиперпролактинемии в нашей когорте пациентов с акромегалией равна 23,5% и вписывается в диапазон, полученный в исследованиях других авторов (от 20 до 43,2%) [4, 8, 13].

Структура первых симптомов заболевания имела некоторые отличия: при гиперпролактинемии значимо реже встречались такие характерные для акромегалии симптомы, как патогномичные изменения лица и конечностей, однако у женщин чаще отмечались нарушения менструального цикла и выделения из молочных желез, свойственные гиперпролактинемии. Полученные нами результаты сопоставимы с результатами исследования М. Wang и соавт., в котором также проводили сравнительный анализ 279 пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией и без нее. Возраст установления диагноза акромегалии, как и в нашем исследовании, был моложе в группе пациентов с гиперпролактинемией ($40,4 \pm 11,4$ года против $45,6 \pm 13,9$ года, $p = 0,001$). В группе с гиперпролактинемией чаще встречались

нарушения менструального цикла (54,3% против 13,8%, $p < 0,001$) и галакторея (22,4% против 3,1%, $p < 0,001$) и реже отмечались огрубение черт лица (54,3% против 75,4%, $p = 0,013$), увеличение кистей и стоп (58,6% против 73,8%, $p = 0,001$) [11].

Помимо вышеперечисленных симптомов у наших пациентов с гиперпролактинемией чаще встречалось выпадение полей зрения. Это согласуется с тем фактом, что объем аденомы гипофиза у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был статистически значимо больше по сравнению с больными без гиперпролактинемии. В исследовании М. Wang и соавт. получены аналогичные результаты: размер аденомы у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был больше в сравнении с группой без гиперпролактинемии ($2,6 \pm 1,1$ против $2,2 \pm 0,9$ см, $p = 0,004$), однако авторы не оценивали состояние полей зрения [11].

В ретроспективном исследовании ($n = 44$) D. Van Laethem и соавт. также сравнивали пациентов с акромегалией в зависимости от наличия гиперпролактинемии. Статистически значимых различий между пациентами с акромегалией с гиперпролактинемией и без нее в отношении возраста на момент установления диагноза, пола, наличия симптомов гиперпролактинемии, уровня ИРФ-1, СТГ, объема и инвазивности опухоли не обнаружено [12]. Возможно, меньшее количество участников данного исследования не позволило получить статистически значимые отличия.

Нами показано, что у пациентов с акромегалией и повышенным уровнем пролактина появление первых симптомов заболевания и установление диагноза акромегалии происходили в более молодом возрасте по сравнению с больными с нормальным уровнем пролактина. При этом длительность латентного периода заболевания, биохимическая активность акромегалии и гендерное распределение пациентов не отличались. Предположительно, обратиться к врачу пациентов с гиперпролактинемией мотивировали более специфичные жалобы, такие как репродуктивные нарушения и проблемы со зрением.

В нашей работе 15,3% больных акромегалией с гиперпролактинемией первоначально наблюдались с диагнозом пролактиномы. В этой подгруппе уровни пролактина были статистически значимо выше, а биохимическая активность акромегалии – ниже по сравнению с остальными пациентами с гиперпролактинемией. Образ пациента был типичен для пролактиномы, а «мягкое» течение акромегалии можно объяснить менее выраженной



биохимической активностью заболевания. Более низкая частота характерных внешних проявлений акромегалии отмечалась в целом у пациентов с акромегалией с повышенным уровнем пролактина по сравнению с больными с нормопролактинемией, несмотря на отсутствие статистически значимых различий уровня ИРФ-1.

И в нашем исследовании, и в исследовании М. Wang и соавт. у пациентов с гиперпролактинемией реже встречались явные клинические проявления акромегалии, хотя длительность периода от первых симптомов до установления диагноза акромегалии была одинаковой. Общепринятого объяснения этому факту нет. Структуры пролактина и ГР, а также их рецепторов характеризуются высокой степенью гомологичности [14]. Можно высказать предположение, что имеется слабая перекрестная чувствительность рецепторов к этим гормонам, которая не заметна в условиях физиологических концентраций гормонов. Возможно, пролактин в повышенных концентрациях может связываться не только с собственными рецепторами, но и с рецепторами к ГР, выступая в роли слабого антагониста, частично смягчая характерные клинические симптомы акромегалии.

В группе наших пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией в 73% случаев отмечалось умеренное – до 2000 мЕд/мл – повышение уровня пролактина, которое не коррелировало с объемом опухоли (см. рис. 2). Умеренная гиперпролактинемия, предположительно, вызвана сдавлением ножки гипофиза более крупной аденомой. И действительно, супраселлярный рост опухоли гипофиза статистически значимо чаще встречался в группе с гиперпролактинемией. Однако степень повышения уровня пролактина не отличалась в подгруппах пациентов с супраселлярным ростом аденомы или без него. Вероятно, умеренная гиперпролактинемия может быть обусловлена не только масс-эффектом опухоли, но и сочетанной гиперсекрецией пролактина и ГР аденомой гипофиза.

Ограничением нашего исследования было отсутствие иммуногистохимического (ИГХ) исследования, которое позволило бы дифференцировать причину повышения пролактина в каждом конкретном случае. Вместе с тем известно, что у пациентов с акромегалией отсутствует корреляция гиперсекреции пролактина *in vitro* и *in vivo*, а наличие гиперпролактинемии не является предиктором ответа на дальнейшее медикаментозное лечение [15]. В недавнем проспективном исследовании Х. Guo и соавт. из 207 пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по результатам ИГХ-исследования

послеоперационного материала экспрессия пролактина отмечалась лишь в 43,5% случаев [3], что служит еще одним доказательством отсутствия такой корреляции. Во время финального этапа подготовки статьи к печати были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования 604 прооперированных пациентов с акромегалией, которые были распределены на две группы с учетом результатов ИГХ-исследования: одна группа включала пациентов с гиперпролактинемией и ИГХ-позитивным окрашиванием на пролактин и ГР или пациентов с исходным уровнем пролактина > 100 нг/мл при недоступном ИГХ; вторая группа составлена из пациентов, не соответствующих этим критериям [16]. Доля пациентов с аденомами гипофиза со смешанной секрецией была 21,5%, средний возраст пациентов с гиперпролактинемией был моложе, а объем опухолей – больше, что соответствует результатам нашего исследования. Интересно, что в этом исследовании была выявлена слабая, но статистически значимая корреляция между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина среди больных с гиперпролактинемией ($r = 0,26$; $p < 0,001$), которой не отмечено в нашем исследовании. Не исключено, что большее количество пациентов и более точное разделение на группы помогли выявить эту взаимозависимость.

Ранее при анализе морфологических свойств опухолей гипофиза с различной гормональной активностью было показано, что объем соматотропинома меньше, чем объем пролактинома, и что у соматотропинома чаще встречается инфраселлярный характер роста, тогда как у пролактинома преобладает супраселлярный рост [13, 17]. Результаты исследования М. Araujo-Castro и соавт. свидетельствуют, что значительный экстраеллярный рост опухоли гипофиза и ее значительный объем при наличии гиперпролактинемии могут быть косвенными признаками сочетанной гиперсекреции пролактина и ГР [16]. С практической точки зрения повышение уровня пролактина дает возможность валидного назначения АгД пациентам с акромегалией, однако эти препараты имеют крайне ограниченное значение в лечении акромегалии. Ответ на лечение АгД отмечается в среднем у 10% пациентов при умеренном повышении уровня ИРФ-1 вне зависимости от исходного уровня пролактина [15]. Среди наших пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией статистически значимо чаще использовались схемы лечения, включающие АгД (см. рис. 3). При этом частота достижения контроля акромегалии в обеих группах



статистически значимо не отличалась, как и в исследовании М. Araujo-Castro и соавт. [16], что может говорить об ограниченной роли добавления АгД в плане улучшения биохимического контроля заболевания.

