

Клиническое значение антител к рибосомальному белку Р (a-Rib-P) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Т.А. Лисицына¹, Т.М. Решетняк¹, М.Е. Диатроптов¹, А.С. Авдеева¹, К.С. Нурбаева¹, А.А. Абрамкин¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru
Contacts: Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

Поступила 02.03.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – определить клиническое значение антител к рибосомальному белку Р (a-Rib-P, antibodies to ribosomal-P protein) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. В исследование включены 68 пациентов с достоверными диагнозами СКВ и АФС (СКВ – 25, СКВ+АФС – 19, первичный АФС (ПАФС) – 24). Преобладали женщины (72,1%) молодого возраста (в среднем 35,1±10,2 года). Все пациенты обследованы по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России, а также осмотрены врачом-психиатром. У всех пациентов и 20 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови были определены a-Rib-P.

Результаты. Концентрация a-Rib-P у пациентов статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (медиана 0,004 [0,003; 0,015] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; $p=0,002$). Повышенный уровень a-Rib-P отмечался у 6 (13,6%) из 44 пациентов с СКВ, но не выявлен при ПАФС и у здоровых доноров. У пациентов с текущими неврологическими проявлениями, включая острое нарушение мозгового кровообращения/преходящее нарушение мозгового кровообращения, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы), уровень a-Rib-P был статистически значимо выше, чем при их отсутствии (медиана 0,004 [0,003; 0,021] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; $p=0,001$). Концентрация a-Rib-P статистически значимо выше у пациентов с СКВ, имеющих повышенный уровень антител к двуспиральной ДНК/антител к Smith-антигену (a-Sm), по сравнению с теми, у кого содержание этих аутоантител оставалось в норме (медиана 0,005 [0,004; 0,106] против 0,004 [0,002; 1,35] соответственно; $p=0,007$ и 2,41 [0,058; 10,3] против 0,005 [0,002; 0,012] Ед/мл соответственно; $p=0,001$). Пациенты с гиперпродукцией a-Rib-P имели статистически значимо более высокую вероятность поражения кожи (отношение шансов (ОШ) – 17,0; $p<0,001$) и статистически не значимо более высокую частоту поражения слизистых (ОШ=9,0), центральной нервной системы (ОШ=1,32), полиартрита (ОШ=3,75), гематологических нарушений (ОШ=3,75), высокой активности СКВ по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) (ОШ=4,33), биполярного аффективного расстройства (ОШ=4,25), большого депрессивного расстройства (ОШ=1,4), повышенной концентрации a-Sm (ОШ=5,0), антител к кардиолипину/β2-гликопротеину 1 (ОШ=2,61), к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (ОШ=2,33) и к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (ОШ=2,2), а также высокого риска тромбозов по GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) (ОШ=3,77).

Заключение. a-Rib-P являются высокоспецифичными для больных СКВ и не характерны для пациентов с ПАФС, ассоциируются с различными клинико-лабораторными проявлениями высокой активности СКВ, в первую очередь кожно-слизистыми, неврологическими и иммунологическими.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, антитела к рибосомальному белку Р

Для цитирования: Лисицына ТА, Решетняк ТМ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, Нурбаева КС, Абрамкин АА, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к рибосомальному белку Р (a-Rib-P) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):279–287.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO RIBOSOMAL PROTEIN P (A-RIB-P) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana A. Lisitsyna¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Anton A. Abramkin¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim – to determine the clinical significance of hyperproduction of antibodies to ribosomal protein P (a-Rib-P) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 68 patients with reliable diagnoses of SLE and APS (SLE – 25, SLE+APS – 19, primary APS (PAPS) – 24). Young (35,1±10,2 years) women prevailed (72,1%). All patients were examined according to the standards recommended by the Association of Rheumatologists of Russia, and also examined by a psychiatrist. a-Rib-P was determined in all patients and 20 healthy donors, matched by gender and age, by enzyme immunoassay in blood serum.

Results. The concentration of a-Rib-P in patients was significantly higher than in healthy donors (0.004 [0.003; 0.015] vs 0.002 [0.002; 0.003] U/ml, respectively; $p=0.002$). Elevated a-Rib-P values were detected in 6 (13.6%) out of 44 patients with SLE, but were not detected in PAPS and in healthy donors. In patients with current neurological disorders (stroke/epilepsy/hyperkineses), the concentration of a-Rib-P is statistically significantly higher than in their absence (0.004 [0.003; 0.021] vs 0.002 [0.002; 0.003] U/ml, respectively; $p=0.001$). The concentration of a-Rib-P is significantly higher in patients with SLE and elevated values of antibodies

to double stranded DNA/anti-Smith antibodies (a-Sm), compared with those with normal values of these autoantibodies (0.005 [0.004; 0.106] vs 0.004 [0.002; 1.35], respectively; $p=0.007$ and 2.41 [0.058; 10.3] vs 0.005 [0.002; 0.012] U/ml, respectively; $p=0.001$). Patients with an increased a-Rib-P value had a significantly higher chance of skin (odds ratio (OR) – 17.0; $p<0.001$) lesions and a statistically insignificant – mucous lesions (OR=9.0), central nervous system lesion (OR=1.32), polyarthritis (OR=3.75), hematological impairments (OR=3.75), high SLE activity according to the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) (OR=4.33), bipolar affective disorder (OR=4.25), major depressive disorder (OR=1.4), elevated concentrations of a-Sm (OR=5.0), anti-cardiolipin/anti- β_2 glycoprotein 1 antibodies (OR=2.61), anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies (OR=2.33) and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies (OR=2.2), as well as a high risk of thrombosis according to GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) (OR=3.77).

