

## Современные представления о патогенезе системных заболеваний соединительной ткани

Т.Л. Байрамян, М.Л. Эфремиду, К.В. Гиносян

*ЕГМУ им. Мхитара Гераци, кафедра ревматологии  
0025, Ереван, ул. Абовяна, 60*

**Ключевые слова:** системные заболевания соединительной ткани, эпигенетические механизмы, JAK-STAT сигнальная система, ревматология, полиорганное поражение

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) являются аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), которые развиваются на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

АИЗ поражают от 5% до 10% населения развитых стран и составляют третью по значимости причину заболеваемости населения. АИЗ могут поражать людей всех расовых, этнических и социально-экономических групп, хотя влияние расового происхождения варьирует в зависимости от конкретного аутоиммунного заболевания [46].

С 1950-х годов прошлого века АИЗ были разделены на два класса: органоспецифические, при которых иммуноопосредованные поражения локализуются в одном органе или ткани (например, в поджелудочной железе по типу сахарного диабета 1) и неорганоспецифические (системные), при которых иммунные реакции направлены против многих органов и тканей, что приводит к их распространенному поражению (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и первичный синдром Шегрена) [46].

В начале 2015 года программа ENCODE показала тесную связь между эпигенетическими факторами, генетическими факторами и различными подмножествами иммунных клеток [30]. Farh et al. (2015) продемонстрировали, что гены восприимчивости, связанные с АИЗ, были сконцентрированы не на уровне генов, кодирующих белок, а скорее в некодирующих частях (90%). Было установлено, что эти новые зоны являются основной мишенью эпигенетических модификаций, чувствитель-

ных к эндогенным факторам, и, в частности, специфичны к одному или нескольким подмножествам иммунных клеток. Как следствие этого, развитие АИЗ можно рассматривать в качестве многоэтапного процесса, в котором участвуют факторы окружающей среды и эндогенные факторы, приводящие к дисрегуляции эпигенетического механизма, который, в свою очередь, специфически влияет на иммунную систему и/или органы - мишени (рисунок).

В литературе имеется достаточное количество работ, подтверждающих критическую и патогенную роль факторов окружающей среды в развитии АИЗ. Некоторые исследования указывают на равную степень участия генетики и факторов окружающей среды. Наркотики, ультрафиолетовое излучение, курение сигарет, а также химические вещества могут вызывать важные эпигенетические изменения [19,48].

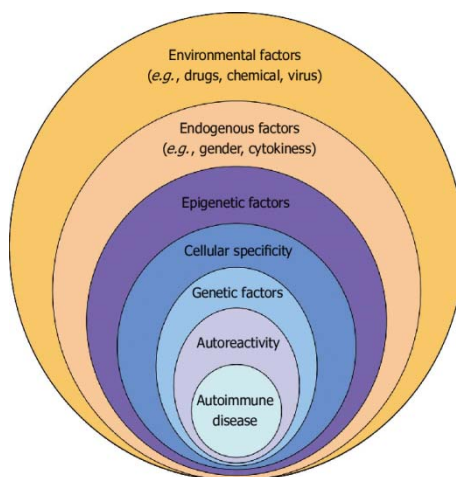


Рисунок. Множественные факторы развития аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных лиц [46]

При изучении роли эндогенных факторов установлено, что воздействие на провоспалительные цитокины, такие как TNF-альфа и интерлейкин-6 (IL-6), а также на Т- и В-клетки иммунной системы оказалось очень эффективным при лечении АИЗ [42].

В литературе имеется немало работ, посвященных изучению эпигенетической дисрегуляции при АИЗ [29]. Так, при анализе эффектов двух препаратов: прокаинамида, используемого для лечения сердечных аритмий, и гидралазина, используемого для лечения гипертонии, было установлено, что оба препарата препятствуют метилированию ДНК [26]. Другой аргумент, который следует учитывать в отношении эпигенетической дисрегуляции, связан с аномальным обнаружением ретротранспозонов при АИЗ [49]. Дефекты метилирования ДНК, обычно наблюдаемые при

АИЗ, особенны тем, что вовлекаются разные типы клеток. Так, при псориазе деметилирование ДНК затрагивает эпителиальные клетки, при системной красной волчанке (СКВ) – Т-клетки, В-клетки и моноциты [47].