В недавнем обзоре, посвященном диагностическим «ловушкам» умеренной гиперпролактинемии в клинической практике, подчеркивалось: даже при умеренном повышении уровня пролактина (менее 2000 мМЕд/л) показано выполнение МРТ гипофиза [18]. Среди «классических» характеристик пролактиномы мы можем отметить преобладание микроаденомы гипофиза у женщин в возрасте до 50 лет и прямую значимую корреляцию уровня пролактина и объема аденомы гипофиза [19]. В нашем исследовании патогномичными для акромегалии оказались макроаденомы гипофиза с умеренной гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста. При несвоевременном исследовании уровня ИРФ-1 пациенты с гиперпролактинемией и акромегалией длительное время могут наблюдаться с ошибочным диагнозом пролактиномы, что отдалает возможность своевременной постановки диагноза акромегалии и, как следствие, своевременной инициации ее лечения [20]. Полученные нами данные говорят о необходимости определения уровня ИРФ-1 вне зависимости от наличия характерных клинических проявлений акромегалии у пациентов со стойкой гиперпролактинемией и аденомой гипофиза (особенно макроаденомой), а также у пациентов с диагнозом пролактиномы, частично резистентной к АгД.

Заключение

У пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по сравнению с пациентами без сопутствующей гиперпролактинемии реже наблюдаются характерные изменения внешности, несмотря на сходную биохимическую активность акромегалии; чаще встречаются репродуктивные нарушения у женщин, что может скрывать акромегалию под маской гиперпролактинемического гипогонадизма. Симптомы заболевания при сопутствующей гиперпролактинемии появляются в более молодом возрасте, при этом чаще отмечаются репродуктивные нарушения и выпадение полей зрения вследствие значительных размеров аденомы гипофиза. Отличительными чертами гиперпролактинемии при акромегалии могут быть несоответствие значимого размера макроаденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина, что без исследования уровня ИРФ-1 может быть интерпретировано как признаки гормонально-неактивной аденомы гипофиза со сдавлением гипофизарной воронки. Результаты нашего исследования подчеркивают важность исключения акромегалии у пациентов с пролактиномами, а также при подозрении на синдром сдавления ножки гипофиза (для которого характерна умеренная гиперпролактинемия на фоне супраселлярного роста аденомы гипофиза) даже в отсутствие патогномичных признаков гиперсекреции ГР. Наличие гиперпролактинемии не влияет на исходы лечения акромегалии и более частое назначение АгД не приводит к увеличению доли пациентов с биохимическим контролем основного заболевания. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Ю.А. Кукушкина – сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание текста статьи; И.А. Иловайская – научное руководство исследованием, анализ полученных результатов, редактирование и финальное утверждение

рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: Pathology and cell biology. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E2. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10169.
- Lugo G, Pena L, Cordero F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
- Guo X, Zhang R, Zhang D, Wang Z, Gao L, Yao Y, Deng K, Bao X, Feng M, Xu Z, Yang Y, Lian W, Wang R, Ma W, Xing B. Hyperprolactinemia and hypopituitarism in acromegaly and effect of pituitary surgery: Long-term follow-up on 529 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:807054. doi: 10.3389/fendo.2021.807054.
- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18.



- Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaia LI, Mel'nichenko GA. [Russian Association of Endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Acromegaly]. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.
5. Астафьева ЛИ, Марова ЕИ, Кадашев БА, Коршунов АГ. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(3):30–33. Russian. doi: 10.14341/probl200652330-33.
- Astafyeva LI, Marova YE, Kadashev BA, Korshunov AG. [Comparative study of prolactin-secreting and hormonally inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia]. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(3):30–33. Russian. doi: 10.14341/probl200652330-33.
6. Уханова ЮА, Иловайская ИА. Скрининг акромегалии среди пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(2):4–10. doi: 10.14341/probl13344.
- Ukhanova YuA, Ilovayskaya IA. [Acromegaly screening in patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma]. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):4–10. Russian. doi: 10.14341/probl13344.
7. Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Schroeder HD, Hagen C. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):17–22. doi: 10.1530/eje.0.1490017.
8. Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):546–549. doi: 10.1590/s0004-27302010000600006.
9. Пржиялковская ЕГ, Мокрышева НГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Анциферов МБ, Астафьева ЛИ, Бардымова ТП, Белая ЖЕ, Вагапова ГР, Воротникова СЮ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Дзеранова ЛК, Иловайская ИА, Калинин ПЛ, Лапшина АМ, Луценко АС, Мамедова ЕО, Марова ЕИ, Перепелова МА, Пигарова ЕА, Пронин ВС, Рожинская ЛЯ, Трунин ЮЮ, Шутова АС. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):215–249. doi: 10.14341/omet13153.
- Przhiyalkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Melnichenko GA, Dedov II, Antsiferov MB, Astafyeva LI, Bardymova TP, Belaya ZHE, Vagapova GR, Vоротnikova SYu, Grigoriev AYu, Grineva EN, Dzeranova LK, Ilovayskaya IA, Kalinin PL, Lapshina AM, Lutsenko AS, Mamedova EO, Marova EI, Perepelova MA, Pigarova EA, Pronin VS, Rozhinskaya LYa, Trunin YuYu, Shutova AS. [Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft)]. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):215–249. Russian. doi: 10.14341/omet13153.
10. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D, Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
11. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, Qu X, Han T, Qu Y, Xu G. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797–802. doi: 10.1530/EJE-11-1119.
12. Van Laethem D, Michotte A, Cools W, Velkeniers B, Unuane D, Andreescu CE, Bravenboer B. Hyperprolactinemia in acromegaly is related to prolactin secretion by somatotrophic tumours. *Horm Metab Res*. 2020;52(9):647–653. doi: 10.1055/a-1207-1132.
13. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higel B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Dietemann JL, Beckers A, Bonneville JF. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):169–177. doi: 10.1530/ERC-14-0305.
14. Iwasaki Y, Nishiyama M, Corcoran D, Araki T. Biological roles of growth hormone/prolactin from an evolutionary perspective. *Endocr J*. 2024;71(9):827–837. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0118.
15. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121–128. doi: 10.1007/s11102-016-0782-6.
16. Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordido F, Pascual Corrales E, Rodríguez Berrocal V, Guerrero-Pérez F, Vicente A, Percovich JC, García Centeno R, González L, Ollero García MD, Irigaray Echarri A, Moure Rodríguez MD, Novo-Rodríguez C, Calatayud M, Villar R, Bernabéu I, Alvarez-Escuela C, Benítez Valderrama P, Tenorio-Jiménez C, Abellán Galiana P, Venegas Moreno E, González Molero I, Iglesias P, Blanco C, Vidal-Ostos De Lara F, de Miguel P, López Mezquita E, Hanzu F, Aldecoa I, Lamas C, Aznar S, Aulinas A, Calabrese A, Gracia P, Recio-Córdova JM, Aviles M, Asensio-Wandorssel D, Sampedro M, Ruz-Caracuel I, Camara R, Paja M, Fajardo-Montañana C, Marazuela M, Puig-Domingo M. Differences between GH- and PRL-cosecreting and GH-secreting pituitary adenomas: A series of 604 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(12):e2178–e2187. doi: 10.1210/clinem/dgae126.
17. Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):451–456. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.
- Ilovayskaya IA, Dreval' AV, Krivosheeva YG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. [Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):451–456. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.
18. Иловайская ИА, Кручинина ЕВ. Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика. *Альманах клинической медицины*. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.
- Ilovayskaya IA, Kruchinina EV. [Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):45–54. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.
19. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиялковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
- Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vоротnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhiyalkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines ‘Hyperprolactinemia’ (draft)]. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.
20. Дзеранова ЛК, Абойшева ЕА, Федорова НС, Воротникова СЮ, Пигарова ЕА, Лапшина АМ. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):233–240. doi: 10.14341/omet12669.
- Dzeranova LK, Aboysheva EA, Fedorova NS, Vоротnikova SY, Pigarova EA, Lapshina AM. [Difficulties in diagnosis of adenomas with mixed prolactin and growth hormone secretion: case presentation]. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):233–240. Russian. doi: 10.14341/omet12669.