Conclusion. a-Rib-P are highly specific for patients with SLE and aren't typical for patients with PAPS. They are associated with various clinical and laboratory manifestations of high SLE activity, primarily skin-mucosal, neurological, and immunological.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, antibodies to ribosomal protein P

For citation: Lisitsyna TA, Reshetnyak TM, Diatropov ME, Avdeeva AS, Nurbaeva KS, Abramkin AA, Nasonov EL. The clinical significance of antibodies to ribosomal protein P (a-Rib-P) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(3):279–287 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-279-287

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов, проявляющегося многообразной клинической симптоматикой. Среди известных СКВ-опосредованных иммунологических нарушений меньшее внимание уделяется антителам к рибонуклеопротеину, рибосомальному белку Р (a-Rib-P, antibodies to ribosomal-P protein), к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (a-NMDAR, anti-N-methyl-D aspartate receptors) [1, 2].

Распространенность сывороточных a-Rib-P при СКВ колеблется от 10 до 47%, в то время как в общей популяции эти антитела практически не выявляются [2, 3]. Однако, в отличие от антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (a-дс-ДНК), антител к Smith-антигену (a-Sm), антител к фосфолипидам (аФЛ), a-Rib-P не включены в классификационные критерии СКВ, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [4], но, по некоторым предположениям, являются специфическим серологическим маркером СКВ (с чувствительностью 31,6% и специфичностью 99,2% [5]) и могут выявляться у пациентов с достоверной СКВ, негативных по a-Sm, a-дс-ДНК или аФЛ, и служить важным дополнительным параметром для повышения точности диагностики СКВ [3]. Ряд исследований показали, что концентрация a-Rib-P коррелирует с активностью СКВ и их гиперпродукция ассоциируется в первую очередь с нейропсихическими проявлениями СКВ (НПСКВ), волчаночным нефритом и гепатитом, но эта связь не постоянна [2, 3, 6].

Известно, что 14–95% пациентов с СКВ могут иметь НПСКВ на протяжении заболевания [7]. В настоящее время при СКВ выделяют 19 нейропсихиатрических синдромов, наиболее частыми из которых считают расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС; 57–93%), когнитивные нарушения (КН; 17–90%), цереброваскулярную болезнь, включающую острые (ОНМК) и переходящие (ПНМК) нарушения мозгового кровообращения (3–20%), судороги/эпилепсию (2,1–11,6%) [7, 8]. E. Vonfa и соавт. [9, 10] одними из первых описали высокую частоту поражения центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с СКВ, позитивных по a-Rib-P и ассоциации повышенной концентрации a-Rib-P с волчаночным психозом. Последующие исследования других авторов

в большинстве своем подтвердили связь гиперпродукции a-Rib-P с НПСКВ, преимущественно с психозом и тяжелой депрессией [3, 11–13]. Связь a-Rib-P с НПСКВ можно объяснить тем, что нейроны богаты рибосомами, и в случае гиперпродукции a-Rib-P именно эти клетки наиболее чувствительны к повреждающему воздействию антител, которое приводит к гибели нейронов и появлению симптомов НПСКВ [14]. Кроме того, существует точка зрения о том, что a-Rib-P вступают в перекрестную реакцию с поверхностным Р-антигеном нейронов, который преимущественно обнаружен в мембране нейронов гиппокампа, и, таким образом, нарушают его функцию, что клинически проявляется в виде депрессии. Известно, что a-Rib-P перекрестно реагируют с NR2-субъединицей глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов, вызывая в данном случае психоз [15]. Гиперпродукция a-NMDAR также ассоциируется с НПСКВ, прежде всего – с психозом [2, 14]. Ожидается, что в случае гиперпродукции и a-Rib-P, и a-NMDAR у пациента с СКВ риск нейротоксического эффекта и развития НПСКВ выше.

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к приобретенным тромбофилиям, проявляется рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией (чаще синдромом потери плода) и связан с синтезом аФЛ: антикардиолипиновых (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β_2 -гликопротеину 1 (a- β_2 -ГП I) [16]. Помимо вышперечисленных «критериальных» антител, у пациентов с АФС могут определяться антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (a-Фс/Пт). Поражение нервной системы специфично для АФС. ОНМК/ПНМК как результат артериального тромбоза считаются вторым по частоте (19,8%) клиническим проявлением первичного АФС (ПАФС) после венозного тромбоза (38,9%) [17]. Существует также множество нейропсихических расстройств, называемых «некритериальными», возможно, в большей степени связанных с внесосудистыми, иммуноопосредованными механизмами. К ним относятся: судороги/эпилепсия, умеренные КН (УКН), деменция, мигрень, поперечный миелит, синдром Гийена – Барре, хорья, демиелинизирующее поражение, подобное рассеянному склерозу, психические расстройства. Общая частота нейропсихических расстройств у больных АФС достигает 80% [17–19].