Важную роль играют также генетические факторы. Первое выявление ассоциаций между АИЗ и генетическими факторами было установлено с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Большинство вариантов HLA, описанных на сегодняшний день, имеют относительные ассоциации со специфическими АИЗ. Более того, с развитием проекта полногеномного исследования ассоциаций при АИЗ были описаны до ста не-HLA генетических ассоциаций, которые не являются специфическими для заболевания в отличие от генов HLA [30, 43].

Данные ряда авторов свидетельствуют об определенной роли аутореактивности организма в развитии АИЗ [46]. Так, при изучении аутореактивности лимфоцитов было установлено, что у этих пациентов наблюдается отсутствие зрелых Т-клеток и накопление незрелых В-клеток с аутореактивным В-клеточным рецептором.

Важную роль в деятельности иммунной системы играет сигнальная система JAK-STAT, которая является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза [6]. Дисрегуляция пути JAK-STAT связана с различными иммунными нарушениями.

Человеческий геном содержит около 518 протеинкиназ, которые регулируют большинство клеточных путей, в частности те, которые принимают участие в трансдукции (передаче) сигнала. Тирозинкиназы являются подгруппой широкого класса протеинкиназ и делятся на два класса: рецепторные и нерецепторные. Янус-киназы представляют собой семейство нерецепторных тирозинкиназ, которые были открыты в начале 1990-х гг. и названы сначала сокращенно JAK (Just Another Kinase – просто еще одна киназа), а затем появился термин «янус-киназы» благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса [7]. JAK – белки-энзимы, ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов, ряда других биологически активных веществ и имеют тирозинкиназный домен, ответственный за их ферментную активность. В семейство янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TYK2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализованы на трех разных хромосомах: гены для первой открытой киназы из семейства JAK – тирозинкиназы – находятся на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с участком для JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, – на 1p31.3 и 9p24 соответственно [5, 8].

Янус-киназы входят во внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT, которая включает также сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). При соединении цитокинов с рецепторами I и II

JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT (в т. ч. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6) с участием АТФ. Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки. Там они сами или с участием других белковых факторов активируют транскрипцию соответствующих генов, за индукцию которых отвечает данный цитокин (цитокины). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 60 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация, дифференцировка и апоптоз [8, 12].

Примечательно, что мутации и полиморфизмы генов JAK-STAT связаны с иммунопатогенезом аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний и злокачественных новообразований. Например, мутации JAK3 и TYK2 являются причиной иммунодефицитов, а полиморфизм JAK2 и STAT3 ассоциируется с развитием иммуновоспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, псориаз, анкилозирующий спондилит и болезнь Бехчета. Мутации JAK2 выявляются более чем у половины пациентов с миелопролиферативными опухолями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз) [32].

Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких «провоспалительных» цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\alpha/\beta$ , ИЛ17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, не контролируется JAK-STAT, их регуляция и биологические эффекты могут быть напрямую (или опосредованно) связаны с JAK-STAT, как на молекулярном уровне (взаимодействие JAK-STAT с другими сигнальными молекулами), так и на клеточном уровне в рамках «цитокиновой сети» [8].

Анализ значимости основных групп хронических состояний (сердечно-сосудистые, аллергические, неврологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.) показывает, что именно ревматические заболевания вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и количество обращений к врачам первичного звена [9]. Ревматические заболевания обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых сопутствующих хронических состояний, следствием которых нередко становятся смертельные катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов, острая и хроническая почечная недостаточность и др.) [3, 17]. Несмотря на то что ревматические заболевания включают более 80 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с ревматоидным артритом (РА), спондилоартритами, СЗСТ, а также с подагрой и остеоартрозом [3, 51]. Так, например, в Российской Федерации

ежегодно впервые диагностируются до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и СЗСТ [2].