Clinical and biochemical characteristics of patients with acromegaly and normal or increased prolactin levels

Y.A. Kukushkina¹ • I.A. Ilovayskaya¹

Background: Prevalence of hyperprolactinemia in patients with acromegaly is 30 to 40%. Since recently, the necessity of screening for acromegaly in hyperprolactinemic patients with pituitary adenoma has been actively debated. The literature on this issue has been controversial, with some authors describing significant differences of clinical and biochemical parameters in acromegaly patients with normal or increased prolactin levels, while others state the absence of such differences.

Aim: To identify hallmarks of clinical and biochemical parameters in patients with acromegaly and normal or increased prolactin level.

Methods: We performed a single center, single sample retrospective, observational cohort uncontrolled non-interventional study in 306 patients (70 men and 236 women) with acromegaly examined from July 2021 to June 2024, 50 of them with a pituitary microadenomas and 256 with macroadenomas. The patients were divided into two groups: acromegaly without hyperprolactinemia (n = 234) and acromegaly with hyperprolactinemia (n = 72). The groups were compared for age, gender, clinical manifestations, insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels, characteristics of pituitary adenomas and efficacy of the treatment. In the patients with acromegaly and hyperprolactinemia we additionally analyzed prolactin levels at disease manifestation, an association between the suprasellar adenoma growth and prolactin, and an association between prolactin levels and adenoma volume at the disease onset, before treatment.

Results: Hyperprolactinemia was significantly less common, than acromegaly without hyperprolactinemia, associated with acromegalic enlargement of the face (odds ratio [OR] 0.34, 95% confidence interval [CI] 0.19–0.62, $p < 0.001$), hands and feet enlargement (OR 0.06, 95% CI 0.03–0.12, $p < 0.001$), but more common with visual field derangement (OR 2.8, 95% CI 1.06–7.39, $p = 0.043$), menstrual cycle abnormalities in women (OR 4.11, 95% CI 2.14–7.88, $p < 0.001$) and breast discharge (OR 18.71, 95% CI 4–87.61, $p < 0.001$). The patients with acromegaly

and hyperprolactinemia noticed their first symptoms of the disease at a younger age (median 37 [25; 46] years vs 41.5 [32; 51.5] years, $p = 0.004$) and were diagnosed with acromegaly also earlier, than the patients with acromegaly without hyperprolactinemia (45 [34.5; 55] years vs 52 [42; 61] years, $p < 0.001$). There were no differences in the disease latency, biochemical activity of acromegaly and gender distribution. The volume of pituitary adenomas in the patients with acromegaly and hyperprolactinemia was larger, compared to that in the patients without hyperprolactinemia (4445 [1649; 7767] mm³ vs 1242 [448; 3740] mm³, $p < 0.001$). No correlation was found between the pituitary adenoma volume and prolactin levels. The rates of acromegaly control in both groups were not significantly different.

Conclusion: The results of our study emphasize the importance to exclude acromegaly in patients with prolactinomas and in those with suspected pituitary stalk compression (which is characterized by moderate hyperprolactinemia and suprasellar growth of the pituitary adenoma), even in the absence of pathognomic signs of increased secretion of growth hormone. Hyperprolactinemia does not affect the treatment outcomes in acromegaly, and more frequent administration of dopamine receptor agonists does not result in an increased proportion of patients with biochemical control of the main disease.

Key words: acromegaly, hyperprolactinemia, insulin-like growth factor 1, pituitary adenoma

For citation: Kukushkina YA, Ilovayskaya IA. Clinical and biochemical characteristics of patients with acromegaly and normal or increased prolactin levels. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(6):331–341. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-034.

Received 22 October 2024; revised 21 November 2024; accepted 26 November 2024; published online 9 December 2024

Yuliya A. Kukushkina – Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrine Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilovay@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

Y.A. Kukushkina, data collection and management, electronic database management, statistical analysis, data analysis, text writing; I.A. Ilovayskaya, the research supervision, data analysis, text edition, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Особенности клинического течения и подбора заместительной терапии у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: клиническое наблюдение

Павлова М.Г.¹ • Голоунина О.О.² • Моргунова Т.Б.¹ • Лиходей Н.В.¹ •
Калашникова М.Ф.¹ • Фарманов А.Г.¹ • Хазалия Т.Д.³ • Фадеев В.В.¹

Павлова Мария Геннадиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>
✉ 19992, г. Москва, ул. Погодинская, 1–1, Российская Федерация.
E-mail: pavlova_m_g@staff.sechenov.ru

Голоунина Ольга Олеговна – клинический ординатор²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>. E-mail: olga.golounina@mail.ru

Моргунова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>.
E-mail: tanmorgun@mail.ru

Лиходей Наталья Вячеславовна – врач-эндокринолог, эндокринологическое терапевтическое отделение № 2, Университетская клиническая больница № 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>.
E-mail: nettle_l@yahoo.com

Калашникова Марина Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>.
E-mail: marina_kalash@mail.ru

Фарманов Александр Гамидович – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5700-7663>.
E-mail: farmanovendo@mail.ru

Хазалия Тамрико Давидовна – врач-эндокринолог³. E-mail: tamrikokhaz@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>.
E-mail: walfad@mail.ru

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) – крайне редкое моногенное ауто-сомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием полиорганной недостаточности с преимущественным поражением эндокринных желез. Сложности ведения пациентов обусловлены низкой приверженностью к пожизненной многокомпонентной терапии, высоким риском развития осложнений, включая пневмонию, декомпенсацию надпочечниковой недостаточности, некротический колит и другие острые инфекционно-воспалительные заболевания. Вследствие редкости данной патологии у врачей отсутствует достаточный опыт работы с такими пациентами, что может приводить к несвоевременному оказанию медицинской помощи и смерти больных. Пациент А. 28 лет в течение 10 лет наблюдался в клинике эндокринологии с диагнозом: «АПС-1. Слизисто-кожный кандидоз. Первичный гипопаратиреоз. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Первичный гипотиреоз. Аутоиммунная энтеропатия. Хронический гастродуоденит. Хронический колит. Алопеция». Дебют АПС-1 с хронического кандидоза кожи и слизистых в возрасте до 1 года определил тяжелое течение болезни, включая широкий спектр последовательно возникших аутоиммунных заболеваний, сопровождавшихся неоднократными периодами декомпенсации гипопаратиреоза и надпочечниковой недостаточности, а также развитием в 26 лет острого некротического колита. Став взрослым, пациент признавал, что ранее недостаточно ответственно и внимательно относился к своему заболеванию и регулярному приему лекарственных препаратов, в связи с чем у него периодически развивалась декомпенсация надпочечниковой недостаточности и наблюдались симптомы, связанные с колебанием уровня кальция в крови. Из-за нарушений клеточного и гуморального иммунитета больные АПС-1 находятся в группе крайне высокого риска критического течения COVID-пневмонии. В 2020 г. пациент заболел коронавирусной инфекцией, осложнившейся двусторонней пневмонией, с последующим развитием дыхательной недостаточности, бактериального

сепсиса и острой почечной недостаточности. Несмотря на своевременную госпитализацию, использование самых современных антибактериальных и антимикотических препаратов и проведение необходимых реанимационных мероприятий, спасти его не удалось.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложности терапевтического ведения пациентов с АПС-1 с ранним дебютом заболевания, которые вследствие тяжелого генетически обусловленного нарушенного иммунитета относятся к группе высокого риска летального исхода при присоединении интеркуррентной инфекции. Сочетание нескольких хронических заболеваний и необходимость приема большого количества препаратов заместительной терапии диктуют необходимость индивидуального терапевтического подхода, а также проведения психологической и социальной адаптации начиная с детского возраста и в течение всей жизни с учетом часто возникающих психологических проблем, определяющих низкую приверженность лечению данной категории пациентов. Своевременная диагностика заболевания, понимание патогенетических процессов и особенностей его течения могут способствовать увеличению продолжительности качественной жизни пациентов с АПС-1.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, ген аутоиммунного регулятора, *AIRE*, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, клинический случай, приверженность лечению

Для цитирования: Павлова МГ, Голоунина ОО, Моргунова ТБ, Лиходей НВ, Калашникова МФ, Фарманов АГ, Хазалия ТД, Фадеев ВВ. Особенности клинического течения и подбора заместительной терапии у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):342–350. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-030.