Для пациентов с ПАФС позитивность по a-Rib-P не характерна, однако отмечено, что в случае их выявления эти пациенты имеют высокий риск развития СКВ [20]. Кроме того, a-Rib-P чаще выявляют у пациентов

с СКВ, позитивных по аФЛ (а- β 2-ГП I и/или ВА) и имеющих тромбозы. Считается, что именно такая комбинация антител способна вызвать более значимое повреждение эндотелия сосудов и приводить к тромбозу [21].

а-Rib-P связывают три рибосомальных фосфопротеина (P0, P1 и P2 с молекулярными массами 38, 19 и 17 кДа соответственно). Эти фосфопротеины в основном локализованы в цитоплазме эукариотических клеток и представляют собой пентамерный мультимолекулярный комплекс, содержащий два гетеродимера P1–P2, связанных с С-концом одной молекулы P0. Эти белки являются ключевыми компонентами 60S-рибосомальной субъединицы и расположены в макромолекулярном домене, который у эукариот называют рибосомным стеблем. Они фосфорилируются различными протеинкиназами и, как полагают, участвуют в регуляции стадии удлинения синтеза белка, хотя их точная функция остается неопределенной. Гомологичная 22-аминокислотная С-концевая последовательность (С-22), общая для трех белков, используется в качестве доминантного иммунореактивного домена для выявления а-Rib-P при СКВ. Для выявления

а-Rib-P традиционно используют такие методы, как иммуноблоттинг и иммуноферментный анализ (ИФА) [2, 6].

Цель исследования – определение клинического значения антител к рибосомальному белку Р у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (номер государственной регистрации РК 125020501434-1), одобренного локальным этическим комитетом. Для выполнения поставленной цели обследовано 68 пациентов: 25 – с СКВ, 19 – с СКВ+АФС и 24 – с ПАФС, – подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ был верифицирован в соответствии с классификационными критериями ACR 1997 г. [4], АФС – в соответствии с международными критериями 2006 г. [22]. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [23], необратимое повреждение органов – по индексу повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics)/ACR [24].

Общая характеристика больных и лекарственная терапия представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $35,1 \pm 10,2$ года. Среди обследованных преобладали женщины ($n=49$; 72,1%). Медиана длительности СКВ составила 66,0 [24,0; 138,0] мес., АФС – 120,0 [48,0; 180,0] мес.; медиана SLEDAI-2K – 6,0 [2,0; 14,0] баллов, ИП – 1,0 [0; 2,0] балл. Все 43 пациента с АФС были позитивны по аФЛ, 27 (62,8%) имели венозные тромбозы в анамнезе или на момент исследования, 31 (72,1%) – артериальные тромбозы; у 9 (24,3%) из 37 женщин с АФС, имевших беременность, отмечались потери беременности в анамнезе. Высокий риск тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [25] имели 33 (76,7%) пациента с АФС. В данной выборке мы подсчитывали GAPSS без учета ВА, так как все пациенты с АФС получали антикоагулянты.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Группу контроля составили 20 сотрудников института без ревматических заболеваний, подобранных по полу и возрасту.

Диагностика ПР проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [26] и классификацией психических расстройств Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) [27] в ходе полуструктурированного интервью. Использованы психологические скрининговые и диагностические шкалы (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [28], шкала депрессии Монтомгери – Асберг (MADRS, Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale) [29], шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [30], проективные психологические методики, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) [31].

Таблица 1. Общая характеристика больных ($n=68$)

Параметры	Значение
Диагноз, n (%)	
– СКВ	25 (36,8)
– СКВ+АФС	19 (27,9)
– ПАФС	24 (35,3)
Пол, n (%):	
– мужской	19 (27,9)
– женский	49 (72,1)
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	$35,1 \pm 10,2$
СКВ* ($n=44$)	
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	66,0 [24,0; 138,0]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й процентиля]	6,0 [2,0; 14,0]
Высокая активность СКВ (SLEDAI-2K > 10), n (%)	16 (36,4) из 44
Индекс повреждения СКВ SLICC/ACR, Me [25-й; 75-й процентиля]	1,0 [0; 2,0]
Терапия пациентов с СКВ на момент включения в исследование	
Гидроксихлорохин, n (%)	47 (69,1)
ГК, n (%)	39 (88,6)
ГИБП, n (%)	16 (36,4)
АФС** ($n=43$)	
Длительность АФС (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	120,0 [48,0; 180,0]
Индекс GAPSS, Me [25-й; 75-й процентиля]	10,0 [3,0; 12,0]
Высокий риск тромбоза по GAPSS (GAPSS ≥ 6), n (%)	33 (76,7) из 43
Получают антикоагулянты, n (%)	43 (100,0)
Длительность приема антикоагулянтов (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	19,0 [3,0; 84,0]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; * – суммированы больные системной красной волчанкой с и без антифосфолипидного синдрома; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ** – суммированы больные системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом и первичным антифосфолипидным синдромом; GAPSS – Global Anti-Phospholipid Syndrome Score