Поражения различных органов и систем при СЗСТ весьма многообразны. Частота и варианты поражения дыхательной системы существенно различаются при СЗСТ, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз [21,40]. В ревматологической практике наиболее часто встречается суставной синдром, вместе с тем системность патологии, являющаяся «визитной карточкой» ревматологических болезней, предполагает нарушения и со стороны других органов. В частности, поражению легких зачастую не придается должного значения, а основное внимание врачей уделяется локальным и наиболее очевидным проявлениям заболевания. Вместе с тем именно системность поражения определяет прогноз заболевания и дальнейшую судьбу пациента [24]. Среди органов-мишеней при СЗСТ легкие занимают одно из ведущих мест по частоте поражения [25]. По данным многочисленных исследований, при СЗСТ органы дыхания вовлекаются в патологический процесс у 20–95 % больных в зависимости от нозологической формы [39, 44]. Столь значительное участие органов дыхания в спектре полиорганной патологии обусловлено присутствием в них слизистых, серозных оболочек, соединительнотканного каркаса и сосудов, для которых характерно вовлечение в системное воспаление при ревматических заболеваниях. Однако респираторная система может повреждаться и вторично, в результате побочного (токсического или иммуноопосредованного) действия медикаментозных препаратов, используемых для лечения этих патологий, что существенно усложняет дифференциальный диагноз заболеваний легких, СЗСТ-ассоциированных и легочных лекарственно-индуцированных поражений [21]. Патология органов дыхания при СЗСТ описана при РА, системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), синдроме Шегрена, идиопатических воспалительных миопатиях, таких как полимиозит и дерматомиозит, смешанном и недифференцированном заболеваниях соединительной ткани, анкилозирующем спондилоартрите. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным поражением легких, на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза [52]. Так, при ССД вовлечение легких в патологический процесс в виде легочного фиброза и/или легочного васкулита является определяющим предиктором неблагоприятного течения заболевания, а по клинической значимости превосходит поражения почек [10]. Варианты вовлечения легких при СЗСТ довольно многообразны и включают поражение плевры, интерстициальные пневмонии (самый частый вариант), бронхиальные изменения (бронхоэктазы и бронхолиты), легочную артериальную гипертензию [13, 54] и альвеолярный геморрагический синдром за счет поражения сосудов легких, инфекционные заболевания легких, гиповентиляционный синдром (при поражении дыхательной мускулатуры) и некоторые другие. Среди

всех интерстициальных заболеваний легких на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев и около 2 % всех смертей от респираторных заболеваний [28,44]. Приблизительно  $\frac{2}{3}$  всех пациентов с СЗСТ-ассоциированными интерстициальными заболеваниями легких составляют лица с РА и ССД. При любом СЗСТ возможно быстро прогрессирующее течение легочной патологии с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома, однако чаще встречается при дерматомиозите / полимиозите [52]. Нередко отмечаются плевриты, поражение бронхиального дерева в виде бронхита, бронхиолита, бронхоэктазий [41]. Описана патология дыхательной мускулатуры (чаще всего при полимиозите / дерматомиозите), усугубляющая дыхательную недостаточность, обусловленную первоначально интерстициальными нарушениями. В свою очередь, плевриты чаще встречаются при РА и СКВ [41].

Кроме поражения дыхательной системы у больных со склеродермией следует обратить внимание на телеангиэктазии на лице, губах, ладонных поверхностях кистей и доступных осмотру слизистых оболочках, а также другие возможные проявления васкулопатии – шрамы («сабельные удары») и язвенные поражения дистальных фаланг пальцев. Кроме того, у пациентов с подозрением на ССД нередко можно обнаружить «опухшие» пальцы – склеродактилию [15]. Характерные кожные симптомы являются неотъемлемой диагностической составляющей дерматомиозита. «Рука механика» (огрубевшая, потрескавшаяся кожа ладонных поверхностей обеих рук) является характерным индикатором антисинтетазного синдрома, рассматриваемого в рамках полимиозита / дерматомиозита, нередко амиопатического варианта [21]. Папулы Готтрона и эритема верхнего века с лиловатым оттенком («дерматомиозитные очки») являются высокоспецифичными маркерами дерматомиозита [15, 53].