Поступила 28.02.2024; доработана 20.09.2024; принята к публикации 07.11.2024; опубликована онлайн 18.11.2024

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы «Городская поликлиника № 134 Департамента здравоохранения города Москвы»; 117574, г. Москва, Новоясеневский пр-т, 24–2



Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) относится к крайне редким (орфанным) заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1997 г. финскими учеными был открыт и описан ген аутоиммунного регулятора *AIRE* (англ. AutoImmune REgulator), кодирующий синтез белка, регулирующего транскрипцию и отвечающего за формирование иммунологической толерантности [1].

Распространенность АПС-1 достоверно не установлена. Во многих странах мира встречаются лишь единичные случаи заболевания. По данным литературы, к настоящему времени в мире известно примерно о 400 случаев АПС-1, а наибольшая заболеваемость зарегистрирована среди иранских евреев – 1:9000, жителей Сардинии – 1:14000 и Финляндии – 1:25000 населения, что связывают с обособленностью проживания данных народов на определенной территории.

В России в 2017 г. Е.М. Орловой была описана самая большая в мире когорта больных АПС-1 [2, 3]. Однако это всего 138 пациентов из 125 семей. Подавляющее большинство клиницистов, в том числе эндокринологов, никогда не сталкивалось с данной патологией. Именно поэтому описание каждого клинического случая представляет, с нашей точки зрения, безусловный интерес.

Ген *AIRE* расположен на коротком плече 21-й хромосомы (21p22.3) и кодирует синтез уникального белка – регулятора транскрипции [2]. Это регуляторный фактор, усиливающий экспрессию различных тканеспецифических антигенов, основная роль которого заключается в негативной селекции Т-лимфоцитов и формировании центральной иммунологической толерантности в медулярных клетках тимуса [4, 5]. На сегодняшний день описано более 100 мутаций в различных участках гена *AIRE* [1], из которых в мире наиболее распространены R257X (82%), p.A58V и 109del13 [2, 3, 6, 7]. По данным Е.М. Орловой, в российской популяции в 76% случаев встречается мутация R257X [3].

Для АПС-1 характерна большая вариабельность течения заболевания, включая возраст манифестации, скорость прогрессирования, а также число составляющих компонентов, представляющих собой нарушение функционирования эндокринных и неэндокринных органов.

Дебют заболевания наиболее часто происходит в детском возрасте и проявляется классической

клинической триадой, включающей хронический кандидоз кожи и слизистых, первичный гипопаратиреоз и первичную хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН) [8]. У большинства пациентов также могут присутствовать аутоиммунные поражения других органов и систем: гипогонадизм (60–70% случаев среди женщин и 10–60% – среди мужчин), аутоиммунный тиреоидит (10–15%), сахарный диабет 1-го типа (5–18%), алопеция (25–40%), гипоплазия зубной эмали (25–75%), витилиго (15–30%), мальабсорбция (25–30%) и др. [2, 3, 6, 9–11].

Основанием для установления диагноза считается сочетание как минимум двух из трех основных признаков классической триады либо один признак при наличии заболевания у родственников первой линии [3, 12]. Норвежские исследователи показали, что только у 40% пациентов присутствуют все три основных компонента АПС-1. В ряде случаев в детстве манифестирует один второстепенный компонент, а первое главное проявление – позже, во взрослом возрасте [9]. По данным Е.М. Орловой, на момент установления диагноза у 29% пациентов было только одно из трех основных клинических проявлений. Только в 37% случаев заболевание манифестировало эндокринным нарушением, в то время как у 63% пациентов первым симптомом было неэндокринное заболевание – хронический кандидоз кожи и слизистых (50%), синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, алопеция, витилиго и др. [3, 13]. Такое разнообразие вариантов клинического течения затрудняет диагностику АПС-1. Как правило, у пациента с АПС-1 в среднем развивается 4–5 проявлений синдрома, но может быть от 1 до 20 компонентов. В целом больные АПС-1 подвержены повышенному риску смерти из-за надпочечниковой недостаточности и гипокальциемического криза, а также состояний, вызванных аберрантными аутоиммунными реакциями, особенно гепатитом, нефритом и пневмонитом.

Представляем описание клинического случая пациента с АПС-1, который на протяжении 10 лет наблюдался в нескольких клиниках ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в том числе в клинике эндокринологии и клинике пропедевтики внутренних болезней¹.

¹Клиническая ситуация с развитием некротического колита в 2019 г. у данного пациента описана ранее в публикации Е.А. Труш и соавт. [14], однако мы сочли необходимым вновь вернуться к более подробному представлению данного наблюдения, акцентируя внимание на эндокринологических аспектах ведения пациентов с АПС-1 и клинических исходах в случае тяжелого течения заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент А. с диагнозом АПС-1, установленным в возрасте 3 лет, до 18 лет находился под наблюдением детского эндокринолога в эндокринологическом отделении Российской детской клинической больницы (РДКБ), после достижения совершеннолетия и до 28 лет – в клинике эндокринологии Сеченовского Университета.

Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям не отягощен. Родился от 3-й беременности, роды 1-е (первые 2 беременности закончились выкидышами на сроке 15 и 18 недель).

Проблемы со здоровьем родители стали отмечать практически сразу после рождения – ребенок плохо набирал вес. В 3 месяца была диагностирована дистрофия 2-й степени, и в дальнейшем на протяжении всей жизни у пациента сохранялся дефицит массы тела.

На 1-м году жизни беспокоили боли в животе и неустойчивый стул (чередование запоров и диареи). Далее присоединился кандидоз ротовой полости, заеды в углах рта, изменения (утолщение, а потом полное исчезновение) ногтевых пластин. На 2–3-м году появилась пигментация кожи пальцев на руках и ногах, области гениталий. Прогрессировали изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В 3 года впервые развились тонические судороги («рука акушера»).

При обследовании в РДКБ уставлен диагноз: «Слизисто-кожный кандидоз. Первичный гипопаратиреоз. Хронический гастродуоденит. Хронический распространенный колит». Назначены препараты кальция и магния, дигидротахистерол (АТ-10), противогрибковые средства (кетоконазол).

Несмотря на проводимую терапию, состояние продолжало ухудшаться. К 4 годам появилась постоянная тошнота, развился ларингоспазм с потерей сознания, отмечалось выпадение ресниц и волос на голове (гнездная алопеция). Через несколько лет алопеция стала тотальной.

В 5 лет диагностирована первичная ХНН. Назначена терапия преднизолоном, флудрокортизоном. В дальнейшем преднизолон заменен на гидрокортизон (препарат Кортэф, Польша, Польша) в эквивалентной дозе. В связи с прогрессированием кандидоза кетоконазол заменен на флуконазол. На этом фоне состояние стабилизировалось.

С 6 лет – развитие птоза верхних век, не связанного с миастенией, сколиотического нарушения осанки. По данным денситометрии – снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) относительно показателей, характерных для данного возраста (Z-критерий в поясничном отделе позвоночника L1–L4 составил -3,9 SD (англ. standard deviation – стандартное отклонение)).