При включении в исследование нейропсихические проявления обнаружены у 65 (95,5%) из 68 пациентов, в том числе у 9 (13,2%) – неврологические: эпилепсия/гиперкинезы – у 7 (10,3%), текущее (давностью не более 1 месяца) ОНМК/ПНМК – у 2 (2,94%). Психиатрические проявления, преимущественно хронические варианты РГДС, имели 62 (91,2%) из 68 больных: дистимию – 26 (38,2%), рекуррентное депрессивное расстройство – 23 (33,8%), биполярное аффективное расстройство (БАР) – 7 (10,3%), генерализованное тревожное расстройство – 6 (8,82%). По степени выраженности депрессии у 17 (25,0%) пациентов состояние соответствовало большому (умеренному/выраженному) депрессивному эпизоду. Помимо РГДС, у этих же пациентов выявлены: УКН по органическому типу – у 22 (32,3%), выраженные КН (деменция) – у 3 (4,41%), шизотипическое расстройство – у 4 (5,88%). У 1 (1,47%) больной был диагностирован делирий. Частота неврологических и ПР среди пациентов трех групп не различалась.

Определение антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием Her-2 клеток человека (IMMSO Diagnostics, США), а-дс-ДНК, IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а-β2-ГП I – методом ИФА на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение IgG/IgM а-Фс/Пт проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM. (Германия). Концентрацию компонентов комплемента С3 и С4 определяли иммунефелометрическим методом. У 66 пациентов и 20 здоровых доноров методом ИФА с набором реагентов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) определялась сывороточная концентрация аNMDAR [32]. Концентрация а-Rib-P определялась в сыворотке крови 68 пациентов, а также 20 здоровых доноров методом ИФА с набором реагентов фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия); за нормальные значения по рекомендации фирмы изготовителя принимали концентрацию а-Rib-P 0–10 Ед/мл, повышенной концентрацией считали значения >10 Ед/мл.

Для статистической обработки результатов использовались методы программ Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее

арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна–Уитни. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (хи-квадрат; для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) в однофакторном логистическом анализе.

Результаты

Медиана концентрации а-Rib-P у пациентов была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 0,004 [0,003; 0,015] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно ($p=0,002$). Концентрация а-Rib-P среди пациентов с СКВ (как в сочетании с АФС, так и без АФС) была статистически значимо выше, чем среди здоровых доноров, а в группе СКВ без АФС – статистически значимо выше, чем в группе ПАФС. Повышенные значения а-Rib-P выявлены у 6 (13,6%) из 44 пациентов с СКВ, но не выявлены среди пациентов с ПАФС и здоровых доноров. Наибольшее количество пациентов с повышенными значениями а-Rib-P было в группе СКВ ($n=4$; 16,0%), что было статистически значимо чаще по сравнению с группой ПАФС. Чуть меньше пациентов, позитивных по а-Rib-P, выявлено в группе СКВ+АФС ($n=2$; 10,5%) (табл. 2).

У пациентов с текущими неврологическими проявлениями, включая ОНМК/ПНМК, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы), уровень а-Rib-P был статистически значимо выше, чем при их отсутствии (медиана 0,004 [0,003; 0,021] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; $p=0,001$). Концентрация а-Rib-P также была статистически значимо выше среди пациентов с СКВ, имеющих повышенное содержание а-дс-ДНК/а-Sm, по сравнению с теми, у кого уровень этих аутоантител был в норме (0,005 [0,004; 0,106] против 0,004 [0,002; 1,35] ($p=0,007$) и 2,41 [0,058; 10,3] против 0,005 [0,002; 0,012] Ед/мл ($p=0,001$) соответственно). Статистически значимых различий по концентрации а-Rib-P в зависимости от каких-либо других

Таблица 2. Концентрация антител к рибосомальному белку Р в сыворотке

Показатели	СКВ (n=25)	СКВ+АФС (n=19)	ПАФС (n=24)	Все пациенты (n=68)	Здоровый контроль (n=20)	p
	1	2	3	4	5	
Концентрация а-Rib-P (Ед/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	0,005 [0,004; 0,27]	0,004 [0,003; 0,058]	0,003 [0,003; 0,0035]	0,004 [0,003; 0,015]	0,002 [0,002; 0,003]	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,011$ $p_{4-5} = 0,002$
Повышение концентрации а-Rib-P (>10 Ед/мл), n (%)	4 (16,0)	2 (10,5)	0	6 (8,82)	0	$p_{1-3} = 0,041$

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; а-Rib-P – антитела к рибосомальному белку Р (antibodies to ribosomal P protein)

клинико-лабораторных проявлений СКВ и АФС выявлено не было.

Учитывая, что в группе ПАФС не было пациентов с повышенными значениями а-Rib-P, дальнейший анализ проводился только в группах СКВ и СКВ+АФС ($n=44$). Пациенты с повышенными и нормальными значениями а-Rib-P были сопоставимы по возрасту (в среднем $31,6 \pm 10,0$ против $31,9 \pm 9,53$ года соответственно), возрасту дебюта СКВ ($23,3 \pm 8,64$ против $24,3 \pm 10,1$ года соответственно), преобладанию женского пола (5 (83,3%) против 29 (76,3%) соответственно). Индекс SLEDAI-2K был статистически не значимо выше в группе пациентов с гиперпродукцией а-Rib-P (14,0 [6,0; 16,0] против 5,5 [2,0; 14,0] балла соответственно). Для определения ассоциации повышения уровня а-Rib-P с определенными клинико-лабораторными проявлениями был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. У пациентов с повышенным содержанием а-Rib-P шанс выявления поражения кожи (ОШ=17,0; $p < 0,001$) был статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией этих антител. Вероятность выявления высокой активности СКВ по SLEDAI-2K (ОШ=4,33), а также ряда других клинико-лабораторных проявлений активности СКВ, включая поражение слизистых (ОШ=9,0), суставов (ОШ=3,75), гематологические нарушения (ОШ=3,75), поражение центральной нервной системы (ОШ=1,32), повышенную концентрацию а-Sm (ОШ=5,0), аФЛ (аКЛ/а- β 2-ГП I; ОШ=2,61),

