

ISSN 2226-6704 (Print)  
ISSN 2411-6564 (Online)

2026 год

Архивъ  
• внутренней •  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

TOM 16

№ 4



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент,  
Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия)

### Редакционная коллегия

**Адашева Татьяна Владимировна** — д.м.н., профессор,  
Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Айнабекова Баян Алькеновна** — д.м.н., профессор,  
НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)  
**Белая Жанна Евгеньевна** — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
**Бирюкова Елена Валерьевна** — д.м.н., доцент,  
Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Ватутин Николай Тихонович** — д.м.н., профессор,  
ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
**Воронкова Кира Владимировна** — д.м.н., профессор,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Заугольников Татьяна Васильевна** — к.м.н., доцент,  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
**Карабиненко Александр Александрович** — д.м.н., профессор,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Карнаушкина Мария Александровна** — д.м.н., профессор, Российский  
университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)  
**Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор,  
член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский  
университет (Минск, Беларусь)  
**Кошелева Наталья Анатольевна** — д.м.н., профессор,  
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)  
**Медведев Владимир Эрнстович** — д.м.н., доцент, Российский  
университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)  
**Михин Вадим Петрович** — д.м.н., профессор,  
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)  
**Никитин Игорь Геннадиевич** — д.м.н., профессор,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Никифоров Виктор Сергеевич** — д.м.н., профессор,  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Ребров Андрей Петрович** — д.м.н., профессор,  
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)  
**Сайфутдинов Рустам Ильхамович** — д.м.н., профессор,  
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)  
**Соловьева Элла Юрьевна** — д.м.н., доцент,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Стаценко Михаил Евгеньевич** — д.м.н., профессор,  
ВолгГМУ (Волгоград, Россия)  
**Супонева Наталья Александровна** — д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)  
**Ткачева Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор,  
Российский геронтологический научно-клинический центр  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Хохлачева Наталья Александровна** — д.м.н., доцент,  
Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)  
**Чесникова Анна Ивановна** — д.м.н., профессор,  
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)  
**Ягода Александр Валентинович** — д.м.н., профессор, Ставропольский  
государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)  
**Якушин Сергей Степанович** — д.м.н., профессор,  
РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

### Редакционный совет

**Васюк Юрий Александрович** — д.м.н., профессор,  
Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Игнатенко Григорий Анатольевич** — д.м.н., профессор,  
член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН,  
академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)  
**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)  
**Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский  
центр эндокринологии (Москва, Россия)  
**Хохлов Александр Леонидович** — д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский  
университет (Ярославль, Россия)  
**Шляхто Евгений Владимирович** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический  
журнал для работников  
здравоохранения

Включён в Перечень  
ведущих рецензируемых  
периодических изданий  
ВАК Минобрнауки РФ

### УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»  
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
Тел.: (495) 777-41-17  
E-mail: info@medarhive.ru

### ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна  
o\_chernova@medarhive.ru

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185  
Тел.: (495) 777-41-17

### Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры  
терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный университет» (Ульяновск, Россия)  
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

### Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

### Верстка

Виталий Котов

### Отдел распространения и рекламы

reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 20.07.2026 года

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной  
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2026-4



## THE EDITORIAL BOARD

**EDITOR-IN-CHIEF** — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

## The Editorial Board

**Tatiana V. Adasheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Bayan A. Ainabekova** — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)  
**Zhanna E. Belaya** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Elena V. Biryukova** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Nikolai T. Vatutin** — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)  
**Kira V. Voronkova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Tatyana V. Zaugonlikova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Alexander A. Karabinenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Maria A. Karnaushkina** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Igor A. Karpov** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**Natalya A. Kosheleva** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Vladimir E. Medvedev** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)  
**Vadim P. Mikhin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)  
**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Victor S. Nikiforov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Andrey P. Rebrov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Rustam I. Saifutdinov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)  
**Ella Yu. Solovyeva** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after I.N. Pirogov (Moscow, Russia)  
**Mikhail E. Statsenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)  
**Nataliya A. Suponeva** — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)  
**Olga N. Tkacheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Natalia A. Hohlicheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)  
**Anna I. Chesnikova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Alexander V. Yagoda** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)  
**Sergey S. Yakushin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Yury A. Vasyuk** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)  
**Grigory A. Ignatenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)  
**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Victor V. Maleev** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)  
**Evgeny L. Nasonov** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)  
**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Alexander L. Khokhlov** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)  
**Evgeny V. Shliakhto** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal  
for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



## FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC  
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
info@medarhive.ru

## CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova  
o\_chernova@medarhive.ru

## JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
Phone: +7(495)777-41-17

## MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)  
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

## SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

## ADVERTISING

reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 20.07.2026  
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,  
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)  
ISSN 2411-6564 (Online)

## Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»  
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5  
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2026-4

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзорные статьи

*Д.А. Семченко, К.С. Смирнова, Л.А. Низамова,  
П.Е. Назаренко, Е.В. Мартыянова, А.С. Гребенюк,  
А.Х. Исмаев, М. С. Соловова, Н.Г. Кудрявцева,  
В.Е. Игнатенко, К.С. Романенко, Е.С. Корнева*  
Современные методы иммуноанализа для выявления биомаркеров  
ревматоидного артрита ..... 245

*Халед А. Абдель-Сатер*  
Классификация диабета и персонифицированная терапия ..... 260

## Оригинальные статьи

*А.Д. Афанасьева, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская,  
В.С. Шрамко, Е.В. Кашиханова, Ю.И. Рагино*  
Ассоциации адипокинового профиля крови и наличия хронического бронхита  
у молодых лиц ..... 267

*А.А. Есжанова, М.А. Бекетова*  
Ранние предикторы гестационного сахарного диабета и преэклампсии:  
обоснование персонализированной стратегии скрининга в I триместре ..... 278

*Э.Р. Сагитова, О.В. Бугрова, Р.И. Сайфутдинов,  
С.С. Селева, Д.Р. Кадырмаева*  
Общая и первичная заболеваемость спондилоартритами среди взрослого населения  
Оренбургской области в 2019-2023 гг. .... 284

*А.С. Гаффарова, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков,  
Е.С. Агеева, А.В. Петров*  
Оценка влияния полиморфизма A1166C гена *AGTR1* на формирование  
коморбидной патологии, ассоциированной с кардиоваскулярным риском,  
у пациентов с анкилозирующим спондилитом ..... 292

## Разбор клинических случаев

*Э.В. Аранович, В.А. Лисовой, В.А. Фелелова*  
Болезнь Кикучи-Фуджимото на фоне первичного иммунодефицита  
и рассеянного склероза: клинический случай ..... 305

*С.А. Зайцевская, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева*  
ХВДП-подобная дизиммунная демиелинизирующая полирадикулонейропатия,  
ассоциированная с терапией брентуксимабом (клинический случай) ..... 312

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ  
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (с 01 марта 2025 года):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

# CONTENT

## REVIEW ARTICLES

- D.A. Semchenko, K.S. Smirnova, L.A. Nizamova,  
P.E. Nazarenko, E.V. Martyanova, A.S. Grebenyuk,  
A.Kh. Ismatov, M.S. Solovova, N.G. Kudryavtseva,  
V.E. Ignatenko, K.S. Romanenko, E.S. Korneva*  
Modern Immunoassay Methods for The Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarkers ..... 245
- Khaled A. Abdel-Sater*  
Clustering of Diabetes: Implications for Personalized Treatment ..... 260

## ORIGINAL ARTICLES

- A.D. Afanasyeva, L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya,  
V.S. Shramko, E.V. Kashtanova, Yu.I. Ragino*  
Associations Of Blood Adipokine Profile and The Presence of Chronic Bronchitis  
in Young Individuals ..... 267
- A.A. Yeszhanova, M.A. Beketova*  
Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia:  
Rationale for A Personalized Screening Strategy in The First Trimester ..... 278
- E.R. Sagitova, O.V. Bugrova, R.I. Sayfutdinov,  
S.S. Seleva, D.R. Kadyrmaeva*  
General And Primary Incidence of Spondyloarthritis Among the Adult Population  
of The Orenburg Region in 2019-2023 ..... 284
- A.S. Gaffarova, V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov,  
E.S. Ageeva, A.V. Petrov*  
Assessment of The Effect of The A1166C Polymorphism of The *AGTR1* Gene  
on The Formation of Comorbidity Associated with Cardiovascular Risk in patients  
with ankylosing spondylitis ..... 292

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- E.V. Aranovich, V.A. Lisovoy, V.A. Fefelova*  
Kikuchi-Fujimoto's Disease on The Background of Primary Immunodeficiency  
and Multiple Sclerosis: A Clinical Case ..... 305
- S.A. Zaitsevskaya, D.A. Grishina, N.A. Suponeva*  
Brentuximab Vedotin-Induced CIDP-Like Inflammatory Demyelinating  
Polyradiculoneuropathy (Clinical Case Report) ..... 312

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED  
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (from March 01, 2025):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>





DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068

УДК 616.72–002.77–074:577.27:543.544

EDN: BJEEZR



Д.А. Семченко<sup>1</sup>, К.С. Смирнова<sup>2</sup>, Л.А. Низамова<sup>3</sup>,  
П.Е. Назаренко<sup>4</sup>, Е.В. Мартыанова<sup>5</sup>, А.С. Гребенюк<sup>6</sup>,  
А.Х. Исмамов<sup>7</sup>, М.С. Соловова<sup>4</sup>, Н.Г. Кудрявцева<sup>8</sup>,  
В.Е. Игнатенко<sup>9</sup>, К.С. Романенко<sup>10</sup>, Е.С. Корнева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

<sup>2</sup>— Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>— Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>4</sup>— Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>5</sup>— Чувашский государственный медицинский университет, Чебоксары, Россия

<sup>6</sup>— Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

<sup>7</sup>— Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

<sup>8</sup>— Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>9</sup>— Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>10</sup>— Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОАНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

D.A. Semchenko<sup>1</sup>, K.S. Smirnova<sup>2</sup>, L.A. Nizamova<sup>3</sup>,  
P.E. Nazarenko<sup>4</sup>, E.V. Martyanova<sup>5</sup>, A.S. Grebenyuk<sup>6</sup>,  
A.Kh. Ismatov<sup>7</sup>, M.S. Solovova<sup>4</sup>, N.G. Kudryavtseva<sup>8</sup>,  
V.E. Ignatenko<sup>9</sup>, K.S. Romanenko<sup>10</sup>, E.S. Korneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>— Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>— N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>— Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>4</sup>— Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>5</sup>— Chuvash State Medical University, Cheboksary, Russia

<sup>6</sup>— Tver State Medical University, Tver, Russia

<sup>7</sup>— N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

<sup>8</sup>— Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>9</sup>— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>10</sup>— I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

## Modern Immunoassay Methods for The Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarkers

### Резюме

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с высокой инвалидизирующей способностью, ранняя диагностика которого имеет ключевое значение для своевременного назначения базисных противоревматических препаратов и улучшения прогноза. В последние десятилетия особое внимание уделяется серологическим биомаркерам, среди которых ведущую роль играют ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), включая анти-CCP (англ. anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и анти-MCV (англ. anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, антитела к мутантному цитруллинированному виментину). Эти маркеры позволяют не только подтвердить диагноз, но и прогнозировать риск агрессивного

течения и эрозивных изменений суставов. Современные методы иммуноанализа существенно расширили диагностические возможности. Наряду с традиционными подходами (латекс-агглютинация, иммуноферментный анализ (ИФА), турбидиметрия) активно внедряются инновационные технологии: электрохимическая импедансная спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния с усилением поверхности (SERS), фотоэлектрические сенсоры и микрожидкостные платформы. Особое значение имеют мультиплексные иммуноанализы, обеспечивающие одновременное выявление нескольких биомаркеров в одном образце, что повышает точность диагностики, облегчает стратификацию пациентов и способствует реализации принципов персонализированной медицины. Несмотря на очевидные преимущества, мультиплексные методы сталкиваются с рядом ограничений: необходимостью использования высокоспецифичных антител, риском перекрёстной реактивности, отсутствием унифицированных эталонных стандартов для АЦБ, а также сложностями в обеспечении контроля качества. Дальнейшее развитие технологий связано с стандартизацией анализов, внедрением международных контрольных материалов и оптимизацией диагностических порогов. Таким образом, интеграция современных методов иммуноанализа и мультиплексных платформ в клиническую практику открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования РА, что в конечном итоге может снизить частоту инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, серологические биомаркеры, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, анти-CCP, анти-MCV, иммуноанализ, мультиплексные технологии, ранняя диагностика, персонализированная медицина

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 28.10.2025 г.

Принята к публикации 28.11.2025 г.

**Для цитирования:** Семченко Д.А., Смирнова К.С., Низамова Л.А. и др. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОАНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. Архив внутренней медицины. 2026; 16(4): 245-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068. EDN: BJEEZR

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a high potential for disability, where early diagnosis is crucial for timely initiation of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and for improving long-term outcomes. In recent decades, particular attention has been paid to serological biomarkers, among which rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), including anti-CCP and anti-MCV, play a leading role. These markers not only confirm the diagnosis but also help predict the risk of aggressive disease course and joint erosions. Modern immunoassay methods have significantly expanded diagnostic opportunities. Along with traditional approaches such as latex agglutination, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and turbidimetry, innovative technologies are actively being implemented, including electrochemical impedance spectroscopy (EIS), surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS), photoelectrochemical biosensors, and microfluidic platforms. Multiplex immunoassays are of particular importance, as they allow the simultaneous detection of multiple biomarkers in a single sample, thereby increasing diagnostic accuracy, facilitating patient stratification, and promoting the principles of personalized medicine. Despite their advantages, multiplex methods face several limitations: the need for highly specific antibody pairs, the risk of cross-reactivity, the lack of standardized reference materials for ACPA, and challenges in quality control. Future development of these technologies depends on assay standardization, implementation of international reference standards, and optimization of diagnostic thresholds. In conclusion, the integration of modern immunoassay techniques and multiplex platforms into clinical practice provides new opportunities for early diagnosis and prognosis of RA, ultimately reducing disability rates and improving patients' quality of life.

**Key words:** rheumatoid arthritis, serological biomarkers, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, anti-CCP, anti-MCV, immunoassay, multiplex technologies, early diagnosis, personalized medicine

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.09.2025

Reviewer approved 28.10.2025

Accepted for publication on 28.11.2025

**For citation:** Semchenko D.A., Smirnova K.S., Nizamova L.A. et al. Modern Immunoassay Methods for The Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarkers. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 245-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068. EDN: BJEEZR

АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам анти-CCP — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, анти-MCV — антитела к мутантному цитруллинированному виментину, БПРП — базисные противоревматические препараты, РФ — ревматоидный фактор, РА — ревматоидный артрит, PAD4 — пептидиларгинин деиминаза 4-го типа, LFIA — иммунохроматографический анализ (lateral flow immunoassay), ELISA — иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay), ECL — электрохемилюминесценция (electrochemiluminescence), EIS — электрохимическая импедансная спектроскопия (electrochemical impedance spectroscopy), SERS — поверхностно-усиленная комбинационная (рамановская) спектроскопия (surface-enhanced Raman spectroscopy), ПОС — диагностика в месте оказания медицинской помощи (point-of-care), ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO), CDC — Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, США), NIBSC — Национальный институт биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control, Великобритания), EULAR — Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology), МРТ — магнитно-резонансная томография (magnetic resonance imaging, MRI)



## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов с их последующей деструкцией, а также разнообразными внесуставными проявлениями и ассоциированными осложнениями различной степени выраженности [1]. Болезнь может возникать в любом возрасте, однако чаще встречается у женщин; её распространённость варьирует в зависимости от региона и, как правило, выше в индустриально развитых странах [2]. Несмотря на значительные достижения фундаментальной науки, этиология РА окончательно не установлена. Считается, что в основе патогенеза лежит взаимодействие генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и особенностей микробиома [1, 3].

За последние два десятилетия стратегия ведения пациентов с РА существенно изменилась благодаря внедрению новых лекарственных средств и углублению представлений о механизмах развития заболевания [4]. В настоящее время основным принципом лечения является максимально раннее выявление РА и незамедлительное назначение базисных противоревматических препаратов (БПРП). Доказано, что своевременное начало терапии позволяет предотвратить выраженные структурные повреждения суставов у 90 % пациентов и существенно улучшить прогноз [5]. В то же время ранняя диагностика остаётся сложной задачей, поскольку клинические проявления на дебютной стадии часто неспецифичны. Визуализационные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) применяются для уточнения диагноза, однако их эффективность ограничена, и они целесообразны преимущественно у пациентов с выраженной клинической симптоматикой [6].

Особое значение в ранней диагностике приобретают серологические маркеры. Наибольшую ценность представляют ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). Эти аутоантитела могут выявляться за несколько лет до манифестации клинической картины, что делает их важными не только для диагностики, но и для прогноза течения заболевания, оценки вероятности развития эрозивного артрита и ответа на терапию [7,8]. В связи с этим РФ и АЦБ включены в классификационные критерии Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), разработанные в 2010 году [9], а также отражены в Клинических рекомендациях Минздрава России «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом РФ, 2021), где их определение рекомендуется в качестве обязательных лабораторных критериев диагностики и мониторинга заболевания [10].

Современные подходы в лабораторной диагностике РА связаны с внедрением мультиплексных методов иммуноанализа, позволяющих одновременно выявлять несколько биомаркеров. Это создаёт предпосылки для более точной стратификации пациентов, оптимизации выбора терапии и реализации персонализированных стратегий ведения заболевания [11].

Настоящая статья направлена на анализ клинической и прогностической значимости РФ и АЦБ при РА, оценку современных методов их выявления, а также обсуждение возможностей мультиплексных технологий, способных повысить эффективность ранней диагностики и улучшить прогноз для пациентов.

## Биомаркеры для ранней диагностики ревматоидного артрита

### Ревматоидный фактор

Ревматоидный фактор стал первым аутоантителом, обнаруженным у пациентов с РА; он распознаёт антигенные детерминанты в Fc-фрагменте иммуноглобулина G (IgG) [12]. Впервые РФ описал Эрик Волер в 1940 году как фактор, обладающий гемагглютинирующей активностью в сыворотках пациентов с РА [13]. В 1949 году Х.М. Роуз подтвердил это наблюдение и разработал совместно с Волером тест, основанный на агглютинации сенсibilизированных эритроцитов овец, получивший название реакция Волера–Роуза [14].

В последующие десятилетия определение РФ стало неотъемлемой частью классификационных критериев РА (1956, 1958 и 1987 годы). Изначально антитела выявляли ручными методами, но с развитием лабораторной диагностики были внедрены автоматизированные подходы, включая турбидиметрию и иммуноферментный анализ (ELISA), что позволило повысить как чувствительность, так и специфичность тестов. Современные методы обеспечивают количественную оценку различных изотипов РФ — IgM, IgA и IgG [15].

Систематический анализ Motta и соавт. показал, что РФ IgA обладает наибольшей специфичностью, но меньшей чувствительностью по сравнению с РФ IgM, тогда как РФ IgG имеет ограниченную диагностическую ценность [16]. В исследовании Sieghart и соавт., где параллельно оценивались РФ, антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) и RA33, именно РФ IgM продемонстрировал наибольшую чувствительность среди девяти протестированных изотипов антител [17]. В то же время у пациентов с недифференцированной воспалительной артралгией комбинированное определение различных изотипов РФ не показало преимущества по сравнению с изолированным исследованием РФ IgM, а в ряде случаев даже увеличивало риск ложноположительных результатов [18]. В связи с этим именно РФ IgM остаётся наиболее востребованным маркером в рутинной клинической практике.

По данным метаанализов, специфичность РФ при РА составляет около 85 %, а чувствительность варьирует в пределах 60–90 % [19]. Высокие титры РФ ассоциированы с более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом, особенно на ранних стадиях [8].

Интерес представляют и взаимодействия между РФ и АЦБ. Показано, что наличие РФ IgM усиливает способность иммунных комплексов, содержащих АЦБ, активировать макрофаги, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов и тем самым уско-

ряя прогрессирование заболевания [20,21]. Более того, одновременное присутствие РФ и АЦБ в сыворотке ассоциировано с более выраженным системным воспалением и сокращением доклинического периода РА [22].

### **Антитела к цитруллинированным белкам**

Антитела к цитруллинированным белкам представляют собой обширную группу аутоантител, направленных против цитруллинированных эпитопов природных белков или синтетических пептидов. Эти антитела выявляются как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА и отличаются высокой специфичностью и чувствительностью, что делает их важнейшими серологическими маркерами для раннего выявления и прогнозирования заболевания [23].

В условиях хронического воспаления ферменты семейства пептидиларгининдезимираз (PAD) катализируют превращение остатков аргинина в цитруллин, формируя новые антигенные детерминанты. Среди мишеней АЦБ описаны фибронектин, виментин, кератин,  $\alpha$ -енолаза, коллаген II типа и гистоны, экспрессируемые в различных тканях организма [24]. Цитруллинированные белки способны включаться в структуры главного комплекса гистосовместимости (МНС), активировать Т-лимфоциты и стимулировать В-клетки к выработке дополнительных аутоантител. Эти процессы усиливают воспаление, костную резорбцию и болевой синдром при РА [25].

Хотя ревматоидный фактор был первым серологическим маркером, использованным в диагностике РА, АЦБ продемонстрировали значительно более высокую специфичность и сопоставимую, а в ряде случаев и превосходящую чувствительность. Это делает их ценным инструментом для раннего выявления болезни, прогнозирования её течения и своевременного начала таргетной терапии, что в конечном счёте позволяет замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск инвалидизации [26].

### **Антитела к цитруллинированному нитевидному белку**

Первыми специфическими для РА аутоантителами из группы АЦБ были описаны анти-перинуклеарный фактор (APF) и антикератиновые антитела (АКА). В 1964 году Nienhuis и соавт. сообщили о наличии в сыворотке пациентов с РА антител к перинуклеарному фактору, обладавших высокой специфичностью [27]. Несколько позже, в 1979 году, Young и соавт. идентифицировали АКА, которые также демонстрировали тесную связь с РА [28]. Первоначально предполагалось, что мишенью этих антител является кератин, однако в 1995 году Sebbag и соавт. установили, что как для APF, так и для АКА антигенами служат цитруллинированные промежуточные филаментные белки клеток эпидермиса. Это позволило ввести обобщающий термин «антитела к цитруллинированному нитевидному белку» [29].

APF выявляется в ревматоидных узелках и синовиальной жидкости и нередко сочетается с наличием РФ.

Этот маркер может использоваться для дифференциальной диагностики РА и других воспалительных артропатий, его специфичность оценивается примерно в 94,3 % [30]. АКА, в свою очередь, способны определяться ещё до манифестации клинической картины РА. Более того, показана их сильная ассоциация с эрозивными изменениями костной ткани, что делает их значимыми прогностическими маркерами [31]. По данным метаанализа, специфичность АКА достигает 94 %, однако чувствительность остаётся относительно низкой (около 46 %) [32].

Таким образом, несмотря на высокую специфичность, ограниченная чувствительность APF и АКА снижает их ценность в повседневной клинической практике. Тем не менее эти антитела сыграли ключевую роль в формировании представлений о патогенезе и серологической диагностике РА, став предшественниками более современных маркеров — анти-ССР и других тестов на АЦБ.

В 2000 году Schellekens и соавт. впервые предложили использовать синтетический циклический пептид, содержащий остаток цитруллина, в качестве антигенного субстрата для выявления антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ССР) методом иммуоферментного анализа. Было показано, что данный тест обладает высокой специфичностью (до 96 %) в отношении РА и представляет значительную ценность для ранней диагностики заболевания [33]. В ряде исследований подтверждено, что анти-ССР превосходит РФ по специфичности и диагностической точности, особенно при обследовании пациентов с ранними недифференцированными артралгиями, а также при прогнозировании более агрессивного течения артропатии [34].

В настоящее время доступны тесты второго (анти-ССР2) и третьего поколения (анти-ССР3), основанные на использовании синтетических смесей циклических цитруллинированных пептидов. Эти тесты обеспечивают существенно более высокую чувствительность при сохранении высокой специфичности по сравнению с тестом первого поколения [35]. Согласно данным проспективных исследований, анти-ССР3 играет важную роль в прогнозировании развития воспалительного артрита у лиц с высоким риском, уже имеющих положительный результат по анти-ССР2 [36]. Vos и соавт. показали, что результаты тестов анти-ССР2 и анти-ССР3 в целом сопоставимы; при этом риск развития РА был значительно выше у пациентов с положительными результатами обоих тестов [37].

Следует отметить, что у части пациентов с РА серологические маркеры — как РФ, так и АЦБ — остаются отрицательными. При этом такие пациенты не только не защищены от тяжёлого течения болезни, но и имеют повышенные риски инвалидизации и преждевременной смертности, что подчёркивает необходимость поиска более чувствительных биомаркеров для серонегативных форм РА [38].

В последние годы был разработан тест, позволяющий выявлять как IgG-, так и IgA-изотипы анти-ССР (анти-ССР3.1). Предполагалось, что этот вариант анализа может обладать более высокой чувствительностью

по сравнению со стандартными тестами анти-ССР3, определяющими преимущественно IgG-антитела [39]. Однако дальнейшие работы показали, что после коррекции пороговых значений для сохранения высокой специфичности различия в диагностической точности между анти-ССР3.1 и анти-ССР3 нивелируются [40]. Таким образом, включение IgA-изоформ в тест-системы не продемонстрировало значимого улучшения диагностической ценности анти-ССР [41].

Виментин относится к классу промежуточных филаментов цитоскелета, локализованных в цитоплазме различных клеток, включая макрофаги. При активации воспалительного процесса повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  приводит к активации ферментов пептидиларгининдезиминаз, которые катализируют цитруллинирование виментина. Модифицированный белок приобретает новые антигенные свойства, что способствует активации иммунного ответа, поддержанию хронического воспаления, гиперплазии синовиальной оболочки и разрушению суставных структур у пациентов с РА [42].

Антитела к мутантному цитруллинированному виментину (анти-MCV) рассматриваются как перспективный маркер из группы АЦБ. По данным клинических исследований, чувствительность анти-MCV составляет около 77 %, а специфичность достигает 89 % [43,44]. Диагностическая ценность этого теста сопоставима с анти-ССР и РФ, однако существует ряд особенностей. Анти-MCV чаще ассоциированы с более агрессивным течением РА и выраженными изменениями периферических суставов. Более того, комбинированное определение анти-MCV, анти-ССР и РФ повышает вероятность выявления заболевания у пациентов,

которые оказываются серонегативными при стандартном тестировании на анти-ССР и РФ [45, 46].

Таким образом, анти-MCV расширяют возможности лабораторной диагностики РА, особенно в сложных диагностических случаях, и могут использоваться как дополнительный прогностический маркер для стратификации риска агрессивного течения болезни.

Помимо широко изученных маркеров, у пациентов с РА могут выявляться и другие антитела против цитруллинированных аутоантигенов. К ним относят аутоантитела к фибриногену,  $\alpha$ -енолазе и коллагену II типа. Эти антитела также могут определяться на ранних стадиях заболевания и характеризуются высокой специфичностью в отношении РА [47].

Их образование связывают как с генетической предрасположенностью, так и с воздействием факторов внешней среды, однако механизмы участия данных антител в патогенезе РА, равно как и их клиническое значение, остаются недостаточно изученными. В настоящее время отсутствует убедительное подтверждение их самостоятельной диагностической или прогностической ценности. Для оценки их роли в стратификации риска и возможного применения в комплексной диагностике РА необходимы дальнейшие исследования.

Комбинированный анализ ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам

Диагноз РА основывается на совокупности критериев, включающих характер поражения суставов, серологические биомаркеры, показатели острой фазы воспаления и длительность симптомов [9]. Среди

Таблица 1. Сравнительная характеристика ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным белкам (АЦБ)

| Параметр                 | Ревматоидный фактор (РФ)                                                                    | Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ)                       |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Чувствительность         | 60–90 % [19, 50]                                                                            | 65–85 % [23, 26]                                                 |
| Специфичность            | ≈ 85 % [19, 50]                                                                             | 90–98 % [23, 26]                                                 |
| Время появления          | Чаще в дебюте клинических симптомов [19]                                                    | Могут выявляться за годы до манифестации РА [23, 26]             |
| Прогностическая ценность | Ассоциирован с тяжёлым течением, внесуставными проявлениями [8, 50]                         | Прогнозирует эрозивный артрит, быстрое прогрессирование [23, 26] |
| Ограничения              | Выявляется при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, а также у здоровых лиц [50] | Не выявляется у части пациентов (серонегативные формы РА) [26]   |

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; РА — ревматоидный артрит

Table 1. Comparative Characteristics of Rheumatoid Factor (RF) and Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)

| Parameter          | Rheumatoid Factor (RF)                                                                       | Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Sensitivity        | 60–90 % [19, 50]                                                                             | 65–85 % [23, 26]                                                  |
| Specificity        | ≈85 % [19, 50]                                                                               | 90–98 % [23, 26]                                                  |
| Time of appearance | Usually at the onset of clinical symptoms [19]                                               | May be detected years before RA manifestation [23, 26]            |
| Prognostic value   | Associated with severe disease course and extra-articular manifestations [8, 50]             | Predicts erosive arthritis and rapid disease progression [23, 26] |
| Limitations        | Detected in other autoimmune and infectious diseases, as well as in healthy individuals [50] | Absent in some patients (seronegative RA forms) [26]              |

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; RA — rheumatoid arthritis

серологических маркеров особое значение имеют РФ и АЦБ, которые могут предсказывать развитие заболевания у лиц с высоким риском его манифестации. Однако результаты тестирования на РФ и АЦБ могут различаться в зависимости от используемой методики, что отражается на показателях чувствительности и специфичности, особенно в отношении РФ [48,49]. Это обстоятельство затрудняет унификацию критериев и может снижать точность классификации РА.

Следует учитывать, что РФ выявляется не только при РА, но и при других аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, а также у части клинически здоровых лиц. Кроме того, у 30–45 % пациентов с РА РФ отсутствует, что ограничивает его диагностическую ценность [50]. Недавно Oskam и соавт. описали новый вариант РФ, нацеленный на эпитоп ТЗ-17, который демонстрировал высокую специфичность для РА и не выявлялся у пациентов с синдромом Шегрена и здоровых доноров. Этот маркер потенциально обладает более высокой прогностической значимостью по сравнению с традиционным РФ IgM, однако данные пока ограничены серопозитивными пациентами, и требуются дальнейшие исследования в других популяциях [51].

На сегодняшний день не существует серологического теста, обладающего абсолютной специфичностью только для РА, что подчёркивает необходимость поиска новых стратегий повышения чувствительности и точности диагностики. Одним из таких направлений является комбинированное определение РФ и АЦБ. Показано, что сочетание теста на анти-ССР и РФ значительно повышает диагностическую и прогностическую ценность по сравнению с изолированным использованием каждого маркера [52]. В исследовании Martinez-Prat и соавт. продемонстрировано, что вероятность развития и прогрессирования РА возрастает при двойной или тройной серологической положительности [53].

В условиях прецизионной медицины интеграция биомаркеров, в частности одновременное тестирование на РФ и АЦБ, может повысить точность диагностики и классификации РА, а также сократить число серонегативных случаев [54]. В таблице 1 приведено сравнение основных характеристик и клинической значимости РФ и АЦБ.

## Методы иммуноанализа для выявления биомаркеров при РА

### *Методы иммуноанализа для выявления ревматоидного фактора*

Точное и чувствительное определение РФ IgM имеет ключевое значение для ранней диагностики РА. В клинической практике традиционно применяются методы латекс-агглютинации, иммуоферментный анализ (ИФА) и иммунотурбидиметрия [48]. Латекс-агглютинация проста в исполнении и позволяет быстро получить результат, однако даёт лишь качественную или полуколичественную оценку, что ограничивает её значение в ранней диагностике. ИФА обеспечивает

возможность выявления отдельных изоформ РФ и обладает прогностической ценностью, но остаётся относительно трудоёмким методом, требующим нескольких последовательных этапов. В этой связи актуальной задачей является разработка более быстрых и надёжных методов, обладающих высокой чувствительностью, широким линейным диапазоном и точностью количественного определения РФ IgM.

В последние годы активно создаются инновационные экспресс-технологии, в том числе биосенсоры на основе наноматериалов. Они демонстрируют перспективность благодаря высокой чувствительности и надёжности, а также потенциальной применимости для диагностики РА в клинической практике. Так, Chinadaya и соавт. предложили электрохимический иммуносенсор, основанный на импедансных измерениях. Для этого РФ-антиген иммобилизовали на функционализированном тиоциановой кислотой самоорганизующемся монослое (TA-SAM), нанесённом на микроэлектрод типа «вилка-палец» (IDW $\mu$ E). Полученная система обеспечивала низкий предел обнаружения и хорошую селективность, хотя её стабильность при хранении оставалась ограниченной [55].

Veigas и соавт. разработали колориметрический иммуносенсор на основе золотых наночастиц. При наличии РФ-IgM в образце вызывало агрегацию наночастиц и изменение окраски раствора от красной к фиолетовой, что позволяло регистрировать результат визуально, без применения дополнительных антител или сложных этапов промывки. Такой подход обеспечивает быстроту и простоту анализа, превосходя традиционные методы [56].

Schmidt и соавт. предложили метод иммуноанализа с боковым потоком (LFIA), в котором использовались наночастицы полиметилметакрилата (PMMA), меченные флуоресцентным красителем, в качестве индикаторов. Для детекции РФ IgM применяли схему связывания: антитело против человеческого IgM фиксировали на наночастицах, а на тестовой линии иммобилизовали Fc-фрагмент IgG, тогда как на контрольной линии — белок G. Такая система обеспечивала специфическое связывание меченых наночастиц только при наличии РФ IgM в образце. По сравнению с коммерческими ИФА данный метод требовал меньшего объёма сыворотки и значительно сокращал время анализа, что делает его перспективным инструментом для диагностики «у постели больного» (point-of-care) [57].

### *Методы иммунологического анализа для выявления антител к цитруллинированным белкам*

Современные подходы к определению АЦБ включают ИФА, спектроскопию комбинационного рассеяния света с усилением поверхности (SERS) и электрохимические методы. В последние годы разработан ряд новых иммуносенсоров, обладающих более высокой аналитической производительностью и удобством применения по сравнению с традиционным ИФА, который остаётся трудоёмким и требует значительных временных затрат [58].



Особое внимание уделяется электрохимической импедансной спектроскопии (EIS), не требующей меток. Миниатюрные системы на основе микроэлектродных матриц позволяют достичь высокой чувствительности и обладают преимуществами миниатюризации и быстрого анализа. Chinnadayala и соавт. представили сенсор на основе микроэлектродов с конфигурацией «раздвоенные пальцы», использующий простую систему аффинного связывания с биотином. Такой сенсор продемонстрировал высокую селективность в выявлении анти-ССР и пригодность для раннего скрининга [59]. Та же группа разработала электроды с трафаретной печатью, модифицированные полианилином (PANI)/MoS<sub>2</sub>, что обеспечило усиление сигнала и повышение чувствительности [60]. Wu и соавт. применили встречные электроды, модифицированные наночастицами золота (AuNPs), и показали, что плотность и распределение наночастиц влияют на связывание анти-ССР

и позволяют достичь высокой чувствительности при коротком времени отклика [61].  
Создаются и новые сенсоры на основе пептидов. Lin и соавт. разработали электрохимический сенсор без меток, использующий модифицированный гуанином пептид, способный к самосборке на поверхности золотого электрода, что увеличивало площадь связывания и чувствительность [62]. Chen и соавт. предложили фотоэлектрический сенсор с бактериородопсином, где уменьшение фототока использовалось как количественный параметр [63]. Szarka и соавт. синтезировали мультиэпитопный пептид и применили его в сенсоре поверхностного плазмонного резонанса, достигнув высокой чувствительности и выявив антитела у 90 % пациентов с РА [64].  
Наноматериалы значительно расширяют возможности биосенсоров благодаря высокой удельной поверхности и уникальным электронным свойствам.

Таблица 2. Современные методы ускоренного иммунологического анализа для выявления РФ и АЦБ

| Метод                                                  | Принцип                                                                                      | Преимущества                                                                        | Источники |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Латекс-агглютинация                                    | Агглютинация латексных частиц с иммобилизованным антигеном                                   | Простота и скорость выполнения, низкая стоимость                                    | [48]      |
| Иммуноферментный анализ (ИФА)                          | Определение антител с помощью конъюгатов и ферментативной детекции                           | Возможность количественного анализа, определение изотипов антител                   | [48]      |
| Электрохимическая импедансная спектроскопия (EIS)      | Измерение изменений импеданса на модифицированных электродах                                 | Высокая чувствительность, миниатюризация, отсутствие меток                          | [59–60]   |
| Колориметрический иммуносенсор на золотых наночастицах | Изменение цвета раствора при агрегации наночастиц                                            | Простота, быстрый визуальный результат без сложных реагентов                        | [56]      |
| Иммуноанализ с боковым потоком (LFIA)                  | Связывание антител на тестовой линии с использованием флуоресцентно-меченых наночастиц       | Экспресс-диагностика, малая потребность в образце, пригодность для РОС-тестирования | [57]      |
| Фотоэлектрический биосенсор                            | Использование бактериородопсина или наноматериалов для регистрации фототока                  | Высокая специфичность, новые принципы регистрации сигнала                           | [63]      |
| SERS-иммуносенсор                                      | Спектроскопия комбинационного рассеяния с усилением поверхности при использовании наночастиц | Очень низкие пределы обнаружения, высокая селективность                             | [64,67]   |

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; РОС — point-of-care (диагностика у постели больного); SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy (спектроскопия комбинационного рассеяния света с усилением поверхности); LFIA — lateral flow immunoassay (иммуноанализ с боковым потоком); EIS — electrochemical impedance spectroscopy (электрохимическая импедансная спектроскопия)

Table 2. Modern Rapid Immunoassay Methods for the Detection of RF and ACPA

| Method                                                | Principle                                                                        | Advantages                                                                 | References |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| Latex agglutination                                   | Agglutination of latex particles with immobilized antigen                        | Simplicity and rapid performance, low cost                                 | [48]       |
| Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)             | Detection of antibodies using conjugates and enzymatic reaction                  | Quantitative analysis capability, determination of antibody isotypes       | [48]       |
| Electrochemical impedance spectroscopy (EIS)          | Measurement of impedance changes on modified electrodes                          | High sensitivity, miniaturization, label-free detection                    | [59–60]    |
| Colorimetric immunosensor based on gold nanoparticles | Color change of the solution due to nanoparticle aggregation                     | Simplicity, rapid visual result without complex reagents                   | [56]       |
| Lateral flow immunoassay (LFIA)                       | Binding of antibodies on the test line using fluorescently labeled nanoparticles | Rapid testing, small sample volume, suitable for point-of-care diagnostics | [57]       |
| Photoelectrochemical biosensor                        | Use of bacteriorhodopsin or nanomaterials to register photocurrent               | High specificity, innovative signal detection principles                   | [63]       |
| SERS immunosensor                                     | Surface-enhanced Raman spectroscopy using nanoparticles                          | Extremely low detection limits, high selectivity                           | [64,67]    |

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; POC — point-of-care; SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy; LFIA — lateral flow immunoassay; EIS — electrochemical impedance spectroscopy.



Zhao и соавт. синтезировали асимметричные наногибриды полианилина-золота (PANI-Au), которые использовали для разработки электрохемилюминесцентного сенсора (ECL) с высокой специфичностью и стабильностью [65,66]. Hwang и соавт. предложили метод SERS с использованием анизотропных биметаллических наногибридов типа «ядро-спутники», продемонстрировавших превосходные оптические свойства и возможность точного количественного определения анти-CCP [67].

Ведутся разработки по усовершенствованию вариантов ИФА и турбидиметрии. Ramos и соавт. создали микрофлюидный сенсор ELISA-типа с использованием магнитных наночастиц, что позволило сократить объём образца и ускорить анализ [68]. Deng и соавт. предложили турбидиметрический метод с латексными гранулами, иммобилизованными циклическим цитруллинированным пептидом, обеспечивший быструю диагностику [69]. Sheng и соавт. разработали иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением, основанный на использовании лантаноидов и хелатообразующих агентов, который продемонстрировал высокую стабильность и корреляцию с коммерческими наборами [70]. Tai и соавт. представили микрожидкостную платформу, интегрирующую реакционный чип с микроспектрометром, что открывает возможности для ранней диагностики и мониторинга РА как в лабораторных, так и в клинических условиях [71].

На сегодняшний день создано множество биосенсорных платформ, включая оптические и электрохимические сенсоры на основе пептидов. Эти технологии продемонстрировали перспективность для клинического применения благодаря относительной стабильности, высокой аффинности к целевым молекулам и простоте использования [72]. Важную роль в развитии этого направления играют наноматериалы, обладающие уникальными физико-химическими свойствами, которые обеспечивают возможность детекции биомаркеров в крайне низких концентрациях с высокой чувствительностью и селективностью. Вместе с тем диагностическая точность таких систем во многом определяется правильным выбором биомаркеров. В ближайшем будущем ключевая задача заключается в интеграции дополнительных серологических и молекулярных маркеров, ассоциированных с РА, в единые мультиплексные платформы. Это позволит проводить комплексный анализ и повысить точность диагностики [73].

## Методы мультиплексного иммуноанализа для выявления биомаркеров РА

Комбинированное определение РФ и АЦБ доказало, что прогностическая ценность мультимаркерного тестирования превосходит значимость каждого маркера по отдельности. Одновременное выявление РФ и АЦБ повышает точность ранней диагностики, облегчает стратификацию пациентов и позволяет прогнозировать эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В связи с этим

методы мультиплексного иммуноанализа, обеспечивающие определение сразу нескольких биомаркеров в одном образце, рассматриваются как перспективный инструмент для персонализированного ведения пациентов с РА.

### *Методы мультиплексного иммуноанализа для выявления РФ и АЦБ*

Иммуносенсоры обладают целым рядом преимуществ — высокой чувствительностью, селективностью, скоростью отклика и возможностью портативного применения. При этом системы, ориентированные на одновременное определение нескольких маркеров, превосходят по диагностической ценности одноканальные биосенсоры [74].

Guerrero и соавт. разработали двойной электрохимический биосенсор, основанный на использовании функционализированных магнитных микрогранул и двойных угольных электродов с трафаретной печатью. Этот подход позволил одновременно выявлять РФ и анти-CCP, при этом потребность в сыворотке снижалась в четыре раза по сравнению с традиционным ИФА, без потери чувствительности [75]. В дальнейшем та же группа ученых представила квадруплексный электрохимический иммуносенсор, способный одновременно определять РФ, анти-PAD4, анти-MCV и анти-CCP. Устройство продемонстрировало высокую чувствительность, специфичность и широкий линейный диапазон [76].

Hwang и соавт. предложили новый метод SERS-биосенсорики с использованием гибридных биметаллических наноструктур (CBCPHNs) и магнитных шариков (MBs). Созданные иммунные комплексы «сэндвич»-типа позволяли одновременно выявлять анти-CCP и РФ с высокой чувствительностью [77]. В другом исследовании та же группа синтезировала анизотропные биметаллические наночастицы (ABPN), которые использовались как SERS-зонды для мультиплексного анализа. Такая технология обеспечивала интенсивный сигнал и хорошую воспроизводимость [78].

Wu и соавт. разработали микрожидкостный чип двойного назначения с симметричной архитектурой, позволяющий одновременно и автоматически определять РФ и анти-CCP. Система продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность, а также удобство для применения в клинической диагностике [79].

García-Moreno и соавт. сконструировали мультиплексную тест-систему на основе восьми химерных цитруллинированных пептидов, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с РА. Такой подход позволял достичь высокой специфичности при выявлении АЦБ и одновременно экономить объём сыворотки [80]. Chen и соавт. предложили миниатюрный оптический сенсор, использующий светодиоды (LED) и кремниевые фотоумножители, что обеспечивало быстрый анализ РФ и анти-CCP при минимальном объёме образца [81].

Renger и соавт. разработали LFIA-тест, позволяющий одновременно выявлять анти-MCV и РФ. В его основе лежала капиллярная миграция образца по нитроцеллюлозной мембране с формированием видимой линии.

Таблица 3. Методы мультиплексного иммуноанализа для одновременного выявления РФ и АЦБ

| Метод                                                                                         | Определяемые маркеры              | Преимущества                                                          | Источники |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Двойной электрохимический биосенсор (магнитные микрогранулы + трафаретные угольные электроды) | РФ, анти-CCP                      | Снижение объема образца в 4 раза, высокая чувствительность            | [75]      |
| Квадруплексный электрохимический иммуносенсор                                                 | РФ, анти-PAD4, анти-MCV, анти-CCP | Высокая чувствительность и специфичность, широкий линейный диапазон   | [76]      |
| SERS-биосенсор с гибридными наноструктурами (CBCPHNs + MBs)                                   | РФ, анти-CCP                      | Высокая селективность и чувствительность, мультиплексное определение  | [77]      |
| SERS-биосенсор с анизотропными биметаллическими наночастицами (ABPN)                          | РФ, анти-CCP                      | Интенсивный сигнал, хорошая воспроизводимость                         | [78]      |
| Микрожидкостный чип двойного назначения                                                       | РФ, анти-CCP                      | Автоматизированный анализ, высокая точность, клиническая применимость | [79]      |
| LFIA-тест для одновременного выявления анти-MCV и РФ                                          | РФ, анти-MCV                      | Простота, экспресс-результат, сопоставимая точность с ELISA           | [82–83]   |

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; PAD4 — пептидиларгининдезиминаза 4; MCV — мутантный цитруллинированный виментин; CCP — циклический цитруллинированный пептид; LFIA — lateral flow immunoassay (иммуноанализ с боковым потоком); SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy (спектроскопия комбинационного рассеяния света с усилением поверхности)

Table 3. Multiplex Immunoassay Methods for the Simultaneous Detection of RF and ACPA

| Method                                                                                  | Detected Markers                  | Advantages                                                | References |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|
| Dual electrochemical biosensor (magnetic microbeads + screen-printed carbon electrodes) | RF, anti-CCP                      | Fourfold reduction in sample volume, high sensitivity     | [75]       |
| Quadruplex electrochemical immunosensor                                                 | RF, anti-PAD4, anti-MCV, anti-CCP | High sensitivity and specificity, wide linear range       | [76]       |
| SERS biosensor with hybrid nanostructures (CBCPHNs + MBs)                               | RF, anti-CCP                      | High selectivity and sensitivity, multiplex detection     | [77]       |
| SERS biosensor with anisotropic bimetallic nanoparticles (ABPN)                         | RF, anti-CCP                      | Strong signal, good reproducibility                       | [78]       |
| Dual-purpose microfluidic chip                                                          | RF, anti-CCP                      | Automated analysis, high accuracy, clinical applicability | [79]       |
| LFIA test for simultaneous detection of anti-MCV and RF                                 | RF, anti-MCV                      | Simplicity, rapid results, accuracy comparable to ELISA   | [82–83]    |

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; PAD4 — peptidylarginine deiminase 4; MCV — mutated citrullinated vimentin; CCP — cyclic citrullinated peptide; LFIA — lateral flow immunoassay; SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy.

Такой анализ отличается высокой чувствительностью и удобством применения в условиях клиники [82]. В последующем исследовании Zandman-Goddard и соавт. показали, что диагностическая точность LFIA сопоставима с классическим ELISA: положительные совпадения достигали 97 %, отрицательные — 98 %, что подтверждает возможность применения подобных наборов в амбулаторной практике для быстрой диагностики РА [83].