В 8 лет впервые выявлено незначительное повышение тиреотропного гормона (ТТГ), при этом уровень свободного тироксина (св. Т4) был в пределах



Рис. 1. Кандидоз полости рта

референсного диапазона. Диагностирован субклинический гипотиреоз, назначен левотироксин 25 мкг/сут с дальнейшей коррекцией дозы с возрастом под контролем уровня ТТГ.

Принимая во внимание сочетание трех классических клинических синдромов (кожно-слизистый кандидоз (рис. 1), первичный гипопаратиреоз и первичный гипокортицизм), установлен диагноз АПС-1. В возрасте 11 лет выполнено генетическое исследование, подтверждено наличие наиболее распространенной в российской популяции мутации R257X гена *AIRE* в гомозиготном состоянии.

До 18 лет пациент получал системную противогрибковую терапию флуконазолом, заместительную терапию левотироксином 50 мкг/сут, гидрокортизоном 40 мг/сут, флудрокортизоном 0,025 мг/сут, препараты кальция 750 мг/сут и активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) 1,5 мкг/сут. При попытке увеличить дозу флудрокортизона развивалась гипокальциемия с судорожным синдромом, в связи с чем доза препарата длительное время оставалась без изменений.

С 18 лет находился под наблюдением в клинике эндокринологии Университетской клинической больницы (УКБ) № 2 Сеченовского Университета. При первом поступлении в клинику на стационарное обследование и лечение рост пациента составлял 168 см, масса тела – 44,8 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 15,87 кг/м² (дефицит массы тела). Выявлена повышенная судорожная готовность (положительный симптом Хвостека, онемение мышц лица, парестезии в пальцах рук при отрицательном симптоме Труссо). При лабораторном обследовании: выраженная гипокальциемия (снижение уровня общего кальция до 1,3 ммоль/л (2,02–2,60 ммоль/л), ионизированного кальция – до 0,48 ммоль/л (1,13–1,32 ммоль/л)), потребовавшая неоднократного парентерального введения препаратов кальция. На фоне увеличения дозы альфакальцидола до 3 мкг/сут и препаратов



кальция до 3000 мг/сут сохранялась гипокальциемия, в связи с чем в возрасте 20 лет альфакальцидол заменен на кальцитриол в дозе 2 мкг/сут. Достигнута нормокальциемия. В дальнейшем в качестве терапии гипопаратиреоза пациент принимал именно кальцитриол.

При обследовании в возрасте 24 лет отмечено повышение уровня общего кальция в крови до 2,85 ммоль/л, ионизированного кальция – до 1,37 ммоль/л, в связи с чем доза кальцитриола постепенно уменьшена (минимально до 0,50 мкг/сут), доза препаратов кальция снижена до 250 мг/сут. На этом фоне сохранялась нормокальциемия, однако через год возобновились судороги, онемение мышц лица, пациент самостоятельно увеличил дозу кальция до 1000 мг/сут. В течение нескольких лет отмечалась тенденция к гиперкальциемии при приеме подобранных ранее доз кальцитриола и препаратов кальция, сопровождавшаяся повышением артериального давления (АД) максимально до 160/100 мм рт. ст. и снижением скорости клубочковой фильтрации до 56 мл/мин. При обследовании в 28 лет максимальный уровень кальция (на фоне приема кальцитриола 0,5 мг/сут и кальция 500 мг/сут) составил 2,8 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л). Снижение доз препаратов вызывало у пациента неприятные ощущения в виде периодически возникающих судорог пальцев рук.

Помимо гиперкальциемии, поводом для неоднократной госпитализации в эндокринологический стационар служила декомпенсация ХНН. Диагноз первичного гипокортицизма был установлен в 5 лет, и все это время пациент находился на заместительной терапии глюкокортикоидами (ГК). Следует отметить, что потребность в терапии у него была существенно выше (во взрослом возрасте до 40–60 мг/сут), чем при первичной ХНН у пациентов, не страдающих АПС-1. Причиной декомпенсации чаще всего было пропуск или несвоевременный прием гидрокортизона (в дневное время пациент часто забывал выпить таблетку). При переходе на трехразовый прием препарата, имитирующий суточный ритм секреции кортизола (50% утром, 25–30% днем и 20–25% вечером), самочувствие, как правило, значительно улучшалось. В клинике регулярно проводились беседы о необходимости увеличения дозы гидрокортизона в случае заболевания, стрессовых ситуаций, оперативных вмешательств; все рекомендации обязательно прописывались в выписном эпикризе, однако далеко не всегда выполнялись. Свидетельством тому служит повышение в период одной из госпитализаций в возрасте 24 лет уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) свыше 1250 пг/мл (> 275 пмоль/л (0–10 пмоль/л)).

В возрасте 26 лет внезапно появились ноющие боли в животе по ходу толстой кишки, в связи с чем госпитализирован в хирургическое отделение городской клинической больницы по месту жительства. Данных, подтверждающих острую хирургическую патологию,

не получено. Выписан с улучшением состояния, однако к вечеру боли возобновились, присоединилась тошнота, выраженная слабость. Стационарно обследован в клинике пропедевтики внутренних болезней УКБ № 2 Сеченовского Университета. Исследован кал на токсины *Clostridium difficile*, получены положительные результаты относительно токсина В (токсин А не обнаружен). Установлен диагноз «*Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь». При проведении колоноскопии обнаружен участок поражения слизистой толстой кишки предположительно аутоиммунного генеза. Данные гистологического исследования: слизистая с обширными участками некроза и гиалиноза собственной пластинки слизистой оболочки с убылью и уменьшением размеров крипт, поверхность покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом. Морфологическая картина в большей степени соответствовала инфекционному некротическому колиту. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки хронического воспаления слизистой оболочки пищевода, кандидомикоза пищевода 3-й степени, антрального гастрита, бульбита. Назначена терапия большими дозами ГК – преднизолон в максимальной дозе 90 мг/сут с постепенным снижением в течение месяца до полной отмены. На этом фоне самочувствие значительно улучшилось, клинические симптомы нивелировались, что подтверждает аутоиммунный генез поражения ЖКТ. Более подробно данная клиническая ситуация и проведенное обследование и лечение пациента описаны ранее [14].

Последнее стационарное обследование в клинике эндокринологии проведено в возрасте 28 лет. Пациент предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, периодически возникающую головную боль и судороги пальцев рук. При поступлении: рост – 170 см, масса тела – 49 кг, ИМТ – 16,96 кг/м². Отмечается гиперпигментация в области локтей и поясницы (рис. 2), значимо менее выраженная по сравнению с более ранними наблюдениями. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. АД – 116/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Щитовидная железа не увеличена, плотно-эластичная, узлы не пальпируются. Симптомы Хвостека, Труссо – отрицательные.

На момент поступления в клинику пациент получал гидрокортизон (препарат Кортэф) 40 мг/сут (20 мг утром, 10 мг днем и 10 мг вечером), флудрокортизон (препарат Кортинефф, Адамед Фарма, Польша) 0,05 мг/сут, левотироксин (препарат L-тироксин, Берлин-Хеми, Германия) 75 мкг/сут, карбонат кальция 500 мг/сут, кальцитриол (препарат Рокальтрол, Катагент Германия Эбербах, Германия) 0,5 мкг/сут

и флуконазол (препарат Дифлюкан, Фарева Амбуаз, Франция) 300 мг/сут.

По результатам лабораторных исследований выявлена гипокальциемия – снижение уровня общего кальция до 1,99 ммоль/л (2,08–2,65 ммоль/л), ионизированного кальция – до 1,11 ммоль/л (1,15–1,35 ммоль/л). Доза кальцитриола увеличена до 0,75 мкг/сут, продолжен прием препаратов кальция 500 мг/сут. На этом фоне уровень общего кальция был в пределах референсного диапазона, жалобы отсутствовали.