а-Фс/Пт (ОШ=2,33) и а-NMDAR (ОШ=2,2), а также высокого риска тромбозов по GAPSS (ОШ=3,77), была несколько выше у пациентов, позитивных по а-Rib-P, однако эти различия были статистически не значимы, вероятно, в связи с малой численностью группы и высокой вариабельностью данных (табл. 3).

Статистически значимых различий по частоте текущих психических расстройств (РТДС, шизотипическое расстройство, психотических расстройств, УКН и деменции) у пациентов с повышенным и нормальным уровнем а-Rib-P не выявлено, хотя вероятность выявления БАР при повышении уровня а-Rib-P была в 4,25 раза, большого депрессивного расстройства – в 1,4 раза выше, чем среди пациентов с нормальными концентрациями этих антител ($p > 0,05$) (табл. 4).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по частоте ряда клинико-лабораторных проявлений СКВ в зависимости от позитивности по а-Rib-P, но при этом высокие показатели ОШ, был проведен корреляционный анализ, который выявил статистически значимую ($p < 0,05$) положительную корреляционную связь повышенной концентрации а-Rib-P с текущим поражением кожи ($R=0,49$), слизистых ($R=0,34$), нейropsychическими проявлениями ($R=0,35$), полиартритом ($R=0,32$), гематологическими ($R=0,26$) и иммунологическими ($R=0,42$) нарушениями, концентрацией а-дс-ДНК ($R=0,56$), а-Sm ($R=0,45$), а-NMDAR ($R=0,29$), АНФ ($R=0,35$), гипокомплементемией ($R=0,27$).

Таблица 3. Ассоциация клинико-лабораторных проявлений системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией антител к рибосомальному белку P (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Параметры	Пациенты с повышением уровня а-Rib-P, n (%) (n=6)	Пациенты без повышения уровня а-Rib-P, n (%) (n=38)	ОШ	95% ДИ	p
Высокая активность СКВ (SLEDAI-2K>10)	4 (66,7)	12 (31,6)	4,33	0,69–27,0	n/з
Поражение ЦНС	1 (16,7)	5 (13,1)	1,32	0,12–13,7	n/з
Поражение почек	0	11 (28,9)	n/п	n/п	n/з
Поражение кожи	4 (66,7)	4 (10,5)	17,0	2,32–124,1	<0,001
Поражение слизистых	2 (33,3)	2 (5,26)	9,0	0,98–82,5	n/з
Экссудативный полисерозит	0	6 (15,7)	n/п	n/п	n/з
Полиартрит	3 (50,0)	8 (21,0)	3,75	0,63–22,2	n/з
Гематологические нарушения	3 (50,0)	8 (21,0)	3,75	0,63–22,2	n/з
АНФ на HEp-2 ($\geq 1/160$)	6 (100)	35 (92,1)	n/п	n/п	n/з
Повышение концентрации а-дс-ДНК	3 (50,0)	25 (65,7)	0,26	0,05–1,21	n/з
Повышение концентрации а-Sm	2 (50,0) из 4	5 (16,7) из 30	5,0	0,56–44,3	n/з
Повышение концентрации а-РНП	0	4 (11,1) из 36	n/п	n/п	n/з
Гипокомплементемия (C3/C4)	6 (100)	25 (65,7)	n/п	n/п	n/з
Повышение концентрации аФЛ (аКЛ/а- β 2-ГП I)	2 (66,7) из 3	13 (43,3) из 30	2,61	0,21–32,0	n/з
Повышение концентрации а-Фс/Пт	2 (66,7) из 3	12 (46,1) из 26	2,33	0,18–29,0	n/з
Высокий риск тромбоза по GAPSS	2 (66,7) из 3	9 (34,6) из 26	3,77	0,30–47,5	n/з
Повышение концентрации а-NMDAR	1 (16,7)	3 (8,33) из 36	2,20	0,19–25,5	n/з

Примечание: а-Rib-P – антитела к рибосомальному белку P (antibodies to ribosomal-P protein); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ЦНС – центральная нервная система; поражение ЦНС – острые нарушения мозгового кровообращения/преходящие нарушения мозгового кровообращения/судорожный синдром; поражение кожи – эритема-«бабочка», генерализованные эритематозные высыпания, дискоидная сыпь; поражение слизистых – энантема твердого неба, язвы слизистой рта и носоглотки; гематологические нарушения – гемолитическая анемия, лейкопения $< 4 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л; АНФ – антиядерный фактор; а-дс-ДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; а-Sm – антитела к Smith-антигену; а-РНП – антитела к рибонуклеопротеину; аФЛ – антитела к фосфолипидам; аКЛ – антикардиолипиновые антитела; а- β 2-ГП I – антитела к β 2-гликопротеину 1; а-Фс/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; GAPSS – Global Antiphospholipid Syndrome Score; а-NMDAR – антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (anti-N-methyl-D aspartate receptors); n/з – статистически не значимо; n/п – не применимо

