

doi : 10.52485/19986173_2022_1_35
УДК 616.72-002.772

¹Бурдинская А.А., ²Аксенова Т.А., ²Горбунов В.В., ²Царенок С.Ю., ²Беломестнова К.Э.

ДЕБЮТ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ПРЕДИКТОРЫ И ПАТОМОРФОЗ БОЛЕЗНИ

¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница
«РЖД - Медицина» города Чита», 672000 г. Чита, ул. Горбунова, 11;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В представленном обзоре литературы обсуждаются особенности дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Представлены данные эпидемиологических исследований взрослого населения, страдающего ревматоидным артритом, особенности трех клинических вариантов дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Дана сравнительная характеристика течения ревматоидного артрита в разных возрастных группах. Представлены иммунологические и генетические предикторы дебюта ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Ранее дебют регистрировался у лиц преимущественно среднего возраста. В заключении следует отметить, что количество случаев ревматоидного артрита в пожилом возрасте увеличивается, что делает актуальным дальнейшие исследования в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, предикторы, дебют в пожилом возрасте, полиморфизм генов, интерлейкины

¹Burdinskaya A.A., ²Aksenova T.A., ²Gorbunov V.V., ²Tsarenok S.Yu., ²Belomestnova K.E.

THE DEBUT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN OLD AGE: PREDICTORS AND PATHOMORPHOSIS OF THE DISEASE

¹"Clinical Hospital RZhD-Medicine "of the city of Chita", 11 Gorbunov str., Chita, 672000;

²Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, 672000

Resume. The features of the onset rheumatoid arthritis in old age are discussed in the presented literature. The data of epidemiological studies of the adult population suffering from rheumatoid arthritis, the features of three clinical variants of the onset of rheumatoid arthritis in old age are presented. A comparative characteristic of the course of rheumatoid arthritis in different age groups is given. Immunological and genetic predictors of the onset of rheumatoid arthritis in old age presented. Previously, the debut was registered in mostly middle-aged people. In conclusion, it should be noted that the number of cases of rheumatoid arthritis in old age is increasing, which makes further research in this area relevant.

Key words: rheumatoid arthritis, predictors, debut in old age, genetic features, rheumatoid factor

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациента [1, 2].

Впервые РА был описан как самостоятельная нозологическая единица в 1800 году О.Ж. Ландре-Бове под руководством Ф. Пинеля в госпитале Сальпетриер на основании результатов наблюдений пациентов с характерным поражением суставов. Первое название РА звучало, как первичная астеническая подагра (la goutte astenique primitive). А своё современное название заболевание получило в 1859 году. Впервые современное название было опубликовано А.Б. Гарро в книге «Трактат о природе и лечении подагры и ревматической подагры» [3].

Согласно данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 800 тысяч человек [4], в мире более 20 миллионов человек с зарегистрированным и подтвержденным диагнозом РА.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует следующее разграничение возраста – молодой возраст – от 18 до 44 лет; средний возраст – от 45 до 59; пожилой возраст – от 60 до 74 лет; старческий возраст – от 75 до 89 лет; люди 90 лет и старше считаются долгожителями. В соответствии с классификацией ВОЗ и подразделяют РА [5].

Выделяют три подгруппы пациентов в зависимости от возраста, когда произошел дебют заболевания:

- 1) РА раннего возраста – до 44 лет;
- 2) РА «промежуточный» – возраст средний от 45 до 60 лет;
- 3) РА позднего начала – после 60 лет [6].

РА болеют пациенты разных возрастных групп, сюда входят и дети, и лица пожилого возраста, однако «классическим возрастом» начала заболевания является возраст от 40 до 50 лет. В последнее десятилетие тенденция стала несколько меняться, и все чаще РА дебютирует в пожилом возрасте РА, развившийся в возрасте 60-65 лет и старше, принято считать РА пожилого возраста, или РА пожилых.

В пожилом возрасте течение РА может протекать в трех клинических вариантах. Первый вариант является классическим и самым распространенным. По клинике отмечается утренняя скованность, полиартрит, при лабораторном исследовании у большей части пациентов имеет место повышенный ревматоидный фактор (РФ). Для данного клинического варианта характерно быстрое повреждение суставов и формирование в течение первого года эрозивного артрита.