В таблице 3 представлены различные методы мультиплексного иммуноанализа для одновременного выявления РФ и АЦБ

Ограничения методов мультиплексного иммунологического анализа в клинической практике

Совместное выявление аутоантител, ассоциированных с РА, с использованием клинически подтверждённых мультиплексных платформ может значительно упростить диагностику заболевания в повседневной лабораторной практике. Однако при внедрении данной технологии сохраняется ряд серьёзных проблем.

Ключевым препятствием является необходимость подбора высокоспецифичных пар антител для миними-

зации перекрёстной реактивности, а также эффективного блокирования интерферирующих веществ, способных исказить результаты анализа [84]. Todd и соавт. показали, что наличие РФ может существенно влиять на измеряемые концентрации цитокинов и хемокинов у пациентов с РА, причём риск неспецифического связывания в мультиплексных системах выше, чем при моноанализах [85].

Дополнительные трудности связаны с различиями в стратегиях иммобилизации белков, что снижает воспроизводимость и приводит к вариабельности сигналов. Конформационные изменения антигенов на твёрдой фазе могут увеличивать частоту ложноположительных результатов [86].

Сложности возникают и при обеспечении контроля качества: в мультиплексных анализах необходимо одновременно учитывать несколько биомаркеров, что делает валидацию тестов более трудоёмкой по сравнению с одиночными методами [87]. Отсутствие стандартизированных контрольных образцов остаётся одной из главных нерешённых задач. В то время как образцы сыворотки с высоким уровнем антител к одному аутоантигену могут служить адекватным контролем для

Таблица 4. Ограничения методов мультиплексного иммуноанализа и возможные пути их решения

| Ограничение                         | Последствие                                                               | Возможные пути решения                                                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Перекрестная реактивность антител   | Ложноположительные результаты, снижение специфичности анализа             | Использование высокоспецифичных пар антител, оптимизация условий блокирования [84]           |
| Интерференция РФ                    | Искажение концентраций цитокинов и хемокинов, риск ошибок в интерпретации | Алгоритмы блокировки РФ, корректировка протоколов мультиплексного анализа [85]               |
| Вариабельность иммобилизации белков | Снижение воспроизводимости и точности, ложноположительные сигналы         | Стандартизация методов иммобилизации, контроль конформации антигенов [86]                    |
| Сложности контроля качества         | Трудности валидации тестов, отсутствие универсальных контрольных образцов | Разработка мультианализных стандартов, создание комбинированных сывороточных панелей [87–88] |

Table 4. Limitations of Multiplex Immunoassay Methods and Possible Solutions

| Limitation                            | Consequence                                                                    | Possible Solutions                                                                     |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Cross-reactivity of antibodies        | False-positive results, decreased assay specificity                            | Use of highly specific antibody pairs, optimization of blocking conditions [84]        |
| RF interference                       | Distortion of cytokine and chemokine concentrations, risk of misinterpretation | Implementation of RF-blocking algorithms, adjustment of multiplex assay protocols [85] |
| Variability of protein immobilization | Reduced reproducibility and accuracy, false-positive signals                   | Standardization of immobilization methods, control of antigen conformation [86]        |
| Quality control challenges            | Difficulties in test validation, absence of universal reference materials      | Development of multi-analyte standards, creation of combined serum panels [87–88]      |

этого маркера, подбор сывороток, содержащих воспроизводимые концентрации сразу нескольких антител, крайне затруднён [88].

Таким образом, несмотря на методологические и организационные ограничения, мультиплексные иммуноанализы представляют собой перспективный инструмент для комплексного мониторинга аутоантител при РА. Их дальнейшее развитие и стандартизация будут иметь принципиальное значение для оптимизации диагностики и повышения точности стратификации пациентов.

Рекомендации по улучшению  
диагностических характеристик  
комбинированного тестирования РФ  
и АЦБ

Ускорение ранней диагностики РА возможно при условии стандартизированного определения ключевых биомаркеров и выбора оптимальных комбинаций аутоантител. Так, параллельное или последовательное измерение анти-ССР и РФ IgM позволяет повысить чувствительность диагностики. Вместе с тем аутоантитела представляют собой сложные аналиты, их уровень варьирует как у разных пациентов, так и у одного и того же пациента во времени, что делает полную стандартизацию методик затруднительной. Тем не менее совершенствование комбинированных тестов РФ и АЦБ остаётся важной задачей для повышения качества ранней диагностики [89].

Большинство коммерческих тест-систем для определения аутоантител при РА не имеют унифицированных международных эталонных стандартов, что обуславливает вариабельность результатов и гетерогенность анализа [90]. Для РФ калибровка обычно проводится по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или Национального института стандартов

и контроля биологических препаратов Великобритании (NIBSC). В то же время стандарт для АЦБ, разработанный Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), основан на сыворотке одного донора и не утверждён ВОЗ [91]. Недавно эталонный материал NIBSC 18/204 был признан пригодным для стандартизации анализа АЦБ, что способствует повышению сопоставимости результатов и улучшает их клиническую интерпретацию [92]. Таким образом, использование сертифицированных международных стандартов для РФ и АЦБ облегчает сравнение между методами, однако не решает всех проблем, так как различия в антигенных источниках и аналитических принципах сохраняются [93].

Для практического применения важно установить диагностически оптимальные пороговые значения РФ и анти-ССР в пределах диапазона высокой специфичности, позволяющего дифференцировать РА от других ревматических заболеваний [94]. Ряд исследователей подчёркивают необходимость формировать эти пороговые значения на основе популяционных данных здоровых лиц, что требует проведения масштабных контрольных исследований [90]. Использование коэффициентов правдоподобия (LR) и ROC-анализа позволяет объективно оценить эффективность тестов и определить оптимальные диагностические точки отсечения [95, 96].

Вероятность развития РА может быть уточнена также с учётом других лабораторных и клинических параметров — уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), клинической картины (характер поражения суставов, утренняя скованность, системные проявления) и особенностей локальной популяции. В ряде исследований рассчитаны LR для РФ, АЦБ и их комбинации, что позволило получать посттестовые вероятности исходя из предтестовых данных, и тем самым более точно подтверждать или исключать диагноз [97].

Дополнительные возможности для повышения точности диагностики связаны с корректировкой весовых коэффициентов серологических критериев. Учитывая более высокую специфичность и диагностическую ценность анти-ССР по сравнению с РФ, этим антителам следует придавать больший вес в классификационных критериях. Приоритет целесообразно отдавать следующим критериям:

- двойная серопозитивность (РФ + АЦБ) по сравнению с изолированной,
- анти-ССР по сравнению с РФ,
- высокие титры антител по сравнению с низкими [98–102].

Многочисленные исследования показали, что именно высокие уровни анти-ССР коррелируют с большей вероятностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [53, 101]. Следовательно, интеграция серологической стратификации (по наличию и уровню антител) в классификационные критерии РА способна повысить их специфичность при сохранении высокой чувствительности и тем самым улучшить точность диагностики на ранних стадиях.

Согласно клиническим рекомендациям [10], определение ревматоидного фактора (РФ) и анти-ССР входит в перечень обязательных лабораторных исследований при подозрении на РА. В документе подчёркивается, что выявление данных серологических маркеров имеет ключевое значение для постановки диагноза, оценки прогноза заболевания и выбора тактики терапии. Наличие анти-ССР и/или РФ высокой активности рассматривается как подтверждающий диагностический критерий, а также как фактор неблагоприятного прогноза течения РА.

Перспективным направлением является адаптация и внедрение мультиплексных иммуноанализов, способных одновременно определять несколько аутоантител (РФ, анти-ССР, анти-MCV, анти-PAD4). Подобные системы уже апробируются в ведущих федеральных центрах ревматологии (Москва, Санкт-Петербург, Казань) и рассматриваются как шаг к персонализированной диагностике и стратификации пациентов по риску агрессивного течения заболевания. В долгосрочной перспективе локализация производства и стандартизация мультиплексных платформ могут существенно повысить доступность высокоточной диагностики РА в российских регионах, а также снизить зависимость от импортных реагентов.

## Заключение

За последние десятилетия серологическая диагностика ревматоидного артрита претерпела значительную эволюцию. Определение ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам стало важнейшей частью диагностического алгоритма, позволяя не только подтверждать диагноз, но и прогнозировать течение заболевания, вероятность эрозивного поражения суставов и эффективность терапии. Введение тестов на анти-ССР и анти-MCV значительно повысило специфичность диагностики, а сочетание РФ и АЦБ

позволило существенно улучшить точность раннего выявления РА.

Современные методы иммунологического анализа, включая электрохимические, оптические и нанотехнологические платформы, обеспечили возможность более чувствительной и быстрой детекции аутоантител. Разработка мультиплексных систем открыла перспективы одновременного определения нескольких маркеров, что повышает информативность исследований, облегчает стратификацию пациентов и способствует реализации принципов персонализированной медицины.

Тем не менее ряд проблем остаётся нерешённым: вариабельность результатов между коммерческими тест-системами, отсутствие унифицированных эталонных стандартов для АЦБ, сложность обеспечения контроля качества в мультиплексных системах и интерференция со стороны РФ. Для повышения достоверности результатов требуется дальнейшая стандартизация методов, внедрение международных контрольных материалов и формирование оптимальных пороговых значений, основанных на популяционных исследованиях.

В условиях современной ревматологии особое значение приобретает интеграция серологических данных с клинической картиной, показателями острой фазы и инструментальными методами. Комбинированное использование РФ и АЦБ, а также внедрение мультиплексных технологий позволяют значительно повысить точность и воспроизводимость диагностики РА, что в конечном итоге способствует раннему началу терапии, снижению частоты инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Семченко Д.А.:** концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

**Смирнова К.С.:** научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

**Низамова Л.А.:** сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

**Назаренко П.Е.:** обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи

**Мартынова Е.В.:** поиск и анализ литературы, написание текста статьи

**Гребенюк А.С.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Исмаев А.Х.:** сбор и анализ данных, участие в написании рукописи

**Соловова М.С.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Кудрявцева Н.Г.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Игнатенко В.Е.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Романенко К.С.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Корнева Е.С.:** сбор и анализ данных, написание текста рукописи

## Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read, and approved the final version of the article before publication  
**Semchenko D.A.:** concept and design of the study, editing of the article  
**Smirnova K.S.:** scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article  
**Nizamova L.A.:** collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article  
**Nazarenko P.E.:** literature review, collection and analysis literary sources, writing the text and editing the article



**Martyanova E.V.:** search and analysis of literature, writing the text of the article

**Grebenyuk A.S.:** data collection and analysis, editing the manuscript

**Ismatov A.Kh.:** data collection and analysis, participation in writing the manuscript

**Solovova M.S.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Kudryavtseva N.G.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Ignatenko V.E.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Romanenko K.S.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Korneva E.S.:** data collection and analysis, writing the text of the manuscript

## Список литературы/ References:

- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(3): 276-291.  
Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Dibrov D.A. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. Rheumatology Science and Practice. 2023; 61(3): 276-291. [In Russian] <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-276-291>
- Щендригин И.Н., Мажаров В.Н. Профиль коморбидных состояний и структура смертности пациентов с ревматоидным артритом в Ставропольском крае: предварительные результаты. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13(3): 173-182.  
Shchendrigin I.N., Mazharov V.N. The profile of comorbid conditions and the structure of mortality in patients with rheumatoid arthritis in the Stavropol Territory: preliminary results. Medical Herald of the South of Russia. 2022; 13(3): 173-182. [In Russian] <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-173-182>
- Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2022; 55(12): 2255-2270. Doi: 10.1016/j.immuni.2022.11.009.
- Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2023 Nov 25; 402(10416): 2019-2033. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018; 320(13): 1360-1372. Doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. Resonance Imaging (MRI)-Based Semi-Quantitative Methods for Rheumatoid Arthritis: From Scoring to Measurement. J Clin Med. 2024 Jul 16; 13(14): 4137. Doi: 10.3390/jcm13144137.
- van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020; 110: 102392. Doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392.
- Steiner G, Toes REM. Autoantibodies in rheumatoid arthritis — rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond. Curr Opin Rheumatol. 2024; 36(3): 217-224. Doi: 10.1097/BOR.0000000000001006.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2569-81. Doi: 10.1002/art.27584.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. — М., 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3)  
Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis. Moscow, 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3)
- Neto M, Mendes B, Albuquerque F, da Silva JAP. Novel biomarkers in RA: Implication for diagnosis, prognosis, and ethacrylate treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2025; 39(1): 102021. Doi: 10.1016/j.berh.2024.102021.
- Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22(2): 686. Doi: 10.3390/ijms22020686.
- Гуляев СВ, Стрижаков ЛА, Моисеев СВ. Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений. Терапевтический архив. 2023; 95(5): 444-446.  
Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV. Rheumatoid factor: study history and concept evolution. Terapevticheskii arkhiv. 2023; 95(5): 444-446. [In Russian] doi: 10.26442/00403660.2023.05.202200
- PIKE RM, SULKIN SE, COGGESHALL HC. Concerning the nature of the factor in rheumatoid-arthritis serum responsible for increased agglutination of sensitized sheep erythrocytes. J Immunol. 1949 Dec; 63(4): 447-63.
- Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis — Laboratory and Clinical Perspectives. Front Immunol. 2021; 12: 685312. Doi: 10.3389/fimmu.2021.685312.
- Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. RMD Open. 2023 Aug; 9(3): e002817. Doi: 10.1136/rmdopen-2022-002817.
- Sieghart D, Platzer A, Studenic P, et al. Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2018; 9: 876. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00876.
- Hermosillo-Villafranca JA, Guillén-Lozoya AH, Vega-Morales D, et al. Role of rheumatoid factor isotypes and anti-citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of non-selected patients with inflammatory arthralgia. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021; 17(1): 12-15. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.reuma.2019.03.001.
- Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. Clin Rev Allergy Immunol. 2022; 63(2): 138-151. Doi: 10.1007/s12016-021-08890-1.
- Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(4): 813-21. Doi: 10.1002/art.38307.
- Pertsinidou E, Saevardottir S, Manivel VA, et al. In early rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide antibodies associate with low number of affected joints and rheumatoid factor associates with systemic inflammation. Ann Rheum Dis. 2024; 83(3): 277-287. Doi: 10.1136/ard-2023-224728.
- Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 2018; 195: 119-126. Doi: 10.1016/j.clim.2018.05.004.
- Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 2018; 195: 119-126. Doi: 10.1016/j.clim.2018.05.004.
- Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: pathogenic effectors and autoimmune targets. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(6): 301-315. Doi: 10.1038/s41584-020-0409-1.
- Liu J, Gao J, Wu Z, et al. Anti-citrullinated Protein Antibody Generation, Pathogenesis, Clinical Application, and Prospects. Front Med (Lausanne). 2022; 8: 802934. Doi: 10.3389/fmed.2021.802934.
- Iyengar KP, Vaish A, Nune A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis: Clinical relevance. J Clin Orthop Trauma. 2021; 24: 101729. Doi: 10.1016/j.jcot.2021.101729.
- Nienhuis RL, Mandema E. A NEW SERUM FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR. Ann Rheum Dis. 1964 ;23(4): 302-5. Doi: 10.1136/ard.23.4.302



28. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979; 2(6182): 97-9. Doi: 10.1136/bmj.2.6182.97.
29. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995; 95(6): 2672-9. Doi: 10.1172/JCI117969.
30. Abedian Z, Sagafi M, Kenari SA, Abedian F. Anti-perinuclear Factor as Diagnostic Marker in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(9): OC13-6. Doi: 10.7860/JCDR/2015/14962.6456.
31. Sun P, Wang W, Chen L, et al. Diagnostic value of autoantibodies combined detection for rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2017; 31(5): e22086. Doi: 10.1002/jcla.22086.
32. Wang XP, Cheng QY, Gu MM, et al. Diagnostic accuracy of anti-keratin antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(7): 1841-1849. Doi: 10.1007/s10067-019-04464-x.
33. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1): 155-63. Doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
34. Meyer PW, Ally MM, Anderson R. Reliable and cost-effective serodiagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2016; 36(6): 751-8. Doi: 10.1007/s00296-016-3433-3.
35. Ji M, Hur M, Moon HW, et al. Comparison of second- and third-generation immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018; 78(6): 477-482. Doi: 10.1080/00365513.2018.1499957.
36. Di Matteo A, Mankia K, Duquenne L, et al. Third-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies Improve Prediction of Clinical Arthritis in Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(11): 1820-1828. Doi: 10.1002/art.41402.
37. Vos I, Van Mol C, Trouw LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(7): 1487-1492. Doi: 10.1007/s10067-017-3684-8.
38. D'Onofrio B, Selmi C, Gremese E. Are seronegative patients with rheumatoid arthritis and clinically suspect arthralgia properly represented in randomized clinical trials? *Clin Rheumatol*. 2025; 44(1): 515-519. Doi: 10.1007/s10067-024-07187-w.
39. Szekanecz Z, Szabó Z, Zeher M, et al. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunol Res*. 2013; 56(2-3): 439-43. Doi: 10.1007/s12026-013-8425-8.
40. Sieghart D, Konrad C, Swinarski S, et al. The diagnostic and prognostic value of IgG and IgA anti-citrullinated protein antibodies in patients with early rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023; 13: 1096866. Doi: 10.3389/fimmu.2022.1096866.
41. Nelson HA, Banerjee D, Novis CL, et al. A comparison of anti-cyclic citrullinated peptides (CCP3 and CCP3.1) autoantibody tests in rheumatoid arthritis. *Pract Lab Med*. 2024; 41: e00420. Doi: 10.1016/j.plabm.2024.e00420.
42. Paulin D, Lilienbaum A, Kardjian S, et al. Vimentin: Regulation and pathogenesis. *Biochimie*. 2022; 197: 96-112. Doi: 10.1016/j.biochi.2022.02.003.
43. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015; 74(10): 911-8. Doi: 10.1007/s00393-015-1598-x.
44. Ebrahimi-Rad M, Khatami S, Akhbari H, et al. Evaluation of autoantibodies against vimentin and  $\alpha$ -enolase in rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia*. 2020; 58(6): 350-356. Doi: 10.5114/reum.2020.101276.
45. Nelson HA, Martins TB, Saadalla A, Nandakumar V. Evaluation of the clinical performance of anti-mutated citrullinated vimentin antibody and 14-3-3 eta testing in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2024; 63(4): 790-796. Doi: 10.1515/cclm-2024-1112.
46. Hagraas A, Mohasseb D, Taleb R, et al. Clinical significance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Hum Antibodies*. 2024; 32(2): 75-83. Doi: 10.3233/HAB-240007.
47. Trier NH, Houen G. Anti-citrullinated protein antibodies as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2023; 23(10): 895-911. Doi: 10.1080/14737159.2023.2247986.
48. Falkenburg WJJ, von Richthofen HJ, Koers J, et al. Clinically relevant discrepancies between different rheumatoid factor assays. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1749-1758. Doi: 10.1515/cclm-2017-0988.
49. Van Hoovels L, Jacobs J, Vander Cruyssen B, et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(5): 667-677. Doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212365.
50. Shapiro SC. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2021; 13(5): e15063. Doi: 10.7759/cureus.15063.
51. Oskam N, Ooijevaar-de Heer P, Kos D, et al. Next-generation rheumatoid factor assay provides improved predictive power for the development of arthritis in patients at risk. *RMD Open*. 2024; 10(3): e004172. Doi: 10.1136/rmdopen-2024-004172.
52. Yang X, Cai Y, Xue B, Zhang B. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis in Asia: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021; 49(9): 3000605211047714. Doi: 10.1177/03000605211047714.
53. Martinez-Prat L, Nissen MJ, Lamacchia C, et al. Comparison of Serological Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Their Combination to Improve Diagnostic Performance. *Front Immunol*. 2018; 9: 1113. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01113.
54. Pope JE, Movahedi M, Rampakakis E, et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). *RMD Open*. 2018; 4(2): e000738. Doi: 10.1136/rmdopen-2018-000738.
55. Chinnadayala SR, Park J, Abbasi MA, Cho S. Label-free electrochemical impedimetric immunosensor for sensitive detection of IgM rheumatoid factor in human serum. *Biosens Bioelectron*. 2019; 143: 111642. Doi: 10.1016/j.bios.2019.111642.
56. Veigas B, Matias A, Calmeiro T, et al. Antibody modified gold nanoparticles for fast colorimetric screening of rheumatoid arthritis. *Analyst*. 2019; 144(11): 3613-3619. Doi: 10.1039/c9an00319c.
57. Schmidt C, Borchering H, Thiele T, et al. Fluorescence-encoded poly(methyl ethacrylate) nanoparticles for a lateral flow assay detecting IgM autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Anal Biochem*. 2021; 633: 114389. Doi: 10.1016/j.ab.2021.114389.
58. Cho J, Pyo JY, Fadriqela A, et al. Comparison of the analytical and clinical performances of four anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays for diagnosing rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(2): 565-573. Doi: 10.1007/s10067-020-05412-w.
59. Chinnadayala SR, Cho S. Electrochemical Immunosensor for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarker: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody in Human Serum Based on Avidin-Biotin System. *Sensors (Basel)*. 2020; 21(1): 124. Doi: 10.3390/s21010124.
60. Selvam S.P., Chinnadayala S.R., Cho S. Electrochemical nanobiosensor for early detection of rheumatoid arthritis biomarker: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies based on polyaniline (PANI)/MoS<sub>2</sub>-modified screen-printed electrode with PANI-Au nanomatrix-based signal amplification. *Sens. Actuators B Chem*. 2021; 333 (2021). Doi: 10.1016/j.snb.2021.129570.
61. Vu TT, Song S, Lai HD, et al. Coverage degrees of colloids on electrochemical electrodes and signal amplification for anti-citrullinated peptide antibody detection. *Sens. Bio-Sens. Res*. 2020 27 (2020). Doi: 10.1016/j.sbsr.2020.100322.

62. Lin CY, Nhat Nguyen UT, Hsieh HY, et al. Peptide-based electrochemical sensor with nanogold enhancement for detecting rheumatoid arthritis. *Talanta*. 2022; 236: 122886. Doi: 10.1016/j.talanta.2021.122886.
63. Chen HM, Tsai YH, Hsu CY, et al. Peptide-Coated Bacteriorhodopsin-Based Photoelectric Biosensor for Detecting Rheumatoid Arthritis. *Biosensors (Basel)*. 2023; 13(10): 929. Doi: 10.3390/bios13100929.
64. Szarka E, Aradi P, Huber K, et al. Affinity Purification and Comparative Biosensor Analysis of Citrulline-Peptide-Specific Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): 326. Doi: 10.3390/ijms19010326.
65. Abd Elkodous M, El-Sayyad GS, Abdelrahman IY, et al. Therapeutic and diagnostic potential of nanomaterials for enhanced biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 180: 411-428. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.05.008.
66. Zhao Y, Liu Y, Li X, et al. Label-free ECL immunosensor for the early diagnosis of rheumatoid arthritis based on asymmetric heterogeneous polyaniline-gold nanomaterial. *Sens. Actuators B Chem*. 2018; 257 (2018): 354-361.
67. Hwang EY, Lee JH, Lim DW. Anisotropic Bimetallic Core-Satellite-Poly(aniline) Nanohybrids for Detection of Autoantibodies. *Macromol Rapid Commun*. 2020; 41(20): e2000331. Doi: 10.1002/marc.202000331.
68. Ramos KC, Macias MDPC. Microdevice immunoassay with conjugated magnetic nanoparticles for rapid anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) detection. *Talanta*. 2021; 224: 121801. Doi: 10.1016/j.talanta.2020.121801.
69. Deng X, Zeng M, Wang X, et al. Preparation and characterization of cyclic citrullinated peptide-immobilized latex beads for measurement of anti-citrillinated protein antibody through latex particle-enhanced turbidimetric immunoassay. *J Chromatogr A*. 2021; 1642: 462000. Doi: 10.1016/j.chroma.2021.462000
70. Sheng H, Hu ZG, Liu J, et al. Determination of Anticyclic Citrullinated Peptide Based on Biotin-Streptavidin-Amplified Time-Resolved Fluoroimmunoassay. *J Clin Lab Anal*. 2015; 29(6): 474-9. Doi: 10.1002/jcla.21796
71. Tai WY, Chen TL, Wang HM, Fu LM. Rapid Microfluidic Biosensor for Point-of-Care Determination of Rheumatoid Arthritis via Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Detection. *Biosensors (Basel)*. 2024; 14(11): 545. Doi: 10.3390/bios14110545.
72. Vanova V, Mitrevska K, Milosavljevic V, et al. Peptide-based electrochemical biosensors utilized for protein detection. *Biosens Bioelectron*. 2021; 180: 113087. Doi: 10.1016/j.bios.2021.113087.
73. Angela S, Fadhilah G, Hsiao WW, et al. Nanomaterials in the treatment and diagnosis of rheumatoid arthritis: Advanced approaches. *SLAS Technol*. 2024; 29(4): 100146. Doi: 10.1016/j.slant.2024.100146.
74. Karachaliou CE, Livanou E. Immunosensors for Autoimmune-Disease-Related Biomarkers: A Literature Review. *Sensors (Basel)*. 2023; 23(15): 6770. Doi: 10.3390/s23156770.
75. Guerrero S, Sánchez-Tirado E, Martínez-García G, et al. Electrochemical biosensor for the simultaneous determination of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in human serum. *Analyst*. 2020; 145(13): 4680-4687. doi: 10.1039/d0an00481b.
76. Sánchez-Tirado E, Agüí L, Sánchez-Paniagua M, González-Cortés A, et al. Serum Autoantibody Biomarkers for Management of Rheumatoid Arthritis Disease. *Biosensors (Basel)*. 2023; 13(3): 381. doi: 10.3390/bios13030381.
77. Angela S, Fadhilah G, Hsiao WW, et al. Nanomaterials in the treatment and diagnosis of rheumatoid arthritis: Advanced approaches. *SLAS Technol*. 2024; 29(4): 100146. doi: 10.1016/j.slant.2024.100146.
78. Hwang EY, Lee JH, Lim DW. Directional self-assembly of anisotropic bimetal-poly(aniline) nanostructures for rheumatoid arthritis diagnosis in multiplexing. *Anal Chim Acta*. 2021; 1174: 338699. doi: 10.1016/j.aca.2021.338699
79. Wu TH, Tsai YC, Kuo FC, et al. A microfluidic platform for detection and quantification of two biomarkers for rheumatoid arthritis. *Sens. Actuators B Chem*. 2023; 383 (2023). Doi: 10.1016/j.snb.2023.133587
80. García-Moreno C, Gómara MJ, Bleda MJ, et al. Development of a multiplex assay based on chimeric citrullinated peptides as proof of concept for diagnosis of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0215927. doi: 10.1371/journal.pone.0215927.
81. Chen KY, Tsai YC, Kuo FC, et al. A portable optical detection system for rapid quantification of two rheumatoid arthritis biomarkers. *Anal Chim Acta*. 2025; 1336: 343493. doi: 10.1016/j.aca.2024.343493.
82. Renger F, Bang H, Feist E, et al. Immediate determination of ACPA and rheumatoid factor--a novel point of care test for detection of anti-MCV antibodies and rheumatoid factor using a lateral-flow immunoassay. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3): R120. doi: 10.1186/ar3057.
83. Zandman-Goddard G, Soriano A, Gilburd B, et al. A novel bedside test for ACPA: the CCPoint test is moving the laboratory to the rheumatologist's office. *Immunol Res*. 2017; 65(1): 363-368. doi: 10.1007/s12026-016-8846-2.
84. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of Multiplex Immunoassays to Rheumatoid Arthritis Management: From Biomarker Discovery to Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2020; 10(4): 202. doi: 10.3390/jpm10040202.
85. Todd DJ, Knowlton N, Amato M, et al. Erroneous augmentation of multiplex assay measurements in patients with rheumatoid arthritis due to heterophilic binding by serum rheumatoid factor. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(4): 894-903. doi: 10.1002/art.30213
86. van Heemst J, Trouw LA, Nogueira L, et al. An investigation of the added value of an ACPA multiplex assay in an early rheumatoid arthritis setting. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 276. doi: 10.1186/s13075-015-0786-z.
87. Tighe PJ, Ryder RR, Todd I, Fairclough LC. ELISA in the multiplex era: potentials and pitfalls. *Proteomics Clin Appl*. 2015; 9(3-4): 406-22. doi: 10.1002/prca.201400130.
88. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, et al. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021; 58(1): 17-28. doi: 10.1080/10408363.2020.1775545.
89. Jacobs JFM, Bossuyt X. Standardization and harmonization of autoimmune diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1563-1567. doi: 10.1515/cclm-2018-0807.
90. Van Hoovels L, Studenic P, Sieghart D, et al. Impact of autoimmune serology test results on RA classification and diagnosis. *J Transl Autoimmun*. 2022; 5: 100142. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100142
91. Bizzaro N, Pregnotato F, van Boekel MA, et al. Preliminary evaluation of the first international reference preparation for anticitrullinated peptide antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(8): 1388-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200693.
92. Van Hoovels L, Studholme L, Vander Cruyssen B, et al. Standardization of ACPA tests: evaluation of a new candidate reference preparation. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(10): 1379-1384. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221849.
93. Monogioudi E, Martos G, Hutu DP, et al. Standardization of autoimmune testing — is it feasible? *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1734-1742. doi: 10.1515/cclm-2017-1077.
94. Pineda-Sic RA, Vega-Morales D, Santoyo-Fexas L, et al. Are the cut-offs of the rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody different to distinguish rheumatoid arthritis from their primary differential diagnoses? *Int J Immunogenet*. 2024; 51(1): 1-9. doi: 10.1111/iji.12643.
95. Fierz W, Bossuyt X. Likelihood Ratios as Value Proposition for Diagnostic Laboratory Tests. *J Appl Lab Med*. 2020; 5(5): 1061-1069. doi: 10.1093/jalm/jfaa064.

96. Fierz W, Bossuyt X. Likelihood Ratio Approach and Clinical Interpretation of Laboratory Tests. *Front Immunol*. 2021; 12: 655262. doi: 10.3389/fimmu.2021.655262.
97. Vandebek D, Lodewijckx E, Van Hoovels L, et al. Integrating pretest probability for rheumatoid arthritis with likelihood ratios of RF and ACPA to improve clinical utility of rheumatoid arthritis autoantibody testing. *Clin Chim Acta*. 2025; 564: 119928. doi: 10.1016/j.cca.2024.119928.
98. Steiner G, Verschueren P, Van Hoovels L, et al. Classification of rheumatoid arthritis: is it time to revise the criteria? *RMD Open*. 2024; 10(2): e003851. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003851.
99. Bossuyt X. Anticitrullinated protein antibodies: taking into account antibody levels improves interpretation. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9): e33. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211039.
100. Tenstad HB, Nilsson AC, Dellgren CD, et al. Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in relation to serological aspects of the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2020; 49(1): 18-20. doi: 10.1080/03009742.2019.1609079.
101. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, et al. Multicentre study to improve clinical interpretation of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein/peptide antibodies test results. *RMD Open*. 2022; 8(1): e002099. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002099.
102. Steiner G, Van Hoovels L, Csige D, et al. Should ACR/EULAR criteria be revised changing the RF and ACPA scores? *Autoimmun Rev*. 2024; 23(1): 103421. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103421.

## Информация об авторах

**Семченко Даниил Андреевич**  — студент, 6 курс, лечебный факультет, Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5942-9135>; e-mail: [gtable@bk.ru](mailto:gtable@bk.ru)

**Смирнова Кристина Сергеевна** — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5802-1099>; e-mail: [smirnovakristinka@yandex.ru](mailto:smirnovakristinka@yandex.ru)

**Низамова Лилия Анваровна** — студент, 6 курс, педиатрический факультет, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7740-1707>; e-mail: [lilinizamova2002@yandex.ru](mailto:lilinizamova2002@yandex.ru)

**Назаренко Полина Евгеньевна** — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8212-7800>; e-mail: [gus19polin@gmail.com](mailto:gus19polin@gmail.com)

**Мартыанова Елена Владимировна** — студент, 6 курс, медицинский факультет, Чувашский государственный медицинский университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9196-8747>; e-mail: [Mar\\_EL\\_V@mail.ru](mailto:Mar_EL_V@mail.ru)

**Гребенюк Алиса Сергеевна** — студент, 6 курс, лечебный факультет, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4749-2889>; e-mail: [bbbaaa2013@mail.ru](mailto:bbbaaa2013@mail.ru)

**Исмаев Абдулло Хабибуллоевич** — студент, 6 курс, лечебный факультет, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7022-3132>; e-mail: [ismatov19.01@gmail.com](mailto:ismatov19.01@gmail.com)

**Соловова Мария Сергеевна** — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8951-964X>; e-mail: [solmasha04@mail.ru](mailto:solmasha04@mail.ru)

**Кудрявцева Нина Геннадьевна** — студент, 5 курс, лечебный факультет, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6602-072X>; e-mail: [nina.kudryavtseva.2002@mail.ru](mailto:nina.kudryavtseva.2002@mail.ru)

**Игнатенко Виктория Евгеньевна** — студент, 5 курс, факультет-институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5997-0718>; e-mail: [vika.pi4inegina@yandex.ru](mailto:vika.pi4inegina@yandex.ru)

**Романенко Ксения Семёновна** — студент, 5 курс, педиатрический факультет, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6259-3867>; e-mail: [ksyu.romanenko.02@bk.ru](mailto:ksyu.romanenko.02@bk.ru)

**Корнева Екатерина Сергеевна** — студент, 6 курс, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7283-3203>; e-mail: [korekacer@yandex.ru](mailto:korekacer@yandex.ru)

## Author information

**Daniil A. Semchenko**  — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5942-9135>; e-mail: [gtable@bk.ru](mailto:gtable@bk.ru)

**Kristina S. Smirnova** — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5802-1099>; e-mail: [smirnovakristinka@yandex.ru](mailto:smirnovakristinka@yandex.ru)

**Liliya A. Nizamova** — student, 6th year, Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7740-1707>; e-mail: [lilinizamova2002@yandex.ru](mailto:lilinizamova2002@yandex.ru)

**Polina E. Nazarenko** — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8212-7800>; e-mail: [gus19polin@gmail.com](mailto:gus19polin@gmail.com)

**Elena V. Martyanova** — student, 6th year, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9196-8747>; e-mail: [Mar\\_EL\\_V@mail.ru](mailto:Mar_EL_V@mail.ru)

**Alisa S. Grebenyuk** — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4749-2889>; e-mail: [bbbaaa2013@mail.ru](mailto:bbbaaa2013@mail.ru)

**Abdullo Kh. Ismatov** — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7022-3132>; e-mail: [ismatov19.01@gmail.com](mailto:ismatov19.01@gmail.com)

**Maria S. Solovova** — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8951-964X>; e-mail: [solmasha04@mail.ru](mailto:solmasha04@mail.ru)

**Nina G. Kudryavtseva** — student, 5th year, Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6602-072X>; e-mail: [nina.kudryavtseva.2002@mail.ru](mailto:nina.kudryavtseva.2002@mail.ru)

**Viktoria E. Ignatenko** — student, 5th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5997-0718>; e-mail: [vika.pi4inegina@yandex.ru](mailto:vika.pi4inegina@yandex.ru)

**Kseniya S. Romanenko** — student, 5th year, Faculty of Pediatrics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6259-3867>; e-mail: [ksyu.romanenko.02@bk.ru](mailto:ksyu.romanenko.02@bk.ru)

**Ekaterina S. Korneva** — student, 6th year, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7283-3203>; e-mail: [korekacer@yandex.ru](mailto:korekacer@yandex.ru)

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-260-266

УДК 616.379-008.64-03-06-085

EDN: CLNSLH

**Халед А. Абдель-Сатер**Кафедра стоматологических и медицинских наук, Стоматологический факультет,  
Университет Муты, Аль-Карак, Иордания

## КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТА И ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

**Khaled A. Abdel-Sater**Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry,  
Mutah University, Alkarak, Jordan

### Clustering of Diabetes: Implications for Personalized Treatment

#### Резюме

**Предпосылки.** Исторически сахарный диабет подразделяют на следующие группы: сахарный диабет 1-го типа (СД1), сахарный диабет 2-го типа (СД2), гестационный диабет и другие специфические типы сахарного диабета. Новая модель классификации включает 5 групп: тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), тяжелый инсулин-дефицитный диабет (SIDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), связанный с ожирением диабет средней степени тяжести (MOD) и возрастной диабет средней степени тяжести (MARD). В основе новой классификации лежат 6 клинических переменных: возраст, индекс массы тела при постановке диагноза, показатели гликированного гемоглобина, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, оценка гомеостатической модели функции бета-клеток 2 и резистентность к инсулину. Модель способствует назначению персонифицированной терапии и позволяет прогнозировать осложнения. **Цель.** В этом обзоре проводится оценка клинических и терапевтических аспектов применения классификации, основанной на 5 группах, с использованием данных, полученных в 2010–2023 годах, и анализируется влияние на эффективность терапии и персонифицированную помощь. **Методы.** Обзор ограничивался последними 15 годами и проводился с применением баз данных и платформ PubMed, Web of Science и Google Scholar. Использовались следующие термины: прецизионная терапия, подгруппы диабета, SAID, SIDD, SIRD, MOD и MIRD. В обзор включены доклинические и клинические данные исключительно на английском языке. **Результаты.** Основанная на 5 группах модель выявляет специфические клинические векторы: SIRD связан с нефропатией, SAID и SIDD вызывают большее количество осложнений (например, нейропатию, кетоацидоз) и имеют тяжелое течение. Метаболические расстройства и дисфункция органов (MARD и MOD), которые чаще встречаются у пациентов с ожирением, протекают в более легкой форме. Валидационные исследования выявили региональные и этнические различия в распространенности SIRD и MOD. В частности, представляется, что у жителей Южной Азии SIRD встречается чаще, чем у африканского населения, и MOD превалирует. **В заключение,** учитывая метаболический профиль при определении терапевтического подхода, основанный на 5 группах, метод способствует внедрению прецизионной медицины; терапия должна основываться на биологии.

**Ключевые слова:** резистентность к инсулину, осложнения диабета, прецизионная медицина, персонифицированная терапия, группы диабета, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MIRD

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

#### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 25.08.2025 г.

Принята к публикации 15.01.2026 г.

**Для цитирования:** Абдел-Сатер Х.А. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТА И ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(4): 260-266. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-260-266. EDN: CLNSLH

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus traditionally classified into type 1 (T1D), type 2 (T2D), gestational, and other specific types. A novel five-cluster model severe autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), and mild age-related diabetes (MARD). This new classification was based on six clinical variants: age, body-mass index at diagnosis, glycosylated hemoglobin, glutamic acid decarboxylase antibodies, homeostasis model assessment 2 beta and insulin resistance. This model enhances personalized treatment and complication prediction. **Objective:** This review evaluates the clinical and therapeutic implications of the five-cluster



classification, synthesizing evidence from 2010–2023 to assess its impact on treatment efficacy and personalized care. **Methods:** This review was limited to the last 15-years and was done using PubMed, Web of Science and Google Scholar. Terms used included "precision therapy," "diabetes sub-categories," "SAID," "SIDD," "SIRD," "MOD" and "MIRD." Only preclinical and clinical data in English were used. **Results:** The five-cluster model highlights specific clinical trajectories: SIRD is associated with nephropathy, while SAID and SIDD clusters have more complications (e.g., neuropathy, ketoacidosis) severity. The metabolic and organ dysfunction (MARD and MOD) that is more common in obesity, is less severe. Validation studies have brought attention to regional and ethnic disparities in the distribution of SIRD and MOD; specifically, it seems that South Asians have a higher incidence of SIRD than African cohorts, where MOD is more prevalent. **In conclusion,** by customizing therapeutic applications to metabolic profiles, the five-cluster method promotes precision medicine; therapy ought to be in line with biology.

**Key words:** *insulin resistance, diabetic complications, precision medicine, individualized therapy, diabetes clusters, SAID, SIDD, SIRD, MOD and MIRD*

### Conflict of interest

There are no competing interests.

### Funding Sources

No specific funding agency grant was provided for this research. The authors did not receive any funding to assist in this work. No funding was received for this study.

Article received on 12.02.2025

Reviewer approved 25.08.2025

Accepted for publication on 15.01.2026

**For citation:** Abdel-Sater Kh.A. Clustering of Diabetes: Implications for Personalized Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 260-266. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-260-266. EDN: CLNSLH

GADA — антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты; LADA — поздний аутоиммунный диабет взрослых; MARD — возрастной диабет средней степени тяжести; MOD — связанный с ожирением диабет средней степени тяжести; SAID — тяжелый аутоиммунный диабет; SIDD — тяжелый инсулинорезистентный диабет; SIRD — тяжелый инсулинорезистентный диабет; ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ХБП — хроническая болезнь почек

## 1. Введение

Диабетом страдает 537 миллионов взрослых по всему миру, и ожидается, что к 2045 году эта цифра достигнет 783 миллионов. Однако деление на СД1 и СД2 является слишком простым, поскольку классификация поверхностная и не учитывает в достаточной степени сложную неоднородность заболевания [1].

Ahlqvist et al. [2] выполнили кластерный анализ и смогли разделить участников на 5 отдельных групп, используя 6 переменных: возраст на момент постановки диагноза, значения ИМТ, HbA1c, GADA, HOMA2-β и HOMA2-IR. Несмотря на то, что деление на СД1 и СД2 является основным, неспособность классификации учитывать неоднородность диабета зачастую приводит к назначению недостаточно соответствующего лечения [3]. Основанная на 5 группах модель (SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD) позволяет устранить этот недостаток путем разделения пациентов по патофизиологии и обеспечивает назначение таргетной терапии [4].

В этом обзоре рассматриваются клинические аспекты парадигмы модели классификации диабета, основанные на проводившихся ранее исследованиях. Модель направлена на уменьшение количества осложнений и улучшение исходов лечения через объединение клинических данных, полученных в различных географических регионах.

## 2. Методика

Обзор за последние 15 лет проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Web of Science. Использовались следующие фразы для поиска: подгруппы диабета, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MIRD и персонализированное лечение. Критерии включения основыва-

лись на классификации диабета и его традиционных моделях в сравнении с предлагаемой системой классификации, в основе которой лежит деление на 5 групп. Критерии исключения были направлены на исключение исследований с малым размером выборки, нерандомизированных исследований или исследований с недостаточно четкой классификацией подтипов диабета. Исследования, проводившиеся среди жителей Скандинавии, Азии и Африки, считались приоритетными в оценке применимости модели у представителей разных этнических групп с учетом возможной погрешности в распространении в той или иной группе.

## 3. Старая классификация диабета

Традиционно сахарный диабет делят на ряд типов в зависимости от потребности в инсулине и этиологии: инсулинзависимый диабет (диабет 1-го типа или СД1), инсулиннезависимый диабет (диабет 2-го типа или СД2), гестационный сахарный диабет и другие формы [5]. Сюда относятся формы, связанные со вторичным диабетом, например, заболевание, вызванное нарушением работы поджелудочной железы, заболевания, вызванные приемом лекарственных препаратов или химических веществ либо нарушением гормонального баланса, и моногенные диабетические синдромы, например, неонатальный сахарный диабет и сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY) [6].

Старая классификация диабета характеризуется недостаточным освещением патогенеза, лечения и постановки диагноза. Неодинаковая реакция пациентов на лечение делает классификацию неоптимальной. Поэтому в этом обзоре приводятся аргументы в пользу усовершенствования классификации и даются примеры

ситуаций, которые не вписываются в рамки традиционной классификации.

4. Характеристики новых групп диабета (таблица 1)

Определение уровней С-пептида и антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) натошак — первый этап в классификации диабета. На втором этапе рассчитывают значения HOMA2-IR и HOMA2-β, используя следующие формулы:  
HOMA2-IR = инсулин натошак × глюкоза натошак22,5

HOMA2-IR = 22,5инсулин натошак × глюкоза натошак  
HOMA2-β = 20 × инсулин натошак глюкоза натошак–3,5  
HOMA2-β = глюкоза натошак–3,520 × инсулин натошак  
Третий этап — это определение возраста и индекса массы тела (ИМТ) пациента при постановке диагноза [4]. Согласно работе Ahlqvist et al. [2], различают пять подгрупп, или кластеров, диабета: связанный с ожирением диабет средней степени тяжести (MOD), возрастной диабет средней степени тяжести (MARD), тяжелый инсулин-дефицитный диабет (SIDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD) и тяжелый аутоиммунный диабет (SAID).

Таблица 1. Новые кластерные профили диабета

| Группа | %    | Возраст на момент постановки диагноза | ИМТ           | HbA1c         | HOMA-IR                   | HOMA-2-β                          | GADA          | Осложнения                                                                                                        |
|--------|------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SAID   | 6 %  | Низкий возраст                        | Низкий        | Очень высокий | Высокий                   | Низкий                            | Положительный | Кетоацидоз<br>Ретинопатия<br>Заболевания почек                                                                    |
| SIDD*  | 18 % | Низкий возраст                        | Низкий        | Очень высокий | Высокий, но ниже чем SIRD | Низкий                            | Отрицательный | Кетоацидоз<br>Ретинопатия<br>Нейропатия<br>Сердечно-сосудистые заболевания<br>Эректильная дисфункция              |
| SIRD   | 15 % | Высокий возраст                       | Высокий       | Нормальный    | Очень высокий             | Низкий (но выше, чем SAID & SIDD) | Отрицательный | Нейропатия<br>Жировая дистрофия печени<br>Нефропатия<br>Сердечно-сосудистые заболевания<br>Эректильная дисфункция |
| MOD    | 22 % | Высокий возраст                       | Очень высокий | Нормальный    | Высокий, но ниже чем SIRD | Нормальный                        | Отрицательный | Ретинопатия                                                                                                       |
| MARD** | 39 % | Очень высокий возраст                 | Нормальный    | Нормальный    | Нормальный                | Нормальный                        | Отрицательный | Риск осложнений низкий, но могут возникнуть заболевания почек и сердечно-сосудистой системы                       |

\* SIDD похож на SAID, но без GADA. \*\* MARD похож на MOD, но для MOD характерен высокий ИМТ (ожирение), в то время как у MARD более высокий возраст на момент постановки диагноза. CV = сердечно-сосудистый; SAID = тяжелый аутоиммунный диабет; SIDD = тяжелый диабет с дефицитом инсулина; SIRD = тяжелый инсулинорезистентный диабет; MOD = легкий диабет, связанный с ожирением; MARD = легкий возрастной диабет

Table 1. New diabetes Cluster Profiles

| CLUSTER | %    | Age at diagnosis | BMI       | HbA1c     | HOMA-IR                  | HOMA-2-β                          | GADA     | COMPLICATIONS                                                                    |
|---------|------|------------------|-----------|-----------|--------------------------|-----------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| SAID    | 6 %  | Low age          | Low       | Very high | High                     | Low                               | Positive | Ketoacidosis<br>Retinopathy<br>Kidney diseases                                   |
| SIDD*   | 18 % | Low age          | Low       | Very high | High but lower than SIRD | Low                               | Negative | Ketoacidosis<br>Retinopathy<br>Neuropathy<br>CV diseases<br>Erectile dysfunction |
| SIRD    | 15 % | High age         | High      | Normal    | Very high                | Low (but higher than SAID & SIDD) | Negative | Neuropathy<br>Fatty liver<br>Nephropathy<br>CV diseases<br>Erectile dysfunction  |
| MOD     | 22 % | High age         | Very high | Normal    | High but lower than SIRD | Normal                            | Negative | Retinopathy                                                                      |
| MARD**  | 39 % | Very high age    | Normal    | Normal    | Normal                   | Normal                            | Negative | Low risk of complication but kidney and CV diseases may occur                    |

\* SIDD is similar to SAID but without GADA. \*\* MARD is similar to MOD, but the MOD is characterized by a high BMI (obesity), while MARD has a higher age at diagnosis. CV= cardiovascular; SAID = severe autoimmune diabetes; SIDD = severe insulin-deficient diabetes; SIRD = severe insulin-resistant diabetes; MOD = mild obesity-related diabetes; MARD = mild age-related diabetes.