Таблица 4. Ассоциация психических расстройств у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом с повышенной концентрацией антител к рибосомальному белку Р (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Параметры	Повышение уровня а-Rib-P, n (%) (n=6)	Без повышения уровня а-Rib-P, n (%) (n=38)	ОШ	95% ДИ	p
Текущее любое РТДС	6 (100)	37 (97,3)	н/п	н/п	н/з
Большая депрессия	2 (33,3)	10 (26,3)	1,40	0,22–8,85	н/з
Малая депрессия	3 (50,0)	22 (57,9)	0,72	0,13–4,08	н/з
Биполярное аффективное расстройство	2 (33,3)	4 (10,5)	4,25	0,58–31,0	н/з
Рекуррентное депрессивное расстройство	1 (16,7)	11 (28,9)	0,49	0,05–4,69	н/з
Дистимия	3 (50,0)	20 (52,6)	0,90	0,16–5,03	н/з
Генерализованное тревожное расстройство	0	2 (5,26)	н/п	н/п	н/з
Деменция	0	2 (5,26)	н/п	н/п	н/з
УКН по органическому типу (МоСА<26 баллов)	0	12 (33,3) из 36	н/п	н/п	н/з
Шизотипическое расстройство	0	1 (2,63)	н/п	н/п	н/з
Текущий делирий	0	1 (2,63)	н/п	н/п	н/з

Примечание: а-Rib-P – антитела к рибосомальному белку Р (antibodies to ribosomal-P protein); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; УКН – умеренные когнитивные нарушения; МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); н/з – статистически не значимо; н/п – не применимо

Обсуждение

Роль а-Rib-P в качестве биомаркера СКВ остается неясной с момента открытия этих антител в 1960-х годах, отчасти из-за противоречивых данных об их связи с различными проявлениями заболевания. Проведенное нами исследование впервые в России продемонстрировало, что 13,6% больных СКВ с АФС и без АФС имеют повышенную концентрацию а-Rib-P. Повышения уровня а-Rib-P у пациентов с ПАФС не отмечено, как и в работах других авторов [20]. В целом эти результаты согласуются с данными метаанализа М.У. Choi и соавт. [3], основанного на результатах 62 исследований с общим числом больных более 6 тысяч, в котором говорится о присутствии а-Rib-P у 10–47% пациентов с СКВ. Такая разница по частоте может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, для определения а-Rib-P используются различные методы, прежде всего ИФА и иммуноблоттинг, обладающие различной чувствительностью и гетерогенностью. Считается, что ИФА со всеми тремя рибосомальными белками Р0, Р1 и Р2 в качестве антигенных мишеней в сочетании с другими тестами, такими как двойная иммунодиффузия и/или иммуноблоттинг, дает более достоверные результаты при низкой гетерогенности. Во-вторых, частота обнаружения а-Rib-P зависит от этнической принадлежности пациентов: чаще всего а-Rib-P выявляются у азиатских пациентов с СКВ (36–38% в китайской когорте, 42% – в японской), реже – у представителей афро-карибских стран (20%) и наиболее редко – у европеоидов (в среднем – 13%, в канадской когорте – 8%, в датской – 7,1%, в болгарской – 6%). Кроме того, в определенных этнических группах выявлена взаимосвязь между частотой обнаружения а-Rib-P и наличием *HLA-DQB1*0602* и *DQB1*0302* аллелей II класса главного комплекса гистосовместимости человека. В-третьих, среди детей с СКВ частота выявления а-Rib-P выше (26,7–42%), чем среди взрослых пациентов (6,5–7,7%) [3, 33]. В нашей работе проследить эти взаимосвязи было невозможно, так как исследование а-Rib-P было выполнено одним методом – ИФА, все пациенты были европеоидами, не отмечено различий по текущему возрасту и возрасту дебюта

СКВ между группами в зависимости от повышения концентрации а-Rib-P.

Во многих исследованиях отмечена ассоциация гиперпродукции а-Rib-P с высокой общей активностью СКВ, определявшейся с помощью различных индексов, чаще SLEDAI-2K [5, 33–35]. В нашей работе статистически значимых различий как по величине SLEDAI-2K, так и по частоте высокой активности СКВ у пациентов с повышенным и нормальным уровнем а-Rib-P не наблюдалось, однако нельзя не отметить, что вероятность выявления высокой активности заболевания была более чем в 4 раза выше у пациентов с гиперпродукцией а-Rib-P, что, по всей вероятности, не случайно и более масштабное исследование может способствовать выявлению статистически значимых различий. Кроме того, мы подтвердили статистически значимую связь повышенной концентрации а-Rib-P с таким проявлением активности СКВ, как поражение кожи, что характерно для европейских популяций больных [34, 35], а корреляционный анализ выявил статистически значимую связь повышения концентрации а-Rib-P не только с поражением кожи, но также с поражением слизистых, суставов, гематологическими и иммунологическими нарушениями в рамках активности СКВ; в то время как связи с активным волчаночным нефритом мы не отметили, другими авторами по этому вопросу были получены противоречивые результаты [3, 33–35].

