

## Возможности селективной плазмосорбции внеклеточной ДНК и NETs у пациентов с трудно поддающимся лечению ревматоидным артритом (первый опыт применения)

Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Плетнёв Е.А.<sup>1</sup>, Покровский Н.С.<sup>2</sup>, Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Николаева Е.В.<sup>1</sup>,  
Никишина Н.Ю.<sup>1</sup>, Абдуллин Е.Т.<sup>2,3</sup>, Бланк Л.М.<sup>1</sup>, Зоткин Е.Г.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»  
Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова», Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А;

<sup>3</sup>Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; <sup>4</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ревматоидный артрит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РА-ИЗЛ), представляет собой особый клинико-патогенетический фенотип заболевания, сопровождающийся высокой воспалительной активностью, серопозитивностью и системными проявлениями. В последнее время все большее внимание уделяется роли внеклеточной ДНК и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в патогенезе РА. Представлен первый случай применения селективной плазмосорбции внеклеточной ДНК и NETs у пациента с РА-ИЗЛ. На фоне терапии отмечались уменьшение боли и скованности в суставах, улучшение общего состояния пациента. Прослежена динамика лабораторных показателей. Данный клинический случай демонстрирует потенциал применения плазмосорбции ДНК-содержащих структур в лечении рефрактерных форм РА как метода, дополняющего эффект генно-инженерной биологической терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; экстракорпоральная терапия; нейтрофильные внеклеточные ловушки; внеклеточная ДНК; терапевтический аферез.

**Контакты:** Елена Александровна Асеева; [eaaseeva@mail.ru](mailto:eaaseeva@mail.ru)

**Для цитирования:** Асеева ЕА, Плетнёв ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, Бланк ЛМ, Зоткин ЕГ, Лилля АМ. Возможности селективной плазмосорбции внеклеточной ДНК и NETs у пациентов с трудно поддающимся лечению ревматоидным артритом (первый опыт применения). Современная ревматология. 2025;19(5):98–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-98-105>

### *Selective plasmosorption of extracellular DNA and NETs in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis (first clinical experience)*

Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Pletnev E.A.<sup>1</sup>, Pokrovsky N.S.<sup>2</sup>, Soloviev S.K.<sup>1</sup>, Nikolaeva E.V.<sup>1</sup>,  
Nikishina N.Yu.<sup>1</sup>, Abdullin E.T.<sup>2,3</sup>, Blank L.M.<sup>1</sup>, Zotkin E.G.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>15A, Akademika Chazova Street, Moscow 121552, Russia;

<sup>3</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia; <sup>4</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) associated with interstitial lung disease (RA-ILD) represents a distinct clinical and pathogenetic phenotype characterized by high inflammatory activity, seropositivity, and systemic manifestations. In recent years, increasing attention has been directed to the role of extracellular DNA and neutrophil extracellular traps (NETs) in RA pathogenesis. This report presents the first case of selective plasmosorption of extracellular DNA and NETs in a patient with RA-ILD. The therapy was associated with a decrease in joint pain and stiffness and improvement of general condition. Laboratory parameters were also monitored dynamically. This clinical case demonstrates the potential of DNA-containing structure plasmosorption as an adjunctive method to enhance the effect of therapy with biological disease modifying antirheumatic drugs in refractory RA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; extracorporeal therapy; neutrophil extracellular traps; extracellular DNA; therapeutic apheresis.

**Contact:** Elena Alexandrovna Aseeva; [eaaseeva@mail.ru](mailto:eaaseeva@mail.ru)

**For citation:** Aseeva EA, Pletnev EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, Nikolaeva EV, Nikishina NYu, Abdullin ET, Blank LM, Zotkin EG, Lila AM. Selective plasmosorption of extracellular DNA and NETs in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis (first clinical experience). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(5):98–105 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-98-105>

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к инвалидности, развитию тяжелой коморбидной патологии и, как следствие, к сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Среди широкого спектра системных проявлений РА особое внимание привлекает интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА (РА-ИЗЛ), которая патогенетически связана с аутоиммунными механизмами, лежащими в основе РА. Важное значение в развитии РА-ИЗЛ имеет серопозитивность по ревматоидным факторам (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и другим цитруллинированным белкам. В целом РА-ИЗЛ — фенотип РА, отличающийся тяжелым течением, высокой воспалительной активностью и неблагоприятным прогнозом. Этот фенотип относят к категории «трудно поддающегося лечению РА» (Difficult-to-Treat, D2T), подходы к его фармакотерапии до конца не разработаны [2].

О роли аутоиммунных механизмов в развитии РА свидетельствует гиперпродукция аутоантител, в частности РФ, представляющего собой антитела к Fc-фрагменту IgG, и антител, реагирующих с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием или другими формами посттрансляционной модификации белков (ПТМБ) [3]. Предполагается, что антитела к ПТМБ участвуют в развитии боли, воспаления, деструкции суставов и системных проявлений (генерализованная потеря костной ткани, атеросклеротическое поражение сосудов и ИЗЛ) [4].