Второй клинический вариант РА представляет собой симптоматику ревматической полимиалгии. Для пациентов данного варианта характерны острое начало заболевания, буквально в течение нескольких месяцев развивается симметричный полиартрит. В большинстве случаев трудность в диагностике может быть при лабораторном обследовании, так как отсутствует повышение РФ.

Третий клинический вариант РА имеет общую симптоматику с синдромом RS 3 PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema). Данный синдром был впервые описан McCarty D. и его коллегами в 1985 году. Для него также характерно острое начало заболевания, выраженный двусторонний отек кистей, развитие симметричного полиартрита, при лабораторном исследовании отмечается серонегативность по РФ. При этом клиническом варианте возможно достижение стойкой ремиссии заболевания, и течение наиболее благоприятно для пациента [7, 8].

Можно провести сравнение клинических проявлений дебюта РА в пожилом и молодом возрастах. В молодом возрасте отмечается постепенное развитие заболевания. Характерна боль в суставах при движениях и в покое, скованность по утрам, припухлость суставов. В типичных случаях первыми поражаются суставы кистей рук, а затем вовлекаются более крупные суставы (голеностопные, коленные, локтевые). У пациентов пожилого и среднего возраста артралгии умеренные, чаще без нарушения функции суставов, возможно повышение температуры тела [9, 10, 11].

Важно отметить, что пациентам с дебютом РА в пожилом возрасте необходимо исключить новообразования. При сочетании РА и опухолевого процесса, один из них предшествует появлению другого. В данном случае учитывается причинно-следственная связь между РА и опухолевым процессом. Дебют РА, может быть проявлением паранеопластического синдрома, развившегося в результате аутоиммунных реакций, обусловленных прогрессированием и возникновением опухолевого процесса. Дебют РА, по данным онкологов, встречается у 13% онкологических пациентов и чаще всего встречается при опухолях желудочно-кишечного тракта и легких [11].

РА с началом в пожилом возрасте характеризуется более быстрым темпом рентгенологической прогрессии. Согласно данным J. Calvoalen и соавт., при одинаковой длительности заболевания пациенты с дебютом РА в пожилом возрасте имели эрозивные изменения в 71% случаев, с дебютом в среднем возрасте (до 45 лет) – 52% случаев [12].

Имеются определенные гендерные особенности дебюта РА в разных возрастных группах. Так, соотношение женщин и мужчин, у которых дебют РА произошел в пожилом возрасте, составляет 1:1, т. е. одинаковое. Если рассматривать более молодой возраст, то среди заболевших преобладают лица женского пола в 3-4 раза [6].

Старение – это физиологический процесс, который характеризуется нарушением функционирования иммунной системы. На развитие дебюта и течение РА у пожилых пациентов оказывают влияние генетические и иммунологические факторы. Сам пожилой возраст может быть предиктором развития данного заболевания [13]. У лиц старшего возраста снижена неспецифическая иммунная защита, что проявляется несостоятельностью эндотелиального и кожного барьеров, недостаточностью антиоксидантной активности, системы комплемента, фагоцитоза. Также происходит инволюция тимуса после 55 лет. За нарушение функционирования иммунной системы при РА отвечают Т-клетки, а точнее, их снижение и, следовательно, снижение защитного иммунного ответа. Но, в то же время, возрастает реакция на аутоантигены, а процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным. Тем самым появляется дисбаланс между Т-клетками и повышением уровня провоспалительных цитокинов. [14]. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют рост и пролиферацию тех же Т-лимфоцитов, а также моноцитов, хондроцитов, синовиоцитов и других клеток, которые участвуют в разрушении кости и суставного хряща. Также у пожилых пациентов отмечается недостаточная экспрессия генов на Т-лимфоцитах, низкая активность естественных киллеров и слабая активация макрофагов на интерфероны. Следует также отметить, что происходит снижение пропорции В-клеток в периферической крови, но параллельно с этим увеличивается олигоклональная экспансия клеток, которые продуцируют аутоантитела (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор).