Связь гиперпродукции а-Rib-P с НПСКВ по данным литературы не однозначна: существуют работы, как подтверждающие [3, 12, 36], так и опровергающие ее [5, 33, 35]. Наиболее доказана связь а-Rib-P с психозом/делирием и тяжелой депрессией на фоне активной СКВ [3, 9, 10]. Среди наших пациентов не отмечена ассоциация гиперпродукции а-Rib-P с психотическим расстройством и депрессией, но выявлена статистически не значимо более высокая частота БАР у пациентов с повышенной концентрацией а-Rib-P, хотя нужно отметить, что в нашем исследовании был только один пациент с делирием, что крайне мало и не позволяет делать однозначные выводы. Необходимо также сказать, что в нашей работе встречаемость хронических депрессивных расстройств была очень

высокой (72%) так же, как и в исследовании R. Gerli и соавт. [34] (70%), но связь большинства из них с текущей активностью СКВ не прослеживалась [8]: как и в цитируемой работе, чаще депрессивное расстройство было сопутствующим заболеванием и предшествовало дебюту СКВ, что, по-видимому, и послужило причиной отсутствия ассоциации с гиперпродукцией a-Rib-P. Однако в нашей когорте больных СКВ, как и в исследовании M. Elghali и соавт. [35], выявлена статистически значимо более высокая концентрация a-Rib-P у пациентов с неврологическими нарушениями (ОНМК/ПНМК, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы)).

Так же, как и другие авторы [35, 36], мы обнаружили почти в 4 раза более высокую вероятность выявления ($p > 0,05$) и статистически значимую положительную корреляционную связь гематологических нарушений в рамках СКВ с гиперпродукцией a-Rib-P. Большинство работ демонстрируют ассоциацию гиперпродукции a-Rib-P с иммунологическими маркерами активной СКВ – повышенным содержанием а-дс-ДНК и a-Sm [3, 5]. Мы подтвердили, что в случае увеличения концентрации а-дс-ДНК, и особенно a-Sm, выше референсных значений, концентрация a-Rib-P статистически значимо выше, а вероятность выявления повышенного уровня a-Sm у пациентов, позитивных по a-Rib-P, в 5 раз выше. Кроме того, в нашей работе отмечено увеличение более чем в 2 раза вероятности выявления повышенной концентрации различных аФЛ (аКЛ/а-β2-ГП I/а-Фс/Пт) у пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P. Это согласуется с данными R. Gerli и соавт. [34], показавшими ассоциацию повышения a-Rib-P с более высоким содержанием аКЛ класса IgG и I. Takeda и соавт. [21], отметившими, что одновременное присутствие a-Rib-P, аβ2ГП-1 и/или ВА у больных СКВ чаще ассоциируется с АФС, приводит к повреждению эндотелия и развитию тромбоза, а также с данными L. Caroni и соавт. [37], продемонстрировавшими возможность перекрестного реагирования этих антител с антигенными мишенями и связанное с этим усиление риска тромбоза у пациентов с активной СКВ. В нашем исследовании также отмечалась статистически незначимая, но несколько более высокая вероятность выявления высокого риска тромбоза по GAPSS у пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P.

Работ, в которых бы оценивалась одновременно гиперпродукция a-Rib-P и a-NMDAR, крайне мало. В нашем исследовании выявлена более высокая вероятность гиперпродукции a-NMDAR у пациентов с повышенными значениями a-Rib-P, что, по-видимому, не случайно, так как a-NMDAR являются разновидностью а-дс-ДНК, способных оказывать повреждающее воздействие на нейроны, и их гиперпродукция ассоциируется с НПСКВ. Считается, что в присутствии a-Rib-P, a-Sm и аФЛ происходит активация моноцитов с последующим избыточным образованием интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и фактора роста эндотелия сосудов, приводящим к повышению

проницаемости гематоэнцефалического барьера, что имеет важное значение для реализации нейротоксичности a-NMDAR у пациентов с СКВ. Кроме того, a-Rib-P сами обладают нейротоксичностью и, помимо способности связываться с поверхностью нейрона, рассматриваются как антилимфоцитарные аутоантитела, связывающиеся с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, что, возможно, играет роль в патогенезе лимфопении и дисфункции лимфоцитов при СКВ. Было показано, что a-Rib-P, подобно а-дс-ДНК, проникают в живые клетки, изменяя синтез белков и в некоторых случаях, индуцируя апоптоз, что является важным аспектом патогенеза СКВ [38, 39].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что a-Rib-P являются высокоспецифичными для больных СКВ, не характерны для ПАФС и ассоциируются с различными клинико-лабораторными проявлениями высокой активности СКВ, прежде всего с кожно-слизистыми, неврологическими и иммунологическими. Необходимо проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение важной роли a-Rib-P в патогенезе СКВ и возможности включения их в перечень аутоантител, относящихся к классификационным критериям заболевания.