Одним из механизмов образования ПМБТ является процесс нетоза (NETosis), форма запрограммированной клеточной гибели нейтрофилов, который сопровождается формированием «сетевых» структур, состоящих из нитей ДНК с включениями внутриклеточных белков нейтрофилов и выбросом большого количества ферментов. Эти структуры получили название нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) [5]. В составе NETs, присутствующих в синовиальной ткани пациентов с РА, обнаруживается фермент пептидил-аргининдезаминаза (ПАД), под влиянием которого происходит конверсия пептидил-аргинина (с положительным зарядом) в пептидил-цитруллин (с нейтральным зарядом). Данный процесс приводит к приобретению белками аутоантигенных свойств и образованию антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [6, 7]. Таким образом, нетоз рассматривается как один из ключевых источников цитруллинированных аутоантигенов. Цитруллинированные белки в тканях сустава стимулируют высвобождение перфорина и образование мембраноатакующего комплекса (биомаркер активации комплемента) с повреждением ткани [8]. Высвобождающаяся из NETs нейтрофильная эластаза вызывает повреждение хряща [9]. Также NETs провоцируют экспрессию лиганда рецептора-активатора NF-κB (receptor activator of

nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), стимулируя остеокласты, что ведет к разрушению костной ткани [10].

Нетоз способствует поддержанию местного воспаления, а также вызывает стимуляцию Т-лимфоцитов и фибробластоподобных синовиальных клеток [11, 12]. По данным N. Jarzebska и соавт. [13], теоретически потенциальными терапевтическими средствами, способными подавлять процесс нетоза, могут быть ингибиторы ПАД4, ингибиторы интерлейкинов 4 и 13, N-ацетилцистеин и гидроксихлорохин (ГКХ). Однако эффект данных средств пока не доказан. Авторы подчеркивают возможную значимую роль элиминации ДНК-содержащих структур и NETs из кровотока при использовании сорбционной колонки [13]. Ее активным ингредиентом является инертная матрица, на которую иммобилизован рекомбинантный белок гистон H1.3, специфически связывающий внеклеточную ДНК и NETs. Что касается нетоза и РА, то в клинических исследованиях выявлена позитивная корреляция между выраженностью нетоза и воспалительной активностью, динамикой прогрессирования деструктивных изменений в суставах, развитием внесуставных проявлений. У больных РА по сравнению со здоровыми донорами нейтрофилы характеризуются повышенной склонностью к нетозу, причем этот процесс усиливается под влиянием аутоантител — РФ и АЦБ [14].

Широкое внедрение в клиническую практику традиционных и таргетных противоревматических препаратов позволяет эффективно подавлять воспалительную активность и сдерживать прогрессирование РА, улучшать качество жизни больных. Однако в ряде случаев даже смена таргетных препаратов не позволяет добиться целевого уровня активности. Серьезные трудности, возникающие при ведении таких пациентов, позволили выделить особый вариант болезни — D2T РА [15]. Для обозначения этой формы РА нередко используется термин «рефрактерный». Безусловно, до настоящего времени нет однозначного подхода к терапии РА-ИЗЛ. Поскольку данный фенотип заболевания часто ассоциирован с серопозитивностью по РФ, АЦЦП и другим АЦБ [16], а также с воспалительной активностью [17], удаление из кровотока ДНК-содержащих структур и NETs может снизить активность заболевания и усилить действие последующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Представляем первый в мире клинический случай успешного применения селективной плазмасорбции внеклеточной ДНК и NETs у пациента с трудно поддающимся лечению ИЗЛ-РА.

#### **Клиническое наблюдение**

**Пациент, Н., 60 лет, не работает. Диагноз:** РА серопозитивный, АЦЦП+, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ)+, стадия поздняя, активность высокая (Disease Activity Score 28, DAS28 — 7,55), эрозивный, рентгенологическая стадия II, с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки; ИЗЛ, дыхательная недостаточность 2-й степени). Функциональный класс 3.

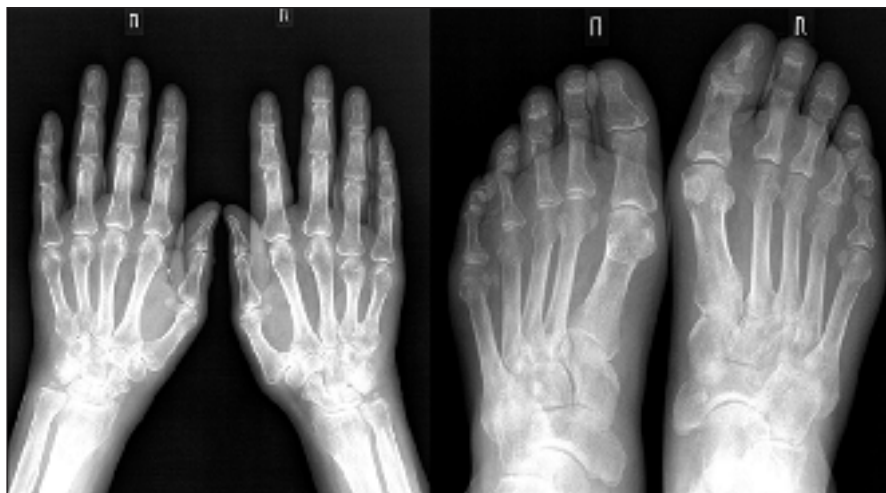


Рис. 1. Рентгенография кистей и стоп пациента Н.  
Fig. 1. X-ray of the hands and feet of patient N.