Учитывая нормальные уровни калия и натрия в крови (K^+ – 4 ммоль/л (норма – 3,5–5,5 ммоль/л), Na^+ – 148 ммоль/л (норма – 132–150 ммоль/л)), стабильные гемодинамические показатели (АД – 115–125/70–80 мм рт. ст., ЧСС – 65–75 уд/мин), коррекции дозы флудрокортизона (50 мг/сут) не потребовалось. Доза гидрокортизона также оставлена прежней – 40 мг/сут, принимая во внимание удовлетворительное общее самочувствие, значительное уменьшение гиперпигментации по сравнению с предыдущими госпитализациями. Сохранялось небольшое повышение уровня АКТГ до 55,5 пмоль/л, однако это существенно ниже показателей, выявляемых у пациента ранее при выраженной декомпенсации ХНН (АКТГ в 24 года > 275 пмоль/л (0–10 пмоль/л)). Пациент в очередной раз проинформирован о необходимости коррекции дозы гидрокортизона в случае присоединения инфекционных заболеваний, при выполнении диагностических и лечебных манипуляций, во время оперативных вмешательств.

При обследовании уровень ТТГ составил 0,8 мкМЕ/мл (0,4–4,0), св. Т4 – 13,5 пмоль/л (11,5–23,2 пмоль/л), коррекции дозы левотироксина не потребовалось.

Несмотря на высокий риск развития сахарного диабета 1-го типа при АПС-1, у нашего пациента за все время наблюдения ни разу не было выявлено нарушений углеводного обмена. При обследовании в 28 лет уровень глюкозы крови натощак составил 5,6 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 5,1%.

При гормональном исследовании уровень лютеинизирующего гормона – 5,5 мМЕ/мл (1,5–9,3 мМЕ/мл), глобулина, связывающего половые гормоны, – 34 нмоль/л (10–57 нмоль/л), общего тестостерона – 19,5 нмоль/л (8,4–28,7) – данных за наличие гипогонадизма (возможного проявления аутоиммунного орхита) не получено. Тем не менее, по данным денситометрии, сохранялось снижение МПКТ: в поясничном отделе позвоночника Z-критерий в L1 составил -2,7 SD, в L1–L4 – -2,0 SD, в проксимальном отделе бедренной кости – -1,6 SD.

К сожалению, эта история закончилась трагически. В период пандемии COVID-19 пациент заболел коронавирусной инфекцией, осложнившейся двусторонней пневмонией, с последующим развитием дыхательной недостаточности, бактериального сепсиса и острой

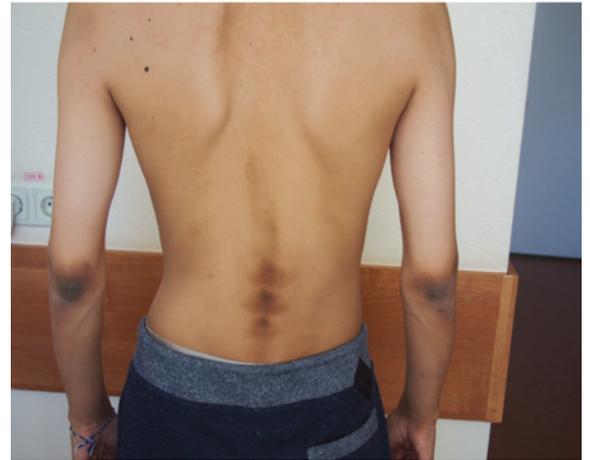


Рис. 2. Гиперпигментация кожных покровов

почечной недостаточности. Несмотря на своевременную госпитализацию, использование самых современных антибактериальных и антимикотических препаратов и проведение необходимых реанимационных мероприятий, в том числе искусственной вентиляции легких и гемодиализа, спасти его не удалось.

Обсуждение

АПС-1 – орфанное наследственное заболевание, крайне редко встречающееся в практике врача-эндокринолога, поскольку пик его манифестации приходится на возраст 10–12 лет и лечение таких пациентов занимаются детские эндокринологи.

Оценить распространенность данного синдрома в Российской Федерации не представляется возможным в связи с отсутствием соответствующего национального регистра. Принимая во внимание данные о частоте АПС-1 в европейских странах (от 1:80000 до 1:130000 населения), в России таких пациентов должно быть не менее 1000, тогда как на 2017 г. Е.М. Орловой было описано всего 138 больных [2, 3]. Более поздних эпидемиологических данных в отечественной литературе нам найти не удалось. Трудности диагностики и лечения АПС-1 обусловлены разнообразием клинических проявлений, ранним дебютом заболевания, определяющим тяжесть его течения, и длительным латентным периодом поражения органов-мишеней, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение. У нашего пациента заболевание манифестировало на 1-м году жизни с развития аутоиммунной энтеропатии (мальабсорбции) и хронического кожно-слизистого кандидоза. Два других компонента классической триады – ХНН и гипопаратиреоз – присоединились тоже достаточно рано



(до 4 лет). Однако диагноз АПС-1 был заподозрен только спустя 4 года, а подтвержден генетически лишь в 11 лет.

Хронический кандидоз кожи и слизистых – «визитная карточка» АПС-1, отличающая его от других аутоиммунных полиэндокринных синдромов [1, 3, 15]. Именно кандидоз во многом определяет особенности клинического течения, казалось бы, хорошо известных эндокринных заболеваний. Более того, хронический кандидоз полости рта может привести к атрофии слизистой с образованием участков лейкоплакии. В этом случае у пациентов возрастает риск развития карциномы полости рта, отличающейся высокой летальностью [16]. С появлением активных антимикотических препаратов, таких как флуконазол и кетоконазол, возможности лечения слизисто-кожного кандидоза значительно расширились. Однако при прекращении терапии или снижении дозы инфекция часто рецидивирует [17]. Таким образом, большинство пациентов с АПС-1 нуждаются в пожизненном постоянном приеме противогрибковых препаратов.

Как правило, ХНН развивается позже кандидоза и гипопаратиреоза в возрасте 10–15 лет, а иногда и после 20 лет. В нашем случае ХНН дебютировала очень рано и стала вторым компонентом классической триады клинических проявлений заболевания. Особенностью клинического течения ХНН у данного пациента была высокая потребность в препаратах ГК (максимально доза доходила до 60 мг гидрокортизона в сутки), превышающая таковую при изолированной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона). При этом у пациента всегда отмечалась гиперпигментация различной степени выраженности и дефицит массы тела и никогда не регистрировались признаки передозировки ГК (ятрогенный гиперкортицизм). Наиболее вероятной причиной субкомпенсации надпочечниковой недостаточности и частых эпизодов декомпенсации ХНН была аутоиммунная энтеропатия, наблюдаемая у 25–30% пациентов с АПС-1 и негативно влияющая на процесс всасывания препаратов заместительной гормональной терапии в таблетированной форме. Кроме того, сам пациент в течение жизни неоднократно допускал пропуски и даже временное прекращение приема ГК.

Повышение АД коррелировало только с выраженностью гиперкальциемии и не зависело от дозы гидрокортизона. Следует отметить, что полное исчезновение гиперпигментации кожных покровов регистрировали только в период

назначения терапии преднизолоном в дозе 90 мг в течение месяца (в дополнение к гидрокортизону) с целью лечения язвенного колита. При этом также не наблюдалось каких-либо клинических проявлений экзогенного гиперкортицизма, что подтверждает влияние синдрома мальабсорбции на эффективность терапии.

В отличие от гидрокортизона, доза флудрокортизона как второго необходимого компонента заместительной терапии первичной ХНН была существенно меньше средней терапевтической. Повышение дозы флудрокортизона длительное время неизменно приводило к снижению уровня кальция. В дальнейшем удалось увеличить дозу препарата до 0,1 мг/сут.