Почки являются одним из органов, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс у пациентов с системными ревматологическими заболеваниями. В той или иной степени нарушение функции почек присутствует при многих СЗСТ: у 50% больных СКВ, у 5% – ССД, реже – при воспалительных аутоиммунных миопатиях, РА и синдроме Шегрена [14]. Почечные проявления могут варьировать от бессимптомных поражений до развития терминальной почечной недостаточности. Пациенты с первичной хронической болезнью почек (ХБП) могут иметь вторичные ревматологические симптомы. К примеру, диализобусловленный амилоидоз и вторичная подагра. Ассоциированный с диализом амилоидоз главным образом обусловлен накоплением  $\beta_2$ -микроглобулина в костях, суставах и периартикулярных тканях и клинически проявляется как хронический полиартрит. Снижение экскреции мочевой кислоты у пациентов с ХБП обуславливает стойкую гиперурикемию, приводя к развитию хронической тофусной подагры с поражением суставов различных групп [33]. Хроническое воспаление является ведущим патофизиологическим меха-

низмом большинства ревматических заболеваний, обуславливая высокую коморбидность и развитие, в частности сердечно-сосудистых осложнений и ХБП. Постоянный прием противоревматических лекарств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и болезнь-модифицирующие препараты (DMARDs), может вызвать почечную дисфункцию, развитие гломерулонефрита (ГН), тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [55].

Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов. У подавляющего числа пациентов развитие волчаночного нефрита (ВН) наблюдается в течение первых 5 лет от начала заболевания, а в 85% случаев — в течение первого года. У 5% пациентов с СКВ ВН является дебютным проявлением [38]. Именно вовлечение в патологический процесс почек предопределяет прогноз заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных [23]. ВН — это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом [34]. Поражение почек при СКВ представляется многоплановым: обычно выделяют ВН с 6 морфологическими вариантами, интерстициальный нефрит и сосудистые поражения. Сосудистые поражения могут быть обусловлены как основным процессом, так и сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС). Для СКВ характерно не только многоплановое поражение почек, в течение болезни возможна трансформация одного варианта в другой. Это касается как морфологических классов самого ВН, так и комбинации нозологических форм, например, сочетания ВН с сосудистыми поражениями. В отличие от СКВ вовлечение почек при РА встречается не так часто. Согласно данным литературы, распространенность поражения почек у пациентов с РА варьирует от 5 до 50 % [37,45]. Тем не менее нефропатия у пациентов с РА является важным показателем плохого прогноза. Формирование нефропатии при РА имеет сложный многофакторный характер и проявляется различными клинико-морфологическими вариантами. Так, известны различные клинические формы поражения почек при РА: ГН, амилоидоз, реже — ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек. Достаточно часто встречаются ятрогенные нефропатии, обусловленные проводимым лечением: лекарственный ТИН, мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При ССД весьма характерны вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, а также облитерирующая васкулопатия с ишемическими нарушениями, при которой развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброзообразования и избыточным отложением коллагена в тканях [27]. Висцеральные проявления при ССД включают и поражение почек, которое варьирует от незначительной протеинурии с