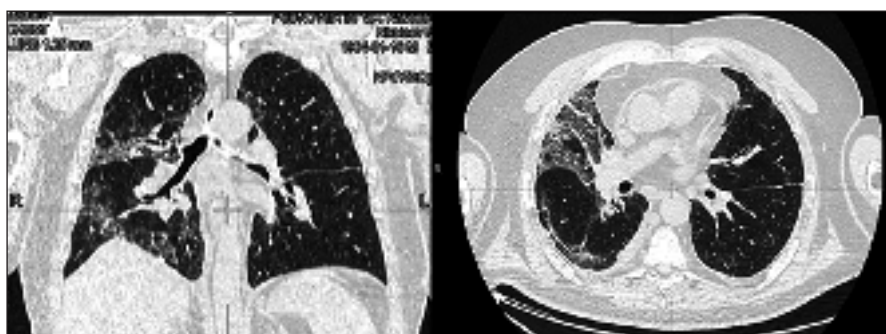


Рис. 2. КТ ОГК пациента Н.  
Fig. 2. Chest CT of patient N.

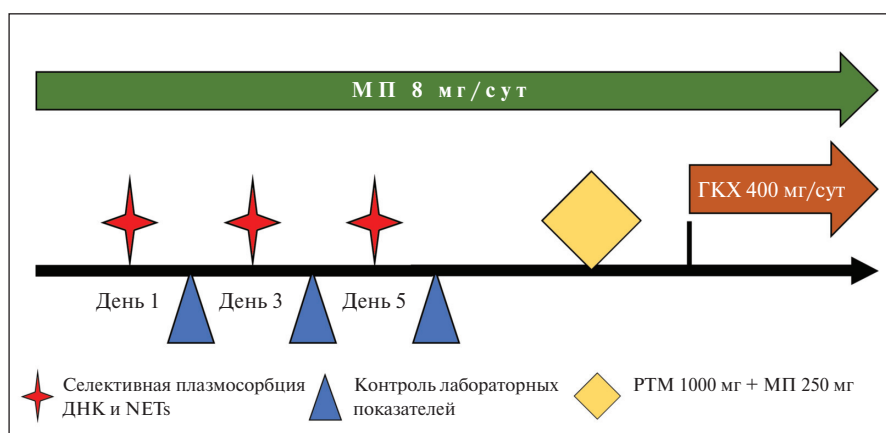


Рис. 3. Схема проведения процедур селективной плазмасорбции ДНК и NETs  
Fig. 3. Scheme of selective plasmosorption procedures for DNA and NETs

Болен с июня 2021 г., дебют с боли и скованности в суставах кистей и коленных суставах. При обследовании выявлены положительный РФ (1102 МЕ/мл), повышение уровня СРБ до 31 мг/л. Установлен диагноз РА, инициирована терапия метотрексатом (МТ), доза которого в октябре 2021 г. составляла 10–15 мг/нед, а также метилпреднизолоном (МП) 4 мг/сут; с декабря 2022 г. доза МТ была повышена до 25 мг/нед из-за

высокой воспалительной активности и неэффективности более низких доз. (При обследовании 18.11.2022: тр. —  $392 \cdot 10^9/\text{л}$ , л. —  $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 15 мм/ч, СРБ — 46 мг/л, РФ — 1247,8 МЕ/мл.) Пациент отмечал недостаточную эффективность терапии, сохранялись жалобы на боль в шее по утрам, утреннюю скованность около 2 ч, ограничение сжатия кисти в кулак и боль в стопах и коленных суставах. В связи с этим в декабре 2021 г. доза МП увеличена до 6 мг/сут. Воспалительная активность сохранялась. При обследовании 17.01.2023: тр. —  $397 \cdot 10^9/\text{л}$ , л. —  $15,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 56,7 мг/л, РФ — 1519 МЕ/мл. В общем анализе мочи: эритроциты — 100 в поле зрения, в остальном без отклонений от нормы. Ввиду эритроцитурии МТ был отменен, увеличена доза МП до 8 мг/сут. Пациент регулярно принимал нестероидные противовоспалительные препараты.

В марте-апреле 2023 г. проходил стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). При обследовании 24.03.2023: л. —  $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 86 мм/ч, РФ — 2870,0 МЕ/мл, АЦЦП — 28,8 Ед/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) Her2 — 1/2560 h+sp, cytopl.

Рентгенография кистей и стоп (27.03.2023): рентгенологическая картина может соответствовать диагнозу РА III стадии по Штейнброкеру (рис. 1).

Учитывая позитивность по АНФ, для исключения ИЗЛ 27.03.2023 пациенту проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК; рис. 2). Определились интерстициальные изменения в паренхиме обоих легких с формированием тракционных цилиндрических бронхоэктазов. Множественные солидные очаги в обоих легких (ревматоидные узелки).