Провоспалительные цитокины – это низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы или гликопротеины, которые секретируются иммунными клетками. Имеются данные о роли интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНО- α) в развитии дебюта РА у лиц пожилого возраста [15, 16]. ИЛ-1 является одним из важнейших медиаторов воспаления при РА. Он стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов. ИЛ-6 представляет собой гликопротеин, который синтезируется лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, В-клетками, тучными клетками, макрофагами, эозинофилами и синовиальными фибробластами. ИЛ-6 способен активировать продукцию антител В-клетками, острофазных белков, хемокинов эндотелиальными клетками, активировать остеокласты. При РА наблюдается значительное увеличение уровня ИЛ-6 в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме крови. ФНО- α при РА продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигается в активной стадии заболевания. Самыми основными патогенетическими эффектами ФНО- α при РА является увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов, который называется лигандом остеопротегерина (RANKL). Он отвечает за резорбцию костной ткани, а также индукцию гиперэкспрессии молекул адгезии, коллагеназ, хемокинов, металлопротеаз и простагландинов [16].

Избыточная продукция данных цитокинов проявляется синовиальным воспалением и формированием деструктивных изменений костной ткани и хряща. Как у молодых, так и у пожилых пациентов с РА цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм» является основным инициатором развертывания Т-лимфоцитами цепочки иммуновоспалительных реакций. Считается, что преимущественно ИЛ-1, а точнее его высокий уровень в сыворотке крови при РА и связан с повышением секреции антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [17, 18, 19]. В свою очередь, предиктором быстрого прогрессирования эрозивных изменений является повышение уровня АЦЦП в сыворотке крови у пациентов с РА. Согласно исследованиям D.Y. Chen, у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте, по сравнению с более молодым возрастом, выявляется наиболее высокий уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости.

В последние два года предметом пристального внимания ученых всего мира является новая коронавирусная инфекция. Пандемия оказалась серьезным вызовом для всего медицинского сообщества, что обусловлено не только высокой заболеваемостью и летальностью, но и постоянно меняющейся информацией о коронавирусе. Всплеск клинических проявлений заболевания связан с неупорядоченным высвобождением цитокинов. Так называемый цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм» занимает основное место в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Цитокины функционируют не как отдельные молекулы, а как система взаимосвязанных медиаторов. Уникальность цитокиновой сети состоит в том, что большинство типов клеток (макрофаги, моноциты, Т-хелперы и др.) иммунитета способны продуцировать цитокины. Новая коронавирусная инфекция отличается высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-33, ИЛ-18, ФНО- α и других. Было отмечено, что структура провоспалительных цитокинов, которые продуцируются при новой коронавирусной инфекции, имеет непосредственное сходство с цитокинами, которые составляют основу патогенеза РА [20]. Интересно сформулировали эту мысль итальянские ученые: «COVID-19 и РА: очень далеко и очень близко!» [21]. Обращает все большее внимание сходство иммунопатологических механизмов РА и новой коронавирусной инфекции [22]. Еще одной проблемой наших дней является рост количества пациентов с дебютом РА. Возможно, что именно COVID-19 в наши дни является одним из предикторов развития РА. В настоящее время нет достаточной доказательной базы, однако накапливающийся опыт и наблюдения врачей позволяет говорить о наличии между ними причинно-следственной связи.

Параллельно с «цитокиновым штормом» при новой коронавирусной инфекции привлекают внимание такие факторы, как нетоз (NETosis) и полиморфноядерные нейтрофилы, которые приводят к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК – ловушек. Нетоз – это вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов. Гибель сопровождается выбрасыванием из погибающих нейтрофилов нитей, которые состоят из ДНК. Нейтрофилы убивают внеклеточные патогены за счет нетоза. В отношении новой коронавирусной инфекции нетоз приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК-ловушек с выраженными тромбогенными, токсическими и иммуногенными свойствами.

Нетоз имеет место и в патогенезе РА, так как нейтрофилы периферической крови и синовиальной жидкости стимулируют этот процесс. Для образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) необходимо действие активных форм кислорода. Описан ряд внеклеточных и цитоплазматических цитруллинированных антигенов, которые являются мишенями для аутоантител и дальше действуют как индукторы образования таких ловушек при РА [23].

Впервые НВЛ описаны V. Brinkmann и соавторами в 2004 году как защитный механизм, с их помощью нейтрофилы захватывают и нейтрализуют микробы [24]. Образование аутоантител к цитруллинированным антигенам – это ключевой момент в патогенезе РА. Согласно современным исследованиям, источником цитруллинированных белков является нетоз. В свою очередь, провоспалительные цитокины и антицитруллинированные антитела стимулируют нетоз, в этом и заключается порочный круг цитруллинированных аутоантигенов и аутоиммунных реакций при РА [25].