**Группа 1: тяжелый аутоиммунный диабет (SAID)**

Этот тип диабета отличается тем, что диагноз ставят в молодом возрасте (юношеский диабет), пациенты имеют низкий ИМТ, очень высокие показатели HbA1c (что говорит о неадекватном метаболическом контроле), высокую инсулинорезистентность (высокий уровень HOMA-IR), тяжелое нарушение функции бета-клеток (низкое значение HOMA-2-β) и положительный результат теста на антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (положительные GADA) [2,4]. К этой группе относят около 6 % взрослых. Исследования показали, что до 7 % пациентов, включенных в группу с отрицательным результатом теста на GADA, имеют антитела к инсулюцитам и (или) инсулину, что позволяет предположить, что проведение тестов на дополнительные аутоантитела может увеличить количество пациентов в этой группе [7].

СД1 и поздний аутоиммунный диабет взрослых (LADA) имеют ряд общих признаков с SAID. Наличие аутоантител к тканям поджелудочной железы в крови, которое может служить диагностическим маркером, — характеристика, общая для СД1 и LADA. В конечном счете при обнаружении этих антител пациенту потребуются инсулинотерапия для контроля уровня глюкозы крови [8].

**Группа 2: тяжелый инсулин-дефицитный диабет (SIDD)**

Эту форму диабета диагностируют в молодом возрасте (юношеский диабет); у пациентов наблюдается низкий ИМТ, очень высокие показатели HbA1c, высокая инсулинорезистентность (уровень HOMA-IR высокий, но ниже, чем при SIRD), тяжелое нарушение функции бета-клеток (низкое значение HOMA-2-β) и отсутствие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (отрицательные GADA). К этой группе относится около 18 % взрослых пациентов, у которых отмечаются характеристики, схожие с SAID, но без вовлечения иммунной системы как первопричины заболевания [2,4].

Из-за крайне высоких значений HbA1c при постановке диагноза SAID и SIDD напрямую связаны с риском кетоацидоза [2]. Диабетическая сенсомоторная нейропатия и вегетативная сердечная нейропатия также относятся к частым явлениям при постановке диагноза SIDD. Согласно полученным результатам, ранняя интенсивная терапия, регулярный контроль развития осложнений и чувствительные методики для ранней диагностики считаются эффективными у пациентов с SIDD [7]. Кроме того, у пациентов с SIRD регистрировались самые высокие уровни жира в печени и связанные с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) маркеры, такие как индекс жировой инфильтрации печени, соотношение АСТ и тромбоцитов, а также степень тяжести фиброза при НЖБП [7]. Известно, что пациенты с SIDD и SIRD часто сталкиваются с эректильной дисфункцией [9].

**Группа 3: тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD)**

Этот тип диабета диагностируется в зрелом возрасте (диабет с поздним началом); пациенты имеют высокий ИМТ (избыточный вес или ожирение), нормальные показатели HbA1c, очень высокую инсулинорезистентность (очень высокие показатели HOMA-IR), заметное нарушение функции бета-клеток (низкие показатели HOMA-2-β, но выше, чем при SAID и SIDD), а также отсутствие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (отрицательные GADA) [2,4]. У пациентов с SIRD нарушение функции бета-клеток менее тяжелое, а уровни HbA1c ниже по сравнению с SAID и SIDD. К этой группе относится около 15 % взрослых пациентов [10].

Согласно результатам исследований, в 10–20 % случаях диабета отмечаются положительные симптомы нейропатии, а распространенность возрастает с ухудшением состояния. По сравнению с другими группами диабета связанная с диабетом нейропатия чаще наблюдается у пациентов с недавно диагностированным SIRD (N=3455), при этом показатели примерно одинаковые во всех группах пациентов с длительным заболеванием (N=5580) [11]. Согласно работе Ahlqvist et al. [2], связанная с диабетом нейропатия более характерна для подгруппы SIRD с недавно поставленным диагнозом, чем для остальных групп диабета; состояние чаще встречается у пациентов с длительным SAID, MARD и MOD по сравнению с SIDD и SIRD. Что касается пациентов с недавно диагностированным заболеванием (N=3418) и длительной болезнью (N=5502), хроническая болезнь почек (ХБП) чаще регистрировалась в подгруппах пациентов с SAID, SIRD и MARD [11]. SIRD связан с существенно повышенным риском осложнений со стороны почек, что говорит о связи между инсулинорезистентностью и заболеванием почек. Инсулинорезистентность связана с повышенной чувствительностью к соли, клубочковой гипертензией, гиперфильтрацией и ухудшением функции почек, что считается признаками связанной с диабетом нефропатии [12].

**Группа 4: связанный с ожирением диабет средней степени тяжести (MOD)**

Этот тип диабета диагностируется в зрелом возрасте (диабет с поздним началом); пациенты имеют высокий ИМТ (ожирение), нормальные значения HbA1c, высокую инсулинорезистентность (высокие уровни HOMA-IR, но ниже, чем при SIRD), нормальную функцию бета-клеток (HOMA-Beta в норме) и не имеют антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (отрицательные GADA). К этой группе относится около 22 % случаев. Считается, что заболевание связано с ожирением [2,4].

**Группа 5: возрастной диабет средней степени тяжести (MARD)**

Этот тип диабета диагностирует в очень зрелом возрасте (диабет с поздним началом) у пациентов с нормальной инсулинорезистентностью (HOMA-IR в норме), нормальной функцией бета-клеток (HOMA-Beta

в норме), нормальным ИМТ, нормальным значением HbA1c и отсутствием антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (отрицательные GADA). Различие между MOD и MARD заключается преимущественно в возрасте при постановке диагноза и значении ИМТ: у пациентов с MOD выше ИМТ (ожирение), а MARD диагностируется в более позднем возрасте [2,4]. К этой группе относится самое большое количество случаев (39%), при этом риск осложнений диабета считается самым низким [10]. Исследование, проведенное Ahlqvist et al. [2] (среди жителей Скандинавии), показало, что пациенты с высоким ИМТ сталкиваются с более высоким риском SIRD. Согласно результатам дальнейших исследований среди представителей азиатского региона [6], у жителей Южной Азии чаще диагностируют SIRD, при котором возрастает риск НЖБП. Большая частота встречаемости MOD у жителей Африки вызвана, вероятнее всего, неравномерным отложением жира. Несмотря на то, что группы, характерные для жителей Скандинавии, воспроизводились в некоторых популяциях [13,14], в других популяциях они не могли быть полностью воспроизведены [15,6]. В зависимости от возраста и пола, SIDD, SIRD и MARD ассоциировались с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, коронарного синдрома и инсульта [16].

## 5. Клинические преимущества группирования диабета

Несмотря на подтверждение исходного группирования у представителей Скандинавии, исследования среди населения Азии [6] выявили большую частоту SIRD, связанную с НЖБП, и подчеркнули необходимость в учете региональной специфики. Понимание различных форм и групп диабета — важнейший компонент понимания причин заболевания. Новая классификация способствует i) улучшенной реклассификации по клиническому и метаболическому профилю [2], ii) лучшему пониманию патофизиологии той или иной группы [4], iii) лучшему прогнозированию осложнений (например, нефропатия, сердечно-сосудистые заболевания) [17] и iv) персонализированной терапии с учетом характеристик группы [6].

Группирование может помочь в прогнозировании осложнений диабета и принятии информированных решений касательно терапии, приводят в конечном итоге к уменьшению влияния болезни. Чтобы внедрить этот подход, необходимы стандартизированные диагностические тесты и эффективные алгоритмы лечения, и для этого требуется четкий план [6]. Основанная на 5 группах модель диабета связана с рядом затруднений при практическом применении, таких как технические и инфраструктурные аспекты, и для ее использования требуются специализированные диагностические инструменты, унифицированные протоколы и масштабное обучение [4]. Стоимость и доступность диагностических процедур и лечения могут ограничивать применение парадигмы и могут стать нагрузкой для бюджета учреждений здравоохранения [6]. Следовательно, чтобы гарантировать равномерный доступ

и успешную интеграцию, важно выполнить тщательную оценку рентабельности.

## 6. Стратегии лечения

Терапией первого ряда для контроля уровней глюкозы крови у пациентов с SIRD, MARD и MOD является метформин — бигуанид, препарат для перорального применения, который предотвращает избыточную выработку глюкозы печенью, снижает кишечную абсорбцию глюкозы и улучшает реакцию организма на инсулин [18]. Метформин назначают в качестве исходной терапии из-за его эффективности и сильной доказательной базы, включая снижение риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (см. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) [19].

Если монотерапии метформином недостаточно для контроля уровня глюкозы в крови пациента, если назначение метформина невозможно из-за осложнений либо если для того или иного пациента требуется дополнительное лечение, могут применяться препараты второй линии без инсулина, например, ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (ингибиторы SGLT2), агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (агонисты рецепторов GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ингибиторы DPP-4) и сульфамочевина [10]. Действие ингибиторов SGLT2 направлено на SGLT2, белок, отвечающий за абсорбцию отфильтрованной глюкозы в проксимальных извитых канальцах почек. Ингибирование SGLT2 приводит к глюкозурии, а также к снижению уровней HbA1c на 0,6–0,9% и показателей глюкозы натощак на 1,1–1,9 ммоль/л по сравнению с плацебо. Кроме того, SGLT2 связывают с потерей веса и снижением артериального давления [20]. Также ингибиторы обладают положительным действием в отношении смертности по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечной недостаточности и прогрессирования хронической болезни почек [21]. Результаты ряда исследований показали, что лечение с применением ингибиторов SGLT2 повышает чувствительность бета-клеток к глюкозе. Например, Ferrannini et al. [22] отметили увеличение чувствительности бета-клеток к глюкозе на 25% после 48 часов терапии ингибиторами SGLT2 у пациентов с СД2, которые ранее не принимали препараты или принимали только метформин. Кроме того, ингибиторы SGLT2 способны повышать чувствительность к инсулину, снижая уровни глюкозы в плазме крови и массу тела [20].

GLP-1 — гормон, вырабатываемый L-клетками кишечного тракта в ответ на прием пищи, особенно пищи, богатой жирами и углеводами. Этот гормон принимает участие в регулировании уровня глюкозы посредством различных механизмов, включая глюкозозависимую секрецию инсулина, сниженное потребление пищи, снижение массы тела и снижение уровня глюкагона. Anholm et al. [23] обнаружили, что в рамках рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования 12-недельный курс метформина в сочетании



с агонистами рецептора GLP-1 в значительной степени улучшили функцию бета-клеток (судя по индексу распределения) в сравнении с монотерапией метформином или приемом плацебо. Также воздействие агонистов рецептора GLP-1 на массу тела может лежать в основе положительного эффекта агонистов на чувствительность к инсулину в печени и периферической области, как это было показано в других исследованиях [24]. Ингибиторы DPP-4 относятся к классу глюкозоснижающих препаратов, которые подавляют фермент DPP-4, обнаруживаемый на поверхности различных клеток, включая адипоциты, клетки почек, печени и тонкого кишечника. Ингибиторы DPP-4 увеличивают секрецию инсулина и снижают секрецию глюкагона [25].

Вследствие наложения механизмов действия не рекомендуется применять агонисты рецептора GLP-1 в сочетании с ингибиторами DPP-4, поскольку препараты увеличивают уровни GLP-1 в крови, при этом повышение эффективности одновременного приема маловероятно [10]. Тем не менее, при выборе терапии у пациентов с СД2 следует учитывать другие факторы, связанные с диабетом. Например, при наличии сердечно-сосудистой патологии предпочтение отдается агонистам рецептора GLP-1 или ингибиторам SGLT2, независимо от группы диабета. Также необходимо принимать во внимание другие факторы, например, наличие заболевания почек, важность снижения веса и изменения стиля жизни, возраст пациента, предпочтения и возможные побочные эффекты [26]. Лечение SAID схоже с терапией СД1, а при LADA требуется назначение добавок инсулина на ранней стадии. Пациентам с SIDD также требуется назначение добавок инсулина на ранней стадии, кроме того, они принимают пероральные препараты [27]. У таких пациентов наблюдается положительный результат от приема противодиабетических препаратов второй линии. Поскольку у пациентов с SIDD отмечаются более низкие показатели ИМТ, для них нет предпочтительного типа лекарств для коррекции массы тела. При SIDD также могут назначаться ингибиторы DPP4 либо, если стоимость является решающей, сульфамочевина [10].

Наибольшую эффективность у пациентов с SIRD демонстрирует терапия, способствующая снижению веса и усилению чувствительности к инсулину, например, ингибиторы SGLT2 или антагонисты рецепторов GLP-1. Такая терапия может усиливать чувствительность к инсулину и приводить к существенному снижению массы тела, снижая также риск сердечно-сосудистых заболеваний или нефропатии. При условии подтвержденной безопасности и эффективности новые сенситизаторы инсулина (например, агонисты альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) или противовоспалительные препараты могут стать таргетной терапией SIRD [27]. Пиоглитазон эффективен в повышении чувствительности к инсулину и терапии НЖБП, но его назначение должно рассматриваться только в том случае, если другие препараты противопоказаны из-за известных побочных эффектов (например, набора веса) и других неблагоприятных явлений, связанных с приемом пиоглитазона. Ингибиторы DPP-4 не играют

терапевтической роли в этой группе, поскольку не имеют доказанного эффекта в отношении чувствительности к инсулину, снижения веса или НЖБП [10].

Изменений стиля жизни, снижения массы тела, повышения физической активности и метформина может быть достаточно для пациентов с умеренным MARD и MOD [28]. Пациентам с MOD оптимальнее всего назначать антагонисты рецепторов GLP-1 и ингибиторы SGLT2, поскольку оба препарата способствуют значительному снижению массы тела. В этой группе следует избегать применения пиоглитазона из-за возможного увеличения массы тела [29].

Что касается пациентов с MARD, сульфамочевина и ингибиторы DPP-4 могут быть адекватной дополнительной терапией, если монотерапии метформином недостаточно для надлежащего контроля уровня сахара в крови. Несмотря на то, что сульфамочевина не оказывает влияния на чувствительность к инсулину, на начальном этапе она может улучшать функцию бета-клеток [29]. Тем не менее, пациентам с установленным нарушением деятельности органа-мишени, например, сердечно-сосудистым заболеванием и нарушением функции печени, могут назначаться ингибиторы SGLT2 и антагонисты рецепторов GLP-1. Поскольку данная популяция чаще всего включает пожилых людей, решения о назначении дополнительной терапии должны быть тщательно взвешенными и должны учитывать возможные побочные эффекты каждого класса лекарственных препаратов [10]. С другой стороны, пациенты с MARD должны проходить терапию, которая не приводит к снижению массы тела и саркопении, например, сбалансированная белковая диета и умеренные силовые упражнения [27].

Наконец, пациентам каждой группы требуется разное лечение вследствие уникальной патофизиологии заболевания. Широкое применение этой новой классификации при лечении диабета будет зависеть от прагматических факторов, таких как персонифицированные планы лечения и необходимое диагностическое оборудование. Внедрение терапии с учетом группы диабета ограничивается высокой стоимостью диагностического инструмента (например, тесты на GADA) и потребностью в клиническом обучении, даже при наличии многообещающих альтернатив. Для того, чтобы обеспечить глобальное внедрение политики, потребуется равный доступ [4,6].

## 7. Заключение и дальнейшие действия

Основанная на пяти группах модель — это модель прецизионной медицины, которая помогает врачам выбирать терапию диабета и прогнозировать проблемы. Она предполагает политику в области здравоохранения, которая включала бы лечение диабета в зависимости от группы в стандартную терапию. Тем не менее, для валидации стратегии в возрастных и этнических группах и оценки ее долгосрочного влияния на снижение количества связанных с диабетом осложнений требуются дальнейшие исследования.

## Список литературы/References:

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109–119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A., et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5):361–369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: 2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl. 1):15–33. doi: 10.2337/dc21-ad09.
4. Ahlqvist E., Prasad R., Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes.* 2020; 69(10):2086–2093. doi: 10.2337/dbi20-0001.
5. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical report Series 646. Geneva: World Health Organization; 1980.
6. Anjana R., Pradeepa R., Unnikrishnan R., et al. New and unique clusters of type 2 diabetes identified in Indians. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69(2):58–61.
7. Zaharia O.P., Strassburger K., Strom A., et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(9):684–694. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1.
8. Buzzetti R., Zampetti S., Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(11):674–686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
9. Maalmi H., Herder C., Strassburger K., et al. Biomarkers of inflammation and glomerular filtration rate in individuals with recent-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12):dgaa622. doi: 10.1210/clinem/dgaa622
10. Veelen A., Erazo-Tapia E., Oscarsson J., et al. Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised diabetes treatment? *Mol Metab.* 2021; 46:101158. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101158.
11. Landgraf W., Bigot G., Hess S., et al. Distribution and characteristics of newly-defined subgroups of type 2 diabetes in randomised clinical trials: Post hoc cluster assignment analysis of over 12,000 study participants. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 190:110012. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110012.
12. Gnudi L., Coward R.J., Long D.A. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27(11):820–830. doi: 10.1016/j.tem.2016.07.002.
13. Bello-Chavolla O.Y., Bahena-Lopez J.P., Vargas-Vazquez A., et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1):e001550. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001550.
14. Duarte V., Ivo C., Vermssimo D., et al. Novel Clusters of Adult-Onset Diabetes in a Portuguese Population. *Austin J Endocrinol Diabetes.* 2020; 7:1076.
15. Zou X., Zhou X., Zhu Z., et al. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(1):9–11. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30316-4.
16. Zhu J., Yu X., Zheng Y., et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3):192–205. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X.
17. Gan S., Dawed A.Y., Donnelly L.A., et al. Efficacy of Modern Diabetes Treatments DPP-4i, SGLT-2i, and GLP-1RA in White and Asian Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2020; 43(8):1948–1957. doi: 10.2337/dc19-2419.
18. Rena G., Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60(9):1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
19. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131):837–853.
20. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(8):783–794. doi: 10.1111/dom.12670.
21. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
22. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014; 124(2):499–508. doi: 10.1172/JCI72227.
23. Anholm C., Kumarathurai P., Pedersen L.R., et al. Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):850–857. doi: 10.1111/dom.12891.
24. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012; 10:344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771.
25. Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med.* 2011; 123(6):189–201. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2508.
26. Redondo M.J., Hagopian W.A., Oram R., et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020; 63(10):2040–2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.
27. Tanabe H., Saito H., Kudo A., et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020; 9(7):2083. doi: 10.3390/jcm9072083.
28. Dennis J.M., Shields B.M., Henley W.E., et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(6):442–451. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7
29. Herder C., Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia.* 2022; 65(11):1770–1781. doi: 10.1007/s00125-021-05625-x.

## Информация об авторах:

**Халед А. Абдель-Сатер**  — д.м.н., профессор кафедры медицинской физиологии стоматологических и медицинских наук, стоматологический факультет, Университет Мута, Аль-Карак, Иордания, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: 0000-0001-9357-4983

## Information about the author

**Khaled A. Abdel-Sater**  — MD, prof. of medical physiology, Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Mutah University, Alkarak, Jordan, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: 0000-0001-9357-4983

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-267-277  
УДК [616.233-002.2-06:616.399-008.9]-053.81-07  
EDN: DBWLNN



**А.Д. Афанасьева, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская,  
В.С. Шрамко, Е.В. Каштанова, Ю.И. Рагино**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

## АССОЦИАЦИИ АДИПОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ И НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ

**A.D. Afanasyeva, L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya,  
V.S. Shramko, E.V. Kashtanova, Yu.I. Ragino**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

## Associations Of Blood Adipokine Profile and The Presence of Chronic Bronchitis in Young Individuals

### Резюме

Целью данного исследования является поиск ассоциации наличия хронического бронхита (ХБ) и уровня адипокинов крови у лиц 25-44 лет с абдоминальным ожирением (АО) и без него. Исследование выполнено на популяционной выборке жителей города Новосибирска (1415 человек). После исключения лиц с зафиксированной бронхообструкцией и с отсутствием данных спирометрии для анализа была сформирована подвыборка в размере 1086 человека, возраст обследованных составил 37,8 [32,0;41,9] года. Всем лицам произведена антропометрия, сбор анамнеза и забрана кровь из локтевой вены для определения показателей липидного профиля, уровня глюкозы и адипокинов. Диагноз ХБ выставлялся на основании стандартного эпидемиологического опросника при наличии кашля с мокротой не менее 3 месяцев в году или при наличии медицинской истории заболевания. Результаты. У лиц с ХБ и АО регистрировались более высокие значения систолического артериального давления (САД) ( $p=0,001$ ) и диастолического артериального давления (ДАД) ( $p=0,003$ ), наблюдались атерогенные изменения в липидном профиле (более высокие показатели холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицеридов (ТГ), низкие холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)) и более высокие показатели глюкозы по сравнению с лицами без АО. Шанс наличия ХБ был ассоциирован с курением, АО и увеличением САД. При изучении концентрации адипокинов крови у лиц с ХБ и без него получено, что у лиц с ХБ и АО регистрировались более высокие уровни резистина ( $p=0,023$ ), амилина ( $p=0,041$ ), интерлейкина 6 (IL-6) ( $p=0,002$ ), С-пептида ( $0,0001$ ), инсулина ( $p=0,035$ ), лептина ( $p=0,0001$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) ( $p=0,003$ ) и глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) ( $p=0,001$ ) по сравнению с лицами с ХБ и без АО. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа получено, что шанс наличия ХБ обратно ассоциирован с уровнем резистина (ОШ 0,998 ДИ 0,997-0,999) и пептида YY (РYY) (ОШ 0,994 ДИ 0,989-0,999), модели стандартизованы по полу, возрасту, окружности талии (ОТ) и статусу курения. При включении обеих молекул в модель многофакторного логистического регрессионного анализа вместе с АО, САД, курением, полом и возрастом ассоциации были получены только для резистина (ОШ 0,998 ДИ 0,997-0,999) и курения (ОШ 4,656 ДИ 2,802-7,738). Заключение. У лиц 25-44 лет шанс наличия ХБ прямо ассоциирован с курением и АО, обратно ассоциирован с концентрацией в крови резистина, независимо от пола и возраста.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, абдоминальное ожирение, молодые лица, адипокины, резистин, РYY, курение

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Протокол № 71 от 27.02.2024). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все лица, включенные в исследование лица, подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Статья получена 18.12.2025 г.

Одобрена рецензентом 21.02.2026 г.

Принята к публикации 24.03.2026 г.

**Для цитирования:** Афанасьева А.Д., Щербак Л.В., Полонская Я.В. и др. АССОЦИИИ АДИПОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ И НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(4): 267-277. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-267-277. EDN: DBWLNN

## Abstract

The aim of this study was to investigate the association between the presence of chronic bronchitis (CB) and blood adipokine levels in individuals aged 25-44 years with and without abdominal obesity (AO). The study was conducted on a population-based sample of 1,415 residents of Novosibirsk. After excluding individuals with documented broncho-obstruction and missing spirometry data, a subsample of 1,086 individuals aged 37.8 [32.0; 41.9] years was formed for analysis. All individuals underwent anthropometry, anamnesis collection, and blood collection from the cubital vein to determine lipid profile, glucose, and adipokine levels. CB was diagnosed based on a standard epidemiological questionnaire in the presence of a cough with sputum for at least 3 months per year or with a medical history of the disease. Results. Individuals with chronic bronchitis and oxidative stress had higher systolic blood pressure (SBP) ( $p=0.001$ ) and diastolic blood pressure (DBP) ( $p=0.003$ ), atherogenic changes in the lipid profile (higher levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)) and higher glucose levels compared to individuals without oxidative stress. The likelihood of having chronic bronchitis was associated with smoking, oxidative stress, and increased SBP. When studying the concentration of blood adipokines in individuals with and without CB, it was found that individuals with CB and AO had higher levels of resistin ( $p=0.023$ ), amylin ( $p=0.041$ ), interleukin 6 (IL-6) ( $p=0.002$ ), C-peptide (0.0001), insulin ( $p=0.035$ ), leptin ( $p=0.0001$ ), tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) ( $p=0.003$ ) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ( $p=0.001$ ) compared to individuals with CB and without AO. Univariate logistic regression analysis revealed that the odds of having CB were inversely associated with the levels of resistin (OR 0.998 CI 0.997-0.999) and peptide YY (PYY) (OR 0.994 CI 0.989-0.999); the models were adjusted for gender, age, waist circumference (WC), and smoking status. When both molecules were included in the multivariate logistic regression analysis model along with AO, SBP, smoking, gender, and age, associations were obtained only for resistin (OR 0.998 CI 0.997-0.999) and smoking (OR 4.656 CI 2.802-7.738). Conclusion. In individuals aged 25-44 years, the odds of having chronic kidney disease are directly associated with smoking and AO, and inversely associated with the blood concentration of resistin, regardless of gender and age.

**Key words:** chronic bronchitis, abdominal obesity, young people, adipokines, resistin, PYY, smoking

## Conflict of Interest

The authors declare that this work, its topic, subject matter, and content do not affect any competing interests.

## Funding Sources

The study was carried out within the framework of budget topic No. FWNR-2024-0002.

## Compliance with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 71, dated February 27, 2024). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All individuals included in the study signed informed consent, approved by the local ethics committee.

Article received on 18.12.2025

Reviewer approved 21.02.2026

Accepted for publication on 24.03.2026

**For citation:** Afanasyeva A.D., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V. et al Associations Of Blood Adipokine Profile and The Presence of Chronic Bronchitis in Young Individuals. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 267-277. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-267-277. EDN: DBWLNN

ECRHS — European Community Respiratory Health Survey (Европейское исследование респираторного здоровья), EMD Millipore Corporation — производитель диагностических наборов (Германия), GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (glucose-dependent insulino-tropic polypeptide), GLP-1 — глюкагон-подобный пептид 1 (glucagon-like peptide-1), GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Международная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких), IL-6 — интерлейкин 6 (interleukin-6), MCP-1 — моноцитарно-хемоаттрактантный белок 1 (monocyte chemoattractant protein-1), PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor-1), PYY — пептид YY, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha), ХБ — хронический бронхит, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности

## Введение

Классическое определение хронического бронхита (ХБ) — кашель с отхождением мокроты  $\geq 3$  месяцев в году в течение  $\geq 2$  последовательных лет при отсутствии других причин — используется во многих странах. Однако, последние годы правомочность ХБ как самостоятельного диагноза ставится под сомнение. Связано это с рядом факторов, ведущую роль среди которых занимает Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (международные рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ)), в которой фактически убрали понятие «хронического бронхита»

как отдельной болезни и определяют его как фенотип или клиническое проявление ХОБЛ. Связано это с тем, что у большинства пациентов с «классическим» ХБ со временем развивается какая-то степень обструкции, т.к. механизмы воспаления и ремоделирования бронхов очень схожи с ХОБЛ (GOLD 2025) [1]. В России клинические рекомендации «Хронический бронхит» (2024 год) приводят классические критерии и дают алгоритмы постановки диагноза и дифференциальной диагностики [2]. Той же концепции придерживаются авторы из США, которые опираются на классическое клиническое определение (кашель с мокротой  $\geq 3$  мес



в году в течение  $\geq 2$  лет), особый упор делая на оценке факторов риска (курение, профессиональные вредности) и выявлении других причин хронического кашля [3]. Однако, исключить все возможные причины воспаления бронхов крайне сложно, поэтому многие эксперты считают, что «чистый» ХБ практически отсутствует, чаще являясь частью другого заболевания дыхательных путей. Критериям «3 месяца  $\times$  2 года» все чаще отводится историческое место, однако они остаются удобными для выполнения эпидемиологических исследований [4].

На протяжении длительного времени ожирение изучается в качестве фактора, способствующего развитию хронических заболеваний дыхательных путей, включая ХБ. Увеличение массы тела и избыточное отложение жировой ткани сопровождаются развитием системного низкоуровневого воспаления, что может усиливать воспалительные процессы в бронхах и повышать продукцию мокроты, создавая условия для развития ХБ [5].

Крупное популяционное исследование показало ассоциацию абдоминального и общего ожирения с увеличением риска хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей (включая клинические проявления, сходные с хроническим бронхитом) и ухудшением исходов. В одном проспективном исследовании у лиц с ожирением была зафиксирована более высокая распространённость ХОБЛ, включая проявления, сходные с хроническим бронхитом [6]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ избыточная масса тела модифицирует клиническую картину: ожирение влияет на выраженность симптомов, частоту обострений и общую тяжесть болезни, что косвенно говорит о роли жировой ткани и метаболических нарушений в патогенезе хронических бронхолегочных процессов [7]. Однако, другое крупное когортное исследование демонстрирует неоднозначную связь между индексом массы тела (ИМТ) и риском ХОБЛ: в некоторых подгруппах избыточный вес ассоциирован с повышенным риском симптомов, вместе с тем в других наблюдается протективный эффект, что подчёркивает гетерогенность эффектов жировой ткани и продуцируемых ей веществ на дыхательную систему [8].

Целью данного исследования является поиск ассоциации наличия ХБ и адипокинов крови у лиц с АО.

## Материалы и методы

На базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) в 2013-2016 годах проведено популяционное обследование населения г. Новосибирска в возрасте 25-44 лет. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002.

Для построения популяционной выборки использовалась база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25-44 лет по одному из районов г. Новосибирска, типичному по производ-

ственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных чисел была сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2500 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика, поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. На скрининге было обследовано 1512 человек, отклик составил 60,5 %. После исключения из исследования беременных женщин и женщин, находящихся в декретном отпуске, в исследование вошли 1415 человек, из них 670 мужчин (47,3 %) и 745 женщин (52,7 %). Средний возраст обследованных составил 37,3 [31,8; 42,0] года. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных

Для обнаружения респираторных симптомов использовались опросник ВОЗ на выявление болезней органов дыхания и опросник ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) [9]. Эпидемиологический диагноз ХБ устанавливали при наличии кашля с мокротой не менее 3 месяцев в году или при имеющейся медицинской истории заболевания. Кроме этого, проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited (Великобритания) для исключения бронхообструктивных заболеваний.

Критериями исключения лиц из анализа являлись: зафиксированная бронхообструкцией и отсутствие данных спирометрии для анализа.

В итоге, была сформирована подвыборка в размере 1086 человек (517 мужчин (45,4 %) и 569 женщин (54,6 %), возраст обследованных составил 37,8 [32,0; 41,9] года).

Количество лиц, получающих лекарственные препараты, составляло менее 1 % и не оказывало влияния на полученные результаты.

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, вес, окружность талии, измерение артериального давления (АД). Рост респондентов измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные электронные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 граммов. ИМТ рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Избыточную массу тела регистрировали при  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ , ожирение — при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  [10].

Определение окружности талии (ОТ) производили с помощью сантиметровой ленты, которую накладывали горизонтально четко между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Абдоминальное ожирение (АО) регистрировали при окружности талии у мужчин  $\geq 94 \text{ см}$ , у женщин  $\geq 80 \text{ см}$  [10].

Измерение АД проводилось трижды с интервалом в 2 мин на обеих руках в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. АД устанавливалась

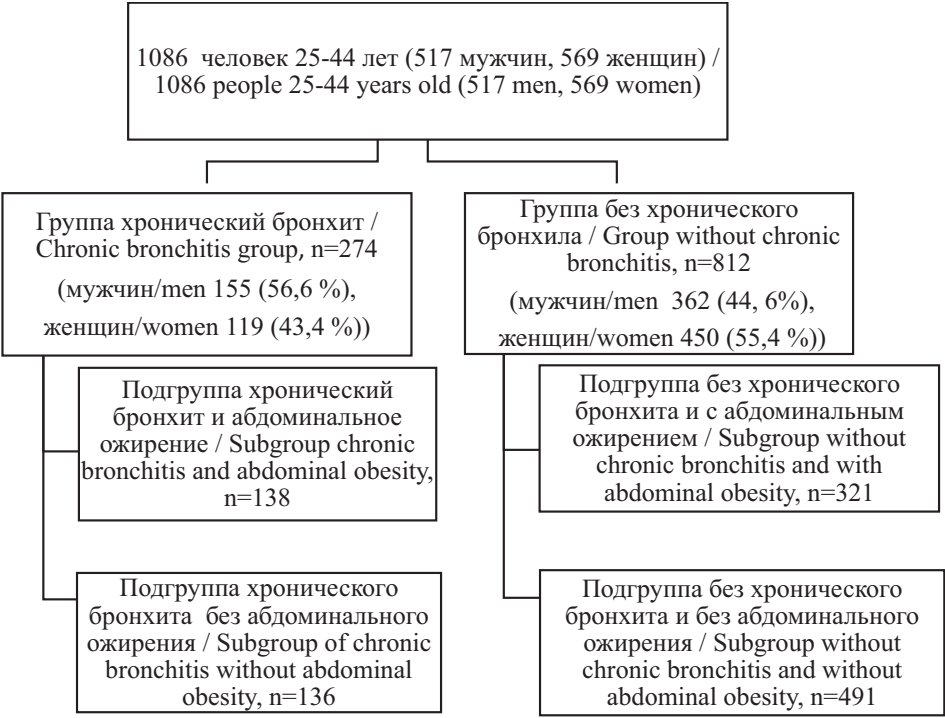


Рисунок 1. Дизайн исследования  
Figure 1. Study design

по эпидемиологическим критериях при регистрации САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. [11].

У всех обследуемых однократно утром натощак (через 12 ч после приема пищи) забиралась кровь из локтевой вены. Показатели липидного профиля, такие как триглицериды (ТГ), холестерин липопротеины высокой плотности (ХС-ЛВП) и общий холестерин (ОХС), уровень глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами, используя стандартные реактивы Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу: Глюкоза плазмы (ммоль/л) =  $-0,137 + 1,047 \times$  глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышением уровнем глюкозы плазмы крови натощак считались значения  $\geq 7$  ммоль/л [12].

Для расчета уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) использовали формулу Фридевальда:  $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2.2) - \text{ХС-ЛВП}$ . Повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП по эпидемиологическим критериям считали повышение ХС-ЛНП  $\geq 3,0$  ммоль/л, ТГ —  $\geq 1,7$  ммоль/л [13].

Для расчета уровня холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) использовали формулу:  $\text{ХС нЛВП (ммоль/л)} = \text{ОХС (ммоль/л)} - \text{ХС-ЛВП (ммоль/л)}$ .

Характеристика выборки в зависимости от наличия или отсутствия ХБ представлена в таблице 1.

С помощью мультиплексного анализа на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX определяли уровни в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов:

а) с использованием набора «Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1» (EMDMillipore Corporation, Германия): адипонектин, адипсин, липокалин-2, резистин, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1),

б) с использованием набора «Human Metabolic Hormone V3» (EMDMillipore Corporation, Германия): амилин, С-пептид, грелин, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1), глюкагон, инсулин, панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), интерлейкин 6 (IL-6), лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), секретин.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что распределение большинства изучаемых показателей отличалось от нормального, данные для непрерывных переменных представлены в виде Me [25%; 75 %], где Me — медиана, 25 % и 75 % — 1-й и 3-й квартили; для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная, является дихотомической: наличие/отсутствие ХБ; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности; линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Таблица 1. Клинико-anamnesticкие данные лиц с ХБ и без него  
Table 1. Clinical and anamnestic data of individuals with and without CB

| Показатели / Indicators                               |                                     | Группа ХБ / CB group (+),<br>n=274 | Группа ХБ/ CB group (-),<br>n=812 | p      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Возраст, лет / Age, years<br>Me [25%;75 %]            |                                     | 38,5 [32,6;42,0]                   | 37,2 [31,8;41,9]                  | 0,057  |
| Пол / sex, n %                                        | Мужчины/men                         | 155 (56,6 %)                       | 362 (44,6 %)                      | 0,001  |
|                                                       | Женщины/women                       | 119 (43,4 %)                       | 450 (55,4 %)                      |        |
| ИМТ, кг/м2 / BMI, kg/m2<br>Me [25%;75 %]              |                                     | 26,2 [22,6;29,9]                   | 24,8 [21,9;28,5]                  | 0,002  |
| ОТ, см / WC, cm<br>Me [25%;75 %]                      |                                     | 89,0 [80,0;98,1]                   | 84,0 [74,0;94,2]                  | <0,001 |
| АО / AO, n %                                          |                                     | 138 (50,4 %)                       | 321 (39,5 %)                      | 0,002  |
| САД, мм рт.ст. / SBP, mmHg<br>Me [25%;75 %]           |                                     | 123,0 [113,4;132,1]                | 118,5 [109,5;129,0]               | <0,001 |
| ДАД, мм рт.ст. / DBP, mmHg<br>Me [25%;75 %]           |                                     | 80,5 [74,0;89,5]                   | 78,0 [71,0;85,6]                  | <0,001 |
| ЧСС, уд/мин / HR, beats/min<br>Me [25%;75 %]          |                                     | 74,0 [67,0;80,0]                   | 72,0 [66,0;79,0]                  | 0,102  |
| ОХС, ммоль/л / TCH, mmol/l<br>Me [25%;75 %]           |                                     | 5,2 [4,5;5,8]                      | 4,9 [4,2;5,6]                     | 0,004  |
| ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L<br>Me [25%;75 %]      |                                     | 3,3 [2,7;3,9]                      | 3,1 [2,5;3,7]                     | 0,002  |
| ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L<br>Me [25%;75 %]      |                                     | 1,2 [1,1;1,5]                      | 1,3 [1,1;1,5]                     | 0,009  |
| ХС неЛВП, ммоль/л / NonHDL-C, mmol/L<br>Me [25%;75 %] |                                     | 3,8 [3,2;4,6]                      | 3,6 [2,9;4,2]                     | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L<br>Me [25%;75 %]             |                                     | 1,0 [0,7;1,6]                      | 0,9 [0,7;1,4]                     | 0,006  |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l<br>Me [25%;75 %]   |                                     | 5,8 [5,4;6,2]                      | 5,6 [5,3;6,0]                     | 0,001  |
| Курение /<br>Smoking, n (%)                           | Никогда не курил / never smoked     | 56 (20,4 %)                        | 356 (43,8 %)                      | 0,0001 |
|                                                       | Курит / Smokes                      | 173 (63,1 %)                       | 207 (25,5 %)                      |        |
|                                                       | Курил, но бросил / smoked, but quit | 45 (16,4 %)                        | 249 (30,7 %)                      |        |
| АГ / Hypertension, n (%)                              |                                     | 70 (25,5 %)                        | 143 (17,7 %)                      | 0,004  |
| ТГ≥1,7 ммоль/л / TG≥1,7 mmol/L, n (%)                 |                                     | 60 (21,9 %)                        | 128 (15,8 %)                      | 0,020  |
| ХС-ЛНП≥3,0 ммоль/л / LDL-C≥3,0 mmol/L, n (%)          |                                     | 172 (62,8 %)                       | 429 (52,9 %)                      | 0,004  |
| Глюкоза ≥7 ммоль/л / Glucose ≥7 mmol/l, n (%)         |                                     | 13 (4,7 %)                         | 16 (2,0 %)                        | 0,014  |

**Примечание:** ХБ — хронический бронхит, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеины высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, Me — медиана, 25 % и 75 % — 1-й и 3-й квартили  
**Note:** CB — chronic bronchitis, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, AG — arterial hypertension, HR — heart rate, BMI — body mass index, WC — waist circumference, TC — cholesterol, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C — non-high-density lipoprotein cholesterol, TG — triglycerides, Me — median, 25 % and 75 % — 1st and 3rd quartiles

### Результаты исследования

В основную группу вошли все лица с ХБ — 274 человека (25,2 %).  
У лиц с ХБ и АО регистрировались более высокие значения систолического артериального давления (САД) (p=0,001) и диастолического артериального давления (ДАД) (p=0,003) по сравнению с лицами без АО. Кроме этого, у лиц с ХБ на фоне АО наблюдались атерогенные изменения в липидном профиле (более высокие показатели ХС-ЛНП, ТГ и низкие ХС-ЛВП) и более высокие показатели глюкозы по сравнению с лицами без АО (таблица 2).  
Лица с ХБ и АО чаще курили в прошлом и реже в настоящем (p=0,001), чем лица с ХБ без АО. Кроме

этого, у них чаще регистрировалась АГ (p=0,007) и гипертриглицеридемия (p=0,002). Обращает внимание, что несмотря на то, что у лиц с ХБ и АО регистрировались более высокие абсолютные значения ХС-ЛНП по сравнению с лицами без АО, различий по частоте гиперХС-ЛНП между этими подгруппами получено не было (p=0,278) (рисунок 2).  
Мужчины с ХБ и АО чаще различались по статусу курения (p=0,023): курили в прошлом (15 (20,0 %) vs 5 (6,3 %)) реже курили в настоящее время (50 (66,7 %) vs 67 (83,8 %)) и примерно равное количество мужчин отметили, что никогда не курили (10 (13,3 %) vs 8 (10,0 %)) по сравнению с лицами с ХБ без АО. Также у мужчин с АО чаще регистрировалась АГ (p=0,007) и гипертриглицеридемия (p=0,0001) чем у мужчин без АО (рисунок 3).

Таблица 2. Количественные показатели метаболических факторов риска у лиц с ХБ в подгруппах с АО и без него  
Table 2. Quantitative indicators of metabolic risk factors in individuals with CB in subgroups with and without AO

| Подгруппы / Subgroups                | ХБ /АО (-), n=136 /<br>CB /AO (-), n=136 |             | ХБ/АО (+), n=138/<br>CB /AO (+), n=138 |             | p      |
|--------------------------------------|------------------------------------------|-------------|----------------------------------------|-------------|--------|
|                                      | Me                                       | [25%;75 %]  | Me                                     | [25%;75 %]  |        |
| Возраст, лет / Age, years            | 37,9                                     | 31,8;41,4   | 39,8                                   | 33,9;42,5   | 0,019  |
| ИМТ, кг/м2 / BMI, kg/m2              | 22,6                                     | 20,7;25,1   | 29,8                                   | 27,3;32,9   | 0,0001 |
| ОТ, см / WC, cm                      | 80,0                                     | 74,1;87,9   | 98,0                                   | 90,8;105,9  | 0,0001 |
| САД, мм рт.ст. / SBP, mmHg           | 120,0                                    | 110,1;128,9 | 125,0                                  | 115,4;137,0 | 0,001  |
| ДАД, мм рт.ст. / DBP, mmHg           | 78,5                                     | 71,6;86,8   | 83,0                                   | 75,4;91,5   | 0,003  |
| ЧСС, уд/мин / HR, beats/min          | 73,0                                     | 66,0;79,0   | 74,0                                   | 67,3;82,8   | 0,110  |
| ОХС, ммоль/л / TCH, mmol/l           | 5,0                                      | 4,3;5,7     | 5,2                                    | 4,6;5,9     | 0,141  |
| ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L      | 1,3                                      | 1,1;1,5     | 1,2                                    | 1,0;1,4     | 0,0001 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L      | 3,2                                      | 2,6;3,8     | 3,4                                    | 2,7;4,0     | 0,315  |
| ХС неЛВП, ммоль/л / NonHDL-C, mmol/L | 3,6                                      | 3,0;4,4     | 4,1                                    | 3,3;4,8     | 0,018  |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L             | 0,8                                      | 0,6;1,4     | 1,3                                    | 0,9;1,9     | 0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L   | 5,7                                      | 5,3;6,1     | 5,9                                    | 5,5;6,2     | 0,027  |

Примечание: ХБ — хронический бронхит, АО — абдоминальное ожирение, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеины высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, Ме — медиана, 25 % и 75 % — 1-й и 3-й квартили  
Note: CB — chronic bronchitis, AO — abdominal obesity, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, AG — arterial hypertension, HR — heart rate, BMI — body mass index, WC — waist circumference, TC — cholesterol, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C — non-high-density lipoprotein cholesterol, TG — triglycerides, Me — median, 25% and 75% — 1st and 3rd quartiles

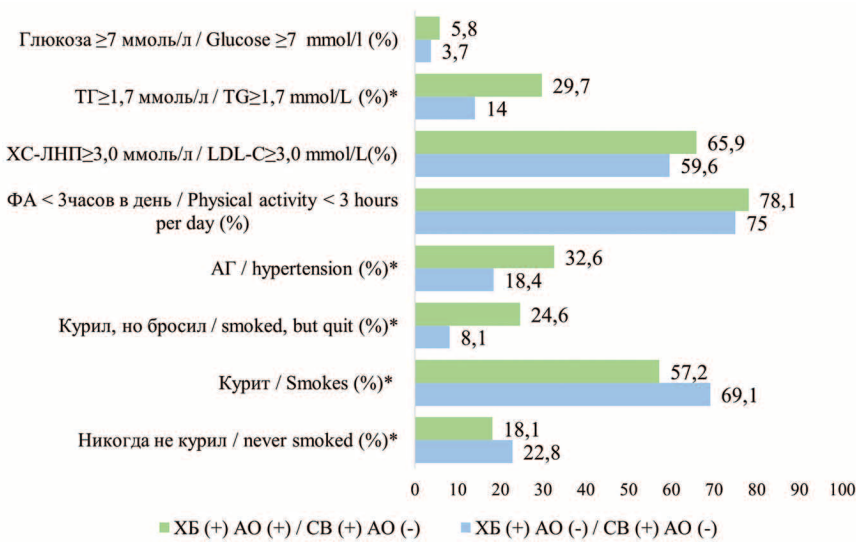


Рисунок 2. Частота метаболических факторов риска у лиц с ХБ в зависимости от наличия АО

Примечание: ХБ — хронический бронхит, АО — абдоминальное ожирение, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФА — физическая активность, АГ — артериальная гипертензия

Figure 2. Frequency of metabolic risk factors in individuals with CB depending on the presence of AO

Note: CB — chronic bronchitis, AO — abdominal obesity, TG — triglycerides, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, PA — physical activity, AG — arterial hypertension.