УЗИ коленных суставов (29.03.2023): в обоих суставах — признаки синовита с пролиферативным компонентом, дегенеративных и периартикулярных изменений, кисты Бейкера.

Назначена терапия ритуксимабом (РТМ) 1000 мг, проведено две инфузии (31.03 и 16.04.2023), переносимость терапии была удовлетворительной. Эффект сохранялся в течение 7–8 мес. Возобновлена терапия МТ 20 мг/нед, доза МП снижена до 4 мг/сут.

Обострение зимой 2024 г. в виде выраженного полиартрита. Отмечалось увеличение длительности утренней скованности до 5 ч. Лабораторные исследования: тр. —  $608 \cdot 10^9/\text{л}$ , л. —  $11,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 140 мм/ч, СРБ — 98,9 мг/л, РФ >3000 МЕ/мл, АЦЦП — 15,9 Ед/мл, АНФ — 1/2560.

Повторно находился на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой с 25.03 по 04.04.2024. По данным КТОГК изменения в легких сохранялись. Выявлен положительный результат с использованием Диаскинтеста. Пациент был консультирован фтизиатрами, установлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция», в течение месяца получал противотуберкулезную терапию. МТ отменен, введение РТМ отложено.

Следующая госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой — с 07.05 по 24.05.2024. При обследовании: выраженный полиартрит мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, скованность в течение всего дня; ограничение движений в плечевых, лучезапястных суставах; сгибательные контрактуры локтевых суставов; ревматоидные узелки в области локтевых суставов. Число болезненных суставов (ЧБС) — 20, число припухших суставов (ЧПС) — 16. Боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 79 мм. Индекс DAS28 — 7,55. Лабораторные исследования: тр. —  $386 \cdot 10^9/\text{л}$ , л. —  $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; СОЭ — 61 мм/ч, СРБ — 93,2 мг/л, РФ >300 МЕ/мл, АЦПП — 59,5 Ед/мл, АМЦВ — 715 Ед/мл, АНФ — 1/1 280, Д-димер — 1516 мкг/л.

С целью быстрого купирования воспалительной активности и с учетом выраженные иммунологических нарушений принято решение о проведении курса из трех процедур селективной плазмасорбции ДНК и NETs с использованием сорбционной колонки на фоне терапии МП 8 мг/сут с интервалом в 24 ч между процедурами (рис. 3). Селективная плазмасорбция выполнялась на аппарате «Гемма ПФ» с использованием плазмосепаратора Пластафло ОР-5W-05W/08254 и сорбционной колонки (рис. 4).

Длительность процедур составила 5 ч 30 мин, 5 ч 15 мин и 5 ч 15 мин соответственно. За время процедур обработано 15 160, 36 120 и 26 400 мл крови и 4120, 7620 и 6150 мл плазмы соответственно. Во время первой процедуры отмечалось тромбирование контура тока крови, в связи с чем она была остановлена. Учитывая выраженную гипервязкость крови, пациенту дополнительно назначен фраксипарин подкожно 0,3 мл 2 раза в сутки. В динамике оценивались клинические параметры, лабораторные показатели иммунологической и воспалительной активности. Уже после первой процедуры уровень СРБ снизился до 16,8 мг/л (-82%), а после третьей — до 15,6 (-83,5%). К моменту завершения курса плазмасорбции были зарегистрированы следующие результаты: тр. —  $347 \cdot 10^9/\text{л}$ , л. —  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ; РФ — 280 МЕ/мл (-7%), АЦПП — 78 Ед/мл (+31%), АМЦВ — 111 Ед/мл (-84,4%), АНФ — 1/1280, Д-димер — 703 мкг/л (-53,6%). Исчезли утренняя скованность, сгибательные контрактуры. Уменьшились ЧБС и ЧПС соответственно до 12 и 10, интенсивность боли по ВАШ — до 40 мм, индекс DAS28 —



Рис. 4. Процедура селективной плазмасорбции  
Fig. 4. Selective plasmosorption procedure