Терапия гипопаратиреоза при АПС-1 также имеет свои особенности в связи с трудностями в подборе дозы препаратов витамина D и кальция. У нашего пациента за длительный период наблюдения отмечалась значительная вариабельность доз. Вероятнее всего, это связано с волнообразным течением кандидоза слизистых, приводящим к большей или меньшей выраженности мальабсорбции и, соответственно, биодоступности препаратов заместительной терапии. Согласно данным литературы, подобная тенденция нередко наблюдается и у других пациентов с АПС-1 [3, 6]. Наше знакомство с пациентом началось со стойкой гипокальциемии с судорожным синдромом, что потребовало замены одной активной формы препарата витамина D (альфа-кальцитриол) на другую (кальцитриол). Это позволило добиться нормализации уровня кальция и значительно улучшить качество жизни. Однако через несколько лет на фоне приема препаратов в прежних дозах наметилась тенденция к гиперкальциемии, сопровождавшаяся повышением АД и снижением скорости клубочковой фильтрации. В итоге дозы кальцитриола и препаратов кальция были снижены практически втрое.

В связи с высокой вариабельностью уровня кальция в крови, возникновением проявлений дефицита ГК, возможным развитием острых инфекционных состояний, вызванных воздействием вирусных агентов или распространением грибковой инфекции, больным с тяжелым течением АПС-1 необходим более частый пожизненный мониторинг основных клинических и лабораторных показателей, чем это требуется пациентам при наличии одного аутоиммунного заболевания.

Помимо трех основных классических проявлений АПС-1, описано более 25 других компонентов заболевания. К неэндокринным

поражениям следует отнести развитие очаговой (реже тотальной) алопеции, встречающейся у 25–40% пациентов. Выпадение волос в ряде случаев протекает волнообразно, с периодами расширения зоны поражения и спонтанного восстановления. Алопеция, безусловно, в первую очередь проблема косметическая. Несмотря на то что она не доставляет физических страданий, зачастую беспокоит пациента гораздо больше, чем необходимость постоянной заместительной терапии.

Первичный гипотиреоз является не самым тяжелым компонентом АПС-1, однако его лечение требует проведения постоянной пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия ежедневно и в определенное время. Пропуск приема необратимо приведет к декомпенсации, что не может не отразиться на самочувствии и работоспособности пациента.

Психологические проблемы оказывают большое влияние на степень компенсации пациентов с АПС-1. Сочетание нескольких хронических эндокринных заболеваний предполагает необходимость приема большого количества препаратов заместительной терапии в конкретное время и в определенной последовательности (имитация суточного ритма секреции, необходимость выдерживать временной промежуток между приемом различных препаратов и т.п.) [18]. Мы хорошо знаем, что даже взрослые люди далеко не всегда следуют правилам приема медикаментов, а ребенку и особенно подростку еще труднее соблюдать рекомендации, тем более что большинство сверстников обходятся вообще без каких-либо лекарств. Эта проблема коснулась и нашего пациента. Согласно рекомендациям, необходимо принимать левотироксин утром натощак не менее чем за 30 минут до завтрака и других медикаментов, гидрокортизон в 3 приема – утром, днем и вечером, препараты кальция – не ранее чем через 4 часа после левотироксина, поскольку кальций уменьшает биодоступность последнего. Длительное время наш пациент регулярно нарушал правила заместительной терапии, забывал принимать препараты днем или вечером, что приводило к частым состояниям декомпенсации. По мере взросления пришло осознание необходимости соблюдения правил приема и режима дозирования лекарственных средств, что способствовало повышению приверженности лечению и, как следствие, улучшению клинических и метаболических показателей.

Выявленное у нашего пациента снижение МПКТ не следует расценивать как истинный

остеопороз. Правильнее говорить о недостижении адекватных показателей костной плотности в связи с существующим с детства гипопаратиреозом и синдромом мальабсорбции. На фоне стабилизации состояния ЖКТ, адекватных доз кальция и витамина D и тенденции к набору веса отмечена положительная динамика МПКТ. В то же время, принимая во внимание патогенетические особенности АПС-1 (аутоиммунный гипопаратиреоз), при выборе антирезорбтивной терапии возможно использование препаратов паратиреоидного гормона (терипаратид).

Несмотря на наличие тяжелого хронического заболевания, пациент окончил университет, нашел работу в крупной компании. Коллеги его уважали и во всем поддерживали. Став взрослым, он признавал, что ранее недостаточно ответственно и внимательно относился к своему заболеванию и регулярному приему лекарственных препаратов. С возрастом приверженность лечению существенно увеличилась.

Продолжительность жизни пациентов с АПС-1 значительно меньше, чем в популяции. Причинами ранней смертности нередко становятся декомпенсация одного или нескольких компонентов синдрома, присоединение инфекционных осложнений, почечная недостаточность [3]. Любой инфекционный процесс представляет большую опасность для данной категории больных, что еще раз доказала пандемия COVID-19.

P. Bastard и соавт. описали 22 случая COVID-19 у пациентов с АПС-1, среди которых 11 больных из России. Авторы делают вывод, что у данных пациентов крайне высок риск критического течения COVID-пневмонии из-за имеющихся у них нейтрализующих аутоантител к интерферону I типа [19].

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует особенности течения хорошо известных эндокринных и неэндокринных заболеваний при их сочетании в рамках одного генетического синдрома, сложности подбора заместительной терапии и достижения адекватной компенсации. Сочетание нескольких хронических заболеваний и большое количество препаратов заместительной терапии диктуют необходимость индивидуального терапевтического подхода с учетом низкой приверженности лечению данной категории пациентов. Необходимо обучение пациентов и членов семьи, привлечение к лечению психологов, психотерапевтов и пожизненное постоянное наблюдение. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