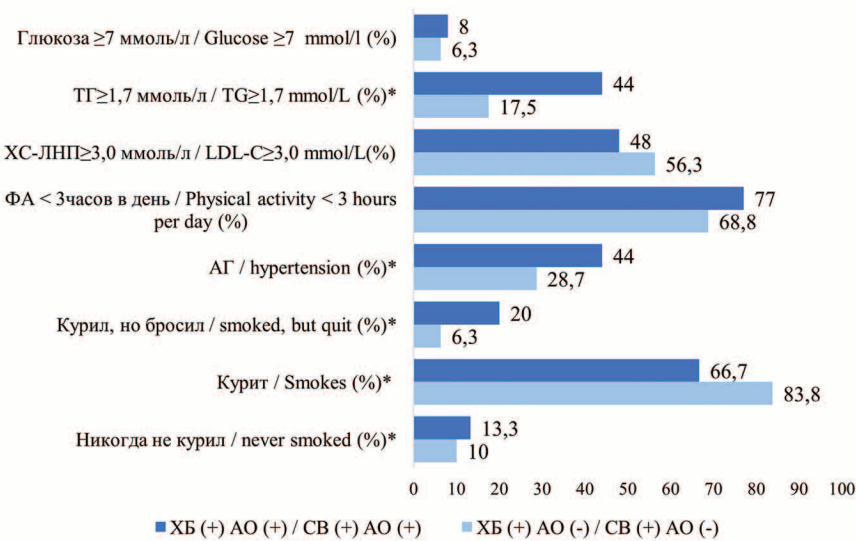


Рисунок 3. Частота метаболических факторов риска у мужчин с ХБ в зависимости от наличия АО

Примечание: ХБ — хронический бронхит, АО — абдоминальное ожирение, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФА — физическая активность, АГ — артериальная гипертензия

Figure 3. Frequency of metabolic risk factors in men with CB depending on the presence of AO

Note: CB — chronic bronchitis, AO — abdominal obesity, TG — triglycerides, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, PA — physical activity, AG — arterial hypertension



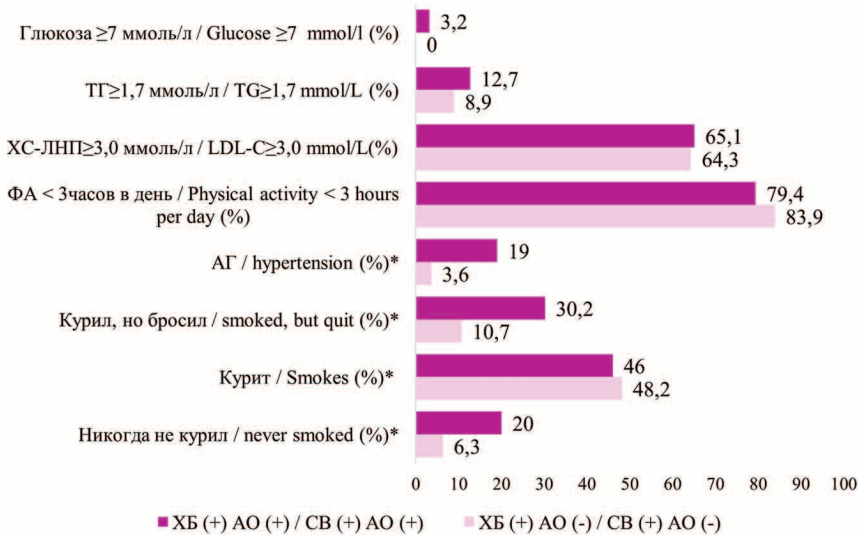


Рисунок 4. Частота метаболических факторов риска у женщин с ХБ в зависимости от наличия АО

Примечание: ХБ — хронический бронхит, АО — абдоминальное ожирение, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФА — физическая активность, АГ — артериальная гипертензия

Figure 4. Frequency of metabolic risk factors in women with CB depending on the presence of AO

Note: CB — chronic bronchitis, AO — abdominal obesity, TG — triglycerides, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, PA — physical activity, AG — arterial hypertension

Таблица 3. Однофакторный логистический регрессионный анализ шанса наличия ХБ в зависимости от метаболических факторов риска (стандартизация по полу, возрасту)  
Table 3. Univariate logistic regression analysis of the odds of having CB depending on metabolic risk factors (standardized by gender, age)

| Показатели / Indicator                                                 | ОШ / OR | 95 % доверительный интервал (ДИ) / 95 % confidence interval (CI) |                               | P      |
|------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|
|                                                                        |         | Нижняя граница / Lower limit                                     | Верхняя граница / Upper limit |        |
| Курение / Smoking,                                                     |         |                                                                  |                               |        |
| Курит vs никогда не курил / Smokes vs never smoked                     | 5,187   | 3,629                                                            | 7,415                         | 0,0001 |
| Курил, но бросил vs никогда не курил / Smoked but quit vs never smoked | 1,084   | 0,705                                                            | 1,667                         | 0,712  |
| АО, есть vs нет / AO, yes vs no                                        | 1,480   | 1,117                                                            | 1,962                         | 0,006  |
| САД, на 1 мм рт.ст. / SBP, per 1 mm Hg.                                | 1,013   | 1,003                                                            | 1,022                         | 0,010  |
| ТГ, на 1 ммоль/л / TG per 1 mmol/l                                     | 1,148   | 0,981                                                            | 1,342                         | 0,085  |
| Глюкоза, на 1 ммоль/л / Glucose, per 1 mmol/l                          | 1,144   | 0,983                                                            | 1,331                         | 0,083  |

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, АГ — артериальная гипертензия, ФА — физическая активность, ЛНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности, Не-ЛВП-ХС — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ОШ — отношение шанса  
Note: AO — abdominal obesity, AG — arterial hypertension, PA — physical activity, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, Non-HDL-C — non-high-density lipoprotein cholesterol, TG — triglycerides, OR — odds ratio.

Женщины с ХБ и АО также различались по статусу курения (p=0,017): чаще курили в прошлом (19 (30,2%) vs 6 (10,7%)) и отмечали, что никогда не курили (15 (20,0%) vs 5 (6,3%)) и примерно равное количество женщин отметили, что курят в настоящее время (29 (46,0%) vs 27 (48,2%)) по сравнению с лицами с ХБ без АО. Также у женщин с АО чаще регистрировалась АГ (p=0,007) чем у женщин без АО. Гипергликемия у женщин с ХБ регистрировалась только на фоне АО (2 (3,2%)) (рисунок 4).

При проведении логистического регрессионного анализа получено, что шанс наличия ХБ увеличивается более чем в 5 раз у курящих, в 1,5 раза — при наличии АО и ассоциирован с повышением САД (таблица 3).

При изучении уровней адипокинов крови получено, что у лиц с ХБ были выше адипсин в 1,1 раз, IL-6 — в 1,4 раза, С-пептид — в 1,1 раза, GIP — в 1,1 раза, PP — в 1,2 раза, РУУ ниже в 1,2 раза по сравнению с лицами без ХБ (таблица 4).

У лиц с ХБ и АО регистрировались более высокие уровни резистина, амилина, IL-6, С-пептида, инсулина, лептина, TNFα и GLP-1 по сравнению с лицами с ХБ и без АО (таблица 5).

При включении в модели логистического регрессионного анализа адипокинов, показавших значимые различия между группами на предыдущих этапах исследования, получено, что шанс наличия ХБ прямо ассоциирован с уровнем резистина и обратно ассоциирован с уровнем РУУ (таблица 6).

При включении в модель обеих молекул, показавших ассоциации с шансом наличия ХБ в однофакторном регрессионном анализе (резистин и РУУ), возраста, пола, статуса курения и наличия АО, получено, что шанс наличия ХБ у лиц молодого возраста увеличивается более чем в 4,5 раза при курении, в 2,3 раза — при АО, а также прямо ассоциирован с возрастом и обратно — с уровнем резистина независимо от пола (таблица 6).

### Обсуждение

Среди лиц 25–44 лет нами продемонстрировано, что наличие ХБ ассоциировано с текущим курением, более высоким САД и АО. Эти результаты подтверждают и дополняют существующие представления о мультифакторной природе ранних проявлений хронических

Таблица 4. Уровни исследованных адипокинов человека (Ме [25 %;75 %])  
Table 4. Levels of the studied human adipokines (Me [25 %;75 %])

| Адипокины / Adipokines                   | Группа ХБ / Group CB (+),<br>n=274 | Группа ХБ / Group CB (-),<br>n=812 | p            |
|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, µg/ml | 42,3 [28,1;115,2]                  | 37,2 [23,9;120,1]                  | 0,233        |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml         | 12,5 [9,0;14,9]                    | 11,0 [6,9;13,9]                    | <b>0,001</b> |
| Липокалин-2, нг/мл / Lipoclin-2, ng/ml   | 458,7 [274,0;945,3]                | 378,1 [190,0;1214,7]               | 0,304        |
| Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml        | 22,6 [12,6;31,6]                   | 21,2 [13,4;31,5]                   | 0,902        |
| Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml            | 170,8 [38,3;536,2]                 | 132,2 [22,3;619,3]                 | 0,954        |
| IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml                | 6,2 [3,5;13,9]                     | 6,3 [5,0;14,2]                     | 0,741        |
| PAI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml              | 1,4 [0,7;3,8]                      | 1,0 [0,6;2,0]                      | <b>0,001</b> |
| С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml       | 0,8 [0,4;1,4]                      | 0,7 [0,2;1,2]                      | <b>0,027</b> |
| Инсулин, пмоль/л / Insulin, pmol/L       | 438,6 [277,6;646,6]                | 463,9 [277,6;675,4]                | 0,749        |
| Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml            | 4,3 [1,5;8,5]                      | 4,1 [1,6;7,8]                      | 0,770        |
| MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml              | 243,7 [144,9;328,0]                | 230,6 [158,2;313,2]                | 0,440        |
| Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml           | 29,3 [18,6;56,2]                   | 36,4 [18,1;95,4]                   | 0,258        |
| TNFα, пг/мл / TNFα, pg/ml                | 4,6 [2,9;7,4]                      | 4,5 [2,9;7,0]                      | 0,294        |
| GIP, пг/мл / GIP, pg/ml                  | 27,9 [169,8;448,7]                 | 25,2 [15,7;50,5]                   | <b>0,032</b> |
| Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml        | 266,9 [169,8;448,7]                | 267,8 [169,3;492,2]                | 0,495        |
| PP, пг/мл / PP, pg/ml                    | 11,1 [6,0;23,8]                    | 12,4 [8,3;23,4]                    | 0,178        |
| GLP1, пг/мл / GLP1, pg/ml                | 43,2 [26,5;85,8]                   | 37,0 [20,5;74,5]                   | <b>0,001</b> |
| PYY, пг/мл / PYY, pg/ml                  | 48,2 [36,0;66,2]                   | 58,0 [37,8;79,2]                   | <b>0,008</b> |
| Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml        | 22,4 [14,1;68,3]                   | 22,5 [15,6;69,0]                   | 0,831        |

Примечание: ХБ — хронический бронхит, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемотрактантный белок-1, TNFα — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, PYY — пептид YY, Me — медиана, 25 % и 75 % — 1-й и 3-й квартили  
Note: CB — chronic bronchitis, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, TNFα — tumor necrosis factor-alpha, GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide, PP — pancreatic polypeptide, GLP1 — glucagon-like peptide type 1, PYY — peptide YY, Me — median, 25% and 75% — 1st and 3rd quartiles

заболеваний дыхательных путей и имеют практическое значение для ранней профилактики и скрининга.

Доминирующая роль курения в прогнозировании наличия ХБ согласуется с обширными эпидемиологическими данными о табакокурении как ведущем факторе риска бронхита и ХОБЛ. Современные обзоры и руководства подчёркивают, что даже у молодых лиц продолжительное курение значительно увеличивает вероятность хронического воспаления бронхов и последующего прогрессирования обструктивных изменений [14].

Ассоциация ХБ с АО у молодых людей согласуется с недавними исследованиями, показывающими, что центральное ожирение связано с повышенным риском хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей и снижением легочной функции независимо от ИМТ. Механизмы включают ухудшение дыхательной механики (ограничение диафрагмы, уменьшение объёма лёгких), а также метаболические изменения, связанные с биохимической активностью жировой ткани, которые усиливают симптомы кашля, продуктивности мокроты и, как следствие, способствуют развитию хронического воспаления в бронхах [15].

Резистин активирует транскрипционный фактор NF-κB и сигнальные каскады через TLR4/CAP1 рецепторы в моноцитах и макрофагах, индуцируя образование провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6 и др.). В таких условиях более высокие уровни резистина коррелируют с системным и локальным воспалением

лёгких и в ряде исследований ассоциировались с ухудшением функции лёгких и тяжестью ХОБЛ [16]. При этом, несмотря на то, что основной пул исследований говорит о прямой ассоциации концентрации резистина крови и развития бронхолегочных заболеваний [17], Wang et al показали снижение уровней резистина и лептина в сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ, которое было особенно выражено у пациентов с кахексией [18]. В нашем исследовании также была получена обратная связь между уровнем резистина и ХБ, при этом у лиц с ХБ и АО его уровень был выше, чем у лиц без АО. Это может говорить в пользу того, что резистин может служить маркером развития хронического воспаления в бронхах и лиц с нормальным ИМТ.

PYY — кишечный пептид (в основном секретируется L-клетками дистального отдела кишечника), известный прежде всего, как регулятор аппетита и энергетического обмена (через Y-рецепторы, в т.ч. Y2). Тем не менее PYY также может модифицировать системные метаболические и воспалительные ответы, а через «оси кишечника — лёгкие» — оказывать опосредованное влияние на дыхательную систему [19]. Другой вероятной связью «PYY — бронхолегочная система» может служить тот факт, что PYY подавляет аппетит и влияет на распределение энергии, а изменения уровня PYY связаны с изменениями жировой массы тела. Поскольку АО ухудшает дыхательную механику и усиливает системное воспаление, изменения концентрации PYY могут опосредованно менять риск респираторных симптомов.

Таблица 5. Уровни исследованных адипокинов крови у лиц с ХБ на фоне АО и без него (Ме [25 %;75 %])  
Table 5. Levels of the studied blood adipokines in individuals with CB with AO and without it (Me [25 %; 75 %])

| Адипокины                                | Лица с ХБ / People with CB (n=274) |                          | Р             |
|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------|
|                                          | Нет АО / no AO (n=136)             | Есть АО / yes AO (n=138) |               |
| Адипокины / Adipokines                   | 40,5 [30,0;101,1]                  | 47,9 [27,1;121,7]        | 0,682         |
| Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, µg/ml | 12,1 [8,2;14,6]                    | 12,7 [9,7;15,4]          | 0,079         |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml         | 407,6 [227,6;781,9]                | 484,8 [328,8;1066,0]     | 0,065         |
| Липокалин-2, нг/мл / Lipoclin-2, ng/ml   | 21,5 [10,7;30,1]                   | 24,2 [16,0;32,0]         | 0,092         |
| Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml        | 130,7 [23,5;502,8]                 | 189,8 [103,4;547,5]      | <b>0,023</b>  |
| Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml            | 6,0 [1,4;10,4]                     | 6,5 [4,0;14,2]           | <b>0,041</b>  |
| IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml                | 1,2 [0,6;1,9]                      | 1,7 [0,8;5,7]            | <b>0,002</b>  |
| РАI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml              | 0,6 [0,2;0,9]                      | 1,2 [0,5;1,7]            | <b>0,0001</b> |
| С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml       | 404,4 [277,4;549,7]                | 483,2 [322,9;719,1]      | <b>0,035</b>  |
| Инсулин, пмоль/л / Insulin, pmol/L       | 1,8 [0,7;4,5]                      | 6,8 [4,0;11,8]           | <b>0,0001</b> |
| Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml            | 232,0 [141,0;322,9]                | 256,6 [145,4;331,6]      | 0,652         |
| MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml              | 29,3 [17,9;61,0]                   | 29,3 [18,8;50,3]         | 0,656         |
| Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml           | 4,1 [2,7;6,5]                      | 5,6 [3,4;7,8]            | <b>0,003</b>  |
| TNFα, пг/мл / TNFα, pg/ml                | 27,5 [16,9;49,5]                   | 29,5 [20,2;55,7]         | 0,225         |
| GIP, пг/мл / GIP, pg/ml                  | 228,2 [155,4;413,3]                | 323,1 [206,2;506,4]      | <b>0,001</b>  |
| Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml        | 11,1 [6,7;23,3]                    | 11,1 [5,5;25,9]          | 0,912         |
| PP, пг/мл / PP, pg/ml                    | 41,8 [25,1;80,6]                   | 52,1 [31,7;89,0]         | 0,072         |
| GLP1, пг/мл / GLP1, pg/ml                | 48,2 [36,0;67,7]                   | 48,2 [35,3;65,5]         | 0,886         |
| PYY, пг/мл / PYY, pg/ml                  | 20,3 [11,9;36,5]                   | 23,5 [17,4;80,4]         | 0,169         |

Примечание: ХБ — хронический бронхит, АО — РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNFα — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, PYY — пептид YY, Ме — медиана, 25% и 75% — 1-й и 3-й квартили  
Note: CB — chronic bronchitis, AO — PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, TNFα — tumor necrosis factor-alpha, GIP — glucose-dependent insulintropic polypeptide, PP — pancreatic polypeptide, GLP1 — glucagon-like peptide type 1, PYY — peptide YY, Me — median, 25% and 75% — 1st and 3rd quartiles.

Таблица 6. Логистический регрессионного анализа ассоциаций адипокинов с шансом наличия ХБ со стандартизацией по полу, возрасту, статусу курения и ОТ  
Table 6. Logistic regression analysis of associations of adipokines with the odds of having chronic kidney disease, standardized for gender, age, smoking status, and WC

| Показатели / Indicators                     | Однофакторный регрессионный анализ /<br>Univariate regression analysis |                                                                     |                                  |              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|
|                                             | ОШ / OR                                                                | 95 % доверительный интервал (ДИ) /<br>95 % confidence interval (CI) |                                  | Р            |
|                                             |                                                                        | Нижняя граница /<br>Lower limit                                     | Верхняя граница /<br>Upper limit |              |
| Адипсин на 1 мкг/мл / Adipsin at 1 µg/ml    | 1,008                                                                  | 0,995                                                               | 1,021                            | 0,227        |
| IL-6 на 1 пг/мл / IL-6 at 1 pg/ml           | 0,997                                                                  | 0,983                                                               | 1,011                            | 0,664        |
| С-пептид на 1 пг/мл / C-peptide at 1 pg/ml  | 1,121                                                                  | 0,901                                                               | 1,396                            | 0,306        |
| GIP на 1 пг/мл / GIP at 1 pg/ml             | 1,000                                                                  | 0,997                                                               | 1,004                            | 0,914        |
| PP на 1 пг/мл / PP at 1 pg/ml               | 1,002                                                                  | 0,998                                                               | 1,005                            | 0,310        |
| PYY на 1 пг/мл / PYY at 1 pg/ml             | 0,994                                                                  | 0,989                                                               | 0,999                            | <b>0,030</b> |
| GLP-1 на 1 пг/мл / GLP-1 at 1 pg/ml         | 0,999                                                                  | 0,999                                                               | 1,000                            | 0,082        |
| Резистин на 1 мкг/мл / Resistin at 1 mcg/ml | 0,998                                                                  | 0,997                                                               | 0,999                            | <b>0,020</b> |
| Амилин на 1 пг/мл / Amylin at 1 pg/ml       | 0,989                                                                  | 0,972                                                               | 1,007                            | 0,218        |
| Инсулин на 1 пг/мл / Insulin at 1 pg/ml     | 1,0001                                                                 | 1,000                                                               | 1,0002                           | 0,285        |
| Лептин на 1 нг/мл / Leptin at 1 ng/ml       | 1,0001                                                                 | 1,000                                                               | 1,0002                           | 0,537        |
| TNFα на 1 пг/мл / TNFα at 1 pg/ml           | 1,009                                                                  | 0,963                                                               | 1,056                            | 0,714        |

Примечание: РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNFα — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, PYY — пептид YY, ОШ — отношение шанса  
Note: PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, TNFα — tumor necrosis factor-alpha, GIP — glucose-dependent insulintropic polypeptide, PP — pancreatic polypeptide, GLP1 — glucagon-like peptide type 1, PYY — peptide YY, OR — odds ratio.

**Таблица 7.** Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи адипокинов с шансом наличия ХБ

**Table 7.** Results of multivariate logistic regression analysis of the relationship between adipokines and the chance of having CB

| Показатели / Indicators                      | Многофакторный регрессионный анализ /<br>Multivariate regression analysis |                                                                     |                                  |               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|
|                                              | ОШ / OR                                                                   | 95 % доверительный интервал (ДИ) /<br>95 % confidence interval (CI) |                                  | p             |
|                                              |                                                                           | Нижняя граница /<br>Lower limit                                     | Верхняя граница /<br>Upper limit |               |
| Возраст на 1 год / Age by 1 year             | 1,043                                                                     | 0,998                                                               | 1,090                            | 0,062         |
| Пол, муж vs жен / Sex, men vs women          | 1,268                                                                     | 0,764                                                               | 2,107                            | 0,358         |
| Курит vs не курит / Smokes vs. doesn't smoke | 4,656                                                                     | 2,802                                                               | 7,738                            | <b>0,0001</b> |
| АО, есть vs нет / AO, yes vs no              | 2,300                                                                     | 1,402                                                               | 3,774                            | 0,001         |
| РYY на 1 пг/мл / RYY at 1 pg/ml              | 0,998                                                                     | 0,992                                                               | 1,004                            | <b>0,420</b>  |
| Резистин 1 мкг/мл / Resistin 1 mcg/ml        | 0,998                                                                     | 0,997                                                               | 0,999                            | <b>0,0001</b> |

**Примечание:** АО — абдоминальное ожирение, РYY — пептид YY, ОШ — отношение шанса  
**Note:** AO — abdominal obesity, RYY — peptide YY, OR — odds ratio

Иначе говоря, более высокий уровень РYY ассоциирован с меньшим объемом жировой ткани, соответственно нагрузка на бронхолегочную систему снижается [20]. Нами получена обратная ассоциация уровня РYY и ХБ, при этом при включении в модель резистина взаимосвязи не наблюдалось.

Заключение

У лиц 25-44 лет шанс наличия ХБ ассоциирован с курением в настоящее время, САД и АО. У лиц 25-44 лет шанс наличия ХБ обратно ассоциирован с концентрацией в крови РYY и резистина, однако, при включении в модель возраста, пола, статуса курения, наличия АО, РYY и резистина ассоциации сохраняются только с фактом курения, АО и уровнем резистина в крови. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о наличии причинно-следственных связей между развитием ХБ и АО, а также дополняют понимания патогенетических закономерностей развития воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Афанасьева А.А.:** сбор, анализ, интерпретации данных, разработка концепции и дизайна рукописи, написании рукописи

**Щербакова Л.В.:** проверка критически важного интеллектуального содержания

**Полонская Я.В.:** сбор, анализ данных

**Шрамко В.С.:** сбор, анализ данных

**Каштанова Е.В.:** проверка критически важного интеллектуального содержания

**Рагино Ю.И.:** окончательное утверждение для публикации рукописи, руководитель проекта

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Afanasyeva A.A.:** data collection, analysis, and interpretation, manuscript concept and design development, and manuscript writing

**Shcherbakova L.V.:** critical intellectual content review

**Polonskaya Ya.V.:** data collection and analysis

**Shramko V.S.:** data collection and analysis

**Kashtanova E.V.:** critical intellectual content review

**Ragino Yu.I.:** final approval for manuscript publication and project manager

Список литературы/ References:

1. Halpin DMG, Singh D. What's new in the 2025 GOLD report. J Bras Pneumol. 2025 Mar 31;51(1):e20240412. doi: 10.36416/1806-3756/e20240412

2. Лещенко И.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А. и др. Хронический бронхит — новые клинические рекомендации (основные положения). Терапевтический архив. 2025;97(3):272–278. doi: 10.26442/00403660.2025.03.203134

3. Leshchenko I.V., Avdeev S.N., Zaytsev A.A. et al Chronic bronchitis — new clinical recommendations (main provisions): A review on behalf of the working group for the development and revision of clinical guidelines for chronic bronchitis. Terapevticheskii arkhiv. 2025;97(3):272-278. doi: 10.26442/00403660.2025.03.203134 [in Russian]

4. Widsanto A, Goldin J, Mathew G. Chronic Bronchitis. 2025 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482437/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482437/?utm_source=chatgpt.com)

5. Fortis S, Georgopoulos D, Tzanakis N, et al Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD-like phenotypes. Front Med (Lausanne). 2024 Apr 9;11:1375457. doi: 10.3389/fmed.2024.1375457

6. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. J Appl Physiol (1985). 2010 Mar;108(3):744-53. doi: 10.1152/jappphysiol.00838.2009.

7. Liu S, Zhang H, Lan Z. Associations of obesity with chronic inflammatory airway diseases and mortality in adults: a population-based investigation. BMC Public Health. 2024 May 13;24(1):1300. doi: 10.1186/s12889-024-18782-6.

8. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, et al Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2014 Aug 25;9(8):e105220. doi: 10.1371/journal.pone.0105220

9. Chung, C., Kim, H., Lee, K.N. et al Association between body mass index and chronic obstructive pulmonary disease in young individuals: a nationwide population-based cohort study. Sci Rep 14, 31976 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83648-1>



9. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994 May;7(5):954-60. doi: 10.1183/09031936.94.07050954
10. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. doi: 10.1159/000444869
11. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.  
Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117 [in Russian].
12. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под редакцией проф. Бойцова С.А. М.2015; 96 с.  
Kalinina A.M., Shalnova S.A., Gambaryan M.G., et al Epidemiological methods for identifying major chronic non-communicable diseases and risk factors in mass population surveys. *Methodological guide*. Edited by Prof. Boytsov S.A. Moscow, 2015; 96 p [in Russian].
13. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Балахоннова Т.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2025). Евразийский кардиологический журнал. 2025;(2):6-34. doi: 10.38109/2225-1685-2025-2-6-34  
Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Balakhonova T.V. et al Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2025). *Eurasian heart journal*. 2025;(2):6-34. doi: 10.38109/2225-1685-2025-2-6-34 [in Russian].
14. Celli BR, Christenson S, Rabe KF, et al Current Smoker: A Clinical COPD Phenotype Affecting Disease Progression and Response to Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Feb 12;211(5):729-36. doi: 10.1164/rccm.202407-1379CI.
15. Kisiel MA, Arnfelt O, Lindberg E, et al Association between abdominal and general obesity and respiratory symptoms, asthma and COPD. Results from the RHINE study. *Respir Med*. 2023 May;211:107213. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107213.
16. Lin J, Liao H, Cai X, Che L, et al Cigarette Smoke Extract Induces Inflammation by RELM $\beta$  via NF- $\kappa$ B/p65 Signaling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2025 Sep;55(5):730-744.
17. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (6): 5–13. doi: 10.15372/SSMJ20190601  
Kurtukov E.A., Ragino Yu.I. Potential biochemical markers of chronic bronchitis and bronchial asthma. Current state of the problem. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (6): 5–13. doi: 10.15372/SSMJ20190601 [in Russian].
18. Wang QY, Zhang H, Yan X, et al Serum resistin and leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional state. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2005 Jul;28(7):445-7. Chinese.
19. Keith, I.M., Ekman, R. PYY-like material and its spatial relationship with NPY, CGRP and 5-HT in the lung of the Syrian golden hamster. *Cell Tissue Res* 262, 543–550 (1990). <https://doi.org/10.1007/BF00305251>
20. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, et al The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med*. 2013 Feb;31(2):275-82. doi: 10.3892/ijmm.2012.1222.

## Информация об авторах

**Афанасьева Алёна Дмитриевна** — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

**Щербакова Лилия Валерьевна** — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: 9584792@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

**Полонская Яна Владимировна** — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

**Шрамко Виктория Сергеевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

**Каштанова Елена Владимировна** — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник с в.о. заведующего лабораторией НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: elekastanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

**Рагино Юлия Игоревна** — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

## Author information

**Alena D. Afanaseva** — Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

**Lilia V. Shcherbakova** — Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, e-mail: 9584792@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

**Yana V. Polonskaya** — Doctor of Biological Sciences, senior researcher of the laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

**Victoria S. Shramko** — Candidate of Medical Sciences, Junior research scientist at laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, email: nosova@211.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

**Elena V. Kashtanova** — Candidate of Medical Sciences, Junior research scientist at the Laboratory of Clinical, Biochemical, Hormonal Studies of Therapeutic Diseases The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, e-mail: elekastanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

**Yulia I. Ragino** — Doctor of Medical Sciences, corresponding member of RAS, Professor, head of The IIPM—Branch of the ICG SB RAS, Novosibirsk, e-mail: ragino@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-278-283

УДК 618.3-06:616.379-008.64-07

EDN: DOMKQD

**А.А. Есжанова, М.А. Бекетова**

НАО «Медицинский университет Астана», кафедра акушерства и гинекологии № 2, Астана, Республика Казахстан

## РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРЕЭКЛАМПСИИ: ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА В I ТРИМЕСТРЕ

**A.A. Yeszhanova, M.A. Beketova**

NJSC «Astana Medical University», Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Astana, Republic of Kazakhstan

## Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Rationale for A Personalized Screening Strategy in The First Trimester

### Резюме

**Цель исследования:** выявить ранние клиничко-метаболические предикторы гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии в I триместре беременности и обосновать необходимость персонализированной стратегии скрининга. **Материалы и методы:** Проведено ретроспективное когортное исследование типа «случай-контроль» на базе Многопрофильной городской больницы № 2 г. Астаны (n=600). Основную группу составили 300 беременных с ГСД, контрольную — 300 женщин с физиологической беременностью. Проанализированы антропометрические данные (ИМТ), анамнез и лабораторные показатели (глюкоза натощак, HbA1c) при постановке на учет до 12 недель. Статистический анализ включал U-критерий Манна-Уитни, расчет отношения шансов (OR) и ROC-анализ. **Результаты:** пациентки с ГСД имели достоверно более высокий ИМТ (ожирение у 31,0 % против 9,0 %,  $p < 0,001$ ) и возраст. Частота преэклампсии в группе ГСД составила 7,3 % против 3,3 % в контроле; установлено, что наличие ГСД повышает риск развития преэклампсии более чем в два раза ( $OR=2,295$ ; 95 % CI: 1,067–4,934). ROC-анализ выявил высокую диагностическую ценность отдельных маркеров в I триместре. Глюкоза натощак при пороговом значении  $>4,49$  ммоль/л показала чувствительность 71,6 % и специфичность 76,6 % ( $AUC=0,787$ ; 95 % ДИ: 0,745–0,825). Гликированный гемоглобин (HbA1c) при уровне  $>5,27$  % продемонстрировал чувствительность 63,8 % и высокую специфичность 85,7 % ( $AUC=0,792$ ; 95 % ДИ: 0,653–0,894). Разработанная комбинированная прогностическая модель (HbA1c + глюкоза натощак) показала наивысшую предсказательную ценность с площадью под ROC-кривой ( $AUC$ ) 0,849, обеспечивая чувствительность 90,0 % и специфичность 78,2 %. **Заключение:** Гликированный гемоглобин и тощаковая гликемия в I триместре являются независимыми предикторами ГСД и ассоциированной преэклампсии. Внедрение балльной оценки риска при первой явке позволяет выделить группу для раннего начала персонализированной профилактики, не дожидаясь стандартных сроков перорального глюкозотолерантного теста (24–28 недель), что может снизить частоту акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, преэклампсия, ранний скрининг, HbA1c, прогнозирование, первый триместр

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» (Протокол № 7 от 16.01.2026 г.). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Статья получена 21.01.2026 г.

Одобрена рецензентом 23.03.2026 г.

Принята к публикации 21.04.2026 г.

**Для цитирования:** Есжанова А.А., Бекетова М.А. РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРЕЭКЛАМПСИИ: ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ СКРИНИНГА В I ТРИМЕСТРЕ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(4): 278–283. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-278-283. EDN: DOMKQD

## Abstract

**Aim:** To identify early clinical and metabolic predictors of gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia in the first trimester of pregnancy and to justify the need for a personalized screening strategy. **Materials and Methods:** A retrospective case-control cohort study was conducted at the Multidisciplinary City Hospital No. 2 in Astana (n=600). The main group consisted of 300 pregnant women with GDM, and the control group comprised 300 women with physiological pregnancy. Anthropometric data (BMI), medical history, and laboratory indicators (fasting glucose, HbA1c) recorded at registration (up to 12 weeks) were analyzed. Statistical analysis included the Mann-Whitney U-test, odds ratio (OR) calculation, and ROC analysis. **Results:** Patients with GDM had significantly higher BMI (obesity in 31.0 % vs. 9.0 %,  $p<0.001$ ) and age. The incidence of preeclampsia in the GDM group was 7.3 % vs. 3.3 % in the control group; it was established that GDM increases the risk of preeclampsia by more than two times ( $OR=2.295$ ; 95 % CI: 1.067–4.934). ROC analysis revealed high diagnostic value of individual markers in the first trimester. Fasting glucose at a threshold of  $>4.49$  mmol/L showed a sensitivity of 71.6 % and specificity of 76.6 % ( $AUC=0.787$ ; 95 % CI: 0.745–0.825). Glycated hemoglobin (HbA1c) at a level  $>5.27$  % demonstrated a sensitivity of 63.9 % and high specificity of 85.7 % ( $AUC=0.792$ ; 95 % CI: 0.653–0.894). The developed combined prognostic model (HbA1c + fasting glucose) showed the highest predictive value with an area under the ROC curve (AUC) of 0.849, providing a sensitivity of 90.0 % and specificity of 78.2 %. **Conclusion:** Glycated hemoglobin and fasting glycemia in the first trimester are independent predictors of GDM and associated preeclampsia. Implementing a risk score assessment at the first antenatal visit allows for the identification of a group for early initiation of personalized prevention, without waiting for the standard OGTT timing (24–28 weeks), which may reduce the incidence of obstetric complications.

**Key words:** *gestational diabetes mellitus, preeclampsia, early screening, HbA1c, prediction, first trimester*

## Conflict of Interest

The authors declare that this work, its topic, subject matter, and content do not affect any competing interests

## Funding Sources

The study was performed without external funding

## Compliance with the principles of ethics

The study was approved by the Local Ethics Committee of the NJSC "Astana Medical University" (Protocol No. 7 dated January 16, 2026). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association

Article received on 21.01.2026

Reviewer approved 23.03.2026

Accepted for publication on 21.04.2026

**For citation:** Yeszhanova A.A., Beketova M.A. Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Rationale for A Personalized Screening Strategy in The First Trimester. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 278-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-278-283. EDN: DOMKQD

ГСД (GDM) — гестационный сахарный диабет, ИМТ (BMI) — индекс массы тела, ПГТТ (OGTT) — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA1c — гликированный гемоглобин, ДИ (CI) — доверительный интервал, ОШ (OR) — отношение шансов / odds ratio, AUC — площадь под ROC-кривой / area under the ROC Curve

## Введение

На современном этапе развития акушерства метаболические нарушения во время беременности рассматриваются не как изолированная эндокринологическая проблема, а как фундаментальный фактор риска тяжелых акушерских и перинатальных осложнений. Наблюдается устойчивая глобальная тенденция к росту частоты гипергликемии: по данным международных исследований, распространенность нарушений углеводного обмена среди беременных варьирует от 7,5 % до 27 % в зависимости от региона и диагностических критериев [1, 2]. Мета-анализ данных по США и Канаде за 2023 год демонстрирует показатели от 6,9 % до 13,7 %, что подтверждает масштабность проблемы [2].

Особую тревогу вызывает тесная патогенетическая связь между гестационным сахарным диабетом (ГСД) и гипертензивными расстройствами, в частности преэклампсией [3]. Оба состояния имеют общие корни, лежащие в плоскости эндотелиальной дисфункции, хронического системного воспаления и инсулинорезистентности [4]. Гипергликемия матери, воздействуя на плод, не только приводит к макросомии и родовому травматизму, но и программирует долгосрочное сердечно-сосудистое здоровье потомства [5].

Однако, несмотря на доказанные риски, существующие подходы к скринингу требуют пересмотра. Со-

гласно действующему Клиническому протоколу МЗ РК, всем женщинам при первом обращении по поводу беременности в обязательном порядке проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак для исключения манифестного сахарного диабета. Традиционный же алгоритм специфической диагностики ГСД предполагает проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в сроке 24–28 недель беременным, имеющим факторы риска [6, 7]. С клинической точки зрения этот срок является запоздалым: к концу второго триместра плацентация завершена, и ключевые сосудистые изменения уже сформированы. Мы упускаем «терапевтическое окно» — первый триместр, когда процессы ангиогенеза наиболее чувствительны к коррекции [7-9].

**Цель исследования** — на основе ретроспективного анализа выявить статистически значимые клиничко-лабораторные предикторы ГСД и преэклампсии в I триместре и обосновать целесообразность ранней стратификации риска.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проведено ретроспективное когортное исследование («случай-контроль») на базе акушерского отделения Многопрофильной городской

больницы № 2 г. Астаны. Период исследования: 2024–2025 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. (Протокол № 7 от 16.01.2026 г.).

**Характеристика выборки.** В исследование включено 600 беременных женщин.

- **Основная группа (n=300):** пациентки с лабораторно подтвержденным диагнозом ГСД.
- **Контрольная группа (n=300):** беременные с физиологическим течением гестации, сопоставимые по возрасту и паритету.
- **Критерии исключения:** манифестный сахарный диабет 1-го или 2-го типа, многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология.

**Методы анализа.** Ввиду ретроспективного дизайна исследования сбор информированных согласий не требовался, данные пациентов были деперсонализированы. Сбор данных осуществлялся из форм № 077/у, № 096/у и № 097/у. Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился на основании антропометрических данных (рост и масса тела), зафиксированных при первом визите беременной при постановке на диспансерный

учет в I триместре. Статистическая обработка выполнена в программе SPSS Statistics 26.0. Использован U-критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) и ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

## Результаты

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия между группами (Табл. 1). Пациентки с ГСД были достоверно старше ( $34,51 \pm 4,69$  года против  $32,93 \pm 5,21$  года,  $p=0,0002$ ). Критически важным фактором оказалось ожирение: ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> встречался в 3 раза чаще в основной группе (31,0% против 9,0%,  $p<0,0001$ ).

При анализе лабораторных показателей I триместра выявлено, что средний уровень глюкозы натощак в основной группе составил  $4,81 \pm 0,62$  ммоль/л (в контроле —  $4,25 \pm 0,49$  ммоль/л,  $p<0,001$ ). Уровень HbA1c также был достоверно выше:  $5,57 \pm 0,46$  % против  $4,32 \pm 1,63$  % ( $p<0,003$ ).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика групп  
Table 1. Clinical and Anamnestic Characteristics of the Groups

| Показатель/<br>Indicator                                                     | Группа с ГСД (n=300)/<br>Group with GDM (n = 300) | Контрольная группа (n=300)/<br>Control group (n = 300) | P-level |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|
| Возраст, лет (M ± SD)/<br>Age, years (M ± SD)                                | 34,51 ± 4,69                                      | 32,93 ± 5,21                                           | 0,0002  |
| ИМТ, ожирение (≥ 30 кг/м²), n (%)/<br>BMI, obesity (≥ 30 kg/m²), n (%)       | 93 (31,0%)                                        | 27 (9,0%)                                              | <0,0001 |
| ИМТ, норма (18,5–24,9 кг/м²), n (%)/<br>BMI, normal (18.5–24.9 kg/m²), n (%) | 105 (35,0%)                                       | 201 (67,0%)                                            | <0,0001 |
| Наследственность по СД, n (%)/<br>Inheritance of diabetes, n (%)             | 47 (15,7%)                                        | 15 (5,0%)                                              | 0,00002 |
| ГСД в анамнезе, n (%) /HSD in the<br>anamnesis, n (%)                        | 57 (19,0%)                                        | 7 (2,3%)                                               | <0,0001 |

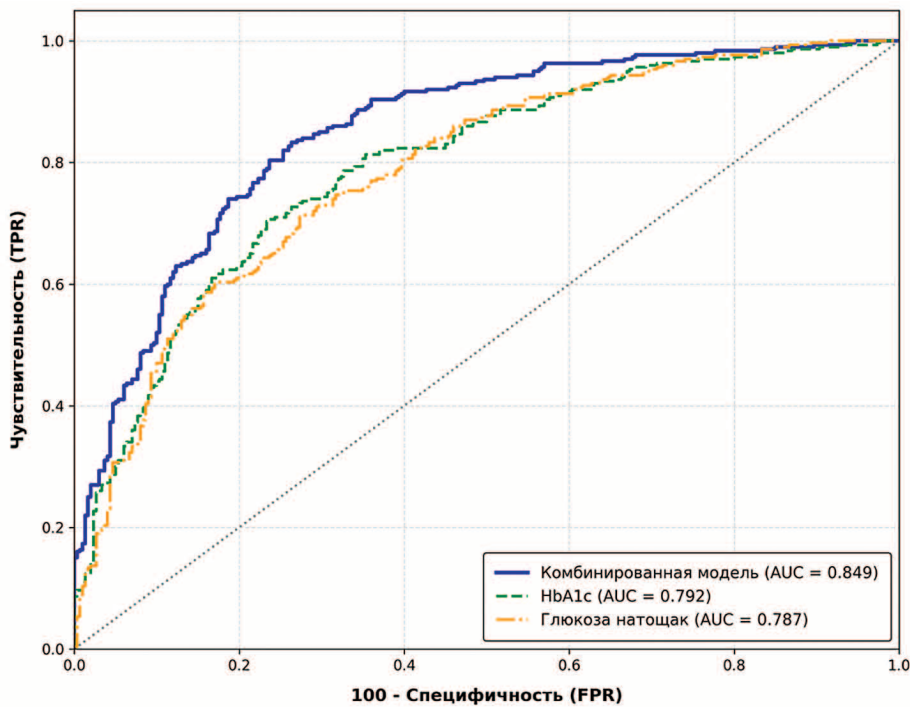


Рисунок 1. Сравнение прогностической ценности мономаркеров и комбинированной модели (ROC-анализ)  
Figure 1. Comparison of the predictive value of monomarkers and the combined model (ROC analysis)



**Связь с преэклампсией.** Частота развития преэклампсии в основной группе составила 7,3 % (n=22), что более чем в два раза превышает показатель контроля — 3,3 % (n=10). Наличие ГСД увеличивает риск развития преэклампсии в 2,29 раза (OR = 2,295; 95 % CI: 1,067–4,934).

**ROC-анализ.** Для оценки прогностической ценности определены пороговые значения (Cut-off):

- **НbA1c:** >5,27 % (AUC = 0,792; p <0,0001).
- **Глюкоза натощак:** >4,49 ммоль/л (AUC = 0,787; p <0,0001).
- **Комбинированная модель (НbA1c + Глюкоза):** показала наилучший результат с AUC = 0,849, чувствительностью 90,0 % и специфичностью 78,2 %.

На основании анализа значимых предикторов и ROC-анализа (Рис. 1) была разработана персонализированная прогностическая модель. Для практического применения предложена балльная оценка риска (Табл. 2), позволяющая стратифицировать пациенток при первой явке до 12 недель беременности.

Выявленная патогенетическая связь между ГСД и преэклампсией диктует необходимость изменения парадигмы скрининга. Внедрение шкалы позволяет разделить поток пациенток на две группы (Рис. 2).

Группа низкого риска (менее 3 баллов) следует стандартному протоколу. Пациентки, набравшие **3 и более баллов**, попадают в «Красный коридор», требующий персонализированной профилактики.

Таблица 2. Балльная оценка факторов риска  
Table 2. Scoring of Risk Factors

| Фактор риска/<br>Risk Factor                                                       | Критерий/<br>Criteria                 | Баллы/<br>Points |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)/<br>Chronic arterial hypertension (CAH) | Наличие/<br>Presence                  | 3                |
| Ожирение (ИМТ)/<br>Obesity (BMI)                                                   | ≥30 кг/м²                             | 3                |
| Анамнез ГСД/<br>History of gestational diabetes (GDM)                              | Наличие в прошлом/<br>Past occurrence | 3                |
| Гликированный гемоглобин (НbA1c)/<br>Glycated hemoglobin (HbA1c)                   | ≥5,51 %                               | 2                |
| Глюкоза натощак/<br>Fasting glucose                                                | ≥4,81 ммоль/л                         | 2                |
| Отягощенная наследственность по СД/<br>Family history of diabetes mellitus (DM)    | Наличие/<br>Presence                  | 2                |
| Возраст/<br>Age                                                                    | ≥30                                   | 1                |

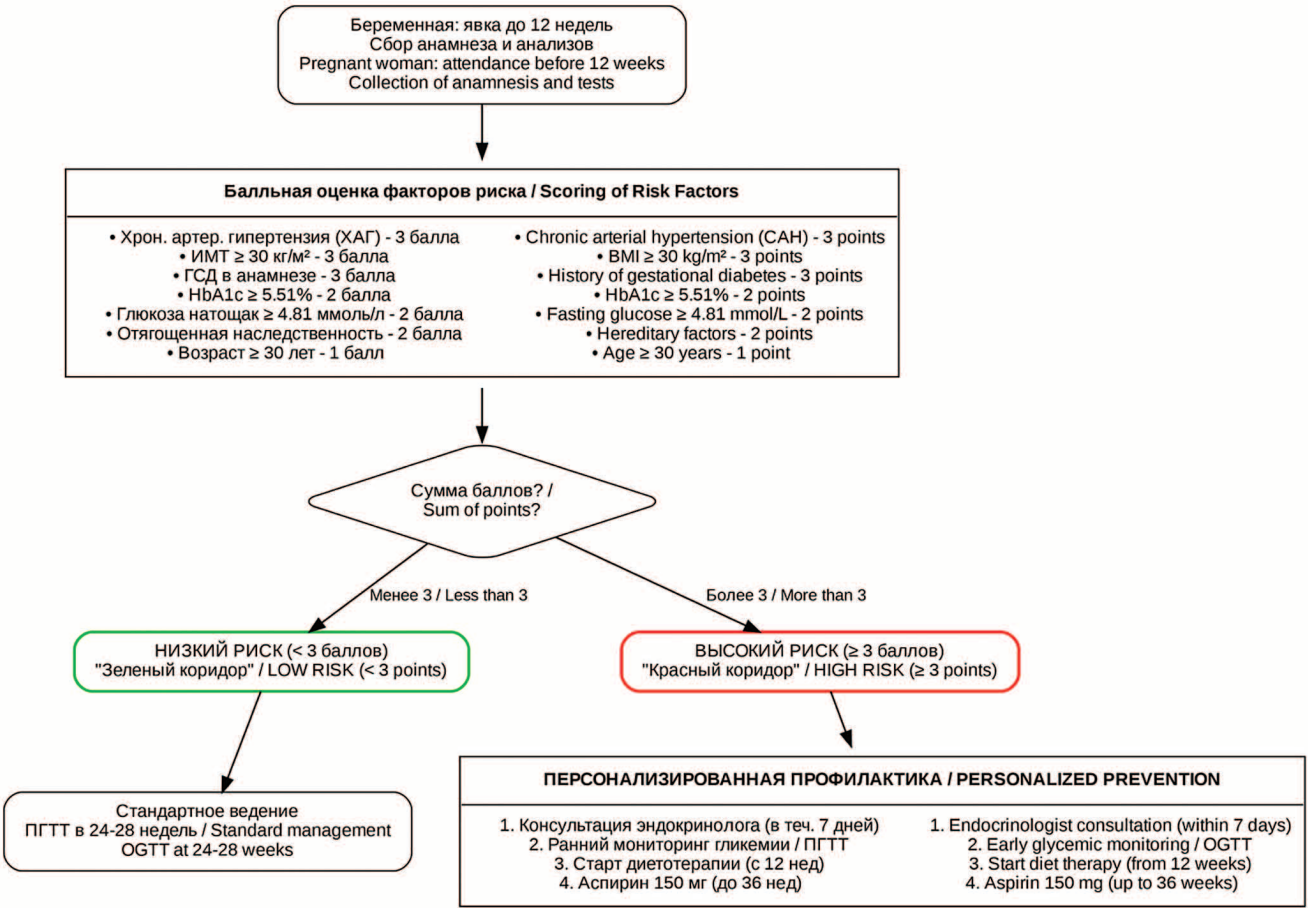


Рисунок 2. Алгоритм риск-ориентированной двухуровневой маршрутизации беременных на этапе ПМСП  
Figure 2. Algorithm for risk-oriented two-level routing of pregnant women at the primary healthcare stage

## Обсуждение

Наш тезис о необходимости старта терапии в 10–12 недель согласуется с данными McIntyre et al. (2018). и Benhalima et al. (2024) [8, 9]. Раннее вмешательство позволяет воздействовать на процессы ангиогенеза до окончательного завершения плацентации, что является ключевым в профилактике гипертензивных расстройств. Таким образом, ранняя диагностика метаболических предикторов дает возможность реализовать профилактический потенциал, который часто утрачивается к 24–28 неделям беременности.

Тактика ведения в зависимости от группы риска

Ключевым инструментом предлагаемой стратегии является разделение пациенток на группы риска при постановке на учет. Пациентки, набравшие **менее 3 баллов**, относятся к группе низкого риска («Зеленый коридор») и подлежат стандартному ведению с проведением ПГТТ в 24–28 недель.