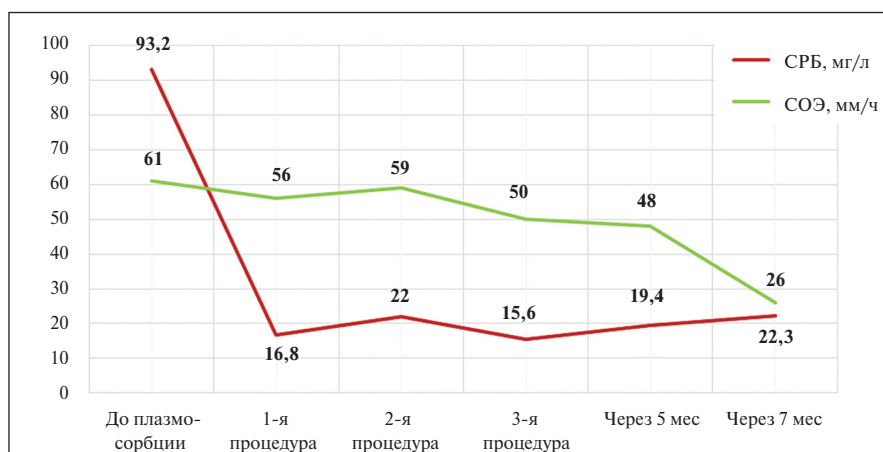
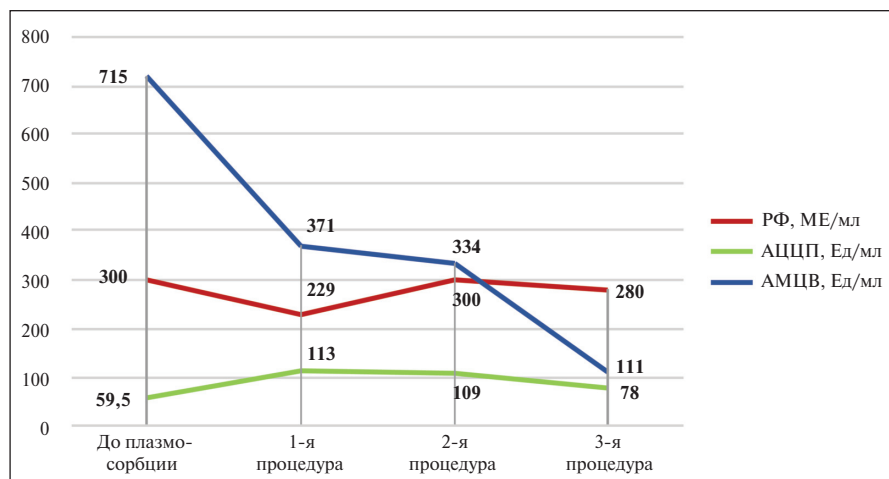


Рис. 5. Динамика показателей воспалительной активности на фоне селективной плазмасорбции ДНК и NETs и последующей терапии РТМ  
Fig. 5. Dynamics of inflammatory activity indicators during selective plasmosorption of DNA and NETs and subsequent rituximab (RTX) therapy

до 6,26 (-17%). Динамика лабораторных показателей воспалительной и иммунологической активности, а также индекса активности DAS28 представлены на рис. 5–7. Через 3 дня после окончания курса плазмасорбции и оценки лабораторных и клинических параметров внутривенно капельно введено 250 мг МП и 1000 мг РТМ. Перед выпиской к терапии был добавлен ГКХ 400 мг/сут, рекомендовано продолжить прием МП в дозе 8 мг/сут.

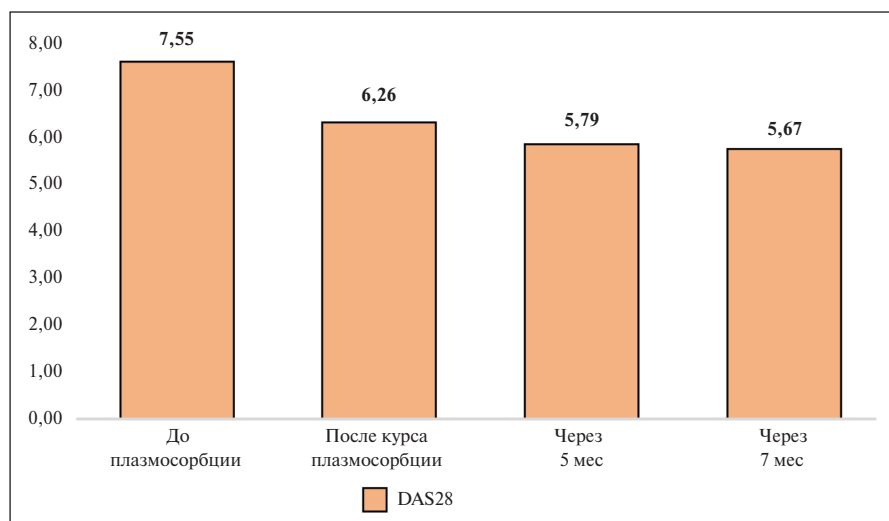
В июне 2024 г. пациент был повторно госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой для введения насыщающей дозы РТМ 1000 мг. Клинический эффект плазмасорбции сохранялся: утренней скованности и сгибательных контрактур не наблюдалось, ЧБС — 12, ЧПС — 10, ВАШ — 45 мм. Выявлено повышение уровня воспалительных маркеров: СОЭ — 90 мм/ч, СРБ — 71 мг/л. Индекс DAS28 — 6,61. Сохранялась тенденция к снижению РФ (261 МЕ/мл), АМЦВ (62 ЕД/мл), отмечено повышение АЦПП до 119 ЕД/мл.

В ноябре 2024 г. — ухудшение самочувствия в виде возобновления боли в суставах, утренней скованности (около 1,5 ч), ограничения движений в локтевых и плечевых суставах. По



**Рис. 6.** Динамика уровней РФ, АЦЦП, АМЦВ на фоне селективной плазмасорбции ДНК и NETs и последующей терапии РТМ

**Fig. 6.** Dynamics of RF, ACPA, and AMCV levels during selective plasmosorption of DNA and NETs and subsequent RTX therapy



**Рис. 7.** Динамика DAS28 на фоне селективной плазмасорбции ДНК и NETs и последующей терапии РТМ

**Fig. 7.** Dynamics of DAS28 during selective plasmosorption of DNA and NETs and subsequent RTX therapy

данным исследований: СОЭ — 48 мм/ч, СРБ — 19,4 мг/л. ЧБС — 6, ЧПС — 13. DAS28 — 5,79.