сохраненной или незначительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) до более выраженного снижения почечного кровотока с нарушением функции почек вследствие развития мезангиопролиферативного ГН и тяжелого острого повреждения почки (ОПП) и/или развития терминальной хронической почечной недостаточности [50]. Наиболее грозное и хорошо известное поражение почек при ССД – склеродермический почечный криз (СПК), обусловленный избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и быстрым снижением функции почек [35]. Частыми клиническими симптомами СПК являются: злокачественная гипертензия, головная боль, лихорадка, слабость, одышка, протеинурия (до нефротического уровня), гематурия, гипертоническая ретинопатия и энцефалопатия. СПК развивается примерно у 5% пациентов с ССД, часто сопровождается гемолитической анемией с шистоцитами, тромбоцитопенией, тромботической микроангиопатией, развитием неврологической симптоматики. Поражение почек при первичном синдроме Шегрена (ПСШ) встречается у 4,2– 67% пациентов [31]. Существенный разброс обусловлен различными диагностическими критериями, дизайном исследований и малочисленными когортами пациентов. Прогноз поражения почек при ПСШ относительно благоприятный, а прогрессирование ХБП встречается достаточно редко. Экстраглангулярные проявления ПСШ — это вовлечение легких, кровеносных сосудов, кожи, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, скелетной мускулатуры и почек. При ПСШ может также наблюдаться сухой кератоконъюнктивит и/или ксеростомии. Вторичный синдром Шегрена связан с другими ревматическими заболеваниями, такими как РА, СКВ, ССД и другие. Аутоиммунные миопатии, а именно дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ), имеют общие клинические признаки, такие как проксимальная мышечная слабость, миозиты, наличие специфических аутоантител, повышенные уровни мышечных ферментов, электромиографические изменения и органные мышечные проявления. Несмотря на клиническое сходство, ДМ и ПМ различаются по данным биопсии кожно-мышечного лоскута и наличия или отсутствия вовлечения кожи. У пациентов с ДМ и ПМ чаще всего выявляют острый тубулярный некроз как последствие рабдомиолиза с высвобождением миоглобина. При остром течении ДМ тяжелая персистирующая миоглобинурия может привести к развитию почечной недостаточности вследствие острого пигмент-ассоциированного канальцевого некроза [22]. Необходимо отметить, что поражение почек чаще возникает при перекрестных синдромах, в основном с ССД.

Среди известных причин развития увеитов основополагающую роль занимают СЗСТ. Из всех воспалительных процессов сосудистого тракта глаз их частота составляет 15 и 50% среди передних увеитов. Увеиты часто сопровождают такие системные заболевания соединительной ткани,



как серонегативные спондилоартриты, ювенильный хронический артрит, болезнь Бехчета, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, реактивный артрит, системные васкулиты, псориатический артрит [4].

Известно, что около 20% пациентов ревматологических центров не имеют конкретного ревматологического диагноза или у них наблюдаются черты двух и более ревматических заболеваний и они курируются с диагнозом «недифференцированное заболевание соединительной ткани» (НЗСТ), перекрестный синдром, или «смешанное заболевание соединительной ткани» (СМЗСТ) [1, 11, 56]. СМЗСТ – редкое заболевание, его частота составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения. Заболевание развивается преимущественно у женщин в 28–48 лет, но может манифестировать в любом возрасте, в том числе в детском и юношеском. Неблагоприятный прогноз и высокая смертность при СМЗСТ связаны с поражением легких, в первую очередь с легочной артериальной гипертензией. Как показывают данные литературы, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и лечению данной группы пациентов [18]. Европейская группа ERN-ReCONNECT по СМЗСТ считает необходимым создание конкретных рекомендаций для этого заболевания. Клиническими проявлениями заболевания могут быть: феномен Рейно (примерно у 75–90%), симптомы ССД, СКВ [20, 36]. Вовлечение суставов является ранним и частым симптомом СМЗСТ (приблизительно у 60–70% пациентов), у 40–90% больных отмечается вовлечение мышц [20]. Легочные нарушения являются одним из наиболее серьезных проявлений СМЗСТ и могут протекать с легочной артериальной гипертензией [59]. Клинической особенностью считают частое сочетание легочной артериальной гипертензии с перикардитом. Отмечаются также артериальные и венозные тромбозы, перикардит, пролапс митрального клапана, миокардит, нарушение проводимости сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка [16]. Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается часто (66–74%) [36, 58], а поражение почек и нервной системы встречается редко [36, 57].

Открытия новых звеньев патогенеза способствовали разработке современных лекарственных средств с различными механизмами действия.