В 2020 г. пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Участие авторов

М.Г. Павлова – концепция и дизайн статьи, написание текста статьи; О.О. Голоулина – сбор и обработка клинического материала, написание текста статьи; Т.Б. Моргунова – сбор и анализ полученных данных; Н.В. Лиходей – сбор и анализ полученных результатов; М.Ф. Калашникова – написание и редактирование текста статьи; А.Г. Фарманов – обработка клинического материала; Т.Д. Хазалия – сбор и анализ полученных результатов; В.В. Фадеев – редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Bello MO, Garla VV. Polyglandular autoimmune syndrome type I. 2023 Mar 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, Zakharova EY, Ivanova ON, Kämpe O, Dedov II, Knappskog PM, Peterkova VA, Husebye ES. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3546–3556. doi: 10.1210/jc.2017-00139.
- Орлова ЕМ. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2017. 332 с.
- Orlova EM. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical variants, genetic basis, immunological markers, treatment and prognosis: dis. ... doc. med. sci. Moscow; 2017. 332 p. Russian.
- Pereira LE, Bostik P, Ansari AA. The development of mouse APECED models provides new insight into the role of AIRE in immune regulation. *Clin Dev Immunol.* 2005;12(3):211–216. doi: 10.1080/17402520500212589.
- Meredith M, Zemmour D, Mathis D, Benoist C. AIRE controls gene expression in the thymic epithelium with ordered stochasticity. *Nat Immunol.* 2015;16(9):942–949. doi: 10.1038/ni.3247.
- Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Front Pediatr.* 2021;9:723532. doi: 10.3389/fped.2021.723532.
- Cranston T, Boon H, Olesen MK, Ryan FJ, Shears D, London R, Rostom H, Elajnaf T, Thakker RV, Hannan FM. Spectrum of germline AIRE mutations causing APS-1 and familial hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(1):111–122. doi: 10.1530/EJE-21-0730.
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265(5):514–529. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x.
- Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, Jørgensen AP, Myhre AG, Svartberg J, Fougner KJ, Bakke Å, Nedrebø BG, Mella B, Breivik L, Viken MK, Knappskog PM, Marthinussen MC, Løvås K, Kämpe O, Wolff AB, Husebye ES. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):2975–2983. doi: 10.1210/jc.2016-1821.
- Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103135. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103135.
- Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):78–85. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.012.
- Созаева ЛС, Карманов МЕ, Брейвик Л, Хусби Э, Карева МА. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России). *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(3):4–8. doi: 10.14341/probl20156134-8.
- Sozaeva LS, Karmanov ME, Breivik L, Husbi E, Kareva MA. [The new immunological methods for diagnostics of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome (the first experience in Russia)]. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(3):4–8. Russian. doi: 10.14341/probl20156134-8.
- Philippot Q, Casanova JL, Puel A. Candidiasis in patients with APS-1: Low IL-17, high IFN- γ , or both? *Curr Opin Immunol.* 2021;72:318–323. doi: 10.1016/j.coi.2021.08.001.
- Труш ЕА, Королев АВ, Полуэктова ЕА, Павлов ПВ, Павлова МГ, Тertychny AS, Сидорина ЮО, Понкратова НА, Шифрин ОС. Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и Clostridium difficile-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):93–100. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-93-100.
- Trush EA, Korolev AV, Poluektova EA, Pavlov PV, Pavlova MG, Tertychny AS, Sidorina YuO, Ponkratova NA, Shifrin OS. [Differential diagnosis between ulcerative colitis and clostridium difficile-associated disease in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):93–100. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-93-100.
- Humbert L, Cornu M, Proust-Lemoine E, Bayry J, Wemeau J-L, Vantghem M-C, Sendid B. Chronic mucocutaneous candidiasis in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Front Immunol.* 2018;9:2570. doi: 10.3389/fimmu.2018.02570.
- Shephard MK, Schifter M, Palme CE. Multiple oral squamous cell carcinomas associated with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):e36–42. doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.013.
- Proust-Lemoine E, Guyot S. Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 et pathologies buccales [Oral diseases in auto-immune polyendocrine syndrome type 1]. *Presse Med.* 2017;46(9):853–863. French. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.029.
- Трошина ВВ, Романова НЮ, Созаева ЛС, Трошина ЕА. Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(6):362–366. doi: 10.14341/probl10295.
- Troshina VV, Romanova NYU, Sozaeva LS, Troshina EA. [Clinical case report: History of diagnosis and clinical features of type autoimmune polyglandular syndrome 1]. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(6):362–366. Russian. doi: 10.14341/probl10295.
- Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, Ochoa S, Kareva M, Rodina Y, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Neehus AL, Shaw E, Migaud M, Bizien L, Ekwall O, Berg S, Becuti G, Ghizzoni L, Thiriez G, Pavot A, Goujard C, Frémond ML, Carter E, Rothenbuhler A, Linglard A, Mignot B, Comte A, Cheikh N, Hermine O, Breivik L, Husebye ES, Humbert S, Rohrlisch P, Coaquette A, Vuoto F, Faure K, Mahlaoui N, Kotnik P, Battelino T, Trebusak Podkrajsek K, Kisand K, Ferré EMN, DiMaggio T, Rosen LB, Burbelo PD, McIntyre M, Kann NY, Shcherbina A, Pavlova M, Kolodkina A, Holland SM, Zhang SY, Crow YJ, Notarangelo LD, Su HC, Abel L, Anderson MS, Jouanguy E, Neven B, Puel A, Casanova JL, Lionakis MS. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med.* 2021;218(7):e20210554. doi: 10.1084/jem.20210554.



Special aspects of the clinical course and replacement therapy peculiarities in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: a clinical case

M.G. Pavlova¹ • O.O. Golounina² • T.B. Morgunova¹ •
N.V. Likhodey¹ • M.F. Kalashnikova¹ • A.G. Farmanov¹ •
T.D. Khazaliya³ • V.V. Fadeev¹

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is an extremely rare monogenic autosomal recessive disease characterized by development of multiple organ failure with predominant endocrine glands involvement. The challenges of patient management are related to low adherence to the lifelong multicomponent therapy, high risk of complications, including pneumonia, adrenal insufficiency decompensation, necrotic colitis and other acute infectious and inflammatory diseases. Due to the rarity of this disorder, clinicians lack sufficient experience with management of such patients, which could lead to delayed medical care and patient death.

Patient A., 28 years old, was followed up for 10 years in the Endocrinology clinic with the diagnosis of "Autoimmune polyglandular syndrome type 1. Mucocutaneous candidiasis. Primary hypoparathyroidism. Primary chronic adrenal insufficiency. Primary hypothyroidism. Chronic gastroenteritis. Chronic colitis. Autoimmune alopecia." The onset of the disease with chronic mucocutaneous candidiasis at the age below 1 year had defined the severe course of the disease, including a wide range of consequently occurring autoimmune diseases associated with recurrent episodes of decompensation of hypoparathyroidism and adrenal insufficiency, as well as the development of acute necrotic colitis at the age of 26. As an adult, the patient admitted that he had previously been insufficiently responsible and attentive to his disease and regular medication intake, with resulting episodes of adrenal insufficiency decompensation and occurrence of the symptoms related to serum calcium fluctuations. Due to abnormalities of cellular and humoral immunity, APS-1 patients are at an extremely high risk for a critical course of COVID-associated pneumonia. In 2020, the patient contracted the coronavirus infection complicated by bilateral pneumonia, followed by respiratory failure,

bacterial sepsis and acute renal failure. Despite the timely hospitalization, administration of the state-of-the-art antibacterials and antifungals and all the necessary resuscitation measures, it was not possible to save his life.

This clinical observation demonstrates the difficulties of therapeutic management of APS-1 patients with an early disease manifestation, who, due to severe genetically determined impaired immunity, are at high risk of death from an intercurrent infection. The combination of several chronic comorbidities and the need to take a large number of replacement treatments require an individual therapeutic approach, as well as psychological and social adaptation of the patients, starting from their childhood and throughout the whole life, taking into account the frequent psychological problems could lead to low treatment adherence. The timely diagnostics of the disease, understanding of pathophysiology and specifics of its course could contribute to increased quality-adjusted life years of APS-1 patients.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome type 1, AIRE, autoimmune regulator gene, primary adrenal insufficiency, clinical case, adherence to treatment

For citation: Pavlova MG, Golounina OO, Morgunova TB, Likhodey NV, Kalashnikova MF, Farmanov AG, Khazaliya TD, Fadeev VV. Special aspects of the clinical course and replacement therapy peculiarities in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(6):342–350. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-030.

Received 28 February 2024; revised 20 September 2024; accepted 7 November 2024; published online 18 November 2024

Maria G. Pavlova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X> ✉ Ul. Pogodinskaya 1–1, Moscow, 19992, Russian Federation. E-mail: pavlova_m_g@staff.sechenov.ru

Olga O. Golounina – Clinical Resident²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>. E-mail: olga.golounina@mail.ru

Tatyana B. Morgunova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>. E-mail: tanmorgun@mail.ru

Natalya V. Likhodey – MD, Endocrinologist, Endocrinology Therapeutic Department No. 2, University Clinical Hospital No. 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>. E-mail: nettle_l@yahoo.com

Marina F. Kalashnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>. E-mail: marina_kalash@mail.ru

Aleksandr G. Farmanov – MD, Endocrinologist, Postgraduate Student, Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5700-7663>. E-mail: farmanovendo@mail.ru

Tamriko D. Khazaliya – MD, Endocrinologist³. E-mail: tamrikokhaz@yandex.ru

Valentin V. Fadeev – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>. E-mail: walfad@mail.ru

Patient' agreement

In 2020, the patient voluntarily signed his informed consent for the publication of his anonymized personal medical information.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.G. Pavlova, the paper concept and design, text writing; O.O. Golounina, clinical data collection and management, text writing; T.B. Morgunova, data collection and analysis; N.V. Likhodey, data collection and analysis; M.F. Kalashnikova, text writing and editing of the manuscript; A.G. Farmanov, clinical data management; T.D. Khazaliya, data collection and analysis; V.V. Fadeev, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

²National Medical Research Center for Endocrinology; ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation

³City polyclinic No. 134; Novoyasenevsky pr-t 24–2, Moscow, 117574, Russian Federation