Однако по данным КТ отмечалась положительная динамика в виде регресса зон консолидации, преимущественно в правом легком, с замещением их участками уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 8, а, б), регресса утолщения плевры междолевых отделов правого легкого (рис. 8, в), уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов (рис. 8, г).

Пациент консультирован амбулаторно. В связи с персистирующим поражением легких к терапии добавлен мофетил микофенат 1000 мг/сут. Планировалось очередное введение РТМ, однако по техническим причинам оно было перенесено на январь 2025 г.

В январе 2025 г. — госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой для планового введения РТМ в поддерживающем режиме. При обследовании: ЧБС — 10, ЧПС — 6, ВАШ — 50 мм. СОЭ —

26 мм/ч, СРБ — 22 мг/л. DAS28 — 5,67. Введение РТМ перенес удовлетворительно. Следующее введение — в июле 2025 г.

**Обсуждение.** Представлен яркий пример особого фенотипа РА — РА-ИЗЛ: мужчина с дебютом РА после 50 лет, высокими показателями воспалительной активности, серопозитивностью по РФ, АЦЦП, АМЦВ и АНФ. В настоящее время тактика лечения РА-ИЗЛ разработана недостаточно [18, 19], а научно обоснованные рекомендации отсутствуют [20, 21]. Реализация стратегии Treat-to-Target (T2T) при РА-ИЗЛ затруднена, поскольку данный фенотип развивается у лиц пожилого возраста, имеющих различные коморбидные и мультиморбидные состояния, препятствующие проведению активной противовоспалительной терапии. Противоревматические препараты могут вызывать лекарственно-индуцированную патологию легких и увеличивать риск развития инфекционной пневмонии. Таким образом, пациенты с РА-ИЗЛ автоматически относятся к категории D2T [22–24].

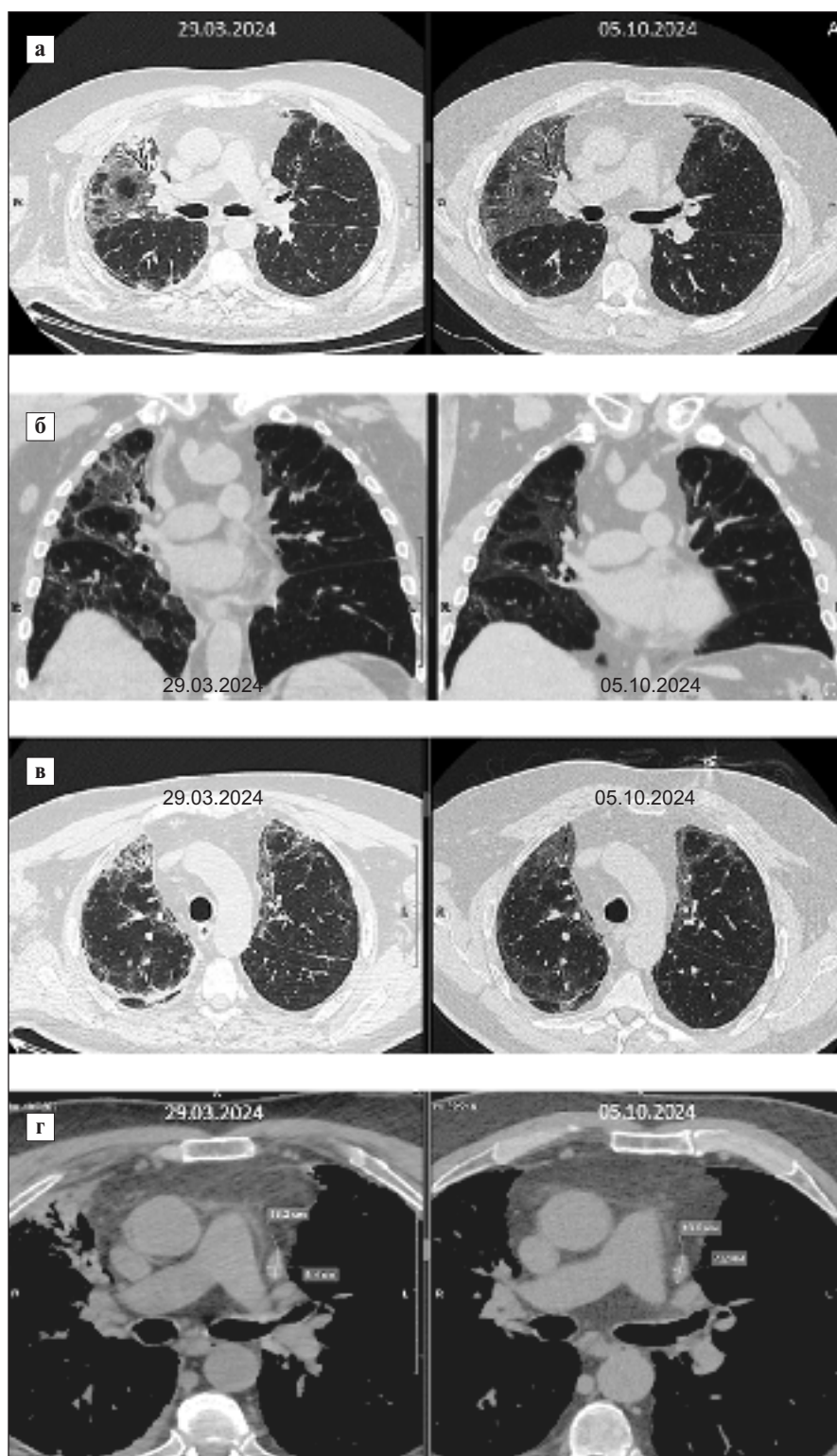
Ряд авторов считает, что понятие «рефрактерность» подразумевает также сохранение активного воспаления на фоне применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и ГИБП. При этом необходимость постоянного приема умеренных или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) тоже следует расценивать как признак рефрактерности к лечению [15]. Фенотип РА-ИЗЛ уже сам по себе является D2T, но, помимо этого, у нашего пациента наблюдалась неэффективность различных доз МТ в сочетании с МП, что считается признаком рефрактерности.