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования (номер государственной регистрации РК 125020501434-1) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Авторы статьи выражают благодарность врачу-психиатру ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Борисовой Анастасии Борисовне за обследование пациентов для выявления психических расстройств.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Лисицына Т.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Лисицына Т.А., Нурбаева К.С., Абрамкин А.А.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Лисицына Т.А., Нурбаева К.С., Абрамкин А.А.

Критический обзор и редактирование: Решетняк Т.М., Диатроптов М.Е., Авдеева А.С.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Asano T, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: The quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1-9. doi: 10.5387/fms.2020-02
3. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies

- in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102463. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102463
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 5. Wang Y, Luo P, Guo T, Zou L, Shi J, Chen P. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2020;99:20(e20192). doi: 10.1097/MD.00000000000020192
 6. Marín JD, Vargas S, Ruiz-Ordoñez I, Posso-Osorio I, Nieto-Arístizábal I, Barrera MC, et al. Association of antiribosomal P antibody with neurological and systemic manifestations in patients with systemic lupus erythematosus in Southwestern Colombia. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):3-11. doi: 10.1093/jalm/jfab045
 7. Hanly JG, Inanc M. The neurology of lupus. *J Neurol Sci.* 2021;424:117419. doi: 10.1016/j.jns.2021.117419
 8. Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Решетняк ТМ. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):392-397. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Association with activity and the course of rheumatic disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(5):392-397 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202208
 9. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* 1986;29:981-985. doi: 10.1002/art.1780290806
 10. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med.* 1987;317(5):265-271. doi: 10.1056/NEJM198707303170503
 11. Deijns SJ, Broen JCA, Kruyt ND, Schubart CD, Andreoli L, Tincani A, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592
 12. Leng Q, Su J, Wang X, Zhuang B, Liu L, Deng X, et al. Anti-ribosomal P protein antibodies and insomnia correlate with depression and anxiety in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Heliyon.* 2023;9(5):e15463. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15463
 13. Chessa E, Piga M, Perra A, Pintus E, Porcu M, Serafini C, et al. Effect of anti-P ribosomal and anti-NR2 antibodies on depression and cognitive processes in SLE: An integrated clinical and functional MRI study. *Lupus Sci Med.* 2023;10(2):e001005. doi: 10.1136/lupus-2023-001005
 14. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):124-138. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
 15. Tomalla V, Schmeisser MJ, Weinmann-Menke J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: Current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Front Psychiatry.* 2023;14:1078607. doi: 10.3389/fpsy.2023.1078607
 16. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020;4:4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis, and Rheology.* 2020;4:4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020
 17. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
 18. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'Extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-560. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124
 19. Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):176-185. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024; 62(2):176-185 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185
 20. Freire PV, Watanabe E, dos Santos NR, Bueno C, Bonfã E, de Carvalho JF. Distinct antibody profile: A clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus? *Clin Rheumatol.* 2014;33(3):349-353. doi: 10.1007/s10067-013-2472-3
 21. Takeda I, Iwadata H, Sugisaki K, Takahashi A, Nogue S, Kanno T, et al. Anti-ribosomal P antibodies are associated with nephritis, vascular thrombosis and lymphocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Fukushima J Med Sci.* 2005;51(1):11-18. doi: 10.5387/fms.51.11
 22. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
 23. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-291.
 24. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
 25. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
 26. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. М.;2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. Use of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision (ICD-10) in the practice of domestic medicine. Moscow;2012 (In Russ.)].
 27. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. 2013.
 28. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 29. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
 30. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
 31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 32. Лисицына ТА, Борисова АБ, Решетняк ТМ, Вельтишев ДЮ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, и др. Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспаратат-рецепторов (nNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(2):168-175. [Lisitsyna TA, Borisova AB, Reshetnyak TM, Veltishchev DY, Diatroptov ME,

- Avdeeva AS, et al. Clinical significance of the determination of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):168-175 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-168-175
33. Kamstrup SL, Schmidt NS, Langkilde HZ, Nilsson AC, Voss A. Anti-ribosomal-P protein antibodies and systemic lupus erythematosus (SLE): In a cross-sectional study of Danish adult patients with SLE, no significant association is found between anti-ribosomal-P and neuropsychiatric SLE. *Lupus Sci Med*. 2025;12(2):e001550. doi: 10.1136/lupus-2025-001550
 34. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieili MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1357-1366. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1357
 35. Elghali M, Yosr B, Syrine D, Mahbouba J, Nabil S, Sonia H. Isolated anti-ribosomal P antibodies are associated with reduced risk of renal and articular involvement in systemic lupus erythematosus patients. An observational study from one center. *Reumatologia*. 2025;63(1):27-34. doi: 10.5114/reum/197390
 36. Valões CC, Molinari BC, Pitta AC, Gormezano NW, Farhat SC, Kozu K, et al.; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Anti-ribosomal P antibody: A multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(5):484-489. doi: 10.1177/0961203316676386
 37. Caponi L, Anzilotti C, Longombardo G, Migliorini P. Antibodies directed against ribosomal P proteins cross-react with phospholipids. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(1):140-143. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03466.x
 38. Arinuma Y, Yamaoka K. Developmental process in diffuse psychological/neuropsychiatric manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2021;44(1):16-22. doi: 10.1080/25785826.2020.1791401
 39. Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2007;6(3):119-125. doi: 10.1016/j.autrev.2006.07.004

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>
Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>