*Поступила 23.09.22*

## **Շարակցական հյուսվածքի համակարգային հիվանդությունների պարոզենեզի ժամանակակից պատկերացումները**

**Թ. Լ. Բայրամյան, Մ. Լ. Էֆրեմիդու, Զ. Վ. Գինոսյան**

Շարակցական հյուսվածքի համակարգային հիվանդություններն առաջնություն հիվանդություններ են, որոնց զարգացման հիմքում ընկած է գենետիկորեն պայմանավորված իմունակարգավորիչ մեխանիզմների աշխատ-

տանքի խանգարումը, երբ առաջանում են բազմաթիվ հակամարմիններ սեփական բջիջների և դրանց բաղադրիչների հանդեպ, իմունակումալեքսային բորբոքում, ինչն էլ հանգեցնում է մի շարք օրգան- համակարգերի ախտահարման: Աուտոիմուն համակարգային հիվանդությունների առաջացումը բազմագործոն պրոցես է, որտեղ մեծ դեր ունեն թե՛ արտաքին գործոնները (թմրանյութեր, ծխախոտ, քիմիկատներ, վիրուսներ և այլն) և թե՛ ներքին (էպիգենետիկ մեխանիզմների խաթարում, որն էլ ազդում է իմուն համակարգի աշխատանքի վրա և բերում թիրախ օրգանների վնասման) գործոնները: Իմուն համակարգի գործունեության մեջ շատ կարևոր դեր է խաղում JAK-STAT ներբջջային ազդանշանային համակարգը, որը կողավորող գեների մուտացիան կամ պոլիմորֆիզմը հանգեցնում է մի շարք աուտոիմուն, իմունադեֆիցիտային հիվանդությունների և չարորակ նորագոյացությունների առաջացման: Ռևմատոլոգիական հիվանդությունների ժամանակ ամենից հաճախ ախտահարվում է հենաշարժիչ համակարգը, բայց ռևմատոլոգիայի «այցեքարտը» հենց ախտահարումների համակարգային բնույթն է: Ախտահարվում են բոլոր օրգան համակարգերը, բայց առավելապես՝ շնչառական համակարգը, երիկամները, մաշկը, ընդ որում ախտահարումը շատ տարաբնույթ է և կախված է հիվանդությունից (ռևմատոիդ արթրիտ, համակարգային կարմիր գայլախտ, համակարգային սկլերոդերմիա և այլն): Ռևմատոլոգիական հիվանդների մոտ 20%-ը, այնուամենայնիվ, չի ունենում ռևմատոլոգիական կոնկրետ ախտորոշում, քանի որ միաժամանակ նույն հիվանդի մոտ դիտվում են մեկից ավելի ռևմատոլոգիական հիվանդություններին բնորոշ ախտանիշներ:

## **Modern Concepts of Pathogenesis of Systemic Diseases of Connective Tissue**

**T. L. Bayramyan, M. L. Efremidu, K. V. Ginosyan**

Systemic disorders of connective tissue are autoimmune diseases, the development of which is based on the disruption of genetically determined immunoregulatory mechanisms, when many antibodies are produced against their own cells and their components, immune complex inflammation, which leads to a damage to a number of organ systems. The occurrence of autoimmune systemic diseases is a multifactorial process in which both external factors (drugs, tobacco, chemicals, viruses, etc.) and inner factors (violation of epigenetic mechanisms, which affects the functioning of the immune system and leads to a damage to target organs) play a major role. A very important role in the functioning of the immune system is played by the intracellular signaling system JAK-STAT, which the mutation or polymorphism of coding genes leads to the emergence of a number of autoimmune, immunodeficiency diseases and malignant neoplasms. The musculoskeletal system is mostly affected in rheumatological diseases, but the "calling card" of rheumatology is the systemic nature of the lesions. All organ systems are affected, but mainly the respiratory system, kidneys, and skin, besides the lesion is very diverse and depends on the disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, etc.). However, about 20% of rheumatological patients do not have a specific rheumatological

diagnosis, since the same patient simultaneously has symptoms typical of more than one rheumatological disease.