До недавнего времени в лечении рефрактерных форм РА использовались различные экстракорпоральные методы. Так, в 2000 г. С.К. Соловьев и соавт. [25] у 10 пациентов с рефрактерным РА и системными проявлениями применяли синхронную программную интенсивную терапию. На первом этапе пациенты получили три сеанса плазмафереза с эксфузией 1200–1500 мл плазмы с интервалом между процедурами в 2–3 дня и синхронным введением 40 мг МТ и 250 мг МП. На втором этапе аналогичная процедура плазмафереза проводилась 1 раз в неделю на протяжении 3 нед. После этого всем больным назначался МТ в дозе 20 мг/нед внутримышечно в течение 5 мес. Авторы отметили быстрое развитие терапевтического эффекта у больных рефрактерным РА: уменьшение системных проявлений, которые обычно обусловлены иммунокомплексным васкулитом, путем удаления из кровотока циркулирующих иммунных комплексов, в то время как пульс-терапия МТ и введение

6-МП подавляли выработку антител, снижали активность лимфоидных клеток.

С развитием медицины совершенствуются и методы экстракорпоральной терапии. И сегодня применяются сорбционные технологии в сочетании уже не с ГК или цитостатиками, а с ГИБП. В 2020 г. Y. Xing и соавт. [26] провели ретроспективное когортное исследование, в котором участвовали 153 пациента 18 лет и старше с активным рефрактерным РА, 53 из которых получили две процедуры каскадной плазмафильтрации (КПФ) с введением инфликсимаба и МТ через сутки после второй процедуры. Две другие группы составили пациенты, получавшие только инфликсимаб + МТ либо ГК + МТ. Частота ремиссии в группе КПФ была >50%, тогда как в группах инфликсимаба и ГК после 3 мес лечения частота достижения ремиссии по клиническому индексу активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI) составила 41,2 и 22,4%, а по упрощенному индексу активности болезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI) — 37,3 и 14,2%. Авторы полагают, что при активном рефрактерном РА сочетание КПФ с ГИБП быстро приводит к ремиссии или низкой активности заболевания. Эффективность КПФ у пациентов с активным РА отмечена и в других работах [27, 28].

Появление методики селективной плазмасорбции внеклеточной ДНК и NETs расширило возможности лечения РА, позволяя воздействовать на ранее недоступное звено патогенеза. Доклинические исследования сорбционных колонок подтвердили, что с их помощью из кровотока удаляются не только NETs, но и циркулирующие геномная ДНК и митохондриальная ДНК, которые относятся к аутоантигенам, участвующим в развитии аутоиммунных реакций. Первое успешное использование колонки у пациентки с системной красной волчанкой дало надежду на успех этого метода и у больных РА [29]. У пациента с РА быстрый эффект был отмечен уже после первой процедуры плазмасорбции, а после трех процедур наблюдалось не только улучшение общего самочувствия, полное купирование утренней скованности и сгибательных контрактур, уменьшение ЧБС и ЧПС, но и значительное снижение показателей воспалительной активности (уровня СРБ на 83%, СОЭ на 20%). Важно подчеркнуть, что в данном случае не исполь-



**Рис. 8.** КТ ОГК пациента Н. в динамике (а–г) после селективной плазмасорбции ДНК и NETs с последующим введением РТМ

**Fig. 8.** Chest CT of patient N. over time (a–d) after selective plasmapheresis of DNA and NETs followed by RTX administration

зовались ни ГК, ни цитостатики, как в работе С.К. Соловьева и соавт. [25], а противовоспалительный эффект оказался сопоставимым.