Группа высокого риска (**3 и более баллов**, «Красный коридор») требует незамедлительного начала персонализированной профилактики. Согласно разработанному алгоритму (Рис. 2), для этой категории предусмотрены:

- Консультация эндокринолога в течение 7 дней;
- Ранний мониторинг гликемии или проведение ПГТТ, не дожидаясь стандартных сроков;
- Старт диетотерапии с 12 недель гестации;
- Назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирин) в дозе 150 мг/сут (до 36 недель) беременным группы высокого риска (с метаболическими нарушениями, ожирением и хронической артериальной гипертензией) для профилактики ассоциированной преэклампсии клинически обосновано и строго регламентировано действующим Клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Казахстан, а также актуальными международными руководствами, в частности, рекомендациями Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO, 2019) и Целевой группы профилактических служб США (USPSTF, 2021) [8, 10].
- Предлагаемый подход позволяет реализовать «терапевтическое окно» первого триместра, что патогенетически обосновано для снижения частоты акушерских осложнений.

**Ограничения исследования:** ретроспективный характер и проведение на базе одного центра, что требует осторожности при экстраполяции данных.

## Заключение

1. Гликированный гемоглобин ( $\geq 5,51\%$ ) и тощаковая гликемия ( $\geq 4,81$  ммоль/л) в I триместре признаны наиболее значимыми независимыми предикторами ГСД и преэклампсии
2. Внедрение шкалы позволяет объективизировать риск ГСД и преэклампсии уже при первом визите беременной.

3. Использование стратегии «Красного коридора» (при сумме баллов) обеспечивает ранний старт персонализированной профилактики и междисциплинарного мониторинга, что является необходимым условием для улучшения перинатальных исходов.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о патогенетической связи между ранними нарушениями углеводного обмена и акушерскими осложнениями. Установленный нами риск преэклампсии ( $OR=2,295$ ) согласуется с международными данными [3,4]. Ключевым открытием является то, что метаболические предикторы (глюкоза  $>4,8$  ммоль/л,  $HbA1c >5,51\%$ ) выявляются уже при первом визите.

Существующая практика ПГТТ в 24–28 недель является «золотым стандартом» диагностики, но опаздывает с точки зрения профилактики. Высокая частота кесарева сечения в основной группе (69,3%) — следствие поздней диагностики. Опираясь на высокую точность комбинированной модели ( $AUC = 0,849$ ), мы предлагаем внедрение балльной шкалы оценки риска. Пациентки с сочетанием факторов (возраст  $>30$ , ИМТ  $>25$ , глюкоза  $>4,5$ ) должны переводиться на тактику персонализированной профилактики с ранним стартом терапии уже в 10–12 недель.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Есжанова А.А.:** концепция, сбор данных, статистика, написание статьи

**Бекетова М.А.:** научное консультирование, статистика, написание статьи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Yeszhanova A.A.:** concept and design development, data collection and processing, statistical analysis, writing the manuscript

**Beketova M.A.:** scientific consulting, critical review of intellectual content, approval of the manuscript for publication.

### Список литературы/References:

1. Chivese T., Hoegfeldt C.A., Werfalli M., et al. The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy — A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109049. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109049.
2. Eades C.E., Burrows K.A., Andreeva R., et al. Prevalence of gestational diabetes in the United States and Canada: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):204. doi: 10.1186/s12884-024-06378-2.
3. Xie J., Wang M., Long Z., et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990–2019: systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *BMJ.* 2022;379:e072385. doi: 10.1136/bmj-2022-072385.
4. Pace R., Brazeau A.-S., Meltzer S., et al. Conjoint associations of gestational diabetes and hypertension with diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in parents: a retrospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2017;186(10):1115–1124. doi: 10.1093/aje/kwx263

5. Hoodbhoy Z., Mohammed N., Nathani K.R., et al. The impact of maternal preeclampsia and hyperglycemia on the cardiovascular health of the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2023;40(4):363–374. doi: 10.1055/s-0041-1728823
6. McIntyre H.D., Kapur A., Divakar H., et al. Gestational diabetes mellitus — Innovative approach to prediction, diagnosis, management, and prevention of future NCD-mother and offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:614533. doi: 10.3389/fendo.2020.614533
7. Osmundson S.S., Zhao B., Kunz L., et al. First trimester hemoglobin A1c and subsequent gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):977–982. doi: 10.1055/s-0036-1581055.
8. Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, et al.. The first-trimester of pregnancy — A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Nov;145:20–30. doi: 10.1016/j.diabres.
9. Benhalima K., Minschart C., Van Crombrugge P., et al. The 2024 Flemish consensus on screening for gestational diabetes mellitus early and later in pregnancy. *Acta Clin Belg.* 2024;79(3):217–224. doi: 10.1080/17843286.2024.2384258
10. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;326(12):1186–1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781.

### Информация об авторах

**Есжанова Алия Абдигалиевна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, e-mail: a.eszhanova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6770-390X>.

**Бекетова Макпал Аманбаевна** — магистр медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, e-mail: makpal.beketova0807@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3014-0170>

### Author information

**Aliya A. Yeszhanova** — Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan, e-mail: a.eszhanova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6770-390X>.

**Beketova Makpal Amanbaevna** — Master of Science in Medicine, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, NAO «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, e-mail: makpal.beketova0807@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3014-0170>.

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## Медархив — ваш навигатор в мире доказательной медицины

В эпоху информационного шума мы отбираем для вас только самое важное: клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы из ведущих мировых журналов (NEJM, The Lancet, Nature, JAMA и др.). Наш фокус — новые данные, которые меняют практику

### Подписывайтесь, ведь на нашем канале:

- ✓ Только проверенные источники, никаких «экспертных» мнений без доказательств
- ✓ Структурированные разборы. Мы не пересказываем новости — мы разбираем механизмы, клинические выводы и практические рекомендации
- ✓ Наш контент интересен врачам любых специальностей: терапия, кардиология, неврология, эндокринология, психиатрия, дерматология, нутрициология
- ✓ Вам не нужно просматривать сотни источников — мы делаем это за вас!

### Медархив — канал для тех, кто привык думать

Присоединяйтесь к сообществу вдумчивых врачей!

Здесь рождается понимание будущего медицины



Мы в Telegram: <https://t.me/medarhive>



Мы в MAX: [https://max.ru/join/tzLB8LVgd1QQfIHymaqrM6X\\_6KerVEVPEHW41yMlkAE](https://max.ru/join/tzLB8LVgd1QQfIHymaqrM6X_6KerVEVPEHW41yMlkAE)



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-284-291

УДК 616.721-002.77-053.8(470.56)

EDN: NNARGO



Э.Р. Сагитова<sup>1</sup>, О.В. Бугрова<sup>1</sup>, Р.И. Сайфутдинов<sup>1</sup>,  
С.С. Селева<sup>2</sup>, Д.Р. Кадырмаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

<sup>2</sup> — Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова», Оренбург, Россия

<sup>3</sup> — Министерство здравоохранения Оренбургской области, Оренбург, Россия

## ОБЩАЯ И ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ В 2019-2023 ГГ.

E.R. Sagitova<sup>1</sup>, O.V. Bugrova<sup>1</sup>, R.I. Sayfutdinov<sup>1</sup>,  
S.S. Seleva<sup>2</sup>, D.R. Kadyrmaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

<sup>2</sup> — State Autonomous Healthcare Institution "Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voinova", Orenburg, Russia

<sup>3</sup> — Ministry of Health of the Orenburg Region, Orenburg, Russia

## General And Primary Incidence of Spondyloarthritis Among the Adult Population of The Orenburg Region in 2019-2023

### Резюме

**Целью исследования** явилось изучение показателей общей и первичной заболеваемости спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), среди взрослого населения Оренбургской области в период с 2019 по 2023 гг. **Материалы и методы.** Проанализированы отчётные формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» в период с 2019 по 2023 годы среди взрослого населения Оренбургской области, с оценкой общей и первичной заболеваемости всей группы болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе спондилопатий, включающих анкилозирующий спондилит, и болезней кожи и подкожной клетчатки, в том числе псориатический артрит. **Результаты.** За исследуемый период среди взрослого населения Оренбургской области установлена тенденция к повышению как общей, так и первичной заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани и спондилопатиями в 2023 году по сравнению с 2019 годом. В период с 2020 по 2022 гг. зафиксировано снижение этих показателей. Динамика общей заболеваемости АС была неоднозначной: в 2019 году она была выше, чем в 2023 году. Первичная заболеваемость АС нарастала к 2023 году. Отмечена тенденция к увеличению общей и первичной заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки и ПсА в 2023 году в сравнении с 2019 г., при снижении данного показателя в период пандемии с 2020 по 2022 годы. Выявлен ряд особенностей при сравнении показателей общей и первичной заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, спондилопатиями, АС, болезнями кожи и подкожной клетчатки, ПсА в Оренбургской области и в Российской Федерации (РФ). **Заключение.** Полученные данные определяют необходимость проведения дальнейших эпидемиологических исследований в отношении аксиальных спондилоартритов, оптимизации диагностики, мониторингирования и течения этих заболеваний.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, общая и первичная заболеваемость, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней кожи и подкожной клетчатки



### Конфликт интересов

Соавтор статьи Сайфутдинов Р.И. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Сайфутдинов Р.И. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование представляет собой анализ отчётных форм федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». В рамках данного исследования медицинское вмешательство участникам не проводилось, поэтому работа не считается исследованием на человеке и не требует заключения этического комитета

Статья получена 13.10.2025 г.

Одобрена рецензентом 28.11.2025 г.

Принята к публикации 16.01.2026 г.

**Для цитирования:** Сагитова Э.Р., Бугрова О.В., Сайфутдинов Р.И. и др. ОБЩАЯ И ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ В 2019-2023 ГГ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-284-291. EDN: NNARGO

### Abstract

The **purpose of the study** was to investigate the indicators of general and primary incidence of spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, among the adult population of the Orenburg region during the period from 2019 to 2023. **Materials and Methods.** The reporting forms of federal statistical monitoring No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients residing in the service area of the healthcare organization" were analyzed for the period from 2019 to 2023 among the adult population of the Orenburg region. This analysis assessed the general and primary incidence of the entire group of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, including spondyloarthropathies, such as ankylosing spondylitis, as well as skin and subcutaneous tissue diseases, including psoriatic arthritis. **Results.** During the study period, a trend was established among the adult population of the Orenburg region for an increase in both the general and primary incidence of musculoskeletal system and connective tissue diseases, as well as spondyloarthropathies, in 2023 compared to 2019. From 2020 to 2022, a decrease in these indicators was recorded. The dynamics of the general incidence of ankylosing spondylitis (AS) were ambiguous: it was higher in 2019 than in 2023. The primary incidence of AS increased by 2023. There was a noted trend toward an increase in the overall and primary incidence of skin and subcutaneous tissue diseases and psoriatic arthritis (PsA) in 2023 compared to 2019, with a decrease in this indicator during the pandemic from 2020 to 2022. Several differences were identified when comparing the indicators of overall and primary incidence of musculoskeletal system and connective tissue diseases, spondyloarthropathies, AS, skin and subcutaneous tissue diseases, and PsA between the Orenburg region and the Russian Federation. **Conclusion.** The obtained data underscore the necessity for further epidemiological studies concerning axial spondyloarthritis, as well as the optimization of diagnosis, monitoring, and the progression of these diseases.

**Key words:** *ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, general and primary incidence, musculoskeletal system and connective tissue diseases, skin and subcutaneous tissue diseases*

### Conflict of interests

Co-author of the article Sayfutdinov R.I. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Sayfutdinov R.I. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

### Conformity with the principles of ethics

The study represents an analysis of the reporting forms of federal statistical monitoring No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients residing in the service area of the healthcare organization." There were no medical interventions performed on participants in this study, so the work is not considered human research and does not require an ethics review

Article received on 13.10.2025

Reviewer approved 28.11.2025

Accepted for publication on 16.01.2026

**For citation:** Sagitova E.R., Bugrova O.V., Sayfutdinov R.I. et al. General And Primary Incidence of Spondyloarthritis Among the Adult Population of The Orenburg Region in 2019-2023. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-284-291. EDN: NNARGO

## Актуальность

В настоящее время болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) являются одной из важнейших социально-экономических проблем, занимающих ведущее место среди остальных

хронических болезней [1, 2]. В первую очередь это касается хронической воспалительной патологии с поражением позвоночника, периферических суставов, энтезисов, а также внескелетных проявлений, связанных с аксиальным спондилоартритом [3]. Учитывая, что

данная патология характерна для лиц молодого и трудоспособного возраста и является зачастую основной причиной временной и постоянной нетрудоспособности [4], требует в большинстве случаев пожизненного применения дорогостоящих лекарственных средств [5], изучение распространенности и заболеваемости этих болезней представляется одной из важнейших проблем современной ревматологии.

В последние годы отмечается повсеместный рост распространенности основных представителей группы аксиальных спондилоартритов — анкилозирующего спондилита и псориатического артрита [6]. АС включен в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», рубрику «Спондилопатии», ПсА — в XII класс «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (БКИПК), рубрику «Псориаз».

Данные о заболеваемости обсуждаемой патологии являются неоднозначными: общая заболеваемость БКМС в мире в 2019 году составила 18407,49 на 100 тысяч населения [7], а в РФ — в среднем 13068,6 на 100 тысяч населения в период с 2019 по 2023 гг. [8]. Общая заболеваемость по отдельным нозологическим формам аксиального спондилоартрита также различна и не всегда представлена согласно общепринятым статистическим методам.

Так, заболеваемость АС в Европе составила в среднем 23,8 на 100 000 населения, в Азии — 167 на 100 000 населения [9, 10, 11]. Статистические отчеты Минздрава РФ не содержат данные по общей и первичной заболеваемости населения АС в РФ в виду его включения в подрубрику «Спондилопатии», общая заболеваемость которыми в 2019-2023 гг. отмечается на уровне 93,2 на 100 тысяч населения [8]. Что касается ПсА, то в систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Stephanie Lembke, et al. (2024), общая заболеваемость ПсА в среднем в мире составила 112 на 100 000 взрослых: в Европе — 188, Азии — 48, Северной Америке — 133 и в Южной Америке — 17 на 100 000 населения [12]. Согласно отечественным данным, показатель общей заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, куда включены данные о ПсА, в среднем соответствовал 5287,7 на 100 тысяч населения, а общая заболеваемость ПсА в РФ составила в среднем 14,3 на 100 тыс. населения [13], что значительно ниже общемировых данных.

Безусловно, приведенные статистические сведения о заболеваемости столь важной патологией в РФ не могут в полной мере отразить социальный масштаб проблемы, поскольку практически отсутствуют данные по отдельным регионам страны, в частности, Оренбургской области. Согласно единственному исследованию Бегуна Д.Н., проведенному в 2015 году, общая заболеваемость БКМС в Оренбургской области, в среднем за 2000-2013 гг. составила 15024,4 на 100 тысяч населения, а средний уровень АС — 35,5 случаев на 100 тысяч населения. Данных по заболеваемости ПсА не представлено [14]. Автор указал на рост показателей заболеваемости в целом БКМС и АС. Это было характерно для общей заболеваемости АС при снижении первичной заболеваемости. Автором сделан вывод об эффекте накопления

хронических пациентов, увеличении продолжительности их жизни при одновременной профилактике новых случаев, что объясняет полученные результаты. К сожалению, иных данных по распространенности аксиального спондилоартрита, в том числе АС, в Оренбургской области не имеется.

В связи с этим, **целью исследования** явилось изучение показателей общей и первичной заболеваемости спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, среди взрослого населения Оренбургской области в период с 2019 по 2023 гг.

## Материалы и методы

Нами были проанализированы отчетные формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» в период с 2019 по 2023 годы среди взрослого населения Оренбургской области, с оценкой общей и первичной заболеваемости всей группы болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе спондилопатий, включающие АС, и болезней кожи и подкожной клетчатки, в также ПсА среди взрослого населения. Сведения о ПсА, согласно материалам годовой статистической отчетности формы № 12 Минздрава Оренбургской области, касались ПсА в сочетании с кожным псориазом, таким образом, оценка заболеваемости псориатическим артритом включала только вышеуказанные случаи. Полученные данные сравнивали с результатами по Российской Федерации на основании данных аналогичных статистических справочников Минздрава РФ по общей и первичной заболеваемости взрослого населения РФ за 2019-2023 гг.

На основании абсолютных значений отчетной формы № 12, проводили расчет показателей общей и первичной заболеваемости на 100 тысяч взрослого населения Оренбургской области по общепринятым формулам [15]. Учитывали показатели общей и первичной заболеваемости на 100 тысяч человек взрослого населения. Оценивали темпы прироста и убыли показателей. С использованием непараметрического критерия Уилкоксона проводили оценку различий ( $p$ ) между значениями исследуемых показателей общей и первичной заболеваемости. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics V27.

## Результаты

Согласно полученным результатам (табл. 1), показатель общей заболеваемости по классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» взрослого населения Оренбургской области имел тенденцию к росту и составил: в 2019 году — 20974,1, в 2020 г. — 15754,9, в 2021 г. — 15904,1, в 2022 г. — 18097,5, а в 2023 году — 33128,5 на 100 тыс. взрослого

населения, темп прироста в сравнении с 2019 годом составил 57,9% (p=0,3).

Распространенность спондилопатий по показателю общей заболеваемости составила в 2019 г. — 101,7, в 2019 году — 20974,1, в 2020 г. — 99,8, в 2021 г. — 102,6, в 2022 г. — 104,4, в 2023 г. — 166,3 на 100 тыс. взрослого населения с темпом прироста 63,5% по сравнению с 2019 годом (p=0,29) (табл. 1).

Динамика общей заболеваемости АС была неоднозначной (табл. 1). Так, в 2019 г. она составила 51,02, в 2020 г. — 52,3, в 2021 г. — 53,02, в 2022 г. — 44,3, в 2023 г. — 50,9 на 100 тыс. взрослого населения, что означало темп убыли -0,2% в 2023 году в сравнении с 2019 годом (p=0,4).

Первичная заболеваемость БКМС имела также четкую тенденцию к росту в целом по группе: в 2019 г. — 5365,7, в 2020 г. — 3084,3, в 2021 г. — 4091,6, в 2022 г. — 4737,9, в 2023 г. — 8538,6 с темпом прироста 59,1% относительно 2019 года (p=0,28) (табл. 2).

Но тенденция статистических данных по спондилопатиям была различная: в 2019 г. первичная заболеваемость составила 28,6 на 100 тыс. населения,

в 2020 г. снизилась до 19,3, далее ежегодно нарастала, и в 2023 году достигла 36,9 с темпом прироста 29,1% в сравнении с 2019 годом (p=0,4) (табл. 2).

Аналогичная тенденция получена по первичной заболеваемости АС: в 2019 году — 5,5, в 2020 г. — 3,3, в 2021 г. — 3,8, в 2022 г. — 4,6, в 2023 году — 7,2 на 100 тыс. населения, а темп прироста составил 30,9% в сравнении с 2019 годом (p=0,3) (табл. 2).

Что касается распространенности общей заболеваемости БКиПК, то в 2019 г. она составила 4380,1, в 2020 г. — 3207,1, в 2021 г. — 3529,6, в 2022 г. — 3427,7, в 2023 году — 5087,6 на 100 тыс. населения. Темп прироста общей заболеваемости в 2023 г. относительно 2019 г. составил 16,2%, а первичной заболеваемости — 23,9% (p=0,25) (табл. 3).

Общая заболеваемость псориатическим артритом в Оренбургской области имела тенденцию к постепенному снижению с 2019 г. (24,9) по 2022 г. (19,7), темп убыли составил 20,8%. Однако в 2023 г. показатель повысился до 32,1 на 100 тыс. населения, что на 28,9% выше в сравнении с 2019 годом (p=0,37) (табл. 3).

Таблица 1. Общая заболеваемость болезней костно-мышечной системы, спондилопатий и АС среди взрослого населения Оренбургской области за 2019–2023 гг. (число пациентов на 100 тыс. населения)  
Table 1. The total incidence of diseases of the musculoskeletal system, spondylopathies and AS among the adult population of the Orenburg region for 2019-2023 (the number of patients per 100 thousand population)

| Годы/Нозология<br>Years/Nosology | БКМС<br>MSD             |                                  | Спондилопатии<br>Spondylopathies |                                  | АС<br>AS                |                                  |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                  | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values          | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand |
| 2019                             | 222367                  | 20974,1                          | 1078                             | 101,7                            | 541                     | 51,02                            |
| 2020                             | 169460                  | 15754,9                          | 1074                             | 99,8                             | 563                     | 52,3                             |
| 2021                             | 168864                  | 15904,1                          | 1090                             | 102,6                            | 563                     | 53,02                            |
| 2022                             | 194556                  | 18097,5                          | 1122                             | 104,4                            | 476                     | 44,3                             |
| 2023                             | 338397                  | 33128,5                          | 1699                             | 166,3                            | 520                     | 50,9                             |

Примечания: БКМС — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, АС — анкилозирующий спондилит;  
Notes: MSD — Musculoskeletal and connective tissue diseases, AS — ankylosing spondylitis

Таблица 2. Первичная заболеваемость болезней костно-мышечной системы, спондилопатий и АС среди взрослого населения Оренбургской области за 2019–2023 гг. (число пациентов на 100 тыс. населения)  
Table 2. The primary incidence of diseases of the musculoskeletal system, spondylopathies and AS among the adult population of the Orenburg region for 2019-2023 (the number of patients per 100 thousand population)

| Годы/Нозология<br>Years/Nosology | БКМС<br>MSD             |                                  | Спондилопатии<br>Spondylopathies |                                  | АС<br>AS                |                                  |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                  | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values          | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand |
| 2019                             | 56887                   | 5365,7                           | 303                              | 28,6                             | 58                      | 5,5                              |
| 2020                             | 33174                   | 3084,3                           | 208                              | 19,3                             | 36                      | 3,3                              |
| 2021                             | 43444                   | 4091,6                           | 247                              | 23,3                             | 41                      | 3,8                              |
| 2022                             | 50935                   | 4737,9                           | 301                              | 27,9                             | 50                      | 4,6                              |
| 2023                             | 87219                   | 8538,6                           | 377                              | 36,9                             | 73                      | 7,2                              |

Примечания: БКМС — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, АС — анкилозирующий спондилит;  
Notes: MSD — Musculoskeletal and connective tissue diseases, AS — ankylosing spondylitis

**Таблица 3.** Общая заболеваемость болезней кожи и подкожной клетчатки и ПсА среди взрослого населения Оренбургской области за 2019–2023 гг. (число пациентов на 100 тыс. населения)  
**Table 3.** The total incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue and PsA among the adult population of the Orenburg region for 2019–2023. (the number of patients per 100 thousand population)

| Годы/Нозология<br>Years/Nosology | БКиПК<br>DSST           |                                  | ПсА<br>PsA              |                                  |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                  | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand |
| 2019                             | 46437                   | 4380,1                           | 264                     | 24,9                             |
| 2020                             | 34496                   | 3207,1                           | 265                     | 24,6                             |
| 2021                             | 37477                   | 3529,6                           | 215                     | 20,2                             |
| 2022                             | 36849                   | 3427,7                           | 212                     | 19,7                             |
| 2023                             | 51968                   | 5087,6                           | 327                     | 32,1                             |

Примечания: БКиПК — болезни кожи и подкожной клетчатки, ПсА — псориатический артрит;  
Notes: DSST — diseases of the skin and subcutaneous tissue, PsA — psoriatic arthritis

**Таблица 4.** Первичная заболеваемость болезней кожи и подкожной клетчатки и ПсА среди взрослого населения Оренбургской области за 2019–2023 гг. (число пациентов на 100 тыс. населения)  
**Table 4.** The primary incidence of skin and subcutaneous tissue diseases and PsA among the adult population of the Orenburg region for 2019–2023. (the number of patients per 100 thousand population)

| Годы/Нозология<br>Years/Nosology | БКиПК<br>DSST           |                                  | ПсА<br>PsA              |                                  |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                  | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand | Абс.<br>Absolute values | на 100 тысяч<br>per 100 thousand |
| 2019                             | 31134                   | 2936,6                           | 51                      | 4,8                              |
| 2020                             | 23735                   | 2206,7                           | 41                      | 3,8                              |
| 2021                             | 25825                   | 2432,3                           | 21                      | 1,9                              |
| 2022                             | 28000                   | 2604,5                           | 10                      | 0,9                              |
| 2023                             | 37187                   | 3640,5                           | 63                      | 6,6                              |

Примечания: БКиПК — болезни кожи и подкожной клетчатки, ПсА — псориатический артрит;  
Notes: DSST — diseases of the skin and subcutaneous tissue, PsA — psoriatic arthritis

Первичная заболеваемость болезней кожи и подкожной клетчатки (табл. 4) в 2019 году была 2936,6, в 2020 г. — 2206,7, в 2021 г. — 2432,3, в 2022 г. — 2604,5, в 2023 году — 3640,5 на 100 тыс. населения. Темп прироста первичной заболеваемости в 2023 г. относительно 2019 года составил 23,9 % ( $p=0,4$ ).

При анализе первичной заболеваемости ПсА в Оренбургской области также зафиксировано снижение показателей с 2019 (4,8) по 2022 (0,9) гг. на 81,3% с резким подъемом до 6,6 на 100 тыс. взрослого населения в 2023 году. Темп прироста в 2023 г. составил 37,5 % относительно 2019 года ( $p=0,2$ ) (табл. 4).

### Обсуждение

Целью нашего исследования явилось изучение показателей общей и первичной заболеваемости спондилоартритами, включая АС и ПсА, среди взрослого населения Оренбургской области в период с 2019 по 2023 гг., что представляется актуальным в связи с потенциальной тяжестью и инвалидизирующим характером

данной патологии, и необходимостью планирования как мероприятий в отношении диагностики и мониторингирования течения заболевания, так и терапии дорогостоящими, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными базисными противовоспалительными средствами, согласно имеющимся клиническим рекомендациям [16].

Результаты нашего исследования основывались на анализе статистических отчетов Минздрава РФ по Оренбургской области и расчета на основании отчетных абсолютных значений показателей общей и первичной заболеваемости разделов БКМС, с учетом спондилопатий, в частности, АС, а также БКиПК и ПсА в сочетании с псориазом.

В целом, за исследуемый период, среди взрослого населения Оренбургской области установлена тенденция к повышению общей заболеваемости БКМС и спондилопатиями в 2023 году по сравнению с 2019 годом.

В период с 2020 по 2022 гг. фиксировали снижение показателей общей заболеваемости БКМС и спондило-



патиями, что в целом отражает несомненную тенденцию, возникшую в результате происходящей в тот период пандемии новой коронавирусной инфекции [17], в связи с чем вынести суждение об истинной общей заболеваемости БКМС и спондилопатиями не представляется возможным.

Обращает внимание, что общая заболеваемость анкилозирующим спондилитом оказалась приблизительно на аналогичном уровне по годам с 2019 по 2023 год. Очевидно, это отражает необходимость в обращении за медицинской помощью в связи с тяжелым характером течения АС в силу хронического персистирующего иммунного воспаления [18].

Тенденция в отношении первичной заболеваемости БКМС и спондилопатий была аналогична их общей заболеваемости. Первичная заболеваемость АС, в отличие от общей, также представлялась меньшей в период пандемии COVID-19 с ростом к 2023 году. Несмотря на то, что данные по темпу прироста (уменьшения) в оцениваемый период были не достоверны, необходимо отметить достаточно высокий темп прироста как общей, так и первичной заболеваемости БКМС, спондилопатий и АС в 2023 году.

Наиболее вероятной причиной данной тенденции, безусловно, является увеличение необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях этих пациентов после периода пандемии COVID-19, а также, очевидно, накопления хронических пациентов и увеличение продолжительности их жизни [14]. Увеличение первичной заболеваемости АС, возможно, отражает также большую эффективность диагностических мероприятий. Таким образом, данные, полученные по первичной заболеваемости анкилозирующим спондилитом в период с 2019 по 2023 гг., разнятся с таковыми в период с 2000 по 2013 годы [14], где констатируется ее снижение.

Обсуждая распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, а также псориазического артрита, следует отметить аналогичную тенденцию к увеличению общей и первичной заболеваемости БКМП и ПсА в 2023 году в сравнении с 2019 г., при снижении данного показателя в период пандемии с 2020 по 2022 годы, что, очевидно, также отражает приведенные выше соображения в отношении обращаемости за медицинской помощью и особенности приверженности терапии пациентов с ПсА [19, 20].

Сравнивая данные по общей заболеваемости БКМС в РФ и Оренбургской области, отмечаются значительно более высокие соответствующие параметры в Оренбургской области: в РФ — 14696,8 в 2019 г. и 14934,0 в 2023 г., в Оренбургской области — 20974,1 в 2019 году и 33128,5 в 2023 г. на 100 тыс. взрослого населения. Аналогичные данные были получены и по общей заболеваемости спондилопатиями: в РФ — 102,5 в 2019 г. и 92,2 на 100 тыс. взрослого населения в 2023 году, в Оренбургской области — в 2019 г. — 101,7, в 2023 г. — 166,3 на 100 тыс. взрослого населения.

Сравнение показателей заболеваемости АС Оренбургской области с РФ не представляется возможным

в виду отсутствия данных в статистических отчетах Минздрава РФ.

Также аналогичные данные были получены по общей заболеваемости ПсА: в РФ — 14,2 в 2019 году и 14,7 в 2023 году на 100 тыс. населения, в Оренбургской области — 24,9 в 2019 г. и 32,1 на 100 тыс. населения в 2023 г.

Рост первичной заболеваемости БКМС и АС отмечался как в РФ, так и в Оренбургской области. Интересно, что первичная заболеваемость ПсА в РФ имела тенденцию к снижению, составив 2,4 в 2019 г. и 2,06 в 2023 г., в отличие от Оренбургской области, где зафиксирован значительный ее рост (табл. 4).

Возможные причины полученных результатов отражают тщательную работу ревматологической службы в отношении настороженности и понимания патогенеза группы спондилоартритов, чему способствует регулярная образовательная деятельность в регионе, а также доступность генно-инженерных биологических препаратов.

## Заключение

Показатели общей заболеваемости болезнями костно-мышечной системы, спондилопатиями и ПсА среди взрослого населения Оренбургской области имели тенденцию к нарастанию в период с 2019 по 2023 год. Отмечалась также тенденция к снижению общей и повышению первичной заболеваемости АС. В целом, тренд на снижение уровня заболеваемости БКМС и спондилопатиями в 2020-2021 гг. отмечался в период пандемии коронавирусной инфекции. Сравнение анализируемых параметров заболеваемости БКМС, спондилопатиями, АС и ПсА с таковыми по РФ свидетельствуют о значительном их превышении в Оренбургском регионе. Полученные данные определяют необходимость проведения дальнейших эпидемиологических исследований в отношении аксиальных спондилоартритов как актуальной междисциплинарной проблемы ревматологии и внутренней медицины, оптимизации диагностики, мониторингования и течения этих заболеваний.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Сагитова Э.Р.:** концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, обзор научной литературы, утверждение итогового варианта текста рукописи.

**Бугрова О.В.:** концепция и дизайн исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Сайфутдинов Р.И.:** концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

**Селева С.С.:** анализ и интерпретация данных, обзор научной литературы, редактирование рукописи.

**Кадырмаева Д.Р.:** научная консультация, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

**Author Contribution:**

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Sagitova E.R.:** research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, review of scientific literature, approving the final version of the publication.

**Bugrova O.V.:** research concept and design, verification of critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication.

**Sayfutdinov R.I.:** research concept and design, interpreting data, approving the final version of the publication.

**Seleva S.S.:** analyzing and interpreting data, review of scientific literature, editing the manuscript.

**Kadyrmaeva D.R.:** scientific consultation, analyzing and interpreting data, editing the manuscript, approving the final version of the publication.

**Список литературы / References:**

1. Лила А.М., Лила В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017; 96(4): 387-392. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-4-387-392.  
Lila A.M., Lila V.A. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. Hygiene and Sanitation. 2017; 96(4): 387-392. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-4-387-392. [in Russian].
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 13(4): 11-17. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.  
Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(4): 11-17. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 [in Russian].
3. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019; 91(5): 84–88. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208.  
Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V., et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5): 84–88. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208 [in Russian].
4. Лила А.М., Дубинина Т.В., Древал Р.О. и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. Современная ревматология. 2022; 16(1): 20–25. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25.  
Lila A.M., Dubinina T.V., Dreval R.O., et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(1): 20-25. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25 [in Russian].
5. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное лечение спондилоартритов: фокус на нетакимаб. Терапевтический архив. 2024; 96(5): 543-550. doi: 10.26442/00403660.2024.05.202794.  
Karateev D.E., Luchikhina E.L. Current treatment for spondyloarthritis: focus on netakimab. A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024; 96(5): 543-550. doi: 10.26442/00403660.2024.05.202794 [in Russian].
6. Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019; 13(4): 4–10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10  
Rumyantseva D.G., Erdes S.F. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(4): 4-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10 [in Russian].
7. GBD Compare Data Visualization. [Online]. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2021 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
8. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2024: 154 с.  
Deev I.A., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., et al. Morbidity rate of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. M.: Federal State Budgetary Institution "TsNIOIZ" of the Ministry of Health of Russia. 2024: 154 p. [in Russian].
9. Mahakkanukrauh A., Suwannaroj S., Pongkulkiat P., et al. The incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Thailand using ministry of public health database. *Sci Rep*. 2024 Jul 23; 14(1): 16981. doi: 10.1038/s41598-024-67666-7.
10. Park J.S., Hong J.Y., Park Y.S., et al. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010–2015 and estimated differences according to income status. *Sci Rep*. 2018 May 16; 8(1): 7694. doi: 10.1038/s41598-018-25933-4.
11. Zhao J., Huang C., Huang H., et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2020 Jun; 40(6): 859-872. doi: 10.1007/s00296-020-04537-0.
12. Lembke S., Macfarlane G.J., Jones G.T. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Dec 1; 63(12): 3211-3220. doi: 10.1093/rheumatology/keae198.
13. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2022 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России. 2023.  
Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsiy dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolovayemost' infektsiyami, peredavayemyymi polovym putem, zaraznymi kozhnyimi boleznyami i boleznyami kozhi v 2022 godu: statisticheskiye materialy. M.: TSNIOIZ Minzdrava Rossii. 2023. [in Russian].
14. Бегун Д.Н. Динамика и прогноз заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения Оренбургской области. Социальные аспекты здравоохранения населения. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-i-prognoz-zabolevaemosti-revmaticheskimi-boleznyami-vzroslogo-naseleniya-orenburgskoy-oblasti>. (дата обращения: 02.11.2025).  
Begun D.N. Dinamika i prognoz zabolevaemosti revmaticheskimi zabolevaniyami vzroslogo naseleniya Orenburgskoy oblasti. *Social'ny'e aspekty` zdravooxraneniya naseleniya*. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-i-prognoz-zabolevaemosti-revmaticheskimi-boleznyami-vzroslogo-naseleniya-orenburgskoy-oblasti>.

- eleniya-orenburgskoy-oblasti. (дата обращения: 02.11.2025) [in Russian].
15. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. В. А. Медик. 4-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020: 672 с. URL: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457375/?anchor=table\\_5dma63#table\\_5dma63](https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457375/?anchor=table_5dma63#table_5dma63) Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. В. А. Медик. 4-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020: 672 с. URL: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457375/?anchor=table\\_5dma63#table\\_5dma63](https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970457375/?anchor=table_5dma63#table_5dma63) [in Russian].
  16. Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В., Дубинина Т.В. и др. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023; 17(3): 30–36. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36 Erdes S.F., Sakharova K.V., Dubinina T.V., et al. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. Modern Rheumatology Journal. 2023; 17(3): 30–36. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36 [in Russian].
  17. Шайхлисламова Э.Р., Шастин А.С., Валеева Э.Т. и др. Общая заболеваемость болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани в период эпидемии COVID-19 в Приволжском федеральном округе. Профилактическая медицина. 2024; 27(10): 52–58. doi: 10.17116/profmed20242710152 Shaikhislamova E.R., Shastin A.S., Valeeva E.T., et al. Overall prevalence of musculoskeletal and connective tissue diseases in the Volga Federal District during the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024; 27(10): 52–58. doi: 10.17116/profmed20242710152 [in Russian].
  18. Смирнова Л.А., Родыгина Е.Н. Поздняя диагностика анкилозирующего спондилита (клинические примеры). Вятский медицинский вестник. 2024; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyaya-diagnostika-ankiloziruyushchego-spondilita-klinicheskie-primery> (дата обращения: 01.11.2025). Smirnova L.A., Rodygina E.N. Pozdnyaya diagnostika ankiloziruyushchego spondilita (klinicheskie primery). Vyatskij medicinskij vestnik. 2024; 4. [in Russian].
  19. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010–2020 гг. в Российской Федерации. Национальное здравоохранение. 2022; 3 (1): 15–24. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24 Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Epidemiology of diseases of the skin and subcutaneous tissue and specialized medical care provided in three age groups of the population in 2010–2020 in the Russian Federation. National Health Care (Russia). 2022; 3(1): 15–24. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24 [in Russian].
  20. Вайсман Д.Ш., Сороцкая В.Н., Александрова Г.А. Сравнительная динамика заболеваемости псориазом с артритом населения Российской Федерации, Центрального Федерального округа и Тульской области в 2012–2016 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(1). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1044/30/lang.ru/>. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-1-4 Vajsman D.Sh., Sorockaya V.N., Aleksandrova G.A. Cravnitel'naya dinamika zaboлеваemosti psoriaticheskimi art-ritom naseleniya Rossijskoj Federacii, Central'nogo Federal'nogo

okruga i Tul'skoj oblasti v 2012–2016 gg. Social'ny'e aspekty' zdorov'ya naseleniya [setevoe izdanie] 2019; 65(1). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1044/30/lang.ru/>. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-1-4 [in Russian].

### Информация об авторах:

**Сагитова Эльвира Рафкатовна**  — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: [sagel.8181@mail.ru](mailto:sagel.8181@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6492-0824>

**Бугрова Ольга Викторовна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: [ov.bugrova@yandex.ru](mailto:ov.bugrova@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>

**Сайфутдинов Рустам Ильхамович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: [uralcard007@mail.ru](mailto:uralcard007@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8900>

**Селева София Сергеевна** — врач-ревматолог ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова», Оренбург, e-mail: [sofiya.teihrib@mail.ru](mailto:sofiya.teihrib@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0999-1253>

**Кадырмаева Дилия Рафкатовна** — начальник отдела организации высокотехнологичной медицинской помощи Министерства здравоохранения Оренбургской области, Оренбург, e-mail: [kadyl@mail.ru](mailto:kadyl@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3660-904X>

### Authors Information:

**Elvira R. Sagitova**  — Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: [sagel.8181@mail.ru](mailto:sagel.8181@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6492-0824>

**Olga V. Bugrova** — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Endocrinology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: [ov.bugrova@yandex.ru](mailto:ov.bugrova@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>

**Rustam I. Sayfutdinov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Endocrinology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: [uralcard007@mail.ru](mailto:uralcard007@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8900>

**Sofiya S. Seleva** — rheumatologist State Autonomous Healthcare Institution "Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voinova", Orenburg, e-mail: [sofiya.teihrib@mail.ru](mailto:sofiya.teihrib@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0999-1253>

**Dilya R. Kadyrmaeva** — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of High-Tech Medical Care Organization of the Ministry of Health of the Orenburg Region, Orenburg, e-mail: [kadyl@mail.ru](mailto:kadyl@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3660-904X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-292-304  
УДК 575.174.015.3:[616.12-008.331.1-06:616.711-002]  
EDN: OYYRMK



**А.С. Гаффарова, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков,  
Е.С. Агеева, А.В. Петров**

Кафедра внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени  
Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное  
государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C ГЕНА *AGTR1* НА ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

**A.S. Gaffarova, V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov,  
E.S. Ageeva, A.V. Petrov**

Department of Internal Medicine № 2 The Order of the Red Banner of Labor  
of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution  
of Higher Education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, Russia

## Assessment of The Effect of The A1166C Polymorphism of The *AGTR1* Gene on The Formation of Comorbidity Associated with Cardiovascular Risk in patients with ankylosing spondylitis

### Резюме

Анкилозирующий спондилит (АС) — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением аксиального скелета, периферических суставов и околосуставного аппарата, манифестацией системных проявлений с преимущественным вовлечением сосудистой оболочки глаза, кожи с развитием псориаза и кишечника. Для АС характерен более ранний дебют артериальной гипертензии (АГ), а также ассоциированный с АГ более высокий уровень кардиоваскулярного риска (КВР). Эндотелиальная дисфункция как начальный этап развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может возникать вследствие активации прогормона ренина и высокой активности ангиотензина (Ang) II. Ang II участвует не только в регуляции артериального давления, но и выполняет гемопозитические функции, в основном эритропоэз и миелопоэз. Несколько исследований показали связь полиморфизма гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа *AGTR1* (1166A>C) с АГ, вазоконстрикцией и задержкой натрия в организме. Следовательно, потенциально важно оценить роль олигонуклеотидного полиморфизма (ОНП) A1166C гена *AGTR1* в клинической манифестации АС, а также его значение в развитии коморбидной патологии и формировании КВР, включая АГ. **Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма A1166C гена *AGTR1* на развитие коморбидной патологии и формирование КВР, включая АГ. **Материалы и методы:** В исследование было включено 176 пациентов с диагнозом АС. Проводилось генотипирование полиморфизма A1166C гена *AGTR1* методом полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с использованием критерия Краскела-Уоллиса. **Результаты.** У пациентов с генотипом AA выявлен более высокий индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ( $p=0,024$ ,  $p_{1,3}=0,023$ ). У гомозигот CC фиксировались более низкие уровни эритроцитов ( $p=0,025$ ,  $p_{2,3}=0,02$ ) и гемоглобина ( $p=0,031$ ,  $p_{2,3}=0,042$ ), при генотипе AA — меньшее количество тромбоцитов ( $p=0,0001$ ,  $p_{1,3}=0,001$ ). Больше содержание глюкозы зарегистрировано у гомозигот CC ( $p=0,0001$ ,  $p_{1,3}=0,001$ ,  $p_{1,2}=0,025$ ), триглицеридов — у гетерозигот АС ( $p=0,038$ ). Наибольшая частота энтезитов зарегистрирована для пациентов с генотипом CC ( $p_{2,3}=0,006$ ,  $p=0,015$ ). У гетерозигот АС выявлена большая встречаемость АГ ( $p_{1,2}=0,05$ ,  $p=0,025$ ), дислипидемии ( $p_{1,2}=0,012$ ,  $p_{2,3}=0,006$ ,  $p=0,031$ ). Сахарный диабет был выявлен только среди пациентов с генотипом CC ( $p_{1,3}=0,007$ ,  $p=0,017$ ). Поражение почек чаще определялось у носителей аллеля А ( $p_{1,3}=0,015$ ,  $p_{2,3}=0,004$ ,  $p=0,023$ ). Выявлены статистические различия в отношении частоты выявления отдельных степеней АГ ( $p=0,0001$ ): у гетерозигот АС — 2 (AA 26 (27,1%); АС 4 (33,3%); CC 14 (24,1%)) и 3 степени (AA 0 (0,0%) против АС 2 (16,7%) CC 0 (0,0%),  $p_{1,2}<0,001$ ,  $p_{2,3}=0,004$ ). **Заключение.** Продemonстрировано влияние ОНП



1166A>C гена *AGTR1* на формирование АГ, регуляцию гемопоэза, уровни метаболических показателей, глюкозы и липидов и ассоциированных метаболических заболеваний в виде сахарного диабета, дислипидемии, патологии почек у пациентов с АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), *AGTR1*, полиморфизм генов, A1166C

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.). Обследование пациентов с применением генотипирования было одобрено локально-этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (Протокол № 8 заседания «Комитета по биомедицинской этике» от 27.11.2025 г.), проведено с соблюдением этических принципов и наличием информированного согласия на обследование. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статья получена 25.01.2026 г.

Одобрена рецензентом 27.02.2026 г.

Принята к публикации 27.03.2026 г.

**Для цитирования:** Гаффарова А.С., Белоглазов В.А., Яцков И.А. и др. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C ГЕНА *AGTR1* НА ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНИДИЛИТОМ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(4): 292-304. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-292-304. EDN: OYYRMK

### Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease characterized by damage to the axial skeleton, peripheral joints and periarticular apparatus, manifestation of systemic manifestations with predominant involvement of the vascular membrane of the eye, skin with the development of psoriasis and intestines. AU is characterized by an earlier onset of arterial hypertension (AH), as well as a higher level of cardiovascular risk (CVR) associated with AH. Endothelial dysfunction as the initial stage of the development of cardiovascular diseases (CVD) can occur due to the activation of the prohormone renin and high activity of angiotensin (Ang) II. Ang II is involved not only in the regulation of blood pressure, but also performs hematopoietic functions, mainly erythropoiesis and myelopoiesis. Several studies have shown the association of *AGTR1* (1166A>C) angiotensin II type 1 receptor polymorphism with hypertension, vasoconstriction, and sodium retention in the body. Therefore, it is potentially important to evaluate the role of oligonucleotide polymorphism (SNP) A1166C of the *AGTR1* gene in the clinical manifestation of AS, as well as its significance in the development of comorbid pathology and the formation of CVR, including hypertension. **Aim:** to evaluate the effect of the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene on the development of comorbid pathology and the formation of CFS, including AH. **Materials and methods:** The study included 176 patients diagnosed with AS. Genotyping was carried out according to the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene by the polymerase chain reaction method (PCR). The statistical analysis was carried out using the Kruskal-Wallis criterion. **Results:** Patients with the AA genotype had a higher BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ( $p=0.024$ ,  $p_{1,3}=0.023$ ). CC homozygotes had lower levels of red blood cells ( $p=0.025$ ,  $p_{2,3}=0.02$ ) and hemoglobin ( $p=0.031$ ,  $p_{2,3}=0.042$ ), while AA genotypes had lower platelet counts ( $p=0.0001$ ,  $p_{1,3}=0.001$ ). Higher glucose levels were recorded in CC homozygotes ( $p=0.0001$ ,  $p_{1,3}=0.001$ ,  $p_{1,2}=0.025$ ), triglycerides — in heterozygotes AC ( $p=0.038$ ). The highest incidence of enthesitis was recorded for patients with the CC genotype ( $p_{2,3}=0.006$ ,  $p=0.015$ ). High incidence of hypertension ( $p_{1,2}=0.05$ ,  $p=0.025$ ), dyslipidemia ( $p_{1,2}=0.012$ ,  $p_{2,3}=0.006$ ,  $p=0.031$ ) was found in heterozygotes of AC. Diabetes mellitus was detected only among patients with the CC genotype ( $p_{1,3}=0.007$ ,  $p=0.017$ ). Kidney damage was more often detected in carriers of the A allele ( $p_{1,3}=0.015$ ,  $p_{2,3}=0.004$ ,  $p=0.023$ ). Statistical differences were found in the frequency of detection of individual degrees of hypertension ( $p=0.0001$ ): in heterozygotes of AC — 2 (AA 26 (27.1%); AC 4 (33.3%); CC 14 (24.1%)) and grade 3 (AA 0 (0.0%) versus AC 2 (16.7%) CC 0 (0.0%),  $p_{1,2}<0.001$ ,  $p_{2,3}=0.004$ ). **Conclusion:** The obtained results reveal a wide range of functions of the SNP 1166A>C of the *AGTR1* gene, extending beyond participation in the formation of hypertension, and include the regulation of hematopoiesis, metabolic parameters, glucose and lipids in particular, and the formation of comorbid pathology in the form of diabetes mellitus, dyslipidemia, kidney pathology in patients with AS, which determines the potential and feasibility of genotyping patients with AS with the identification of SNPs in order to personalize approaches to pharmacotherapy of AS and monitoring these indicators in the presence of a risk of developing conditions associated with this SNP.