При других классических генетических заболеваниях, при которых множество различных генов и их комбинаций предрасполагают к развитию заболевания, также и РА – это генетически гетерогенное заболевание, и самое важное то, что оно представлено генетическим несовершенством иммунорегуляторных процессов [26]. По данным исследований, риск развития дебюта РА прежде всего, ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 и HLA-DR1, который содержит больше 20 аллелей. Ген HLA-комплекса картируется на коротком плече шестой хромосомы и занимает около 0,1% всего генома человека [27]. Предрасположенность к РА в первую очередь связана с определённой аминокислотной последовательностью на третьем

гипервариабельном участке β -цепи HLA-DR и не выявлено зависимости от того какой антиген (HLA-DR1, HLA-Dw4, HLA-Dw16) эту последовательность несет. Установлено, что у пациентов, которые являются носителями HLA-Dw14 (DRB1*0404) или HLA-Dw4 (DRB1*0401), риск РА составляет 1:20 и 1:35 соответственно. Если пациент носитель обоих представленных вариантов, то риск развития дебюта РА будет еще выше [28].

Другие гены области HLA-D также могут иметь влияние на предрасположенность к РА. Предполагают, что HLA-DR2, HLA-DR5, HLA-DR7 и HLA-DR3 препятствуют развитию дебюта РА, так как выявляются очень редко при этом заболевании. Три аллеля HLA-DQB1*0302, HLA-DQ-HLADQB1*0301, HLA-DQB1*0501 часто наследуемы и сцеплены с HLA-DR4 или HLA-DR,1 и их носительство связано с высоким риском развития РА. Обнаружена связь между генами HLA и течением РА. Выявляют членов аллельной группы HLA-DRB1*0401 или HLA-DRB1*0404, и аллели HLA-DRB1*14:02 и HLA-DRB*01, они не только повышают риск дебюта РА, но и также грозят серьезными изменениями кости. При быстро прогрессирующем РА с ранним началом и внесуставными проявлениями часто имеется носительство одновременно HLA-DRB*0401 и HLA-DRB*0404, в этих случаях часто поражаются не только суставы, но и внутренние органы. Аллель HLA-DRB1*010 выявляют при медленно прогрессирующих формах РА [29, 30].

В настоящее время активно обсуждаются роли других генетических факторов, которые не связаны с HLA-DR. К ним относят полиморфизм таких генов, как белок тирозин фосфатазы N 22 (protein tyrosine phosphatase N 22 (PTPN22 C1858T)), пептидиаргин дезаминазы, цитотоксичный Т-лимфоцитсвязанный антиген (CTLA-4 A49G), ген NO-синтетазы ENOS 4 a/b, ген хемокиновых рецепторов 5 CCR5- Δ 32, ген матриксных металлопротеаз (MMP) MMP-9-1562 C/T [31]. Установлено, что предрасположенность к РА реализуется полиморфными вариантами генов антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов, легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов. Как изложено выше, главная роль в патогенезе РА принадлежит провоспалительным цитокинам, именно они и поддерживают хроническое воспаление [32]. В частности, ИЛ-1 и ФНО- α поддерживают системные проявления ревматоидного артрита и потенцируют каскад воспалительных реакций.

В настоящее время в доступной литературе не найдено данных о полиморфизме генов в зависимости от возраста дебюта РА. Проведение исследований в данной области представляется своевременным, учитывая распространенность и социальную значимость болезни. В патогенезе РА играют роль различные компоненты приобретенного и врожденного иммунитета, которые начинают воспринимать собственные ткани организма как чужеродные. В результате развития хронического воспаления происходят деструктивные изменения суставов и внутренних органов. От полиморфизма генов зависят иммунный и воспалительный ответы, сложные цитокиновые сигнальные пути в развитии дебюта РА. Таким образом, назвать предикторами развития РА можно гиперпродукцию цитокинов, полиморфизм генов, пожилой возраст.