## Литература

1. *Алекперов Р.Т.* Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. Альманах клинической медицины. 2019, т.47(5), с.435–44. doi: 10.18786/2072- 0505-2019-47-022.
2. *Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.* Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 1, с.5–7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7.
3. *Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л.* Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 4, с.362–5. doi:10.14412/1995-4484-2014-362-365.
4. *Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Эрдес Ш.Ф.* HLA-B27-ассоциированные увейты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения. Научно-практическая ревматология, 2014, т.52, 3, с. 304–8.
5. *Каратеев Д.Е.* Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. Современная ревматология, 2014, т.8, 1, с.39–44. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>.
6. *Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К.* Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. Медицинский совет, 2022, т.16, 3, с.103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-103-110>.
7. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н.* Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология, 2016, т. 9, 3, с.314–325. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325>.
8. *Насонов Е.Л., Лиля А.М.* Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология, 2019, т.57, 1, с.8-16.
9. *Насонов Е.Л., Лиля А.М., Галушко Е.А., Амирджанова В.Н.* Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология, 2017, т.55,4, с. 339–43. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
10. *Трофименко И.Н., Черняк Б.А.* Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Пульмонология, 2019, т. 29, 5, с. 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611.
11. *Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.* Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология, 2019, т.13,1, с.11–18.
12. *Широкова И.* Ингибиторы янус-киназ в терапии ревматоидного артрита – новые возможности и перспективы. Ремедиум, 2020, т.7,8, с.42–46. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-7-8-42-46>.
13. *Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В.* Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. Кардиологический вестник, 2017, т.4, с. 66-75.
14. *Anders HJ., Vielhauer V.* Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease. Arthritis Res Ther., 2011 Jun 29, 13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.

15. *Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al.* Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009, 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
16. *Arroyo-Avila M., Vila LM.* Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015 Jan, 21(1):42-5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
17. *Badley E. M.* Rheumatic diseases: the unnoticed elephant in the room. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(1):6–7.
18. *Benjamin C., Carlo Alberto S., Rosaria T. et al.* Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.*, 2018 Oct 18, 4(Suppl 1):e000783. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000783. eCollection 2018.
19. *Brooks WH., Le Dantec C., Pers JO., Youinou P., Renaudineau Y.* Epigenetics and autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2010, 34: J207-J219 [PMID: 20053532 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.006].
20. *Carpintero M. F., Martinez L., Fernandez I. et al.* Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus.*, 2015 Sep., 24(10):1057-1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
21. *Cottin V.* Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology*, 2016, 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.
22. *Couvrat-Desvergnès G., Masseau A., Benveniste O. et al.* The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*, 2014 Jan., 93(1):33-41. doi: 10.1097/MD.0000000000000015.
23. *Dall'Era M.* Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2017 May, 29(3):241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381.
24. *Das S., Padhan P.* An Overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J. Pharmacol. Pharmacother*, 2017, 8 (3): 81–86. DOI: 10.4103/jpp. JPP\_194\_16.
25. *De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E.* Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis.*, 2011, 8 (1): 53–82. DOI: 10.1177/14799723 10393758.
26. *Deng C., Lu Q., Zhang Z., Rao T., Attwood J., Yung R., Richardson B.* Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48: 746-756 [PMID: 12632429 DOI: 10.1002/art.10833].
27. *Desbois AC., Cacoub P.* Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmun. Rev.*, 2016 May, 15(5):417-26. doi: 10.1016/j. autrev.2016.01.007.
28. *Duchemann B., Annesi-Maesano I., Jacobe de Naurois C. et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.*, 2017, 50 (2): pii: 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
29. *Fali T., Le Dantec C., Thabet Y., Jousse S., Hanrotel C., Youinou P., Brooks WH., Perl A., Renaudineau Y.* DNA methylation modulates HRES1/p28 expression in B cells from patients with Lupus. *Autoimmunity*, 2014, 47: 265-271 [PMID: 24117194 DOI: 10.3109/ 08916934.2013.826207].
30. *Farh KK., Marson A., Zhu J., Kleinewietfeld M., Housley WJ., Beik S., Shores N., Whitton H., Ryan RJ., Shishkin AA., Hatan M., Carrasco-Alfonso MJ.,*