**Key words:** ankylosing spondylitis, arterial hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, angiotensin converting enzyme (ACE), *AGTR1*, gene polymorphism, A1166C (rs5186)

### Conflict of interests

The authors declare that this work, its topic, subject matter, and content do not affect any competing interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

### Conformity with the principles of ethics

The study corresponded to the ethical standards of the Helsinki Declaration (2013). The examination of patients using genotyping was approved by the local Ethics committee of the V.I. Vernadsky CFU (Protocol No. 8 of the meeting of the Committee on Biomedical Ethics dated 11/27/2025), conducted in compliance with ethical principles and informed consent to the examination. All participants signed a written informed consent to participate in the study

Article received on 25.01.2026

Reviewer approved 27.02.2026

Accepted for publication on 27.03.2026

**For citation:** Gaffarova A.S., Beloglazov V.A., Yatskov I.A. et al. Assessment of The Effect of The A1166C Polymorphism of The *AGTR1* Gene on The Formation of Comorbidity Associated with Cardiovascular Risk in patients with ankylosing spondylitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 292-304. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-292-304. EDN: OYYRMK

АГ — артериальная гипертензия, АксСпА — аксиальный спондилоартрит, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АС — Анкилозирующий спондилит, ВЗК — воспалительное заболевания кишечника, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КВР — кардиоваскулярный риск, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия — гастропатия, ассоциированная с приемом НПВП, НПФ — научно-производственная фирма, МКБ — мочекаменная болезнь, ОНП — олигонуклеотидный полиморфизм, ПЦР — полимеразной цепной реакции, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРБ — С-реактивный белок, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СпА — спондилоартрит, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЯБЖ/ЯБДПК — язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки, *AGTR1* — рецептор ангиотензина II 1-го типа, Ang II — ангиотензин II, ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) — международное общество по изучению спондилоартритов, ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — индекс активности АС с расчетом СРБ, BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) — индекс активности АС, BASMI (Bath AS Metrology Index) — индекс нарушений движений в позвоночнике при АС, HLA B27 — Human Leucocyte Antigen B27, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR2 — рецептор VEGF

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — это хроническое ревматическое заболевание, характеризующееся развитием воспалительного процесса в суставах аксиального и периферического скелета и в периартикулярных структурах и системными проявлениями, связанными с поражением сосудистой оболочки глаза такими как увеиты и иридоциклиты, кожи в виде псориаза и воспалительными заболеваниями кишечника. [1,2]. Клиническая манифестация АС связана с воспалительной болью в спине и постепенным прогрессированием необратимого ограничения подвижности в позвоночнике за счет анкилозирования [3].

Для АС характерен более ранний дебют артериальной гипертензии (АГ), а также ассоциированный с АГ более высокий уровень кардиоваскулярного риска (КВР) [2, 3]. АГ относится к полигенным состояниям и возникает из-за взаимодействия средовых и генетических предикторов в сочетании с эпигенетическими факторами. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложный многоуровневый механизм, регулирующий сосудистый тонус, метаболический гомеостаз, водно-электролитный баланс [4].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется вазоконстрикторными, проадгезивными, протромботическими, пролиферативными и провоспалительными процессами, потенцирующими атеросклеротическое повреждение, являясь начальным этапом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. В частности, при АГ ЭД, приводящая к снижению доступности NO, нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию [6].

ЭД может возникать вследствие активации рецепторов прогормона ренина ((Pro)renin receptor — PRR) и высокой активности ангиотензина (Ang) II [7]. Ренин может взаимодействовать с PRR, стимулируя РААС, катализируя продукцию Ang I [8], что вызывает активацию сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [9] опосредованно с V-АТФазой, и регуляцию пути Wnt/ $\beta$ -катенин [10].

В исследованиях, направленных на изучение восстановления сосудов было выявлено, что Ang II усиливает ангиогенные функции клеток-предшественников, что в значительной степени обусловлено повышением уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor) и его рецептора VEGFR2. Повышение проницаемости сосудов под действием Ang II и VEGF может стимулировать трансмиграцию клеток-предшественников в поврежденные области,

что способствует активации процессов сосудистой репарации [11].

Одновременно повышенная активность оси ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) / Ang II / *AGTR1* (angiotensin II Type I Receptor (*AGTR1*) — рецептор ангиотензина II 1-го типа) ухудшает сердечно-сосудистое восстановление и постнатальный васкулогенез, по крайней мере частично, за счет ослабления репаративных функций клеток-предшественников. Активация *AGTR1* гипертензивными концентрациями Ang II снижала количество циркулирующих прогениторных клеток на модели мышей в эксперименте и ослабляла их функции, связанных с сосудистым восстановлением, что приводит к повреждению эндотелия и нарушению сосудистой регенерации [12].

Интересно, что Ang II участвует не только в регуляции артериального давления, но и выполняет гемопоэтические функции, в основном эритропоэз и миелопоэз, что было продемонстрировано с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина *in vitro* или на мышинной модели генетического дефицита ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [13, 14, 15]. АПФ необходим для нормального кроветворения, а ингибиторы АПФ повышают риск анемии [16].

Таким образом, изучение гена рецептора к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* имеет важное значение для оценки вероятности развития АГ у пациентов с АС, в том числе за счет участия в васкулогенезе и гемопоэзе. Несколько исследований показали связь полиморфизма гена *AGTR1* (1166A>C, rs5186) с АГ, вазоконстрикцией и задержкой натрия в организме [17, 18].

Следовательно, потенциально важно оценить роль полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в клинической манифестации АС, а также его значение в развитии коморбидной патологии и формировании КВР, включая АГ.

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма A1166C гена *AGTR1* на развитие коморбидной патологии и формирование КВР, включая АГ.

## Материалы и методы

В исследование включено 176 пациентов с установленным диагнозом АС, госпитализированных в ревматологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Симферополь. Забор биологического материала (цельная

кровь) производилась у всех пациентов при поступлении. Пациенты были включены в исследуемую группу при наличии подтвержденного заболевания «АС». Критерии включения: возраст 18-55 лет, стационарные и амбулаторные пациенты с верифицированным АС, соответствующие модифицированным нью-йоркским критериям 1984 года и классификационным критериям группы экспертов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 года, продолжительность симптомов на момент включения до 20 лет, информированное согласие, позитивность по Human Leucocyte Antigen (HLA) B27. Критерии невключения: отсутствие информированного согласия, возраст до 18 лет и старше 55 лет, продолжительность симптомов на момент включения более 20 лет, хроническая легочно-сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек V стадии, печеночная недостаточность декомпенсированная, острые или хронические инфекции, онкологические заболевания, негативность по HLA-B27.

Информация о сопутствующих заболеваниях была извлечена из медицинских документов пациентов, которые были госпитализированы ранее и имеют амбулаторные карты.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом

| Признаки                         | Пациенты с анкилозирующим спондилитом (n=176) |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Пол                              | Муж. абс (%) 115 (65,3)                       |
|                                  | Жен. абс. (%) 61 (34,7)                       |
| Возраст, полных лет              | 44 [38; 49]                                   |
| Стаж заболевания, полных лет     | 11 [8; 20]                                    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 26,1 [24; 30]                                 |
| BASDAI                           | 7,4 [6,8; 7,9]                                |
| ASDAS-CRP                        | 4,2 [3,8; 4,5]                                |
| BASMI                            | 4,0 [3,0; 6,0]                                |
| Гемоглобин, г/л                  | 141,0 [128,0; 151,0]                          |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 7,1 [5,45; 8,82]                              |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 4,655 [4,3; 5,1]                              |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 273,0 [231,5; 312,0]                          |
| СОЭ, мм/ч                        | 20,5 [10,0; 29,5]                             |
| СРБ, мг/л                        | 6,65 [2,85; 14,65]                            |
| Холестерин, ммоль/л              | 5,6 [4,6; 6,32]                               |
| ЛПНП, ммоль/л                    | 3,425 [2,67; 3,995]                           |
| ЛПВП, ммоль/л                    | 1,5 [1,28; 1,8]                               |
| Триглицериды, ммоль/л            | 1,24 [0,89; 1,715]                            |
| Глюкоза, ммоль/л                 | 5,1 [4,5; 5,68]                               |
| Мочевая кислота, мкмоль/л        | 307,0 [242,0; 422,5]                          |
| Креатинин, мкмоль/л              | 81,0 [70,4; 91,5]                             |
| Мочевина, ммоль/л                | 5,01 [4,2; 5,94]                              |
| Железо, мкмоль/л                 | 14,9 [11,3; 20,5]                             |

Примечания: Анкилозирующий спондилит — АС, индекс массы тела — ИМТ, Bath AS Disease Activity Index — BASDAI, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с расчетом СРБ — ASDAS-CRP, Bath AS Metrology Index — BASMI, скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, липопротеины низкой плотности — ЛПНП, липопротеины высокой плотности — ЛПВП.

Среди пациентов, включенных в исследование, превалировали пациенты мужского пола 115 (65,3%), средний возраст составил — 44 [38; 49] года, продолжительность АС на момент включения в исследование — 11 [8; 20] лет. Индекс массы тела в целом был на уровне избыточной массы тела — 26,1 [24; 30] кг/м<sup>2</sup>. Пациенты в среднем имели высокую активность АС по BASDAI 7,4 [6,8; 7,9] и ASDAS-CRP 4,2 [3,8; 4,5] и умеренные функциональные нарушения по BASMI 4,0 [3,0; 6,0]. Поданным клинического анализа крови показатели гемоглобина (141,0 [128,0; 151,0] г/л), лейкоцитов (7,1 [5,45; 8,82] ×10<sup>9</sup>/л), эритроцитов (4,7 [4,3; 5,1] ×10<sup>12</sup>/л) и тромбоцитов (273,0 [231,5; 312,0] ×10<sup>9</sup>/л) соответствовали нормативным значениям, в то время как значения СОЭ (20,5 [10,0; 29,5] мм/ч) и СРБ (6,65 [2,85; 14,65] мг/л) превышали референсный диапазон. Из метаболических показателей отмечалось повышение уровня холестерина на 5,6 [4,6; 6,3] ммоль/л и ЛПНП 3,4 [2,7; 4,0] ммоль/л. Значения ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, железа не выходили за пределы референсных. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в Таблице 1 (Табл. 1 — далее).

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with ankylosing spondylitis

| Characteristics                        | Patients with ankylosing spondylitis (n=176) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| Gender                                 | Male, abs. (%) 115 (65,3)                    |
|                                        | Female, abs. (%) 61 (34,7)                   |
| Age, full years                        | 44 [38; 49]                                  |
| Duration of the disease, full years    | 11 [8; 20]                                   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                 | 26,1 [24; 30]                                |
| BASDAI                                 | 7,4 [6,8; 7,9]                               |
| ASDAS-CRP                              | 4,2 [3,8; 4,465]                             |
| BASMI                                  | 4,0 [3,0; 6,0]                               |
| Haemoglobin, g/l                       | 141,0 [128,0; 151,0]                         |
| White blood cells, ×10 <sup>9</sup> /l | 7,1 [5,45; 8,82]                             |
| Red blood cells, ×10 <sup>12</sup> /l  | 4,655 [4,3; 5,1]                             |
| Platelets, ×10 <sup>9</sup> /l         | 273,0 [231,5; 312,0]                         |
| ESR, mm/h                              | 20,5 [10,0; 29,5]                            |
| CRP, mg/l                              | 6,65 [2,85; 14,65]                           |
| Cholesterol, mmol/l                    | 5,6 [4,6; 6,32]                              |
| LDL, mmol/l                            | 3,425 [2,67; 3,995]                          |
| HDL, mmol/l                            | 1,5 [1,28; 1,8]                              |
| Triglycerides, mmol/l                  | 1,24 [0,89; 1,715]                           |
| Glucose, mmol/l                        | 5,1 [4,5; 5,68]                              |
| Uric acid, mcmol/l                     | 307,0 [242,0; 422,5]                         |
| Creatinine, mcmol/l                    | 81,0 [70,4; 91,5]                            |
| Urea, mmol/l                           | 5,01 [4,2; 5,94]                             |
| Iron, mmol/l                           | 14,9 [11,3; 20,5]                            |

Notes: Ankylosing spondylitis — AS, Body Mass Index — BMI, Bath AS Disease Activity Index — BASDAI, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with calculation of CRP — ASDAS-CRP, Bath AS Metrology Index — BASMI, erythrocyte sedimentation Rate — ESR, C-reactive protein — CRP, low-density lipoproteins — LDL, high-density lipoproteins — HDL

У большей части пациентов зафиксирована II рентгенологическая (РГ) стадия АС (108 (61,4%)), III — 30 (17,0%), IV — 34 (19,3%). РГ-изменения тазобедренных суставов не зафиксированы у 30 (17,0%), I РГ-стадия — у 44 (25,0%), II — 74 (42,1%), III — 26 (14,8%), IV — 2 (1,1%). Внеаксиальные проявления представлены артритом (156 (88,6%)), энтезитом (100 (56,8%)), реже — дактилитом (4 (2,3%)). Спондилит как проявление поздней клинической стадии АС зафиксирован у 54 (30,7%). Внескелетные проявления встречались у 40 (22,7%) пациентов, преобладали поражения глаз (30 (17,0%)) в виде увеита (20 (11,4%)), реже определялся псориаз (18 (10,2%)) и воспалительное заболевание кишечника (6 (3,4%)).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от проявления и течения анкилозирующего спондилита представлена в Таблице 2.

Из коморбидной патологии, ассоциированной с КВР, отмечалась наибольшая частота дислипидемии — 90 (51,1%) пациентов, АГ — 60 (34,1%) с превалированием II стадии (34 (19,3%)), 2 степени (44 (25,0%)), риска 3 (44 (25,0%)), ожирения 38 (21,6%) и гиперурикемии 20 (11,4%). Частота заболеваний ЖКТ составила 30 (17,0%) пациентов с ожидаемым преобладанием НПВП-гастропатии 18 (10,2%).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от коморбидной патологии пациентов с анкилозирующим спондилитом представлена в Таблице 3.

Исследование проводилось на базе центра коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Из цельной крови пациентов с АС была проведена экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)

с использованием набора «ДНК-экспресс кровь» от научно-производственной фирмы (НПФ) «Литех» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа полиморфизма A1166C гена *AGTR1* применялись аллель-специфические наборы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) от НПФ «Литех» из России. Детекция продуктов амплификации осуществлялась через горизонтальный электрофорез на 3%-ном агарозном геле.

Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.). Обследование пациентов с применением генотипирования было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») (Протокол № 8 заседания «Комитета по биомедицинской этике» от 27.11.2025 г.), проведено с соблюдением этических принципов и наличием информированного согласия на обследование. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Данные были проанализированы с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовался тест Шапиро-Уилка. Для сравнения групп был выбран Критерий Краскела — Уоллиса. Статистическая значимость была установлена на уровне менее 0,05. Для анализа частоты качественных признаков применялись тест  $\chi^2$  Пирсона или критерий Фишера. Нормальное распределение считалось при  $p \geq 0,1$  в случае использования критерия W Колмогорова-Смирнова.

Таблица 2. Клиническая характеристика в зависимости от проявлений анкилозирующего спондилита

| Признаки                              | Пациенты с анкилозирующим спондилитом (n=176) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Сакроилиит, рентгенологическая стадия |                                               |
| – I                                   | 0                                             |
| – II                                  | 108 (61,4%)                                   |
| – III                                 | 30 (17,0%)                                    |
| – IV                                  | 34 (19,3%)                                    |
| Коксит, рентгенологическая стадия     |                                               |
| – 0                                   | 30 (17,0%)                                    |
| – I                                   | 44 (25,0%)                                    |
| – II                                  | 74 (42,1%)                                    |
| – III                                 | 26 (14,8%)                                    |
| – IV                                  | 2 (1,1%)                                      |
| Артрит                                | 156 (88,6%)                                   |
| Энтезит                               | 100 (56,8%)                                   |
| Дактилит                              | 4 (2,3%)                                      |
| Спондилит                             | 54 (30,7%)                                    |
| Внескелетные проявления               | 40 (22,7%)                                    |
| Поражения глаз                        | 30 (17,0%)                                    |
| – увеит                               | 20 (11,4%)                                    |
| – иридоциклит                         | 6 (3,4%)                                      |
| – эписклерит                          | 4 (2,3%)                                      |
| Псориаз                               | 18 (10,2%)                                    |
| Воспалительное заболевание кишечника  | 6 (3,4%)                                      |

Table 2. Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis

| Characteristics               | AS (n=176)  |
|-------------------------------|-------------|
| Sacroiliitis, the X-ray stage |             |
| – I                           | 0           |
| – II                          | 108 (61,4%) |
| – III                         | 30 (17,0%)  |
| – IV                          | 34 (19,3%)  |
| Coxitis, the X-ray stage      |             |
| – 0                           | 30 (17,0%)  |
| – I                           | 44 (25,0%)  |
| – II                          | 74 (42,1%)  |
| – III                         | 26 (14,8%)  |
| – IV                          | 2 (1,1%)    |
| Arthritis                     | 156 (88,6%) |
| Enthesitis                    | 100 (56,8%) |
| Dactylitis                    | 4 (2,3%)    |
| Spondylitis                   | 54 (30,7%)  |
| Extraskeletal manifestations  | 40 (22,7%)  |
| Eye lesions                   | 30 (17,0%)  |
| – uveitis                     | 20 (11,4%)  |
| – iridocyclitis               | 6 (3,4%)    |
| – episcleritis                | 4 (2,3%)    |
| Psoriasis                     | 18 (10,2%)  |
| Inflammatory bowel disease    | 6 (3,4%)    |



Таблица 3. Клиническая характеристика в зависимости от коморбидной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилитом

| Признаки                            | Пациенты с анкилозирующим спондилитом (n=176) |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Артериальная гипертензия, абс. (%)  | n=60 (34,1 %)                                 |
| – стадия                            |                                               |
| – 1, абс. (%)                       | 16 (10,8 %)                                   |
| – 2, абс. (%)                       | 34 (19,3 %)                                   |
| – 3, абс. (%)                       | 10 (5,7 %)                                    |
| – степени                           |                                               |
| – 1, абс. (%)                       | 14 (8,0 %)                                    |
| – 2, абс. (%)                       | 44 (25,0 %)                                   |
| – 3, абс. (%)                       | 2 (1,1 %)                                     |
| – риски                             |                                               |
| – 1, абс. (%)                       | 0 (0,0 %)                                     |
| – 2, абс. (%)                       | 8 (4,5 %)                                     |
| – 3, абс. (%)                       | 44 (25,0 %)                                   |
| – 4, абс. (%)                       | 8 (4,5 %)                                     |
| Дислипидемия, абс. (%)              | 90 (51,1 %)                                   |
| Сахарный диабет, абс. (%)           | 4 (2,3 %)                                     |
| ИБС, абс. (%)                       | 6 (3,4 %)                                     |
| Гиперурикемия, абс. (%)             | 20 (11,4 %)                                   |
| Подагра, абс. (%)                   | 6 (3,4 %)                                     |
| Заболевания ЖКТ, абс. (%)           | n=30 (17,0 %)                                 |
| – НПВП-гастропатия, абс. (%)        | 18 (10,2 %)                                   |
| – Эрозивная гастропатия, абс. (%)   | 12 (6,8 %)                                    |
| – ЯБЖ/ЯБДПК, абс. (%)               | 2 (1,1 %)                                     |
| – ГЭРБ, абс. (%)                    | 2 (1,1 %)                                     |
| Заболевания почек, абс. (%)         | n=12 (6,8 %)                                  |
| – Хронический пиелонефрит, абс. (%) | 6 (3,4 %)                                     |
| – Мочекаменная болезнь, абс. (%)    | 6 (3,4 %)                                     |
| Остеопороз, абс. (%)                | 6 (3,4 %)                                     |
| Ожирение, абс. (%)                  | n=38 (21,6 %)                                 |
| – 1 степень, абс. (%)               | 26 (14,8 %)                                   |
| – 2 степень, абс. (%)               | 12 (6,8 %)                                    |
| – 3 степень, абс. (%)               | 0 (0,0 %)                                     |
| Избыточная масса тела, абс. (%)     | 44 (25,0 %)                                   |
| Дефицит массы тела, абс. (%)        | 2 (1,1 %)                                     |
| Курение, абс. (%)                   | 18 (10,2 %)                                   |

Примечания: Анкилозирующий спондилит — АС, ишемическая болезнь сердца — ИБС, гастропатия, ассоциированная с приемом НПВП — НПВП-гастропатия, язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки — ЯБЖ/ЯБДПК, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ.

Результаты исследования

У пациентов с генотипом АА выявлен более высокий показатель BASMI по сравнению с носителями аллеля С (АА 5,0 [4,0; 6,0]; АС 3,0 [3,0; 7,0]; СС 4,0 [3,0; 5,0],  $p=0,024$ ,  $p_{1,3}=0,023$ ). Одновременно у носителей аллеля СС в гомозиготе отмечались достоверно более низкие уровни эритроцитов (АА 4,7 [4,3; 5,12]  $\times 10^{12}/л$ ; АС 5,29 [4,63; 5,6]  $\times 10^{12}/л$ ; СС 4,57 [4,38; 4,93]  $\times 10^{12}/л$ ,  $p=0,025$ ,  $p_{2,3}=0,02$ ) и гемоглобина (АА 143 [128; 152] г/л; АС 150 [141; 153] г/л; СС 140 [126; 143] г/л,  $p=0,031$ ,  $p_{2,3}=0,042$ ), а у гомозигот АА — тромбоцитов (АА 252 [223; 297]  $\times 10^9/л$ ; АС 282 [236; 338]  $\times 10^9/л$ ; СС 283 [254; 333]  $\times 10^9/л$ ,  $p=0,0001$ ,  $p_{1,3}=0,001$ ). Из метаболических показателей у носителей аллеля С регистрировалась большая концентрация глюкозы (АА 4,8 [4,36; 5,4] ммоль/л; АС 5,4 [5,1; 5,95] ммоль/л; СС 5,4 [4,9; 5,8] ммоль/л,  $p=0,0001$ ,

Table 3. Comorbidities in patients with ankylosing spondylitis

| Comorbidities                               | Patients with ankylosing spondylitis (n=176) |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Arterial hypertension, abs. (%)             | n=60 (34,1 %)                                |
| – stage                                     |                                              |
| – 1, abs. (%)                               | 16 (10,8 %)                                  |
| – 2, abs. (%)                               | 34 (19,3 %)                                  |
| – 3, abs. (%)                               | 10 (5,7 %)                                   |
| – degree                                    |                                              |
| – 1, abs. (%)                               | 14 (8,0 %)                                   |
| – 2, abs. (%)                               | 44 (25,0 %)                                  |
| – 3, abs. (%)                               | 2 (1,1 %)                                    |
| – risk                                      |                                              |
| – 1, abs. (%)                               | 0 (0,0 %)                                    |
| – 2, abs. (%)                               | 8 (4,5 %)                                    |
| – 3, abs. (%)                               | 44 (25,0 %)                                  |
| – 4, abs. (%)                               | 8 (4,5 %)                                    |
| Dyslipidemia, abs. (%)                      | 90 (51,1 %)                                  |
| Diabetes mellitus, abs. (%)                 | 4 (2,3 %)                                    |
| Coronary heart disease, abs. (%)            | 6 (3,4 %)                                    |
| Hyperuricemia, abs. (%)                     | 20 (11,4 %)                                  |
| Gout, abs. (%)                              | 6 (3,4 %)                                    |
| Gastrointestinal diseases, abs. (%)         | n=30 (17,0 %)                                |
| – NSAID-gastropathy, abs. (%)               | 18 (10,2 %)                                  |
| – Erosive gastropathy, abs. (%)             | 12 (6,8 %)                                   |
| – GOUT/GOUT, abs. (%)                       | 2 (1,1 %)                                    |
| – Gastroesophageal reflux disease, abs. (%) | 2 (1,1 %)                                    |
| Kidney diseases, abs. (%)                   | n=12 (6,8 %)                                 |
| – Chronic pyelonephritis, abs. (%)          | 6 (3,4 %)                                    |
| – Urolithiasis, abs. (%)                    | 6 (3,4 %)                                    |
| Osteoporosis, abs. (%)                      | 6 (3,4 %)                                    |
| Obesity, abs. (%)                           | n=38 (21,6 %)                                |
| – 1st degree, abs. (%)                      | 26 (14,8 %)                                  |
| – 2nd degree, abs. (%)                      | 12 (6,8 %)                                   |
| – 3rd degree, abs. (%)                      | 0 (0,0 %)                                    |
| Overweight, abs. (%)                        | 44 (25,0 %)                                  |
| Body weight deficiency, abs. (%)            | 2 (1,1 %)                                    |
| Smoking, abs. (%)                           | 18 (10,2 %)                                  |

$p_{1,3}=0,001$ ,  $p_{1,2}=0,025$ ), у гетерозигот АС — триглицеридов (АА 1,3 [0,9; 1,7] ммоль/л; АС 1,5 [1,0; 4,1] ммоль/л; СС 0,9 [0,8; 1,2] ммоль/л,  $p=0,038$ ). Для других клинико-лабораторных показателей статистически значимых различий не зафиксировано (Табл. 4). Пациенты с генотипом АС имели наименьшую частоту энтезитов, наибольшая частота энтезитов — зарегистрирована для пациентов с генотипом СС (АА 56 (53,8%); АС 4 (28,6%); СС 40 (69,0 %),  $p_{2,3}=0,006$ ,  $p=0,015$ ). Относительно других внеаксиальных проявлений и спондилитов статистических различий при сравнении генотипов не выявлено (Табл. 5). Статистически значимых различий в группах сравнения относительно рентгенологических стадий сакроилиита и коксита и внескелетной манифестации АС не выявлено (Табл. 5).

**Таблица 4.** Сравнение клинико-лабораторных показателей у пациентов с анкилозирующим спондилитом и различными вариантами ОНП A1166C гена AGTR1

| Показатель                       | Варианты полиморфизма AGTR1 A-1166C |                      |                      | p                                                              |
|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                  | AA (n=104)                          | AC (n=14)            | CC (n=58)            |                                                                |
| Возраст, лет                     | 43,0 [39,0–49,0]                    | 46,0 [36,0–50,0]     | 44,0 [37,0–48,0]     | >0,05                                                          |
| Пол Муж., абс. (%)               | 8 (57,1 %)                          | 50 (67,6 %)          | 56 (63,6 %)          | >0,05                                                          |
|                                  | Жен., абс. (%)                      | 6 (42,9 %)           | 24 (32,4 %)          |                                                                |
| Стаж заболевания, лет            | 11,0 [8,5; 18,0]                    | 10,0 [5,0; 30,0]     | 13 [8,0;20,0]        | >0,05                                                          |
| BASDAI                           | 7,4 [6,8; 7,8]                      | 7,7 [7,4; 8,0]       | 7,4 [6,8; 7,8]       | >0,05                                                          |
| ASDAS-CRP                        | 4,2 [3,8; 4,5]                      | 3,9 [3,47; 4,6]      | 4,08 [3,8; 4,4]      | >0,05                                                          |
| BASMI                            | 5,0 [4,0; 6,0]                      | 3,0 [3,0; 7,0]       | 4,0 [3,0; 5,0]       | 0,024<br>p <sub>1,3</sub> =0,023                               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 26,8 [24,0; 31,6]                   | 29,0 [25,25; 31,7]   | 25,7 [24,0; 28,1]    | >0,05                                                          |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 6,86 [5,5; 8,81]                    | 7,62 [6,49; 9,6]     | 7,6 [5,3; 8,69]      | >0,05                                                          |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 4,7 [4,3; 5,12]                     | 5,29 [4,63; 5,6]     | 4,57 [4,38; 4,93]    | P=0,025<br>p <sub>2,3</sub> =0,02                              |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 252 [223; 297]                      | 282 [236; 338]       | 283 [254; 333]       | p=0,0001<br>p <sub>1,3</sub> =0,001                            |
| Гемоглобин, г/л                  | 143 [128; 152]                      | 150 [141; 153]       | 140 [126; 143]       | p=0,031<br>p <sub>2,3</sub> =0,042                             |
| СОЭ, мм/ч                        | 20 [10; 29]                         | 27 [4; 36]           | 20 [10; 30]          | >0,05                                                          |
| СРБ, мг/л                        | 8,0 [2,7; 16,0]                     | 8,6 [6,1; 18,5]      | 5,2 [4,3; 6,1]       | >0,05                                                          |
| Глюкоза                          | 4,8 [4,36; 5,4]                     | 5,4 [5,1; 5,95]      | 5,4 [4,9; 5,8]       | p=0,0001<br>p <sub>1,3</sub> =0,001<br>p <sub>1,2</sub> =0,025 |
| Холестерин, ммоль/л              | 5,6 [4,6; 6,5]                      | 6,3 [4,8; 6,7]       | 5,3 [4,3; 6,1]       | >0,05                                                          |
| ЛПНП, ммоль/л                    | 3,5 [2,9; 4,2]                      | 3,7 [3,0; 4,8]       | 3,2 [2,6; 3,8]       | >0,05                                                          |
| ЛПВП, ммоль/л                    | 1,5 [1,3; 2,1]                      | 1,3 [1,0; 1,5]       | 1,6 [1,5; 1,8]       | >0,05                                                          |
| Триглицериды, ммоль/л            | 1,3 [0,9; 1,7]                      | 1,5 [1,0; 4,1]       | 0,9 [0,8; 1,2]       | 0,038                                                          |
| Креатинин, мкмоль/л              | 80,7 [70,3; 100,0]                  | 80,0 [64,7; 88,0]    | 81,3 [74,0; 87,1]    | >0,05                                                          |
| Мочевина, ммоль/л                | 4,9 [4,2; 6,1]                      | 5,4 [4,9; 5,9]       | 5,0 [4,0; 5,9]       | >0,05                                                          |
| Мочевая кислота, мкмоль/л        | 331,0 [262,0; 446,0]                | 311,8 [277,0; 346,0] | 262,0 [217,0; 356,0] | >0,05                                                          |
| Железо, мкмоль/л                 | 13,9 [11,7; 20,6]                   | 16,4 [14,0; 29,5]    | 15,0 [10,7; 20,4]    | >0,05                                                          |

**Примечание:**  
p<sub>1,2</sub> — различия, выявленные между генотипами AA и AC; p<sub>1,3</sub> — различия, выявленные между генотипами AA и CC; p<sub>2,3</sub> — различия, выявленные между генотипами AC и CC  
Анкилозирующий спондилит — AC, индекс массы тела — ИМТ, Bath AS Disease Activity Index — BASDAI, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с расчетом СРБ — ASDAS-CRP, Bath AS Metrology Index — BASMI, скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, липопротеины низкой плотности — ЛПНП, липопротеины высокой плотности — ЛПВП.

У гетерозигот AC отмечалась наибольшая частота выявления АГ (AA 32 (37,2 %); AC 8 (80,0 %); CC 20 (35,7 %), p<sub>1,2</sub>=0,05, p=0,025). Кроме этого, среди данной категории пациентов зафиксирована наибольшее число пациентов с дислипидемией (AA 52 (53,1 %); AC 12 (85,7 %); CC 26 (46,4 %), p<sub>1,2</sub>=0,012, p<sub>2,3</sub>=0,006, p=0,031). Сахарный диабет был выявлен только среди пациентов с генотипом CC (AA 0 (0,0 %); AC 0 (0,0 %); CC 4 (7,1 %), p<sub>1,3</sub>=0,007, p=0,017). Поражение почек в качестве коморбидной патологии было зафиксировано для пациентов с носительством аллеля A (AA 10 (10,5 %); AC 2 (14,3 %); CC 0 (0,0 %), p<sub>1,3</sub>=0,015, p<sub>2,3</sub>=0,004, p=0,023). Кроме этого, у носителей AA в гомозиготе наблюдалась более частое развитие хронического пиелонефрита (AA 6 (6,3 %); AC 0 (0,0 %); CC 0 (0,0 %)) и МКБ (AA 4 (4,2 %); AC 2 (14,3 %); CC 0 (0,0 %)). Относительно других сопутствующих заболеваний статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено (Табл. 6).

У пациентов гетерозигот AC отмечалась большая частота формирования 2-й (AA 26 (27,1 %) против AC 4 (33,3 %); CC 14 (24,1 %)) и 3-й степени АГ (AA 0 (0,0 %); AC 2 (16,7 %) CC 0 (0,0 %), p<sub>1,2</sub><0,001, p<sub>2,3</sub>=0,004). В общем различия между группами сравнения находились на статистически значимом уровне (p=0,0001). Статистически значимых различий в частоте выявления отдельных стадий АГ и риска в группах сравнения не выявлено (Табл. 7).

### Обсуждение

Исследований относительно клинических параметров AC и связи с ОНП A1166C гена AGTR1 в настоящей научной литературе не представлено. Из клинических параметров нами впервые было продемонстрировано более высокое значение индекса BASMI у гомозигот AA. Кроме этого, анализ клинических проявлений

**Table 4.** Comparison of clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis and various variants of single nucleotid polymorphism (SNP) A1166C AGTR1 gene

| Signs                                  | AGTR1 A-1166C        |                      |                      | p                                                              |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                        | AA (n=104)           | AC (n=14)            | CC (n=58)            |                                                                |
| Age, full years                        | 43,0 [39,0-49,0]     | 46,0 [36,0-50,0]     | 44,0 [37,0-48,0]     | >0,05                                                          |
| Gender                                 | Male, abs. (%)       | 50 (67,6 %)          | 56 (63,6 %)          | >0,05                                                          |
|                                        | Female, abs. (%)     | 24 (32,4 %)          | 32 (36,4 %)          |                                                                |
| Duration of the disease, full years    | 11,0 [8,5; 18,0]     | 10,0 [5,0; 30,0]     | 13 [8,0;20,0]        | >0,05                                                          |
| BASDAI                                 | 7,4 [6,8; 7,8]       | 7,7 [7,4; 8,0]       | 7,4 [6,8; 7,8]       | >0,05                                                          |
| ASDAS-CRP                              | 4,2 [3,8; 4,5]       | 3,9 [3,47; 4,6]      | 4,08 [3,8; 4,4]      | >0,05                                                          |
| BASMI                                  | 5,0 [4,0; 6,0]       | 3,0 [3,0; 7,0]       | 4,0 [3,0; 5,0]       | 0,024<br>p <sub>1,3</sub> =0,023                               |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)    | 26,8 [24,0; 31,6]    | 29,0 [25,25; 31,7]   | 25,7 [24,0; 28,1]    | >0,05                                                          |
| White blood cells, ×10 <sup>9</sup> /l | 6,86 [5,5; 8,81]     | 7,62 [6,49; 9,6]     | 7,6 [5,3; 8,69]      | >0,05                                                          |
| Red blood cells, ×10 <sup>12</sup> /l  | 4,7 [4,3; 5,12]      | 5,29 [4,63; 5,6]     | 4,57 [4,38; 4,93]    | P=0,025<br>p <sub>2,3</sub> =0,02                              |
| Platelets, ×10 <sup>9</sup> /l         | 252 [223; 297]       | 282 [236; 338]       | 283 [254; 333]       | p=0,0001<br>p <sub>1,3</sub> =0,001                            |
| Haemoglobin, g/l                       | 143 [128; 152]       | 150 [141; 153]       | 140 [126; 143]       | p=0,031<br>p <sub>2,3</sub> =0,042                             |
| ESR, mm/h                              | 20 [10; 29]          | 27 [4; 36]           | 20 [10; 30]          | >0,05                                                          |
| CRP, mg/l                              | 8,0 [2,7; 16,0]      | 8,6 [6,1; 18,5]      | 5,2 [4,3; 6,1]       | >0,05                                                          |
| Glucose, mmol/l                        | 4,8 [4,36; 5,4]      | 5,4 [5,1; 5,95]      | 5,4 [4,9; 5,8]       | p=0,0001<br>p <sub>1,3</sub> =0,001<br>p <sub>1,2</sub> =0,025 |
| Cholesterol, mmol/l                    | 5,6 [4,6; 6,5]       | 6,3 [4,8; 6,7]       | 5,3 [4,3; 6,1]       | >0,05                                                          |
| LDL, mmol/l                            | 3,5 [2,9; 4,2]       | 3,7 [3,0; 4,8]       | 3,2 [2,6; 3,8]       | >0,05                                                          |
| HDL, mmol/l                            | 1,5 [1,3; 2,1]       | 1,3 [1,0; 1,5]       | 1,6 [1,5; 1,8]       | >0,05                                                          |
| Triglycerids, mmol/l                   | 1,3 [0,9; 1,7]       | 1,5 [1,0; 4,1]       | 0,9 [0,8; 1,2]       | 0,038                                                          |
| Creatinine, mcmol/l                    | 80,7 [70,3; 100,0]   | 80,0 [64,7; 88,0]    | 81,3 [74,0; 87,1]    | >0,05                                                          |
| Urea, mmol/l                           | 4,9 [4,2; 6,1]       | 5,4 [4,9; 5,9]       | 5,0 [4,0; 5,9]       | >0,05                                                          |
| Urea acid, mcmol/l                     | 331,0 [262,0; 446,0] | 311,8 [277,0; 346,0] | 262,0 [217,0; 356,0] | >0,05                                                          |
| Iron, mcmol/l                          | 13,9 [11,7; 20,6]    | 16,4 [14,0; 29,5]    | 15,0 [10,7; 20,4]    | >0,05                                                          |

**Notes:**  
p<sub>1,2</sub> — differences identified between AA and AC genotypes; p<sub>1,3</sub> — differences identified between AA and CC genotypes; p<sub>2,3</sub> — differences identified between AC and CC genotypes  
Ankylosing spondylitis — AS, Body Mass Index — BMI, Bath AS Disease Activity Index — BASDAI, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with calculation of CRP — ASDAS-CRP, Bath AS Metrology Index — BASMI, erythrocyte sedimentation Rate — ESR, C-reactive protein — CRP, low-density lipoproteins — LDL, high-density lipoproteins — HDL.

заболевания показал, что пациенты с генотипом СС имели наибольшую частоту энтезитов.

Интересные результаты были получены при оценке лабораторных параметров и манифестации коморбидных состояний.

Широко известно, что АПФ и РААС играют важную роль в регуляции артериального давления. Однако не менее интересно наличие АПФ и локальной РААС в костном мозге, влияющей на пептидную сеть, которая участвует в регуляции процессов кроветворения. АПФ экспрессируется весь период развития кроветворных тканей [19]. Даже на раннем этапе развития эмбриона, до установления кровообращения, наблюдается локальная продукция АПФ. Локальный АПФ, по-видимому, способствует развитию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и других кроветворных клеток во взрослом костном мозге.

Сигнализация Ang II, опосредованная AT1, необходима для миелоидной дифференцировки и функционального

созревания. Предварительные исследования показывают, что ферментативная активность АПФ может быть необходима для поддержания гемопоэтического гомеостаза. Например, ингибирование АПФ блокировало расширение и дифференцировку гемангиобластов в сторону эндотелия или мультипотентных гемопоэтических предшественников. В свою очередь, ингибирование АПФ значительно снижало способность эмбрионального тельца генерировать гемопоэтические колониеобразующие клетки.

В нашем исследовании на пациентах с АС впервые было продемонстрировано, что генотип СС ОНП A1166C гена AGTR1 определял более низкое содержание эритроцитов и гемоглобина и более высокое содержание тромбоцитов. Следовательно, впервые нами было продемонстрированы различия в продукции эритроцитов и тромбоцитов в зависимости от генетических вариантов ОНП A1166C гена AGTR1, что подтверждает генетически обусловленную предрасположенность к меньшему

содержанию эритроцитов и гемоглобина и повышению числа тромбоцитов у пациентов с генотипом СС.

Вызванное Ang II повышение окислительного стресса, воспаления и уровня свободных жирных кислот способствует дисфункции β-клеток при диабете [20]. Различные органы играют роль в регуляции гомеостаза глюкозы, включая поджелудочную железу, жировую ткань, скелетные мышцы и печень. Важно отметить, что в этих органах была обнаружена локальная РААС, активация которой связана с патологией диабета. Активация РААС, по-видимому, усиливает эффекты других патогенных путей, включая глюкозотоксичность, липотоксичность и повышенное гликирование, что вызывает гипергликемию и инсулинорезистентность [21, 22]. Напротив, гипергликемия, гиперхолестеринемия и инсулинорезистентность могут повышать активность компонентов РААС [23, 24].

В нашем исследовании носители аллеля С имели более высокие значения глюкозы по сравнению с гомозиготами АА, а при носительстве генотипов АА и АС отмечались более высокие значения триглицеридов, что дополнительно подтверждает роль РААС в регуляции глюкозы и гемоглобина, имея при этом генетическую основу с непосредственным участием ОНП А1166С гена AGTR1.

При оценке коморбидности пациентов с АС подтверждением роли ОНП А1166С гена AGTR1 в форми-

ровании метаболического синдрома послужило более частое развитие дислипидемии при носительстве аллеля А, в частности у гетерозигот АС, а сахарный диабет 2 типа (СД2) был зарегистрирован только у носителей генотипа СС.

В процессе нефрогенеза компоненты РААС демонстрируют высокую экспрессию и играют ключевую роль в формировании правильной структуры почек и их физиологической функции [25]. В почках Ang II вырабатывается в заметно высоких концентрациях в интерстициальном пространстве. Локальная продукция Ang II может существенно влиять на функцию почек, изменяя гемодинамику клубочков, снижая экскрецию натрия и сужая мелкие артериолы [26]. Более того, чрезмерная активность РААС направляет провоспалительные и профибротические факторы на повреждение почек [27], в то время как ингибирование РААС продемонстрировало эффективность в уменьшении фиброза почек.

Согласно данным [28, 29] было показано участие гена AGTR1 в формировании хронического повреждения почек. В нашем исследовании также было продемонстрировано более частое развитие патологии почек при носительстве аллеля А.

Активация AGT1R посредством Ang II вызывает вазоконстрикцию и усиливает активность симпатической нервной системы. Это приводит к повышению АД

Таблица 5. Сравнение клинических проявлений анкилозирующего спондилита в зависимости от различных вариантов полиморфизма А1166С гена AGTR1

|                                       | АА (n=104)  | АС (n=14)   | СС (n=58)   | p                       | p (общее) |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|-----------|
| Клинические проявления АС             |             |             |             |                         |           |
| Артрит                                | 94 (90,4 %) | 12 (85,7 %) | 50 (86,2 %) | -                       | >0,05     |
| Энтезит                               | 56 (53,8 %) | 4 (28,6 %)  | 40 (69,0 %) | p <sub>2,3</sub> =0,006 | =0,015    |
| Дактилит                              | 4 (3,9 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                       | >0,05     |
| Спондилит                             | 28 (28,0 %) | 4 (28,6 %)  | 22 (37,9 %) | -                       | >0,05     |
| Рентгенологическая стадия сакроилиита |             |             |             |                         |           |
| II                                    | 62 (62,0 %) | 8 (57,1 %)  | 38 (65,5 %) | -                       | p>0,05    |
| III                                   | 18 (18,0 %) | 4 (28,6 %)  | 8 (13,8 %)  | -                       |           |
| IV                                    | 20 (20,0 %) | 2 (14,3 %)  | 12 (20,7 %) | -                       |           |
| Рентгенологическая стадия коксита     |             |             |             |                         |           |
| 0                                     | 18 (17,3 %) | 2 (14,3 %)  | 10 (17,2 %) | -                       | p>0,05    |
| I                                     | 22 (21,2 %) | 4 (28,6 %)  | 18 (31,0 %) | -                       |           |
| II                                    | 46 (44,2 %) | 6 (42,9 %)  | 22 (37,9 %) | -                       |           |
| III                                   | 16 (15,4 %) | 2 (14,3 %)  | 8 (13,8 %)  | -                       |           |
| IV                                    | 2 (1,9 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                       |           |
| Внескелетные проявления АС            |             |             |             |                         |           |
| Внескелетные проявления               | 26 (25,0 %) | 4 (28,6 %)  | 10 (17,2 %) | -                       | p>0,05    |
| Поражения глаз                        | 22 (22,5 %) | 4 (28,6 %)  | 4 (7,1 %)   | -                       | p>0,05    |
| – увеит                               | 14 (14,3 %) | 2 (14,3 %)  | 4 (7,1 %)   | -                       | p>0,05    |
| – иридоциклит                         | 4 (4,1 %)   | 2 (14,3 %)  | (0,0 %)     | -                       | p>0,05    |
| – эписклерит                          | 4 (4,1 %)   | 0 (0,0 %)   | (0,0 %)     | -                       | p>0,05    |
| Псориаз                               | 10 (10,0 %) | 2 (14,3 %)  | 6 (10,7 %)  | -                       | p>0,05    |
| ВЗК                                   | 4 (4,0 %)   | 0 (0,0 %)   | 2 (3,6 %)   | -                       | p>0,05    |

Примечание:  
p<sub>1,2</sub> — различия, выявленные между генотипами АА и АС; p<sub>1,3</sub> — различия, выявленные между генотипами АА и СС; p<sub>2,3</sub> — различия, выявленные между генотипами АС и СС  
Воспалительное заболевания кишечника — ВЗК.



и секреции альдостерона, а также к гипертрофии и фиброзу сердца. Многочисленные исследования показали ассоциацию полиморфизма гена *AGTR1* 1166A>C (rs5186) с артериальной гипертензией, вазоконстрикцией и задержкой натрия в организме [30]. В исследовании Semianiv и соавт. была выявлена связь между аллелем С гена *AGTR1* (rs5186) и тяжестью АГ. В нашем исследовании было показано большая частота развития АГ и выявления степени 2 и 3 АГ у пациентов с генотипом АС, что указывает на большую вероятность развития АГ и большую степень выраженности АГ у гетерозигот АС у пациентов с АС.