В заключении стоит отметить, что частота дебютов РА в пожилом возрасте увеличивается, поскольку средняя продолжительность жизни в Российской Федерации превысила 70-летний рубеж, хотя ранее считалось, что РА это заболевание с началом преимущественно в среднем возрасте. В настоящее время можно предположить возможную связь дебюта РА с новой коронавирусной инфекцией опираясь на единые патогенетические механизмы, такие как цитокиновый каскад или «цитокиновый шторм», нетоз и дисбаланс работы иммунной системы. Вместе с тем следует отметить, что РА является мультифакториальным заболеванием с определенными механизмами развития, поэтому следует считать, что патогенез данного заболевания в молодом и пожилом возрасте имеет определенное сходство, но у лиц пожилого возраста имеются клинические, генетические особенности, что актуально для изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не имеет спонсорской поддержки.

Вклад авторов:

Бурдинская А.А. – 60% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Аксенова Т.А. – 25% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Царенок С.Ю. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Беломестнова К.Э. – 5% (сбор данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Гусева И.А., Кучихина Е.Л., Демидова Н.В., Авдеева А.С., Сорока Н.Е., Абрамов Д.Д., Черкасова М.В., Самаркина Е.Ю., Каратеев Д.Е. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (1). 28-32.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388. 2023-2038. DOI 10.1016/S01406736 (16)30173-8.
3. Синяченко О.В., Пасиешвили Л.М. Ревматоидный артрит: дефиниция, клинко-патогенетические аспекты. Восточно-Европейский журнал внутренней и семейной медицины. 2018. 1. 4-15.
4. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 434. ISBN 978-5-9704-4261-6.
5. Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019. 57 (3). 328-332.
6. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Особенности клинической картины и лечения ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Consilium medicum. 2016. 12. 12-18.
7. Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С. Позднее начало ревматоидного артрита у лиц пожилого возраста: особенности течения заболевания. Эффективная фармакотерапия. 2019. 15 (400). 20-24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-20-24.
8. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388 (10055). 2023-2038. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
9. Krams T., Ruysen-Witrand A., Nigon D., Degboe Y., Tobon G., Fautrel B., Berenbaum F., Cantagrel A., Constantin A. Effects of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Joint Bone Spine. 2016. 83 (5). 511-515. DOI 10.1016/j. Jbspin. 2015.09.010.
10. Филимонова О.Г., Чичерина Е.Н., Бетехтина С.Н. Дебют ревматоидного артрита в пожилом возрасте – трудности диагностики и лечения: клинический случай. Фарматека. 2018. 14 (367). 67-71.
11. Tan T.C., Gao X., Thong B.Y. et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort . Int. J. Rheum. Dis. 2017. 20 (6). 737–745.
12. Kobak S. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018. 10 (1). 3-11. DOI 10.1177/1759720X17740075.
13. Мартусевич Н.А. Ревматоидный артрит у лиц пожилого возраста. Рецепт. 2011. 3 (77). 99-106.
14. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017. 55 (3). 277-284.

15. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010. 2. 71-82.
16. Catrina A.I., Svensson C.I., Malmstrom V., Schett G., Klareskog L. Mechanism leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 12 (2). 79-86. DOI 10.1038/nrrheum.2016.200.
17. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Панкратова С.Ю., Фанасков В.Б., Летаева М.В. Ревматоидный артрит у пожилых пациентов. Современная ревматология. 2017. 11 (1). 33-37. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-33-37.
18. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Гриднева Г.И., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Гукасян Д.А., Касумова К.А., Лучихина Е.Л., Мисиюк А.С., Осилко Т.Г., Румянцева О.А., Злепко Е.А., Тюрина Л.Н., Федоренко Е.В., Шорникова Н.В., Насонов Е.Л. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020. 58 (2). 140-146. DOI 10.14412/1995-4484-2020-140-146.
19. Коненков В.И., Прокопьев В.Ф., Шевченко А.В., Чернявский А.М., Караськов А.М. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. 9. 15-21.
20. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов. Современные проблемы науки и образования. 2017. 3. 9
21. Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020. 54 (4). 447-450.
22. Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свиницкая И.С., Крюков Е.В. Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. 5 (2). 84-88. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88.
23. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., Волков А.Ю., Метелин В.Б. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020. 48(Спецвыпуск 1). 43-50.
24. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J. Innate Immun.* 2018. 10. 414-421. DOI 10.1159/000489829.
25. Бедина С.А., Трофименко А.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Мозговая Е.Э., Спицина С.С., Девятаева М.Н. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов у больных с ревматоидным артритом. Современные проблемы науки и образования. 2020. 2. 12-15.
26. Коненков В.И., Прокопьев В.Ф., Шевченко А.В., Королёв И.А. Иммуногенетические критерии прогноза развития заболеваний суставов различной природы. Клиническая медицина. 2020. 98 (1). 43-48.
27. Суслowa Т.А., Бурмиcтpова А.Л., Хpомова Е.Б., Стaшкeвич Д.С., Дeвaльд И.В., Иcaкaнoвa А.О., Бoлдыpeвa М.Н., Aлeкceев Л.П. Гeнeтичeская пpeдpaспoлoжeннoсть к pевмaтoиднoму aртpиту: poль гeнoв и гaплoтипoв HLA клacca II. Иммунология. 2008. 29 (3). 137-140.
28. Кужир Т.Д. Полигенная природа ревматоидного артрита. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. 2019. 17 (4). 77-90.
29. Стaшкeвич Д.С., Хpомова Е.Б., Дeвaльд И.В., Хoдус Е.А., Бурмиcтpова А.Л. Pacшиpeнныe гaплoтипы нa ocнoвe peдких oднoнуклeидных пoлимoрфизмoв TNFA и HLA DRB1 в accoциaции c pевмaтoиднoм aртpитoм. Pocсийский иммунолoгичeский жypнaл. 2021. 24 (4). 555-562.
30. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in their HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2012. 44(3). 291-296.

31. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Большакова Т.Ю., Фок Ю.В., Орлова Н.М. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту. Сибирское медицинское обозрение. 2014. 3. 11-19.
32. Данилко К.В., Назарова Л.М., Хабибуллина Р.Р., Хайруллина Р.Р., Слесаренко Л.С., Муталова Э.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов IL 10, CTLA и предрасположенность к ревматоидному артриту. Научный результат. Медицина и фармация. 2018. 4 (2). 18-25.

Referens:

1. Guseva I.A., Kuchikhina E.L., Demidova N.V., Avdeeva A.S., Soroka N.E., Abramov D.D., Cherkasova M.V., Samarkina E.Yu., Karateev D.E. Molecular genetic testing of ADC-positive patients with rheumatoid arthritis with high inflammatory activity of the disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018. 56 (1). 28-32. in Russian.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388. 2023-2038. DOI 10.1016/S01406736 (16)30173-8.
3. Sinyachenko O.V., Pasieshvili L.M. Rheumatoid arthritis: definition, clinical and pathogenetic aspects. Vostochno-Evropeyskiy zhurnal vnutrenney i semeynoy meditsiny. 2018. 1. 4-15. in Russian.
4. Nasonov E.L. National guidelines. Reumatology. M.: GEOTAR-Media. 2017. 434. ISBN 978-5-9704-4261-6. in Russian.
5. Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019. 57(3). 328-332. in Russian.
6. Balabanova R.M., Kaptaeva A.K. Features of the clinical picture and treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. Consilium medicum. 2016. 12. 12-18. in Russian.
7. Kozhevnikova P.O., Dydykina I.S. Late onset of rheumatoid arthritis in the elderly: features of the course of the disease. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019. 15(400). 20-24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-20-24. in Russian.
8. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016. 388 (10055). 2023-2038. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
9. Krams T., Ruysen-Witrand A., Nigon D., Degboe Y., Tobon G., Fautrel B., Berenbaum F., Cantagrel A., Constantin A. Effects of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Joint Bone Spine. 2016. 83 (5). 511-515. DOI 10.1016/j.jbspin. 2015.09.010.
10. Filimonova O.G., Chicherina E.N., Betekhtina S.N. The debut of rheumatoid arthritis in old age - difficulties of diagnosis and treatment: a clinical case. Farmateka. 2018. 14 (367). 67-71. in Russian.
11. Tan T.C., Gao X., Thong B.Y. et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort // Int. J. Rheum. Dis. 2017. Vol. 20. 6. 737-745.
12. Kobak S. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018. 10 (1). 3-11. DOI 10.1177/1759720X17740075.
13. Martusevich N.A. Rheumatoid arthritis in the elderly. Retsept. 2011. 3 (77). 99-106. in Russian.
14. Nasonov E.L. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017. 55 (3). 277-284. in Russian.
15. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatropova M.A., Nasonov E.L. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010. 2. 71-82. in Russian.
16. Catrina A.I., Svensson C.I., Malmstrom V., Schett G., Klareskog L. Mechanism leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Immunol. 2017. 12 (2). 79-86. DOI 10.1038/nrrheum.2016.200.
17. Raskina T.A., Malysheva O.S., Pankratova S.Yu., Fanaskov V.B., Letaeva M.V. Rheumatoid arthritis in elderly patients. Sovremennaya revmatologiya. 2017. 11 (1). 33-37. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-33-37. in Russian.

18. Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Gridneva G.I., Nikishina N.Yu., Gerasimova E.V., Gukasyan D.A., Kasumova K.A., Luchikhina E.L., Misiyuk A.S., Oskilko T.G., Rumyantseva O.A., Zlepko E.A., Tyurina L.N., Fedorenko E.V., Shornikova N.V., Nasonov E.L. Clinical characteristics of three cohorts of early rheumatoid arthritis with late onset (aged 50 years and older). Generalization of 40 years of experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020. 58 (2). 140-146. DOI 10.14412/1995-4484-2020-140-146. in Russian.
19. Konenkov V.I., Prokop'ev V.F., Shevchenko A.V., Chernyavskiy A.M., Karas'kov A.M. Age and sex dynamics of the structure of cytokine gene networks of the Russian population. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013. 9. 15-21. in Russian
20. Zanin S.A., Onishchuk V.V., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A. "Cytokine storm" in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and deforming osteoarthritis of large joints. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. 3. 9. in Russian
21. Baymukhamedov Ch. Rheumatoid arthritis in the elderly: the view of a practical rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020. 54 (4). 447-450. in Russian
22. Vakhlevskiy V.V., Tyrenko V.V., Svinitskaya I.S., Kryukov E.V. Features of the course of rheumatic diseases against the background of a new coronavirus infection. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2021. 5 (2). 84-88. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88. in Russian
23. Kassina D.V., Vasilenko I.A., Gur'ev A.S., Volkov A.Yu., Metelin V.B. Neutrophil extracellular traps: significance for diagnosis and prognosis of COVID-19. *Al'namakh klinicheskoy meditsiny*. 2020. 48 (Special issue 1). 43-50. in Russian.
24. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J. Innate Immun*. 2018. 10. 414-421. DOI 10.1159/000489829.
25. Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Tikhomirova E.A., Mozgovaya E.E, Spitsina S.S., Devyataeva M.N. Formation of extracellular neutrophil traps in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020. 2. 12-15. in Russian
26. Konenkov V.I., Prokop'ev V.F., Shevchenko A.V., Korolev I.A. Immunogenetic criteria for predicting the development of joint diseases of various nature. *Klinicheskaya meditsina*. 2020. 98 (1). 43-48. in Russian.
27. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Khromova E.B., Stashkevich D.S., Deval'd I.V., Isakanova A.O., Boldyreva M.N., Alekseev L.P. Genetic predisposition to rheumatoid arthritis: the role of HLA Class II genes and haplotypes. *Immunologiya*. 2008. 29 (3). 137-140. in Russian.
28. Kuzhir T.D. Polygenic nature of rheumatoid arthritis. *Institut genetiki i tsitologii Natsional'noy akademii nauk Belorusi*. 2019. 17 (4). 77-90. in Russian.
29. Stashkevich D.S., Khromova E.B., Deval'd I.V., Khodus E.A., Burmistrova A.L. Expanded haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms TNF A and HLA DRB1 in association with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2021. 24 (4). 555-562. in Russian.
30. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in their HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet*. 2012. 44 (3). 291-296.
31. Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Bol'shakova T.Yu., Fok Yu.V., Orlova N.M. Genes of predisposition to rheumatoid arthritis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014. 3. 11-19. in Russian.
32. Danilko K.V., Nazarova L.M., Khabibullina R.R., Khayrullina R.R., Slesarenko L.S., Mutalova E.G., Viktorova T.V. IL 10, CTLA gene polymorphism and predisposition to rheumatoid arthritis. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya*. 2018. 4 (2). 18-25. in Russian.