Безусловно, трех процедур селективной плазмасорбции недостаточно для достижения оптимальных результатов. Однако сочетание плазмасорбции с ГИБП позволяет получить более быстрый и длительный эффект: у нашего пациента в течение 12 мес наблюдения отмечалось значительное улучшение самочувствия. В данном случае был использован РТМ, что обусловлено его высокой эффективностью в отношении РА-ИЗЛ [30–32].

**Заключение.** Таким образом, первое применение селективной плазмасорбции внеклеточной ДНК и NETs в терапии резистентного к терапии РА с системными проявлениями продемонстрировало положительные результаты. Она может быть показана таким пациентам в качестве дополнительного метода для быстрого купирования воспалительной активности и обеспечения лучшего ответа на последующую терапию ГИБП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91(5):4–7.
2. Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Tera-pevicheskii arkhiv*. 2019;91(5): 4–7. (In Russ.).
3. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):517–534.
4. Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(6):517–534. (In Russ.).
5. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277–294.
6. Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277–294. (In Russ.).
7. Catrina A, Krishnamurthy A, Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Mar;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228.
8. Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):194–211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7.
9. Авдеева АС, Алексанкин АП. Нетоз нейтрофилов: методы лабораторной оценки и роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2024;69(5):206–214.
10. Avdeeva AS, Aleksankin AP. NETosis: assessment methods and role in the pathogenesis of systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2024;69(5):206–214. (In Russ.).
11. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11): 3541–53. doi: 10.1002/art.22983.
12. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(5):513–530.
13. Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023; 61(5):513–530. (In Russ.).
14. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Goel RR, et al. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis. *JCI Insight*. 2020 Jul 9;5(13): e139388. doi: 10.1172/jci.insight.139388.
15. Schneider AH, Taira TM, Publio GA, et al. Neutrophil extracellular traps mediate bone erosion in rheumatoid arthritis by enhancing RANKL-induced osteoclastogenesis. *Br J Pharmacol*. 2024 Feb;181(3):429–446. doi: 10.1111/bph.16227.
16. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013 Mar 27;5(178): 178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
17. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Moore E, et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci Immunol*. 2017 Apr;2(10):eaag3358. doi: 10.1126/sciimmunol.aag3358.
18. Jarzebska N, Rodionov RN, Voit-Bak K, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) as a Potential Target for Anti-Aging: Role of Therapeutic Apheresis. *Horm Metab Res*. 2025 Jan 9. doi: 10.1055/a-2444-3422. Online ahead of print.
19. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: Analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 13;16(3):R122. doi: 10.1186/ar4579.
20. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7–11.
21. Gordeev AV, Olyunin YA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7–11. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11.
22. Xie S, Li S, Chen B, et al. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11): 4533–4543. doi: 10.1007/s10067-021-05808-2.
23. Sparks JA, He X, Huang J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1472–1482. doi: 10.1002/art.40904.
24. Kelly C, Emery P, Dieude P. Current issues in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD). *Lancet Rheum*. 2021; 3(11):e798–e807. doi: 10.1016/S2665-9913 (21)00250-2.
25. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022 May;21(5): 103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056.
26. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501 92.
27. Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: From pathophysiology to treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2022 May;16(5):541–553. doi: 10.1080/17476348.2022.2089116.
28. Roodenrys NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan;7 (1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512.
29. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):17–33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7.
30. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремис-

- сии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-271.
- Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2018;56(3): 263-271. (In Russ.).
25. Соловьев СК, Асеева ЕА, Чикликчи АС, Лашина НЮ. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2000;38(1):49-54.
- Solov'ev SK, Aseeva EA, Chiklikchi AS, Lashina NYu. Synchronic intensive program therapy of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2000; 38(1):49-54. (In Russ.).
26. Xing Y, Wang S, Liu C, et al. Efficacy and safety of dual filtration plasmapheresis combined with biological agents in active refractory rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 10;99(28): e20966. doi: 10.1097/MD.00000000000020966.
27. Yu X, Zhang L, Wang L, et al. MRI assessment of erosion repair in patients with long-standing rheumatoid arthritis receiving double-filtration plasmapheresis in addition to leflunomide and methotrexate: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Apr; 37(4):917-925. doi: 10.1007/s10067-017-3956-3.
28. Yu X, Ma J, Tian J, et al. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Aug;13(4):193-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e318124a483.
29. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(2):75-80.
- Aseeva EA, Pokrovskii NS, Solov'ev SK, et al. The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2): 75-80. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80
30. Mena-Vazquez N, Redondo-Rodriguez R, Rojas-Gimenez M, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med*. 2022 Feb 10;11(4):927. doi: 10.3390/jcm11040927.
31. Matteson E, Bongartz T, Ryu J, et al. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2(3):53-58. doi: 10.4236/ojra.2012.23011
32. Vellido C, Nieto MA, Romero-Bueno F, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1; 59(8):2099-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kez673.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.07.2025/10.09.2025/13.09.2025

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания № ПК 125020501434-1 «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the state assignment № ПК 125020501434-1 "Investigation of immunopathology and approaches to therapy in systemic rheumatic diseases."

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Плетнёв Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>

Покровский Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Абдуллин Е.Т. <https://orcid.org/0009-0006-8106-8091>

Бланк Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>