Table 5. Comparison of clinical manifestations of ankylosing spondylitis depending on different variants of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene

|                                    | AA (n=104)  | AC (n=14)   | CC (n=58)   | p                       | p (total) |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|-----------|
| Clinical manifestations            |             |             |             |                         |           |
| Arthritis                          | 94 (90,4 %) | 12 (85,7 %) | 50 (86,2 %) | -                       | >0,05     |
| Enthesite                          | 56 (53,8 %) | 4 (28,6 %)  | 40 (69,0 %) | p <sub>2,3</sub> =0,006 | =0,015    |
| Dactylitis                         | 4 (3,9 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   |                         | -         |
| Spondylitis                        | 28 (28,0 %) | 4 (28,6 %)  | 22 (37,9 %) | -                       | >0,05     |
| Radiographic stage of sacroiliitis |             |             |             |                         |           |
| II                                 | 62 (62,0 %) | 8 (57,1 %)  | 38 (65,5 %) | -                       | p>0,05    |
| III                                | 18 (18,0 %) | 4 (28,6 %)  | 8 (13,8 %)  | -                       |           |
| IV                                 | 20 (20,0 %) | 2 (14,3 %)  | 12 (20,7 %) | -                       |           |
| Radiographic stage of coxitis      |             |             |             |                         |           |
| 0                                  | 18 (17,3 %) | 2 (14,3 %)  | 10 (17,2 %) | -                       | p>0,05    |
| I                                  | 22 (21,2 %) | 4 (28,6 %)  | 18 (31,0 %) | -                       |           |
| II                                 | 46 (44,2 %) | 6 (42,9 %)  | 22 (37,9 %) | -                       |           |
| III                                | 16 (15,4 %) | 2 (14,3 %)  | 8 (13,8 %)  | -                       |           |
| IV                                 | 2 (1,9 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                       |           |
| Extraskeletal manifestations       |             |             |             |                         |           |
| Extraskeletal manifestations       | 0 (0,0 %)   | 28 (21,5 %) | 6 (23,1 %)  | -                       | p>0,05    |
| Eye lesions                        | 26 (25,0 %) | 4 (28,6 %)  | 10 (17,2 %) | -                       | p>0,05    |
| – uveit                            | 22 (22,5 %) | 4 (28,6 %)  | 4 (7,1 %)   | -                       | p>0,05    |
| – iridocyclitis                    | 14 (14,3 %) | 2 (14,3 %)  | 4 (7,1 %)   | -                       | p>0,05    |
| – episclerite                      | 4 (4,1 %)   | 2 (14,3 %)  | (0,0 %)     | -                       | p>0,05    |
| Psoriasis                          | 4 (4,1 %)   | 0 (0,0 %)   | (0,0 %)     | -                       | p>0,05    |
| IBD                                | 10 (10,0 %) | 2 (14,3 %)  | 6 (10,7 %)  | -                       | p>0,05    |

Notes  
p<sub>1,2</sub> — differences identified between AA and AC genotypes; p<sub>1,3</sub> — differences identified between AA and CC genotypes; p<sub>2,3</sub> — differences identified between AC and CC genotypes  
Inflammatory bowel disease — IBD.

Таблица 6. Сравнение коморбидной патологии в зависимости ОНП A1166C гена AGTR1 у пациентов с анкилозирующим спондилитом

| Коморбидная патология     | AA (n=104)  | AC (n=14)   | CC (n=58)   | p                                                  | p      |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------|--------|
| АГ                        | 32 (37,2 %) | 8 (80,0 %)  | 20 (35,7 %) | p <sub>1,2</sub> =0,05                             | =0,025 |
| Дислипидемия              | 52 (53,1 %) | 12 (85,7 %) | 26 (46,4 %) | p <sub>1,2</sub> =0,012<br>p <sub>2,3</sub> =0,006 | =0,031 |
| ИБС                       | 4 (4,2 %)   | 0 (0,0 %)   | 2 (3,6 %)   | -                                                  | p>0,05 |
| СД 2 типа                 | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | 4 (7,1 %)   | p <sub>1,3</sub> =0,007                            | =0,017 |
| Гиперурикемия             | 16 (16,7 %) | 0 (0,0 %)   | 4 (7,4 %)   | -                                                  | p>0,05 |
| Подагра                   | 6 (6,3 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                                                  | p>0,05 |
| Поражение почек           | 10 (10,5 %) | 2 (14,3 %)  | 0 (0,0 %)   | p <sub>1,3</sub> =0,015<br>p <sub>2,3</sub> =0,004 | =0,023 |
| – хронический пиелонефрит | 6 (6,3 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                                                  |        |
| – МКБ                     | 4 (4,2 %)   | 2 (14,3 %)  | 0 (0,0 %)   | -                                                  |        |
| Остеопороз                | 2 (2,1 %)   | 0 (0,0 %)   | 4 (7,1 %)   | -                                                  | p>0,05 |
| Курение                   | 10 (10,4 %) | 4 (28,6 %)  | 4 (7,4 %)   | -                                                  | p>0,05 |

Примечание:  
p<sub>1,2</sub> — различия, выявленные между генотипами АА и АС; p<sub>1,3</sub> — различия, выявленные между генотипами АА и СС; p<sub>2,3</sub> — различия, выявленные между генотипами АС и СС  
Артериальная гипертензия — АГ, ишемическая болезнь сердца — ИБС, сахарный диабет 2 типа — СД2, мочекаменная болезнь — МКБ.

**Table 6.** Comparison of comorbid pathology depending on SNP A1166C of the AGTR1 gene in patients with ankylosing spondylitis

| Comorbid pathology       | AA (n=104)  | AC (n=14)   | CC (n=58)   | p                                  | P (total) |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|-----------|
| AH                       | 32 (37,2 %) | 8 (80,0 %)  | 20 (35,7 %) | $p_{1,2}=0,05$                     | $=0,025$  |
| Dyslipidemia             | 52 (53,1 %) | 12 (85,7 %) | 26 (46,4 %) | $p_{1,2}=0,012$<br>$p_{2,3}=0,006$ | $=0,031$  |
| CHD                      | 4 (4,2 %)   | 0 (0,0 %)   | 2 (3,6 %)   | -                                  | $p>0,05$  |
| DM 2                     | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | 4 (7,1 %)   | $p_{1,3}=0,007$                    | $=0,017$  |
| Hyperuricemia            | 16 (16,7 %) | 0 (0,0 %)   | 4 (7,4 %)   | -                                  | $p>0,05$  |
| Gout                     | 6 (6,3 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                                  | $p>0,05$  |
| Renal lesions            | 10 (10,5 %) | 2 (14,3 %)  | 0 (0,0 %)   | $p_{1,3}=0,015$<br>$p_{2,3}=0,004$ | $=0,023$  |
| – Chronic pyelonephritis | 6 (6,3 %)   | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)   | -                                  |           |
| – Urolithiasis           | 4 (4,2 %)   | 2 (14,3 %)  | 0 (0,0 %)   | -                                  |           |
| Osteoporosis             | 2 (2,1 %)   | 0 (0,0 %)   | 4 (7,1 %)   | -                                  | $p>0,05$  |
| Smoking                  | 10 (10,4 %) | 4 (28,6 %)  | 4 (7,4 %)   | -                                  | $p>0,05$  |

**Notes**  
 $p_{1,2}$  — differences identified between AA and AC genotypes;  $p_{1,3}$  — differences identified between AA and CC genotypes;  $p_{2,3}$  — differences identified between AC and CC genotypes  
Arterial hypertension — AH, coronary heart disease — CHD, type 2 diabetes mellitus — DM2.

**Таблица 7.** Сравнение стадии, степени и риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от ОНП A1166C гена AGTR1

|            | AA (n=104)  | AC (n=14)  | CC (n=58)   | p | p (общее)                                          |
|------------|-------------|------------|-------------|---|----------------------------------------------------|
| Стадия АГ  |             |            |             |   |                                                    |
| I          | 8 (8,3 %)   | 2 (16,7 %) | 6 (10,7 %)  | - | p>0,05                                             |
| II         | 16 (16,7 %) | 6 (50,0 %) | 12 (21,4 %) | - |                                                    |
| III        | 8 (8,3 %)   | 0 (0,0 %)  | 2 (3,6 %)   | - |                                                    |
| Степень АГ |             |            |             |   |                                                    |
| 1          | 6 (6,3 %)   | 2 (16,7 %) | 6 (10,3 %)  | - | =0,0001                                            |
| 2          | 26 (27,1 %) | 4 (33,3 %) | 14 (24,1 %) | - | p <sub>1,2</sub> <0,001<br>p <sub>2,3</sub> =0,004 |
| 3          | 0 (0,0 %)   | 2 (16,7 %) | 0 (0,0 %)   | - |                                                    |
| Риск АГ    |             |            |             |   |                                                    |
| 1          | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)  | 0 (0,0 %)   | - | p>0,05                                             |
| 2          | 4 (4,0 %)   | 0 (0,0 %)  | 4 (7,1 %)   | - |                                                    |
| 3          | 24 (24,0 %) | 6 (42,9 %) | 14 (25,0 %) | - |                                                    |
| 4          | 4 (4,0 %)   | 2 (14,3 %) | 2 (3,6 %)   | - |                                                    |

**Примечание:**  
 $p_{1,2}$  — различия, выявленные между генотипами AA и AC  
 $p_{1,3}$  — различия, выявленные между генотипами AA и CC  
 $p_{2,3}$  — различия, выявленные между генотипами AC и CC  
Артериальная гипертензия — АГ

**Table 7.** Comparison of the stage, degree and risk of arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis depending on the SNP A1166C of the AGTR1 gene

|        | AA (n=104)  | AC (n=14)  | CC (n=58)   | p | p (total)                                                         |
|--------|-------------|------------|-------------|---|-------------------------------------------------------------------|
| Stage  |             |            |             |   |                                                                   |
| I      | 8 (8,3 %)   | 2 (16,7 %) | 6 (10,7 %)  | - | p>0,05                                                            |
| II     | 16 (16,7 %) | 6 (50,0 %) | 12 (21,4 %) | - |                                                                   |
| III    | 8 (8,3 %)   | 0 (0,0 %)  | 2 (3,6 %)   | - |                                                                   |
| Degree |             |            |             |   |                                                                   |
| 1      | 6 (6,3 %)   | 2 (16,7 %) | 6 (10,3 %)  | - | =0,0001<br><br>p <sub>1,2</sub> <0,001<br>p <sub>2,3</sub> =0,004 |
| 2      | 26 (27,1 %) | 4 (33,3 %) | 14 (24,1 %) | - |                                                                   |
| 3      | 0 (0,0 %)   | 2 (16,7 %) | 0 (0,0 %)   | - |                                                                   |
| Risk   |             |            |             |   |                                                                   |
| 1      | 0 (0,0 %)   | 0 (0,0 %)  | 0 (0,0 %)   | - | p>0,05                                                            |
| 2      | 4 (4,0 %)   | 0 (0,0 %)  | 4 (7,1 %)   | - |                                                                   |
| 3      | 24 (24,0 %) | 6 (42,9 %) | 14 (25,0 %) | - |                                                                   |
| 4      | 4 (4,0 %)   | 2 (14,3 %) | 2 (3,6 %)   | - |                                                                   |

**Notes**  
 $p_{1,2}$  — differences identified between AA and AC genotypes  
 $p_{1,3}$  — differences identified between AA and CC genotypes  
 $p_{2,3}$  — differences identified between AC and CC genotypes  
Arterial hypertension — AH

Закключение

В результате полученных данных не выявлено значимого влияния ОНП 1166A>C гена AGTR1 на клинические проявления АС, за исключением показателя BASMI и частоты развития энтезитов. Однако, наши результаты продемонстрировали интересные данные о роли ОНП 1166A>C гена AGTR1 в гемопоэзе в виде сниженного количества эритроцитов и гемоглобина, и повышенного числа тромбоцитов у носителей генотипа CC.

Особый интерес представляют результаты относительно метаболических показателей в виде больших значений глюкозы у носителей аллеля C и развитие СД2 только у гомозигот CC. В свою очередь, носительство аллеля A было ассоциировано с большим уровнем триглицеридов в крови и развитием дислипидемии, особенно у гетерозигот AC. Стоит отметить, что носительство аллеля A было одновременно сопряжено с более частой патологией почек и АГ, и степенью ее тяжести.

Полученные результаты раскрывают широкий спектр функций ОНП 1166A>C гена AGTR1, выходящих за пределы участия в формировании АГ, и включают

регуляцию гемопоза, метаболических механизмов и формирование коморбидной патологии у пациентов АС. Это определяет потенциал и целесообразность генотипирования пациентов с АС с идентификацией ОНП 1166A>C гена *AGTR1* с целью персонификации подходов к фармакотерапии АС и мониторинга данных показателей при наличии риска развития ассоциированных с данным ОНП состояний.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Гаффарова А.С.:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания

**Белоглазов В.А.:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания

**Яцков И.А.:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания

**Агеева Е.С.:** сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания

**Петров А.В.:** подготовка статьи, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания

### Contribution of Authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

**Gaffarova A.S.:** significant contribution to the conception and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article, critical revision in terms of meaningful intellectual content

**Beloglazov V.A.:** significant contribution to the conception and design of research, analysis and interpretation of data, critical revision in terms of meaningful intellectual content

**Yatskov I.A.:** significant contribution to the conception and design of research, analysis and interpretation of data, critical revision in terms of meaningful intellectual content

**Ageeva E.S.:** data collection, data analysis and interpretation, article preparation, critical revision in terms of meaningful intellectual content

**Petrov A.V.:** article preparation, critical revision in terms of significant intellectual content

### Список литературы/References:

1. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
2. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S., et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025.
3. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Рекомендации по лечению аксиального спондилоартрита: анализ обновленных

клинических рекомендаций ASAS/EULAR 2022 года.

Научно-практическая ревматология. 2025;63(2):129-137.

[Erdes Sh.F., Dubinina T.V. Recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis: An analysis of the updated ASAS/EULAR 2022 clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(2):129-137. (In Russ.)] <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2025-129-137>.

4. Chappell M.C., Marshall A.C., Alzayadneh E.M., et al. Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;4:201. doi: 10.3389/fendo.2013.00201.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
6. Versari D., Daghini E., Virdis A., et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157(4):527-536. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.
7. Dharmashankar K., Widlansky M.E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):448-455. doi: 10.1007/s11906-010-0150-2.
8. Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(5):169-178. doi: 10.1042/CS20100432.
9. Xiong J., Dong X., Li S., et al. Effects of (Pro)renin Receptor on Diabetic Cardiomyopathy Pathological Processes in Rats via the PRR-AMPK-YAP Pathway. *Front. Physiol.* 2021;12:657378. doi: 10.3389/fphys.2021.657378.
10. Xu C., Liu C., Xiong J., et al. Cardiovascular aspects of the (pro)renin receptor: Function and significance. *FASEB J.* 2022;36:e22237. doi: 10.1096/fj.202101649RRR.
11. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens.* 2005;23(1):97-104. doi: 10.1097/00004872-200501000-00018.
12. Endtmann C., Ebrahimian T., Czech T., et al. Angiotensin II impairs endothelial progenitor cell number and function in vitro and in vivo: implications for vascular regeneration. *Hypertension.* 2011;58(3):394-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169193.
13. Chisi J.E., Wdzieczak-Bakala J., Thierry J., et al. Captopril inhibits the proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells in murine long-term bone marrow cultures. *Stem Cells.* 1999;17(6):339-344. doi: 10.1002/stem.170339.
14. Cole J., Ertoy D., Lin H., et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest.* 2000;106(11):1391-1398. doi: 10.1172/JCI10557.
15. Rodgers K.E., Dizerega G.S. Contribution of the Local RAS to Hematopoietic Function: A Novel Therapeutic Target. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:157. doi: 10.3389/fendo.2013.00157.
16. Hubert C., Savary K., Gasc J.M., et al. The hematopoietic system: a new niche for the renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(2):80-85. doi: 10.1038/ncpcardio0449.
17. Chandra S., Narang R., Sreenivas V., et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One.* 2014;9(7):e101502. Published 2014 Jul 3. doi: 10.1371/journal.pone.0101502.

18. Sydorhuk L.P., Amosova K.M. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical J* 2011; 5 (2):35-43.
19. Shen X.Z., Bernstein K.E. The peptide network regulated by angiotensin converting enzyme (ACE) in hematopoiesis. *Cell Cycle*. 2011;10(9):1363-1369. doi: 10.4161/cc.10.9.15444.
20. Rein J., Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes. *Protein Pept Lett*. 2017;24(9):833-840. doi: 10.2174/0929866524666170728144357.
21. Tikellis C., Cooper M.E., Thomas M.C. Role of the renin-angiotensin system in the endocrine pancreas: implications for the development of diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):737-751. doi: 10.1016/j.biocel.2005.08.007.
22. Tain Y.L., Hsu C.N. The Renin-Angiotensin System and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programming. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3298. doi: 10.3390/ijms25063298.
23. Golovchenko I., Goalstone M.L., Watson P., et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000;87(9):746-752. doi: 10.1161/01.res.87.9.746.
24. Nickenig G., Jung O., Strehlow K., et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol*. 1997;272(6):H2701-H2707. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2701.
25. Gubler M.C., Antignac C. Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney Int*. 2010;77(5):400-406. doi: 10.1038/ki.2009.423.
26. Mulrow P.J. The intrarenal renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(1):41-44. doi: 10.1097/00041552-199301000-00006.
27. Al Qudah M., Hale T.M., Czubryt M.P. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biol*. 2020;91-92:92-108. doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.005.
28. Lau Y.K., Woo K.T., Choong H.L., et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: its impact on IgAN and its progression to end-stage renal failure among Chinese in Singapore. *Nephron Physiol*. 2004;97(1):p1-p8. doi: 10.1159/000077596.
29. Savage D.A., Feeney S.A., Fogarty D.G., et al. Risk of developing diabetic nephropathy is not associated with synergism between the angiotensin II (type 1) receptor C1166 allele and poor glycaemic control. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(4):891-894. doi: 10.1093/ndt/14.4.891.
30. Semianiv M.M., Sydorhuk L.P., Dzhuryak V.S., et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-789. doi: 10.25122/jml-2021-0018.

### Информация об авторах:

**Гаффарова Анифе Севриевна**  — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь; e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>

**Белоглазов Владимир Алексеевич** — д.м.н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени

Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь; e-mail: biloglazov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Яцков Игорь Анатольевич** — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь; e-mail: egermd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

**Агеева Елизавета Сергеевна** — д.м.н., заведующий кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

**Петров Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь; e-mail: petroff14@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

### Authors Information:

**Anife S. Gaffarova**  — Assistant of the Department of Internal Medicine No.2 The Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol, e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>

**Vladimir A. Beloglazov** — Doctor of Medicine Sciences, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol; e-mail: biloglazov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Igor A. Yatskov** — PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol; e-mail: egermd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

**Elizaveta S. Ageyeva** — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

**Andrey V. Petrov** — Doctor of Medical Sciences, Professor of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol; petroff14@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-305-311  
УДК [616.832-004.2+616-097]-06:616-006.442  
EDN: RQFQUL



Э.В. Аранович<sup>1</sup>, В.А. Лисовой<sup>1</sup>, В.А. Фефелова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Юсуповская больница (ООО «Нейро-клиника»), Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## БОЛЕЗНЬ КИКУЧИ-ФУДЖИМОТО НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

E.V. Aranovich<sup>1</sup>, V.A. Lisovoy<sup>1</sup>, V.A. Fefelova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Yusupov Hospital (LLC «Neuro-Clinic»), Moscow, Russia

<sup>2</sup> — FSAEI of HE «RNRMU named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation», Moscow, Russia

## Kikuchi-Fujimoto's Disease on The Background of Primary Immunodeficiency and Multiple Sclerosis: A Clinical Case

### Резюме

Впервые описано сочетание болезни Кикучи-Фуджимото с общей вариабельной иммунной недостаточностью и рассеянным склерозом. Наличие у пациентки первичного иммунодефицита, сопровождающегося частыми и тяжелыми обострениями хронических заболеваний, привело к затяжному диагностическому поиску. Случай подчеркивает важность своевременного морфологического исследования при стойкой лимфаденопатии, даже у пациентов с известными иммунными нарушениями.

**Ключевые слова:** Болезнь Кикучи-Фуджимото, гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит, первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунная недостаточность, рассеянный склероз

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «БОЛЕЗНЬ КИКУЧИ-ФУДЖИМОТО НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 20.01.2026 г.

Одобрена рецензентом 10.03.2026 г.

Принята к публикации 01.04.2026 г.

**Для цитирования:** Аранович Э.В., Лисовой В.А., Фефелова В.А. БОЛЕЗНЬ КИКУЧИ-ФУДЖИМОТО НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(4): 305-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-305-311. EDN: RQFQUL

### Abstract

For the first time, a combination of Kikuchi-Fujimoto's disease with general variable immune deficiency and multiple sclerosis has been described. The patient's primary immunodeficiency, accompanied by frequent and severe exacerbations of chronic diseases, led to a protracted diagnostic search. The case highlights the importance of timely morphological examination in persistent lymphadenopathy, even in patients with known immune disorders.

**Key words:** Kikuchi-Fujimoto's disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, primary immunodeficiency, general variable immune deficiency; multiple sclerosis

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Kikuchi-Fujimoto's Disease on The Background of Primary Immunodeficiency and Multiple Sclerosis: A Clinical Case» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 20.01.2026

Reviewer approved 10.03.2026

Accepted for publication on 01.04.2026

**For citation:** Aranovich E.V., Lisovoy V.A., Fefelova V.A. Kikuchi-Fujimoto's Disease on The Background of Primary Immunodeficiency and Multiple Sclerosis: A Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 305-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-305-311. EDN: RQFQUL

БКФ — болезнь Кикучи-Фуджимото, ЛУ — лимфатические узлы, СКВ — системная красная волчанка, ПИД ОВИН — первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность, МРТ — магнитно-резонансная томография, РС — рассеянный склероз, ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, Ig — иммуноглобулин, УЗИ — ультразвуковое исследование

## Введение

Болезнь Кикучи-Фуджимото (БКФ) представляет собой доброкачественное самоограничивающееся воспалительное заболевание, характеризующееся гистиоцитарным некротизирующим лимфаденитом. Поражаются в основном шейные лимфатические узлы (ЛУ), но в патологический процесс могут вовлекаться аксиллярные и паховые ЛУ. Из-за схожести клинической и патологоанатомической картины с лимфопролиферативными заболеваниями, первичный диагноз часто бывает ошибочен, поэтому важно повышать осведомленность о данном редком заболевании среди врачей клиницистов и патологоанатомов [1, 2].

Клинически БКФ проявляется болезненной лимфаденопатией (главный критерий для постановки диагноза, присутствующий во всех описанных случаях), лихорадкой и выраженной слабостью. В клинической картине могут присутствовать: диарейный синдром, снижение массы тела, диспепсия, артралгия, кожные высыпания, гепато- и спленомегалия. В единичных случаях течение болезни осложняется асептическим менингитом или невритом зрительного нерва. Кожные проявления разнообразны, от простых папул до некроза отдельных кератиноцитов, и встречаются в 30 % случаев. При гистологическом исследовании пораженных участков кожи пациентов с БКФ описаны лимфогистиоцитарная инфильтрация в дерме, кариорексис, отложения муцина, панникулит, а также повреждение дермоэпидермального сочленения. Специфических изменений в общем анализе крови не установлено, но могут встречаться анемия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительно ускоренная скорость оседания эритроцитов [3-5].

На данный момент этиология заболевания недостаточно ясна. Связи с расовой принадлежностью нет, манифестация происходит чаще в возрасте 30-40 лет. Считается, что триггером могут выступать вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 6-го и 8-го типов, парвовирус В19, цитомегаловирус, *Yersinia enterocolitica*, *Toxoplasma gondii*, *Brucella*. В ответ на инфекционный или неинфекционный триггер возникает иммунная реакция, опосредованная Т-клетками и гистиоцитами. В пользу вирусной этиологии свидетельствует

повышенный уровень интерферона альфа и его стимуляторов, а также тубулоретикулярных структур в цитоплазме стимулированных лимфоцитов, гистиоцитов и сосудистого эндотелия. Благоприятный терапевтический ответ на миноциклин, ципрофлоксацин и офлоксацин в некоторых клинических случаях предполагает возможную патогенную роль других невирусных микроорганизмов, чувствительных к этим антимикробным препаратам. Существует теория об аутоиммунном механизме, поскольку встречается большое количество пациентов, у которых выявляются аутоиммунные патологии до, во время или после постановки диагноза БКФ. Чаще всего встречается системная красная волчанка (СКВ), что позволяет предположить общие патогенетические звенья. Гистология лимфаденита при СКВ может иметь сходство с БКФ, но наличие гематоксилиновых телец при СКВ является ключевым отличительным признаком. Также, БКФ имеет самоограничивающийся характер течения и не является хронической патологией. Одновременно с БКФ встречаются и другие аутоиммунные заболевания, например, первичный синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, антифосфолипидный синдром и лейкоцитокластический васкулит [1-4, 6].

Диагноз БКФ ставится на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований удаленного ЛУ.

Выделяют три фазы заболевания:

1. Начальная (пролиферативная) фаза: паракортикальный слой из гистиоцитов и плазматоидных дендритных клеток расширен, инфильтрат смешан с лимфоцитами и кариоректическими ядерными обломками.
2. Промежуточная (некротическая) фаза: появляются очаги некроза в паракортикальном слое.
3. Поздняя (ксантоматозная) фаза: преобладают пенные гистиоциты независимо от наличия или отсутствия некроза [3, 6].

Вариабельность гистологической картины, в зависимости от фазы заболевания, может дополнительно осложнять процесс постановки диагноза.

БКФ спонтанно регрессирует в течение нескольких месяцев и имеет благоприятный прогноз. Пациентов

следует наблюдать в течение нескольких лет после реконвалесценции, так как в 5% случаев может возникнуть рецидив заболевания, либо манифестация аутоиммунной патологии. Специфического лечения БКФ не существует, поскольку доказательная база ограничена данными, полученными в ходе наблюдательных исследований. При тяжелом течении заболевания назначается симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с добавлением глюкокортикостероидов [3, 6, 7].

Во время анализа информации на базе данных PubMed на момент 20.10.2025 г. с использованием поискового запроса “Болезнь Кикучи-Фуджимото” найдено 397 публикаций за период с 1996 по 2025 год, из которых описано 267 клинических случаев, остальные статьи являются обзорами литературы. Это подтверждает крайне редкую встречаемость данной патологии.

## Клинический случай

Пациентка А. 42 лет страдает первичным иммунодефицитом: общая вариабельная иммунная недостаточность (ПИД ОВИН), получает пожизненную терапию человеческим иммуноглобулином 1 раз в месяц. ПИД вызван гетерозиготной мутацией в 6 экзоне chr4:102567013 c.285G>T, p.Lys95Asn (NM\_003998.4) гена *NFKB1*. Следствием иммунодефицита стали частые обострения хронического тонзиллита, острые респираторные вирусные инфекции сопровождались затяжным кашлем.

Семейный анамнез отягощен: мать страдает ревматоидным артритом, у младшей дочери подтвержден диагноз очаговой алопеции.

В возрасте 20 лет, впервые появились жалобы на онемение лица, головные боли и двоение в глазах. Принимала НПВП с кратковременным положительным эффектом. Спустя три года по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены очаги демиелинизации в головном мозге. В ходе дальнейших обследований установлен диагноз рассеянный склероз (РС). Получала лечение интерфероном бета-1b и сосудистую терапию, регулярно посещала занятия лечебной физической культуры. Спустя 6 лет диагностировано прогрессирование РС: появилась шаткость походки, на МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с контрастированием, в перивентрикулярной, суправентрикулярной зонах полушарий и в мозжечке определялись множественные очаги демиелинизации до 11 мм, в спинном мозге очаг 9x4 мм на уровне С3-4. С целью купирования агрессивного течения РС была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), иммуносупрессивная терапия по протоколу BEAM modified. Лечение сопровождалось нейтропенией IV ст (максимально 0,2 тыс/мкл), тромбоцитопенией IV ст (максимально 18 тыс/мкл), гепатотоксичностью 2 ст (АлТ 198 Ед/л, АсТ 62 Ед/л, билирубин общий 30,8 мкмоль/л).

Долгое время после трансплантации беспокоили затяжные простудные заболевания, что требовало регулярного приема антибактериальных препаратов. Часто

случались обострения хронического бронхита, тонзиллита, синусита, отита и гайморита.

При контрольной МРТ через 3 года после ауто-ТГСК отмечались суправентрикулярные очаги демиелинизирующего заболевания без признаков активности. При лабораторном исследовании уровня иммуноглобулинов крови отмечалось снижение иммуноглобулина G (IgG) до 291 мг/дл (референсные значения 900-1800 мг/дл), IgM в пределах референсных значений 226 мг/дл (80-250 мг/дл), а также снижение IgA до 5 мг/дл (100-350 мг/дл). При расширенном иммунофенотипировании лимфоцитов с определением субпопуляции Т-клеток получены следующие результаты: CD switch 0.9-2.7%, CD4 1190, CD8 810, CD19 430, NK 300, CD21low 5,3, CD переходные 1,5-1,2. Комплексное иммунологическое обследование проведено с целью оценки восстановления гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также для решения вопроса о необходимости заместительной терапии иммуноглобулинами, оценки рисков инфекционных осложнений на фоне ПИД ОВИН и коррекции терапии РС. Данные анализы были проведены впервые, поэтому изначальные уровни иммуноглобулинов крови и субпопуляций лимфоцитов неизвестны.

С февраля 2023 г. по ноябрь 2024 г. был вынужденный перерыв в лечении человеческим иммуноглобулином. Ежемесячно в данном периоде времени принимала антимикробную терапию пенициллинового ряда в связи с частыми респираторными заболеваниями. С ноября 2024 г. терапию иммуноглобулином возобновили.

В связи с регулярными простудными и обострениями хронических заболеваний, многократно госпитализировалась в отделение аллергологии и иммунологии. Во время очередной госпитализации в апреле 2024 г. были проведены полимеразные цепные реакции на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус простого герпеса 6 типа, результаты отрицательные. Исключено гельминтозное поражение отрицательным результатом на антитела к паразитам. Выполнен иммуноблот на широкий спектр антинуклеарных антител, что позволило исключить диагноз СКВ, синдрома Шегрена, системной склеродермии и других диффузных болезней соединительной ткани. Кроме этого, отмечалось снижение уровня С3-компонента комплемента до 0,84 г/л при нормальном уровне С4-компонента комплемента (0,178 г/л), что является признаком активации классического пути комплемента и может указывать на наличие иммуновоспалительного процесса иной природы. Исследовалась мокрота на микобактерии туберкулеза, возбудитель не обнаружен. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) периферических ЛУ отмечалось появление периферической лимфаденопатии.

В апреле 2025 г., в возрасте 42 лет, отметила резкое видимое увеличение ЛУ шеи слева, повышение температуры тела до 38,5 градусов Цельсия в вечернее время, затруднение глотания и боль в горле, сопровождающиеся продромальными явлениями. Участковым терапевтом был назначен левофлоксацин — без эффекта. Через несколько дней увеличенные ЛУ появились на шее справа с болезненными ощущениями, также



стала беспокоить диарея. Самостоятельно начала прием амоксициллина с клавулановой кислотой, положительный эффект отсутствовал.

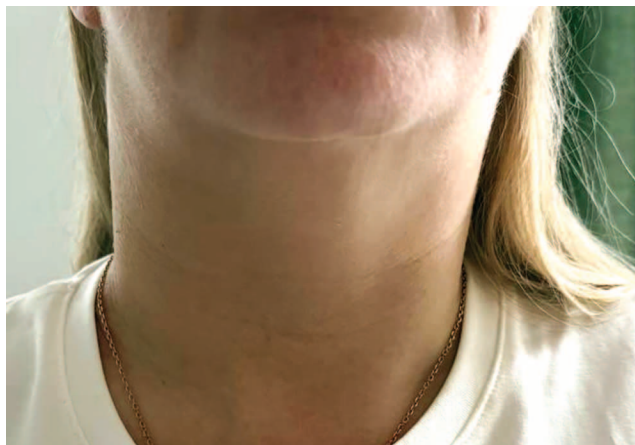
Через три месяца состояние пациентки резко ухудшилось, появилась выраженная слабость, “туман” в голове, потливость, сухость во рту, полидипсия, отсутствие аппетита с потерей веса на 10 кг. Со временем ЛУ увеличивались в размере и появилось чувство натяжения кожи шеи. Стали беспокоить сильные головные боли, слабо купируемые приемом НПВП.

К сентябрю повышенная температура тела стала наблюдаться сразу после пробуждения, максимальные цифры 38,7°С на фоне приема НПВП. В связи с прогрессированием симптомокомплекса и резистентностью к антибактериальной терапии, была госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии. Получен результат анализа кала на *Escherichia coli* 10<sup>5</sup> КОЕ/мл, *Klebsiella oxytoca* 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, *Candida albicans*

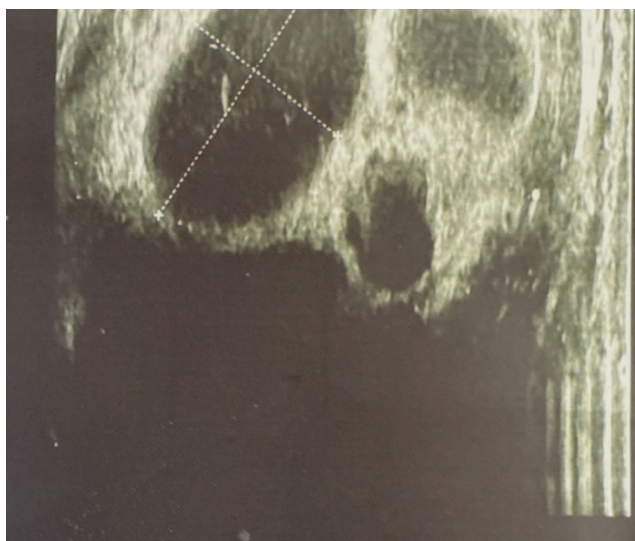
10<sup>5</sup> КОЕ/мл. Результаты исследований на возбудителей острых кишечных инфекций (*Shigella spp*, *Salmonella*, *Campylobacter spp*, *Adenovirus F*, *Enterovirus*, *Rotavirus* *grA*, *Norovirus G2*, *Astrovirus*) были отрицательными. По анализам крови отмечалась воспалительная реакция, но в ходе инструментальных обследований очаг воспаления не обнаружен.

В связи с подозрением на онкозаболевание обратилась на консультацию к онкологу. При осмотре пальпаторно отмечались увеличенные до 3 см шейные ЛУ справа и слева, аксиллярные ЛУ слева, умеренно болезненные, мягко-эластические (рис. 1). Во время консультации проведено очередное УЗИ ЛУ: шейные — с обеих сторон, множественные, без тенденции к слиянию, с нарушенной кортикомедуллярной дифференцировкой, овоидные, с ровными контурами, без гиперваскуляризации, размерами справа до 26x21 мм, слева до 24x18 мм. Подмышечные — с обеих сторон единичные, без тенденции к слиянию, с сохраненной кортикомедуллярной дифференцировкой, овоидные, с неровными контурами, без гиперваскуляризации, размерами справа до 25x14 мм, слева до 21x15 мм. Паховые — с обеих сторон, единичные, без тенденции к слиянию, с сохраненной кортикомедуллярной дифференцировкой, овоидные, с ровными контурами, без гиперваскуляризации, размерами справа до 16x15 мм, слева до 14x16 мм (рис. 2).

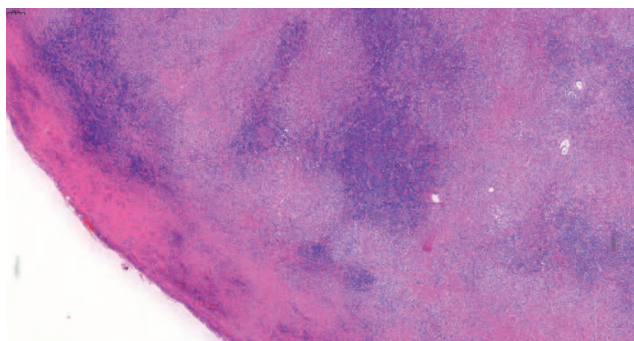
В рамках дифференциальной диагностики системного заболевания крови проведена эксцизионная биопсия ЛУ шеи, выполнено гистологическое исследование: морфологические признаки некротического лимфаденита. Далее материал направлен на иммуногистохимическое исследование, изменения соответствуют некротизирующему лимфадениту Кикучи-Фуджимото (рис. 3а, 3б, 3в, 3г).



**Рисунок 1.** Увеличенные лимфоузлы шеи  
**Figure 1.** Enlarged lymph nodes of the neck



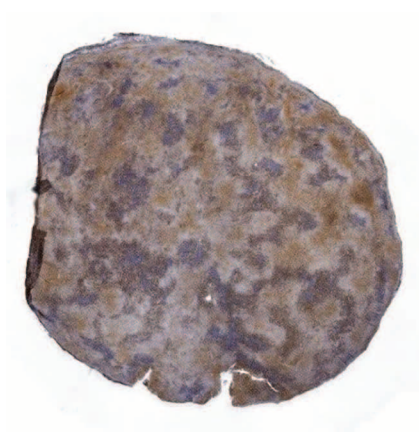
**Рисунок 2.** Ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи  
**Figure 2.** Ultrasound examination of the lymph nodes of the neck



**Рисунок 3а.** Окраска гематоксилином и эозином ×400. Расширение паракортикальной зоны с образованием очагов некроза, клеточный инфильтрат включает смешанную популяцию клеток, включающую гистиоциты с практически полным отсутствием нейтрофилов и эозинофилов.

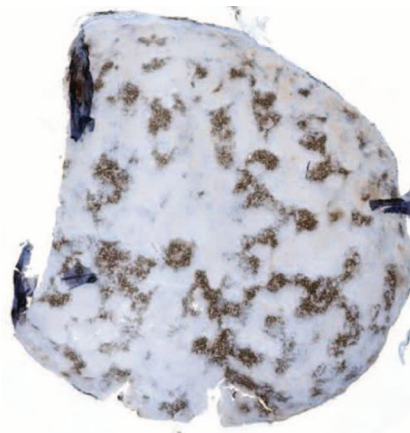
**Figure 3a.** Hematoxylin and eosin staining ×400. Expansion of the paracortical zone with the formation of foci of necrosis. The cellular infiltrate includes a mixed cell population, including histiocytes with a virtually complete absence of neutrophils and eosinophils.





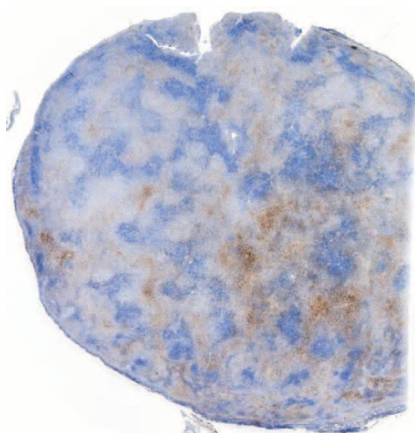
**Рисунок 36.** Иммуноферментный метод, диффузная положительная реакция с антителами к CD3 (увеличение  $\times 100$ )

**Figure 36.** Enzyme immunoassay, diffuse positive reaction with antibodies to CD3 (magnification  $\times 100$ )



**Рисунок 37.** Иммуноферментный метод, положительная реакция в виде отдельных очагов с антителами к CD20 (увеличение  $\times 100$ ). Обширные зоны некроза и инфильтрата не окрашены

**Figure 37.** ELISA reveals a positive reaction in the form of isolated foci with antibodies to CD20 (magnification  $\times 100$ ). Extensive areas of necrosis and infiltrate are unstained



**Рисунок 38.** Иммуноферментный метод, очаговая положительная реакция с антителами к CD10 (увеличение  $\times 100$ ), локализованная преимущественно в герминативных центрах лимфоидных фолликуло

**Figure 38.** Enzyme immunoassay, focal positive reaction with antibodies to CD10 (magnification  $\times 100$ ), localized mainly in the germinal centers of lymphoid follicles

На основании клинической картины и результатов иммуногистохимического исследования, установлен диагноз: болезнь Кикучи-Фуджимото.

Было принято решение начать еженедельную симптоматическую терапию дексаметазоном 12 мг, аскорбиновой кислотой 10 мл, цитофлавином 10 мл, реамбе-рином 500 мл и омепразолом 40 мг. В связи со слабым клиническим ответом на терапию, решено перейти на ежедневные внутривенные инъекции преднизолонa в дозе 40 мг. После корректировки лечения симптомы заболевания регрессировали.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случай БКФ у пациентки с множественной сопутствующей патологией. Ключевой диагностической сложностью в данном случае стало наличие у пациентки ПИД и РС в анамнезе. С раннего возраста пациентка страдала частыми инфекциями и хронической лимфаденопатией, что даже во взрослом возрасте расценивалось как проявление ПИД или его осложнений. В свою очередь, это привело к длительному диагностическому поиску. Данный случай иллюстрирует важность онко-настороженности при длительном течении лимфаденопатии, устойчивой к эмпирической антибактериальной терапии.

В проанализированной нами литературе не описаны пациенты с БКФ, имеющие ПИД ОВИН или РС, что говорит о уникальности описанного в данной статье случая. Vaidya H. и соавторы описали случай 35-летней

пациентки с жалобами на сильную боль в животе, рвоту, общую слабость во всем теле, приступы лихорадки и боли в суставах рук и ног. В лабораторных анализах отмечалась выраженная анемия, а по УЗИ брюшной полости гепатомегалия и расширение воротной и селезеночной вен. Кроме того, пациентка жаловалась на снижение остроты зрения. Офтальмологическое обследование выявило множественные ватообразные пятна на сетчатке обоих глаз, кровоизлияние в левом глазу вдоль нижней аркады, очаги парацентральной острой средней макулопатии справа, а левый глаз имел утолщенный наружный плексиформный слой [8].

Случай 20-летней пациентки, описанный Gurung S. и соавторами, протекал с классической клинической картиной лимфаденопатии, лихорадки и астении. В результатах лабораторных исследований отклонений не было [9].

Также существует много случаев манифестации после вакцинации от SARS-CoV-2. Например, Ikeda K. и соавторы описали случай 20-летней пациентки с нарастанием классических жалоб после вакцинации. В лабораторных анализах отмечалась лейкопения, воспалительный синдром и повышение лактатдегидрогеназы. Уровни иммуноглобулинов G, A и M, концентрации комплемента C3 и C4 и титр антинуклеарных антител были в норме. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 дал отрицательный результат. По результатам инструментальных исследований выявлена гепатоспленомегалия [10].

Установить точный триггер развития БКФ удается в редких случаях, вследствие чего, этиология заболевания до сих пор не установлена. Теория связи БКФ

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

| Показатель                                | 09.2024 г.                | 09.2025 г.                | 11.2025 г.                |
|-------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Общий IgG (900-1800 мг/дл)                | 370 мг/дл                 | 963 мг/дл                 | 928 мг/дл                 |
| Общий IgM (80-250 мг/дл)                  | 330 мг/дл                 | 262,8 мг/дл               | 281 мг/дл                 |
| Общий IgA (100-350 мг/дл)                 | 20 мг/дл                  | 0,001 мг/дл               | 1 мг/дл                   |
| Общий IgE (до 100 МЕ/мл)                  | <1 МЕ/мл                  | -                         | <1,00 МЕ/мл               |
| Hb (120–140 г/л)                          | 143 г/л                   | 118 г/л                   | 115 г/л                   |
| PLT (179.00-403.00 10 <sup>9</sup> /л)    | 255 x 10 <sup>9</sup> /л  | 137 x 10 <sup>9</sup> /л  | 132 x 10 <sup>9</sup> /л  |
| Лейкоциты (4.50-11.00 10 <sup>9</sup> /л) | 7,8 x 10 <sup>9</sup> /л  | 1,94 x 10 <sup>9</sup> /л | 9,72 x 10 <sup>9</sup> /л |
| Нейтрофилы (2.10-8.89 10 <sup>9</sup> /л) | 3,49 x 10 <sup>9</sup> /л | 0,86 x 10 <sup>9</sup> /л | 9,07 x 10 <sup>9</sup> /л |
| Эозинофилы (0.01-0.40 10 <sup>9</sup> /л) | 0,64 x 10 <sup>9</sup> /л | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /л  | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /л  |
| Базофилы (0.00-0.07 10 <sup>9</sup> /л)   | -                         | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /л  | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /л  |
| Лимфоциты (1.26-3.35 10 <sup>9</sup> /л)  | 3 x 10 <sup>9</sup> /л    | 0,93 x 10 <sup>9</sup> /л | 0,49 x 10 <sup>9</sup> /л |
| Моноциты (0.25-0.84 10 <sup>9</sup> /л)   | 0,62 x 10 <sup>9</sup> /л | 0,15 x 10 <sup>9</sup> /л | 0,16 x 10 <sup>9</sup> /л |
| СОЭ (0.00-30.00 мм/час)                   | 21 мм/час                 | 11,0 мм/час               | 23 мм/час                 |
| СРБ (до 5 мг/л)                           | -                         | 7,77 мг/л                 | 0,19 мг/л                 |

Примечание: Ig — иммуноглобулины, Hb — гемоглобин, PLT — тромбоциты, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок

Table 1. Dynamics of laboratory parameters

| Mark                                       | 09.2024                   | 09.2025                   | 11.2025                   |
|--------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Total IgG (900-1800 mg/dL)                 | 370 mg/dL                 | 963 mg/dL                 | 928 mg/dL                 |
| Total IgM (80-250 mg/dL)                   | 330 mg/dL                 | 262,8 mg/dL               | 281 mg/dL                 |
| Total IgA (100-350 mg/dL)                  | 20 mg/dL                  | 0,001 mg/dL               | 1 mg/dL                   |
| Total IgE (up to 100 IU/ml)                | <1 IU/ml                  | -                         | <1,00 IU/ml               |
| Hb (120–140 g/l)                           | 143 g/l                   | 118 g/l                   | 115 g/l                   |
| PLT (179.00-403.00 10 <sup>9</sup> /l)     | 255 x 10 <sup>9</sup> /l  | 137 x 10 <sup>9</sup> /l  | 132 x 10 <sup>9</sup> /l  |
| Leukocytes (4.50-11.00 10 <sup>9</sup> /l) | 7,8 x 10 <sup>9</sup> /l  | 1,94 x 10 <sup>9</sup> /l | 9,72 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Neutrophils (2.10-8.89 10 <sup>9</sup> /l) | 3,49 x 10 <sup>9</sup> /l | 0,86 x 10 <sup>9</sup> /l | 9,07 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Eosinophils (0.01-0.40 10 <sup>9</sup> /l) | 0,64 x 10 <sup>9</sup> /l | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /l  | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /l  |
| Basophils (0.00-0.07 10 <sup>9</sup> /l)   | -                         | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /l  | 0,0 x 10 <sup>9</sup> /l  |
| Lymphocytes (1.26-3.35 10 <sup>9</sup> /l) | 3 x 10 <sup>9</sup> /l    | 0,93 x 10 <sup>9</sup> /l | 0,49 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Monocytes (0.25-0.84 10 <sup>9</sup> /l)   | 0,62 x 10 <sup>9</sup> /l | 0,15 x 10 <sup>9</sup> /l | 0,16 x 10 <sup>9</sup> /l |
| ESR (0.00-30.00 mm/hour)                   | 21 mm/hour                | 11,0 mm/hour              | 23 mm/hour                |
| CRP (up to 5 mg/l)                         | -                         | 7,77 mg/l                 | 0,19 mg/l                 |

Note: Ig — immunoglobulins, Hb — hemoglobin, PLT — platelets, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein

с аутоиммунными заболеваниями достаточно распространена, хотя у нашей пациентки специфические маркеры СКВ и других диффузных болезней соединительной ткани были отрицательными, наличие в анамнезе РС и семейный анамнез по аутоиммунной патологии указывают на возможную общую предрасположенность к нарушениям иммунной регуляции. Это согласуется с теорией о чрезмерном или неадекватном иммунном ответе на различные триггеры (вирусные, бактериальные) у предрасположенных лиц.

При анализе описанных в литературе случаев и сравнении с представленной в данной публикации клинической ситуацией, можно отметить, что классическая картина БКФ (лимфаденопатия, лихорадка и астения) неизменна. Однако, у нашей пациентки течение болезни было более затяжным и тяжелым, что связано с длительной диагностикой и наличием ПИД.

Выводы

БКФ является крайне редким заболеванием, о котором важно помнить при дифференциальной диагностике лимфаденопатии и лихорадки неясного генеза. Оно может маскироваться под лимфому или системные аутоиммунные заболевания, что требует обязательного морфологического подтверждения. Диагностика БКФ может быть особенно сложной у пациентов с сопутствующими иммунодефицитными состояниями. Представленный нами случай подчеркивает необходимость мультидисциплинарной оценки клинической картины и своевременной биопсии при атипичном или рефрактерном течении лимфаденопатии.

Наличие у пациентки ПИД ОВИН и РС позволяет предположить возможную связь между дисрегуляцией белков факторов транскрипции, аутоиммунной предрасположенностью и развитием БКФ.

Несмотря на сложный диагностический путь, прогноз при БКФ остается благоприятным. Заболевание имеет самоограничивающийся характер и хорошо отвечает на симптоматическую терапию, в том числе глюкокортикостероиды. Данное наблюдение демонстрирует успешный исход заболевания даже у пациентки с тяжелым течением БКФ и серьезной сопутствующей патологией.

Таким образом, повышение осведомленности врачей о БКФ и включение ее в дифференциально-диагностический ряд при лихорадке и лимфаденопатии позволит своевременно диагностировать патологию, предотвращать проведение необоснованных исследований и назначать адекватную терапию в случае необходимости.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Аранович Э.В.:** разработка концепции, подготовка и редактирование текста

**Лисовой В.А.:** разработка концепции, получение данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование текста, поиск и анализ научной литературы

**Фефелова В.А.:** разработка концепции, получение данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование текста, поиск и анализ научной литературы

### Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the paper and read and approved the final version of the article before publication

**Aranovich E.V.:** concept development, text preparation and editing;

**Lisovoy V.A.:** concept development, data acquisition, data analysis and interpretation, text preparation and editing, search and analysis of scientific literature;

**Fefelova V.A.:** concept development, data acquisition, data analysis and interpretation, text preparation and editing, search and analysis of scientific literature.

### Список литературы / References:

1. Ковригина А.М. Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи—Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные). Клиническая онкогематология. 2021;14(1):80-90.  
Kovrigina AM. Comparative Pathomorphology of Lymph Node Changes in Kikuchi-Fujimoto and Autoimmune Diseases with Lymphadenopathy: Own Experience. Clinical oncohematology. 2021;14(1):80-90. [In Russian]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-80-90.
2. Masab M, Surmachevska N, Farooq H. Kikuchi-Fujimoto Disease. [Updated 2023 Oct 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430830/>
3. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Триль В.Е., и др. Болезнь Кикучи — Фуджимото с поражением мезентериальных лимфатических узлов: клинический случай. Кубанский научный медицинский вестник. 2025;32(1):63-73.  
Burlutskaya A.V., Saveleva N.V., Tril V.E., et al. Kikuchi-Fujimoto disease with involvement of the mesenteric lymph nodes: A case

report. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2025;32(1):63-73.

[In Russian]. DOI: 10.25207/1608-6228-2025-32-1-63-73

4. Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю., и др. Болезнь Кикучи—Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. Онкогематология. 2022;17(4):48-59.  
Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu., et al. Kikuchi-Fujimoto disease: literature review and report of four cases. Oncohematology. 2022;17(4):48-59. [In Russian]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59
5. Deb A, Fernandez V, Kilinc E, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Series and Review of the Literature. Diseases. 2024 Nov 1;12(11):271. PMID: 39589945; PMCID: PMC11592699. DOI: 10.3390/diseases12110271.
6. Mahajan VK, Sharma V, Sharma N, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: A comprehensive review. World J Clin Cases. 2023 Jun 6;11(16):3664-3679. PMID: 37383134; PMCID: PMC10294163. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i16.3664.
7. Jiواني RA, Jourdan DN, Pona A, et al. Kikuchi Fujimoto disease: sinister presentation, good prognosis. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2021 Jan 26;11(1):72-75. PMID: 33552420; PMCID: PMC7850461. DOI: 10.1080/20009666.2020.1824332.
8. Vaidya H. Anaemic retinopathy in Kikuchi-Fujimoto disease. Indian J Ophthalmol. 2022 Jul;70(7):2715-2716. PMID: 35791219; PMCID: PMC9426106. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2632\_21.
9. Gurung S, Pariyar RS, Karki S, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in a 20-year-old female: a case report. Ann Med Surg (Lond). 2023 Apr 6;85(5):1894-1896. PMID: 37229007; PMCID: PMC10205357. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000372.
10. Ikeda K, Takehi E, Adachi S, et al. Kikuchi-Fujimoto disease following SARS-CoV-2 vaccination. BMJ Case Rep. 2022 Nov 22;15(11):e250601. PMID: 36414349; PMCID: PMC9685266. DOI: 10.1136/bcr-2022-250601.

### Информация об авторах:

**Аранович Элина Викторовна** — заместитель генерального директора по лечебной работе, врач-онколог, врач-терапевт Юсуповская больница (ООО «Нейро-клиника»), Москва, email: [aranovich.ev@yusupovs.com](mailto:aranovich.ev@yusupovs.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7839-1660>.

**Лисовой Вячеслав Анатольевич** — к.м.н., онколог, хирург Юсуповская больница (ООО «Нейро-клиника»), Москва, email: [viachaslau.lisavy@gmail.com](mailto:viachaslau.lisavy@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0384-0596>.

**Фефелова Валерия Александровна** — врач-ординатор по специальности терапия пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, email: [fefeloval98@gmail.com](mailto:fefeloval98@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5335-8803>.

### About the authors

**Elina V. Aranovich** — Deputy General Director for Medical Work, Oncologist, Internist, Yusupov Hospital (LLC Neuro Clinic), Moscow, email: [aranovich.ev@yusupovs.com](mailto:aranovich.ev@yusupovs.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7839-1660>.

**Vyacheslav A. Lisovoy** — Candidate of Medical Sciences, oncologist, surgeon Yusupov Hospital (LLC Neuro Clinic), Moscow, email: [viachaslau.lisavy@gmail.com](mailto:viachaslau.lisavy@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0384-0596>.

**Valeria A. Fefelova** — resident doctor specializing in the therapy of propeudeutics of Internal Medicine No. 2 of the Clinical Medicine Institute of the FSAEI of HE RNRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, email: [fefeloval98@gmail.com](mailto:fefeloval98@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5335-8803>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-312-320

УДК 616.72-002.771-085.276

EDN: TWWNIS

**С.А. Зайцевская, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, Россия

## ХВДП-ПОДОБНАЯ ДИЗИММУННАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛО- НЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ БРЕНТУКСИМАБОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**S.A. Zaitsevskaya, D.A. Grishina, N.A. Suponeva**

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Brentuximab Vedotin-Induced CIDP-Like Inflammatory Demyelinating Polyradiculo- neuropathy (Clinical Case Report)

### Резюме

Брентуксимаб ведотин-индуцированная дизиммунная демиелинизирующая полирадикулонейропатия является редким нежелательным побочным явлением химиотерапии, связанным с патологическим влиянием препарата на функционирование гуморальной иммунной системы. Клиническая картина заболевания характеризуется прогрессирующим развитием вялого тетрапареза и чувствительных нарушений по полиневритическому типу, нередко приводящим к выраженному нарушению качества жизни и инвалидизации пациентов. Результаты нейрофизиологического обследования представлены генерализованным поражением моторных и сенсорных волокон периферических нервов первично демиелинизирующего характера с наличием блоков проведения по моторным волокнам нервов рук в нетипичных для компрессии местах и феномена 'sural sparing pattern'. Клинико-анамнестические данные и показатели объективных методов обследования сходны с клинико-нейрофизиологическим паттерном, наблюдаемым при острой или хронической воспалительных демиелинизирующих полирадикулонейропатиях. Важной особенностью заболевания является положительный ответ на стандартную патогенетическую терапию аналогично классическим дизиммунным полирадикулонейропатиям, которая включает глюкокортикостероиды, препараты иммуноглобулинов человека для внутривенного введения и методы экстракорпоральной гемокоррекции. Обратимость неврологических нарушений на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии обуславливает необходимость повышения осведомленности врачей о тактике ведения данной категории пациентов. Представленный клинический случай демонстрирует пример брентуксимаб-индуцированной дизиммунной демиелинизирующей полирадикулонейропатии с прогрессирующим развитием грубых моторных нарушений, которые в течение 6 месяцев привели к полной обездвиженности пациента. Своевременное назначение патогенетической терапии в оптимальном режиме дозирования, грамотная тактика ведения, подразумевающая медленное и постепенное снижение доз глюкокортикостероидных препаратов, обеспечивает благоприятный исход при рассматриваемой курабельной лекарственно-индуцированной полирадикулонейропатии.

**Ключевые слова:** брентуксимаб ведотин, химиотерапия, лимфома Ходжкина, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ХВДП, иммуносупрессивная терапия, глюкокортикостероидные препараты, ГКС

### Конфликт интересов

Соавтор статьи Супонева Н.А. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Супонева Н.А. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Сведения об источниках финансирования работы

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования.

### Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных инструментальных исследований в статье «ХВДП-ПОДОБНАЯ ДИЗИММУННАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ БРЕНТУКСИМАБОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)» для журнала «Архивъ внутренней медицины».



Статья получена 12.10.2025 г.

Одобрена рецензентом 04.12.2025 г.

Принята к публикации 17.02.2026 г.

**Для цитирования:** Зайцевская С.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А. ХВДП-ПОДОБНАЯ ДИЗИММУННАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕЙРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ БРЕНТУКСИМАБОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-312-320. EDN: TWWNIS

## Abstract

Brentuximab vedotin-induced inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy is a rare chemotherapy side effect. The underlying cause of disease is thought to be pathological drug effects on the humoral immune system. The typical clinical picture is characterized by progressive development of flaccid tetraparesis and severe polyneuritic manifestations, which typically leads to disability and significant impairment in quality of life. Nerve conduction study results show evidence of generalized primary demyelination, including conduction block and sural sparing pattern. Clinical and anamnestic data and objective observational findings are similar to the clinical and neurophysiological pattern observed in acute or recurrent inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. It is important to emphasize that brentuximab vedotin-induced inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy response to accepted in guidelines pathogenic therapy, which includes corticosteroids, intravenous human immunoglobulin therapy and extracorporeal hemocorrection methods. Clinicians should be aware of treatment possibilities due to reversibility of neurological impairment through the pathogenetic immunosuppressive therapy. This clinical case represents a case of brentuximab-induced inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with progressive development of severe motor impairment, which led to complete immobilization over 6 months. This clinical case report demonstrates optimal management strategy: timely administration of pathogenetic therapy with appropriate dosing, slow and gradual reduction in corticosteroid dosage. Competent management strategy ensures favorable outcome of the curable drug-induced polyradiculoneuropathy.

**Key words:** *brentuximab vedotin, chemotherapy, Hodgkin disease, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP, immunosuppression therapy, glucocorticoids.*

## Conflict of interests

Co-author of the article Suponeva N.A. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure Suponeva N.A. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Brentuximab Vedotin-Induced CIDP-Like Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (Clinical Case Report)» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 12.10.2025

Reviewer approved 04.12.2025

Accepted for publication on 17.02.2026

**For citation:** S.A. Zaitsevskaya, D.A. Grishina, Suponeva N.A. Brentuximab Vedotin-Induced CIDP-Like Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (Clinical Case Report). The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-4-312-320. EDN: TWWNIS

БВ — брентуксимаб ведотин, ДДП — дизиммунная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, РЦНН — Российский центр неврологии и нейронаук, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ЭНМГ — электронейромиография, СТ-САЕ — Common Terminology Criteria for Adverse Events (шкала общих терминологических критериев нежелательных явлений), MRC — Medical Research Council (шкала суммарной оценки мышечной силы).

## Введение

Периферическая нейропатия (ПН) является одним из широко распространенных нежелательных побочных явлений (НПЯ) химиотерапии, которое оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и нередко становится причиной изменения курса терапии или тактики лечения онкологического заболевания. Химиоиндуцированная полинейропатия широко описана как побочный эффект препаратов, механизм действия которых связан с разрушением микротрубочек цитоскелета опухолевых клеток [1, 2]. Брентуксимаб ведотин (БВ) представляет собой конъюгированное лекарственное средство, состоящее из трех компонентов: 1) химерное моноклональное иммуноглобулин

G1 — антитело сAC10 к рецептору CD30, который принадлежит семейству рецепторов фактора некроза опухоли 2) действующее вещество — антимикротрубочковый препарат монометилауристатина Е, 3) линкер, расщепляемый протеазой, который связывает первые два соединения. Биологическая активность БВ заключается в связывании с клетками, экспрессирующими рецептор CD30, с последующей интернализацией в цитоплазму действующего вещества, которое связывается с тубулином, нарушает работу микротрубочек и прерывает клеточный цикл, что приводит к апоптозу таргетных клеток [3]. С августа 2011 года БВ одобрен в США, с 2016 года препарат зарегистрирован в Российской Федерации [4]. В настоящее время

БВ применяется для лечения лимфомы Ходжкина, периферической CD30+ Т-клеточной лимфомы и первичной кожной Т-клеточной лимфомы, как правило, в качестве третьей или четвертой линии терапии, если другие варианты химиотерапевтического лечения и аутотрансплантация стволовых клеток красного костного мозга оказались неэффективными [5]. Периферическая нейропатия является наиболее частым НПЯ, ассоциированным с терапией БВ. Во второй фазе клинических испытаний препарата частота развития ПН разной степени тяжести варьирует от 9 до 73 %: в 41–44 % случаев встречалась изолированно сенсорная полинейропатия, в 9–11 % случаев — преимущественно моторная полинейропатия [3,6–8]. Было отмечено, что у 11–23 % пациентов приходилось прерывать терапию БВ из-за выраженной степени тяжести ПН [3,6,7,9]. В дальнейшем было определено, что дизиммунные демиелинизирующие полирадикулонейропатии (ДДП), индуцированные БВ, могут составлять до 14,6 % среди всех пациентов с БВ-индуцированной НП и до 7,2 % — среди всех пациентов, принимающих БВ [5].

Целью настоящей работы является описание клинического случая развития дизиммунной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, ассоциированной с терапией брентуксимабом ведотином, и сравнение клинико-нейрофизиологического паттерна брентуксимаб-индуцированной демиелинизирующей нейропатии с описанными случаями в мировой литературе, а также с течением классического варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП).

## Клиническое наблюдение

Пациент Н., 1994 года рождения, впервые обратился в федеральное бюджетное государственное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук» (далее РЦНН) в октябре 2024 года с жалобами на слабость и онемение конечностей. Из анамнеза известно, что с 2019 года пациент наблюдается у онкогематолога с диагнозом: «Лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза 2 типа, IVB стадия, с поражением лимфоузлов шеи, средостения и легких, с прорастанием перикарда и плевры». С момента постановки диагноза пациенту проводилась полихимиотерапия: в 2019 году по программе BEACOPP 14 (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон) и в 2022 году по программе Nivo-BeGEV (ниволумаб в комбинации с бендамустином, гемцитабином и винорелбином), а также лучевая терапия на область средостения в 2019 году, аутотрансплантация стволовых клеток красного костного мозга в апреле 2022 года, оперативное удаление лимфоузлов в 2023 году. На фоне вышеописанного лечения неврологических осложнений не наблюдалось. С июля 2023 года по май 2024 года в связи с повторным рецидивом онкологического заболевания пациент проходил курс терапии препаратом брентуксимаб ведотин с зарегистрированным полным метаболическим ответом на терапию в сентябре 2023 года. В декабре 2023 года

(через 6 месяцев от начала курса химиотерапии БВ) пациент стал отмечать постепенно нарастающую слабость в конечностях. Состояние прогрессировало до полного обездвиживания к июню 2024 года. По данным повторных обследований, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), была подтверждена ремиссия онкологического заболевания. По месту наблюдения был поставлен диагноз ХВДП-подобная нейропатия, по поводу которой в июле 2024 года проводился курс внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) 5 г с переходом на пероральный прием МП в дозе 64 мг ежедневно в течение 1 недели с последующим снижением дозы МП на 36 мг за 4 месяца. Таким образом, на момент обращения в РЦНН в октябре 2024 года пациент получал МП в дозе 28 мг ежедневно. На фоне высокодозной иммуносупрессивной терапии за 3 недели была достигнута значительная положительная динамика с отчетливым улучшением двигательных функций конечностей: появилась возможность передвигаться с опорой, самостоятельно подниматься и садиться. Далее на фоне быстрого снижения дозы МП скорость восстановления снизилась, но состояние оставалось стабильным.

На момент первичного обращения в РЦНН в октябре 2024 года в неврологическом статусе отмечался преимущественно дистальный вялый тетрапарез с диффузной арефлексией, гипотонией и гипотрофией мышц: до 4 баллов по шкале суммарной оценки мышечной силы (Medical Research Council, MRC) в проксимальных отделах конечностей, до 1–2 баллов по шкале MRC в сгибателях кистей и пальцев рук, и до 0–1 балла по шкале MRC в разгибателях кистей и пальцев рук, в межкостных мышцах кистей, а также в мышцах разгибателей и сгибателей стоп. Нарушение поверхностной и глубокой чувствительности по полиневритическому типу было выражено незначительно. В РЦНН была выполнена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), по результатам которой был отмечен генерализованный, преимущественно моторный невралгический уровень поражения демиелинизирующего характера с вероятными блоками проведения по моторным волокнам нервов рук в нетипичных для невралгической компрессии местах (табл. 1).

Клинико-анамнестические данные, а именно временная связь дебюта заболевания с началом приема БВ, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию к моменту консультации, а также результаты нейрофизиологического обследования, позволили подтвердить диагноз «ХВДП-подобная дизиммунная преимущественно моторная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ассоциированная с терапией препаратом брентуксимаб ведотин».

Ввиду сохраняющегося к моменту консультации в РЦНН выраженного неврологического дефицита с замедлением регресса нарушений на фоне быстрого снижения дозы МП, схема глюкокортикостероидной терапии была скорректирована — с режима приема МП по 28 мг ежедневно рекомендовано перейти на прием МП в режиме 48 / 24 мг, чередуя «большую»

и «малую» дозы через день в течение 3 месяцев, с последующим медленным снижением вначале «малой», а затем и «большой» доз препарата. На фоне изменения режима ГКС-терапии достигнута существенная положительная динамика с нарастанием темпа регресса клинической симптоматики: в июле 2025 года (через год от начала ГКС-терапии) пациент снизил дозу МП до 20 мг через день; при осмотре сохранялся дистальный тетрапарез легкой и умеренной степени выраженности: до 4 баллов по шкале MRC в сгибателях кистей и пальцев рук, до 3-4 баллов в разгибателях пальцев рук и мышцах разгибателей/сгибателей стоп. Пациент перестал использовать опору при ходьбе, появилась возможность вставать со стула без помощи рук, стоять на носках и пятках. Таким образом, на фоне глюкокортикостероидной терапии клиническая картина трансформировалась от состояния полной обездвиженности до дистального тетрапареза легкой степени выраженности. Аналогично клинической картине, по данным нейрофизиологического обследования в динамике отмечалась положительная

динамика в виде улучшения амплитудно-скоростных показателей, регресс вероятных блоков проведения по моторным волокнам нервов рук (табл. 2). На момент написания клинического случая пациент продолжает наблюдаться в РЦНН с целью подбора поддерживающей дозы метилпреднизолона.

### Обсуждение и обзор литературы

Брентуксимаб-индуцированная полинейропатия считается самым часто встречающимся нежелательным побочным явлением терапии БВ [3]. В большинстве описанных случаях клиническая картина представлена классическим комплексом симптомов поражения толстых и тонких чувствительных волокон с развитием нарушений преимущественно поверхностной чувствительности и в меньшей степени глубокой чувствительности по полиневритическому типу легкой или умеренной степени тяжести с признаками первичного поражения аксонов по данным стимуляционной ЭНМГ [8,10].

**Таблица 1.** Результаты стимуляционной электронейромиографии пациента Н. при первичном обращении в РЦНН (03.10.2024). Миограф Keypoint, Dantec (Дания).  
**Table 1.** Nerve conduction study results of patient N., first visit in Russian Center of Neurology and Neurosciences (03.10.2024). Electromyography machine Keypoint, Dantec (Denmark).

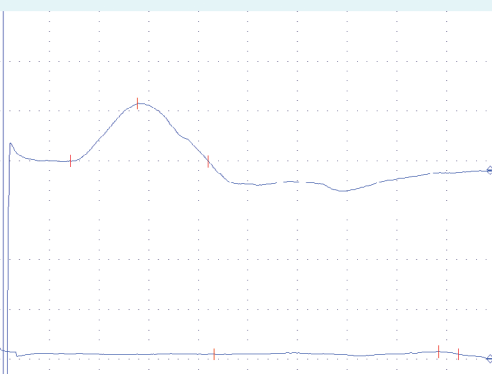
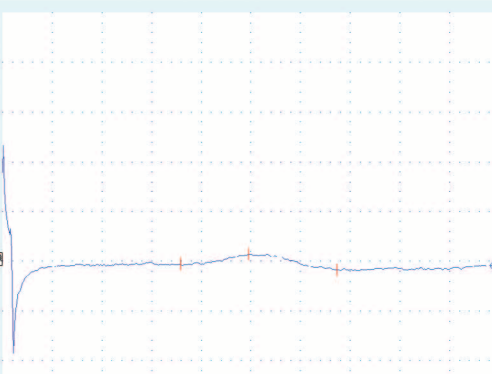
| Результат исследования волокон срединного нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right median nerve                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Параметры М-ответа (отведение с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти справа)<br>CMAP parameters (lead with m. APB dexter)                                                                                                                                                                                                                                           | Параметры сенсорного потенциала (отведение с указательного пальца)<br>SNAP parameters (lead with dig. II)                                                                                                                              |
| <div><div>Правый Medianus APB<br/>Medianus<br/>Rec: APB<br/>0,2mV/D<br/>3ms/D</div><div></div><div>Заметьте<br/>Локтевой сгиб</div></div>                                                                                                                                                 | <div><div>Правый Medianus<br/>Medianus<br/>20µV/D 20µV/D<br/>1ms/D</div><div></div><div>Заметьте - Dig. II<br/>Сред: 11 Отбрасываем: 0</div></div> |
| Латентность М-ответа, мс (N <3,5): 4,28<br>CMAP latency, ms (N <3,5): 4,28                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Латентность СП, мс (N <3,0): 3,58<br>CNAP latency, ms (N <3,0): 3,58                                                                                                                                                                   |
| Амплитуда М-ответа, мВ (N >5,0): 0,35<br>CMAP amplitude, mV (N >5,0): 0,35                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Амплитуда СП, мкВ (N >15,0): 5,0<br>CNAP amplitude, µV (N >15,0): 5,0                                                                                                                                                                  |
| Выраженная темпоральная дисперсия М-ответа на уровне локтевого сгиба.<br>Right median motor study shows significant temporal dispersion on 2 <sup>nd</sup> stimulation point (elbow)<br>Длительность дистального М-ответа: 8,3 (N <8,4)<br>Distal CMAP duration: 8,3 (N <8,4)<br>Длительность проксимального М-ответа: 14,8 (N <8,4)<br>Proximal CMAP duration: 8,3 (N <8,4) | СПс, м / с (N >50): 44,7<br>Conduction velocity, m/s (N >50): 44,7                                                                                                                                                                     |
| СПм, м/с (N >50) (предплечье): 25,5<br>Conduction velocity, m/s (N >50) (elbow-wrist segment): 25,5                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                        |

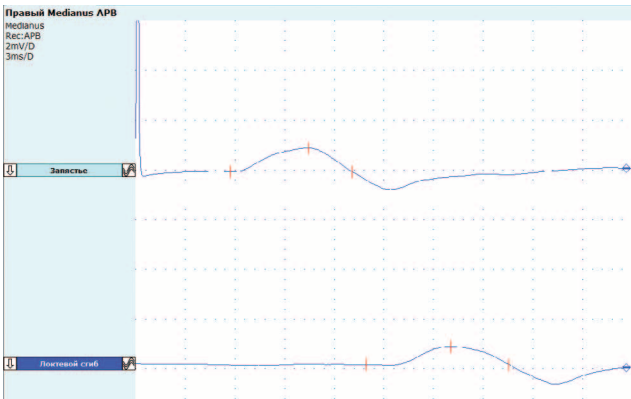
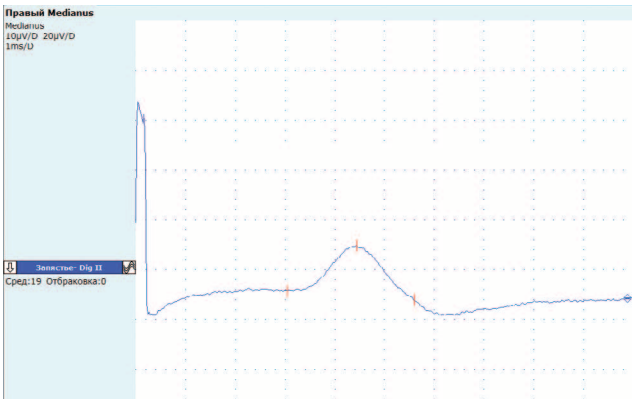
Таблица 1. (Окончание).  
Table 1. (The End).

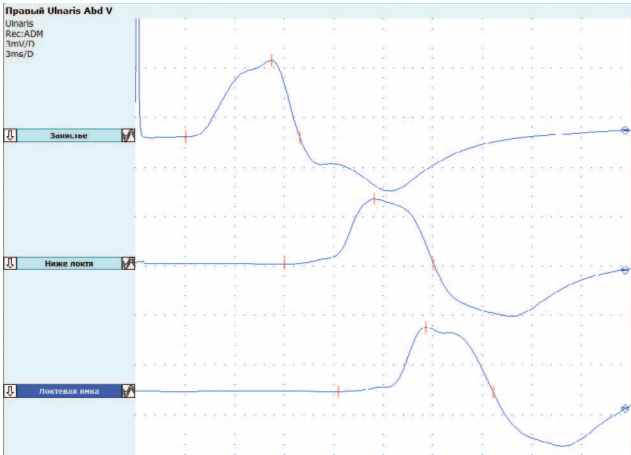
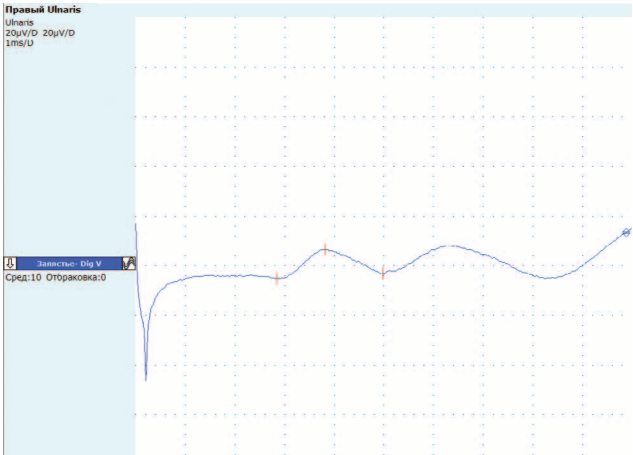
| Результат исследования волокон локтевого нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right ulnar nerve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Параметры М-ответа<br/>(отведение с мышцы, отводящей мизинец, справа)<br/>CMAP parameters (lead with m. ADM dexter)</div> <div><div><div>Правый Ulnaris Abd V</div><div>Ulnaris</div><div>REC:ADM</div><div>U:5mV/D</div><div>2ms/D</div></div><div><div>Запястье</div><div>Локоть локтя</div><div>Пясть локтя</div></div></div> <div>Латентность М-ответа, мс (N &lt;3,0): 4,18<br/>CMAP latency, ms (N &lt;3,0): 4,28<br/><br/>Амплитуда М-ответа, мВ (N &gt;6,0): 0,57<br/>CMAP amplitude, mV (N &gt;6,0): 0,57<br/><br/>Вероятный БП на уровне предплечья: 91 %<br/>Right ulnar motor study shows probable conduction block below elbow: 91 %<br/><br/>СПм, м/с (N &gt;50) (предплечье, локтевой сустав): 33,2 — 40,6<br/>Conduction velocity, m/s (N &gt;50) (below elbow-wrist and above elbow to below elbow segments): 33,2 — 40,6</div> | <div>Параметры сенсорного потенциала<br/>(отведение с мизинца)<br/>SNAP parameters (lead with dig. V)</div> <div><div><div>Правый Ulnaris</div><div>Ulnaris</div><div>20µV/D</div><div>20µV/D</div><div>1ms/D</div></div><div><div>Запястье: Dig V</div><div>Сред: 6 Отбраковка: 0</div></div></div> <div>Латентность СП, мс (N &lt;3,0): 2,4<br/>CNAP latency, ms (N &lt;3,0): 3,58<br/><br/>Амплитуда СП, мкВ (N &gt;15,0): 7,6<br/>CNAP amplitude, µV (N &gt;15,0): 7,6<br/><br/>СПс, м / с (N &gt;50): 60,4<br/>Conduction velocity, m/s (N &gt;50): 60,4</div> |
| Результат исследования волокон большеберцового нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right tibial nerve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Результат исследования икроножного нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right sural nerve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <div>Параметры М-ответа (отведение с мышцы, отводящей большой палец стопы справа)<br/>CMAP parameters (lead with m. AH dexter)</div> <div><div><div>Правый Tibialis</div><div>Tibialis</div><div>REC:Abd hal</div><div>2mV/D</div><div>2ms/D</div></div><div><div>Медаль лодыжки</div></div></div> <div>М-ответ не получен<br/>Right tibial motor study showed no responses</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <div>Параметры сенсорного потенциала<br/>SNAP parameters</div> <div><div><div>Правый Suralis</div><div>Suralis</div><div>20µV/D</div><div>20µV/D</div><div>1ms/D</div></div><div><div>Пясть стопы: гол.</div><div>Сред: 9 Отбраковка: 0</div></div></div> <div>Латентность СП, мс (N &lt;4,0): 2,71<br/>SNAP latency, ms (N &lt;4,0): 2,71<br/><br/>Амплитуда СП, мкВ (N &gt;6,0): 4,2<br/>SNAP amplitude, µV (N &gt;6,0): 4,2<br/><br/>СПс, м/с (N &gt;40): 44,3<br/>Conduction velocity, m/s (N &gt;40): 44,3</div>                                               |

Примечание: БП — блок проведения; М-ответ — моторный ответ; СП — сенсорный потенциал; СПм — скорость проведения моторного потенциала; СПс — скорость проведения сенсорного потенциала; N — норма  
Note: ADM — abductor digiti minimi manus muscle; APB — abductor pollicis brevis muscle; AH — adductor hallucis; CMAP — compound muscle action potential; dig. — digitus; N — norm; SNAP — sensory nerve action potential



**Таблица 2.** Результаты стимуляционной электронейромиографии пациента Н. в динамике, через 8 месяцев от начала ГКС-терапии (03.07.2025). Миограф Keypoint, Dantec (Дания)  
**Table 2.** Nerve conduction study results of patient N., dynamics in 8 months on steroid therapy (03.07.2024). Electromyography machine Keypoint, Dantec (Denmark)

| Результат исследования волокон срединного нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right median nerve                  |                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Параметры М-ответа (отведение с короткой мышцей, отводящей большой палец кисти справа)<br>CMAP parameters (lead with m. APB dexter) | Параметры сенсорного потенциала (отведение с указательного пальца)<br>SNAP parameters (lead with dig. II) |
|                                                     |                         |
| Латентность М-ответа, мс (N <3,5): 5,72<br>CMAP latency, ms (N <3,5): 5,72                                                          | Латентность СП, мс (N <3,0): 3,04<br>SNAP latency, ms (N <3,0): 3,04                                      |
| Амплитуда М-ответа, мВ (N >5,0): 0,96<br>CMAP amplitude, mV (N >5,0): 0,96                                                          | Амплитуда СП, мкВ (N >15,0): 10,0<br>SNAP amplitude, µV (N >15,0): 10,0                                   |
| СПм, м/с (N >50) (предплечье): 26,9<br>Conduction velocity, m/s (N >50) (elbow-wrist segment): 26,9                                 | СПс, м/с (N >50): 47,7<br>Conduction velocity, m/s (N >50): 47,7                                          |

| Результат исследования волокон локтевого нерва справа<br>Nerve conduction study results of the right ulnar nerve                                                         |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Параметры М-ответа (отведение с мышцей, отводящей мизинец справа)<br>CMAP parameters (lead with m. ADM dexter)                                                           | Параметры сенсорного потенциала (отведение с мизинца)<br>SNAP parameters (lead with dig. V) |
|                                                                                        |         |
| Латентность М-ответа, мс (N <3,0): 3,05<br>CMAP latency, ms (N <3,0): 3,05                                                                                               | Латентность СП, мс (N <3,0): 2,84<br>SNAP latency, ms (N <3,0): 2,84                        |
| Амплитуда М-ответа, мВ (N >6,0): 4,6<br>CMAP amplitude, mV (N >6,0): 4,6                                                                                                 | Амплитуда СП, мкВ (N >15,0): 10,7<br>SNAP amplitude, µV (N >15,0): 10,7                     |
| СПм, м/с (N >50) (предплечье, локтевой сустав): 36,9 — 42,7<br>Conduction velocity, m/s (N >50) (below elbow-wrist and above elbow to below elbow segments): 36,9 — 42,7 | СПс, м/с (N >50): 44,0<br>Conduction velocity, m/s (N >50): 44,0                            |

**Примечание:** БП — блок проведения; М-ответ — моторный ответ; СП — сенсорный потенциал; СПм — скорость проведения моторного потенциала; СПс — скорость проведения сенсорного потенциала; N — норма.  
**Note:** ADM — abductor digiti minimi manus muscle; APB — abductor pollicis brevis muscle; CMAP — compound muscle action potential; dig. — digitus; N — norm; SNAP — sensory nerve action potential.

Считается, что повреждение аксонов ассоциировано с прямым цитотоксическим воздействием на работу микротрубочек вещества монометилауристатина Е, входящего в состав препарата БВ [11].

В мировой литературе описаны, тем не менее, единичные случаи дизиммунной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, ассоциированной с терапией БВ. Первый случай развития БВ-индуцированной ДДП был представлен в 2013 году Pastorelli F., et al. [12], за которым были позже опубликованы единичные наблюдения в 2017–2022 годах [2, 13, 14]. Самый крупный обзор Fargeot G., et al. (2020) представлен ретроспективным анализом трех случаев (0,4%) развития синдрома Гийена-Барре и 9 случаев (1,3%) развития ХВДП, которые были верифицированы среди 700 пациентов, получавших БВ за период с 2013 по 2019 годы [15]. Позднее, в одноцентровом исследовании Matthys A., et al. (2024) описаны 6 клинических случаев (7%) развития дизиммунной НП среди 83 пациентов, получавших БВ [5]. Предполагается, что повреждение миелиновой оболочки может быть обусловлено абберацией иммунного ответа за счет влияния химерного моноклонального иммуноглобулина G1, то есть первого компонента БВ, на клетки, экспрессирующие CD30 (трансмембранный гликопротеиновый рецептор из суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО)) по аналогии с препаратами, ингибирующими ФНО [15,16]. Результаты гистологических исследований у пациентов с быстро прогрессирующей преимущественно моторной нейропатией, индуцированной БВ, демонстрируют смешанный аксональный и демиелинизирующий паттерн поражения: в биоптатах икроножного нерва выявляется снижение плотности миелинизированных волокон всех калибров, признаки валлеровской дегенерации и спорадические скопления регенерирующих волокон; по данным электронной микроскопии отмечаются признаки повреждения цитоскелета аксонов, изменения ориентации и общего количества микротрубочек, преимущественно в миелинизированных волокнах [2,17].

На основании данных серий и единичных клинических случаев, опубликованных в мировой литературе, выделяется общий клинико-нейрофизиологический паттерн БВ-индуцированной ДДП [5,12–15]. В большинстве работ отмечается, что дизиммунная БВ-индуцированная нейропатия дебютирует, в основном, остро или подостро с изолированных чувствительных нарушений, представленных преимущественно парестезиями и нейропатическим болевым синдромом, с последующим развитием грубой атаксии и двигательного дефицита различной степени тяжести, более выраженного в дистальных мышцах конечностей: по данным Fargeot G., et al. (2020) в 73% случаев пациентам требовалась дополнительная опора для ходьбы [15]; среди пациентов, описанных Matthys A., et al. (2024) полная обездвиженность развилась у одного из шести пациентов [5]. Другими отмеченными симптомами являются диффузная арефлексия и нарушение вибрационной чувствительности [5,12,13]. Хроническое течение заболевания в работе Fargeot G., et al. (2020)

наблюдалось в 36% случаев [15]. Отчетливых predisposing факторов развития демиелинизирующей полирадикулонейропатии у пациентов, принимающих БВ, в исследованиях выявлено не было; в работе Matthys A., et al. (2024) однако, была отмечена тенденция к влиянию более высокой кумулятивной дозы БВ на развитие дизиммунной НП [5]. Было определено, что дизиммунная НП развивается, в среднем, после 10–14 недель от начала терапии БВ; диапазон дебюта полиневритических нарушений варьирует от 2х до 36 недель от старта терапии БВ [5, 15].

Представленный нами клинический случай является еще одним примером БВ-индуцированной ДДП с дебютом через 24 недели от начала терапии БВ, характеризующимся хроническим развитием заболевания с нарастанием двигательных нарушений, более выраженных дистально, которые прогрессировали до полной обездвиженности пациента в течение 6 месяцев, что соответствует 4 степени тяжести согласно шкале общих терминологических критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Особенностью нашего случая является превалирование моторных нарушений как в дебюте, так и в разгаре клинической картины, а также большее вовлечение мышц — разгибателей кистей и стоп.

Согласно проведенным исследованиям данные стимуляционной ЭНМГ у пациентов с БВ-индуцированной ДДП соответствуют электродиагностическим критериям ХВДП и острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ОВДП), то есть, представлены первично демиелинизирующим характером поражения периферических нервов [5,15]. В том числе, в 78% случаев был отмечен феномен ‘sural sparing pattern’ (характеризуется сниженной амплитудой сенсорной потенции при исследовании чувствительной порции срединного или локтевого нерва при сохранении нормальной амплитуды сенсорного потенциала при исследовании икроножного нерва) [15], который считается высокоспецифичным ранним маркером ОВДП и регистрируется при ХВДП [18]. Примечательно, что в более позднем обсервационном исследовании Pezullo L., et al (2025) у пациентов, получавших БВ, был также отмечен феномен ‘sural sparing pattern’, несмотря на первично аксональные изменения по совокупности данных остальных показателей стимуляционной ЭНМГ [10]. Общими особенностями БВ-индуцированной ДДП, на которые обращают внимание исследователи, стало также отсутствие регистрации F-волн с мышц кистей и стоп, а также наличие блоков проведения по моторным волокнам нервов рук в нетипичных для компрессии местах [5,12–14]. Результаты ЭНМГ-исследования в нашем клиническом случае соответствуют данным литературы: преимущественное вовлечение моторных волокон периферических нервов, демиелинизирующий характер поражения, наличие феномена ‘sural sparing pattern’.

Дифференциальный диагноз БВ-индуцированной НП включает химиоиндуцированные токсичные аксональные НП, парапротеинемическую демиелинизирующую НП, а также паранеопластическую НП

и нейролимфоматоз, учитывая, что данная категория пациентов получает БВ по поводу онкологических заболеваний лимфатической ткани [5]. Таким образом, может потребоваться обширный круг обследований, включающий скрининг на антинейрональные антитела, ультразвуковое исследование нервов по протоколу Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) [19] или магнитно-резонансная томография плечевых сплетений, ПЭТ/КТ и электрофорез белков сыворотки крови и суточной мочи с иммунофиксацией [5].

Степень тяжести БВ-индуцированной полинейропатии является дозозависимой, поэтому прогноз восстановления зависит от длительности и режима терапии БВ [5]. Согласно рекомендациям по ведению пациентов на терапии БВ при наличии НП 2-3 степени тяжести по шкале СТСАЕ терапию БВ следует прекратить до снижения выраженности клинических проявлений до 1 степени тяжести по шкале СТСАЕ или полного восстановления до исходного уровня, после чего терапия возобновляется в сниженной дозе [9, 20]. 4 степень тяжести НП по шкале СТСАЕ подразумевает полное прекращение терапии БВ [9,20]. На основании результатов проводимого лечения в опубликованных клинических случаях можно сделать вывод о том, что БВ-индуцированная дизиммунная НП отвечает на стандартную патогенетическую терапию аналогично классической ХВДП [5,12–15]. Данные выборки Fargeot G., et al. (2020) продемонстрировали, что в 82 % случаев отмечается улучшение неврологического статуса на фоне терапии препаратами иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (ВВИГ) в дозе 2 г/кг совместно с прекращением терапии БВ, хотя, полного восстановления не удалось достичь ни в одном описанном случае [15]. В работе Matthys A., et al. (2024) в двух случаях удалось достичь значимого улучшения с помощью ВВИГ; в двух случаях положительная динамика была достигнута при использовании глюкокортикостероидной терапии; и, наконец, в 1 случае произошло спонтанное восстановление после снижения дозы БВ [5]. Длительность патогенетической терапии, по всей видимости, определяется индивидуально в зависимости от клинического эффекта, как и в случае классических вариантов дизиммунных нейропатий. Вопрос о возможности повторного назначения БВ после достижения ремиссии дизиммунной НП остается открытым. Помимо клинического улучшения на фоне патогенетической терапии, нейрофизиологическая картина по данным ЭНМГ также претерпевает положительные изменения: в ряде клинических случаев — вплоть до восстановления параметров моторных и сенсорных ответов до нормативных значений [12,14]. Наш клинический случай подтверждает общую тенденцию позитивного влияния стандартной патогенетической терапии на течение БВ-индуцированной ДДП: на фоне внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном с последующей высокодозной пероральной терапией МП с постепенным подконтрольным снижением дозы МП была достигнута значительная положительная динамика — от состояния полной обездвиженности до дистального

тетрапареза легкой степени выраженности в течение одного года. Следует также отметить, что постепенная, медленная скорость снижения глюкокортикостероидной терапии обеспечивает более быстрый темп регресса неврологического дефицита и оптимальное восстановление качества жизни [21].

## Заключение

Брентуксимаб ведотин-индуцированная дизиммунная демиелинизирующая полирадикулонейропатия является тяжелым инвалидирующим осложнением химиотерапии, которое может напоминать по своему течению и клинико-параклиническим характеристикам острую или хроническую воспалительные демиелинизирующие полирадикулонейропатии. Как острое, так и хроническое развитие мышечной слабости, нарушение ходьбы и сенситивная атаксия являются клиническими «красными флагами» вероятного дизиммунного генеза нарушений и основанием для проведения стимуляционной электронейромиографии с целью установления характера поражения периферических нервов. Врачи, наблюдающие пациентов как гематологического, так и неврологического профилей, должны быть осведомлены о представленном осложнении терапии брентуксимабом ведотином, так как своевременная отмена препарата и назначение иммуносупрессивной патогенетической терапии являются наиболее оптимальной тактикой ведения данной категории пациентов, которая обеспечивает благоприятный исход и восстановление.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили

финальную версию статьи перед публикацией

**Зайцевская С.А.:** редактирование и подготовка черновика рукописи

**Гришина Д.А.:** создание концепции статьи, подготовка черновика и редактирование рукописи

**Супонева Н.А.:** редактирование и окончательное утверждение рукописи

## Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the

final version of the article before publication

**Zaitsevskaya S.A.:** writing and editing a draft of the manuscript

**Grishina D.A.:** definition of the general concept of the article, editing and preparing a draft of the manuscript

**Suponeva N.A.:** editing the article after reviewing, final approval of the manuscript

## Список литературы / References:

1. Carlson K., Ocean A.J. Peripheral Neuropathy with Microtubule-Targeting Agents: Occurrence and Management Approach. Clin Breast Cancer. 2011; 11 (2):73–81. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.03.006.
2. Corbin Z.A., Nguyen-Lin A., Li S. et al. Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. J Neurooncol. 2017; 132 (3):439–446. DOI: 10.1007/s11060-017-2389-9.

3. Gualberto A. Brentuximab Vedotin (SGN-35), an antibodydrug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2012; 21: 205–216. DOI: 10.1517/13543784.2011.641532.
4. Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В. и др. Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18 (2):83–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91.  
Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Iukhta T.V. et al. Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Immunopathol*. 2019; 18 (2):83–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91 [in Russian].
5. Matthys A., Bardel B., Le Bras F. et al. Rate and characteristics of inflammatory neuropathies associated with brentuximab vedotin therapy. *Eur J Neurol*. 2024; 31 (7):e16285. DOI: 10.1111/ene.16285.
6. Pro B., Advani R., Brice P. et al. Durable remissions with brentuximab vedotin (SGN-35): Updated results of a phase II study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL). *J Clin Oncol*. 2011; 29 (15\_suppl):8032. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.8032.
7. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (18):2183–2189. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
8. Velasco R., Domingo-Domenech E., Sureda A. Brentuximab-induced peripheral neurotoxicity: A multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in hodgkin lymphoma therapy. *Cancers*. 2021;13: 6125. DOI: 10.3390/cancers13236125.
9. Yi J.H., Kim S.J., Kim W.S. Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. *Blood Res*. 2017; 52 (4):243. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.243.
10. Pezzullo L., Piscoquito G., Settembre L. et al. Electrophysiological Studies in Combination With Interim-Positron Emission Tomography Scan for Prevention of Severe Brentuximab-Vedotin-Induced Neurotoxicity. *European Journal of Haematology*. 2025; 114(5): 802-811. DOI: 10.1111/ejh.14384.
11. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. Brentuximab vedotin-induced peripheral neuropathy: looking at microtubules. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 137: 665–666. DOI: 10.1007/s11060-018-2743-6.
12. Pastorelli F., Derenzini E., Plasmatti R. et al. Severe peripheral motor neuropathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leukemia and Lymphoma*. 2013; 54: 2318–2321. DOI: 10.3109/10428194.2013.773997.
13. Hoffmann J.C., Soliman M., Koch J.C. et al. Demyelinating neuropathy and local toxicity caused by extravasated Brentuximab vedotin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34: e626–e628. DOI: 10.1111/jdv.16502.
14. Zubair A.S., Rethana M., Keung B. Brentuximab-Induced Sensorimotor Polyneuropathy with Acquired Demyelinating Features Resembling Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2022; 23:166–168. DOI: 10.1097/CND.0000000000000352.
15. Fargeot G., Dupel-Pottier C., Stephant M. et al. Brentuximab vedotin treatment associated with acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020; 91: 786–788. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323124.
16. Seror R., Richez C., Sordet C. et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- $\alpha$  therapy: A french national survey. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013; 52 (5):868–874. DOI: 10.1093/rheumatology/kes375.
17. Mariotto S., Ferrari S., Sorio M. et al. Brentuximab vedotin: axonal microtubule's Apolloyon. *Blood Cancer J*. 2015; 5 (8):e343. DOI: 10.1038/bcj.2015.72.
18. Van Doorn P.A., Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2023; 30 (12):3646–3674. DOI: 10.1111/ene.16073.
19. Grimm A., Décard B.F., Axer H., Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score — UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126 (11):2216–2225. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.01.011.
20. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112 (1):90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
21. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6 (1): 44-53. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-1-44-53.  
N.A. Suponeva, E.S. Naumova, E.V. Gnedovskaya. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Neuromuscular Diseases*. 2016; 6 (1): 44-53. [In Russian]. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-1-44-53.

### Информация об авторах

**Зайцевская Софья Александровна** — врач невролог, врач функциональной диагностики Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, e-mail: Sona-zait@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

**Гришина Дарья Александровна** — д.м.н., руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, e-mail: dgrishina82@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, e-mail: suponeva@neurology.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

### Information about the authors:

**Sofia A. Zaitsevskaya** — Neurologist, Functional diagnostics physician, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, e-mail: Sona-zait@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

**Daria A. Grishina** — D. Sci. (Med.), Head of the Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, e-mail: dgrishina82@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

**Natalia A. Suponeva** — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director. Institute of Neurorehabilitation, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, e-mail: suponeva@neurology.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