- Mayer D., Luckey CJ., Patsopoulos NA., De Jager PL., Kuchroo VK., Epstein CB., Daly MJ., Hafler DA., Bernstein BE. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*, 2015, 518: 337-343.
31. François H., Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016 Feb, 12(2):82-93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174.
  32. Gadina M., Johnson C., Schwartz D., Bonelli M., Hasni S., Kanno Y., Changelian P., Laurence A., O'Shea JJ. (2018) Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol* 104(3):499–514. <https://doi.org/10.1002/JLB.5RI0218-084R>.
  33. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012 Mar, 24(2):127-31. doi: 10.1097/ BOR.0b013e32834f049f.
  34. Golovach IYu. Lupus nephritis: a modern treatment paradigm. *Kidneys*, 2018, 7(2):122-131. doi: 10.22141/2307- 1257.7.2.2018.127399.
  35. Gordeev AV., Zakharova AYu., Mutovina ZYu., Ananieva LP. Acute scleroderma nephropathy: Myths and reality. *Prakticheskaya medicina*, 2015, 3-2(88):94-99. (In Russian).
  36. Gunnarsson R., Hetlevik SO., Lilleby V. et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2016 Feb, 30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002.
  37. Hickson LJ., Crowson CS., Gabriel SE., McCarthy JT., Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014 Feb, 63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
  38. Hoover PJ., Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int.*, 2016 Sep, 90(3):487-92. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042.
  39. Jee A.S., Adelstein S., Bleasel J. et al. Role of autoantibodies in the diagnosis of connective-tissue disease ILD (CTDILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *J. Clin. Med.*, 2017, 6 (5): pii: E51. DOI: 10.3390/jcm6050051.
  40. Jokerst C., Purdy H., Bhalla S. An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease. *Semin. Roentgenol.*, 2015, 50 (1): 31–39. DOI: 10.1053/j.ro.2014. 04.006.
  41. Karam M.B., Peivareh H., Mosadegh L. Thoracic imaging findings of collagen vascular diseases: a CT study. *Tanaffos.*, 2014, 13 (1): 43–47.
  42. Klein K., Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2015, 27: 76-82 [PMID: 25415526 DOI: 10.1097/ BOR.0000000000000128].
  43. Konsta OD., Le Dantec C., Brooks WH., Renaudineau Y. Genetics and epigenetics of autoimmune diseases. eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester ed, 2015.
  44. Koo S.M., Uh S.T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, 32 (4): 600–610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.
  45. Kovalenko VM., Rekalov DG. Features of rheumatoid arthritis diagnosis in the disease onset. *Experimental and clinical medicine*, 2012, (93):84-91.(in Ukrainian).
  46. Le Dantec C., Brooks WH., Renaudineau Y. Epigenomic revolution in autoimmune diseases. *World J. Immunol.*, 2015, 5(2): 62-67 [DOI: 10.5411/wji.v5.i2.62].
  47. Le Dantec C., Chevaillier A., Renaudineau Y. Epigénétique et autoimmunité. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013, 457: 67-73 [DOI: 10.1016/S1773-035X(13)72268-8].

48. *Le Dantec C., Gazeau P., Mukherjee S., Brooks WH., Renaudineau Y.* How the environment influences epigenetics, DNA methylation, and autoimmune diseases. In: *Epigenetics and Dermatology*. 1st ed. Academic Press, 2015, 467-485 [DOI: 10.1016/B978-0-12-8009574.00021-7].
49. *Le Dantec C., Vallet S., Brooks WH., Renaudineau Y.* Human endogenous retrovirus group E and its involvement in diseases. *Viruses*, 2015, 7: 1238-1257 [PMID: 25785516 DOI: 10.3390/v7031238].
50. *Lynch BM., Stern EP., Ong V., Harber M., Burns A., Denton CP.* UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2016 Sep-Oct, 34 Suppl 100(5):106-109.
51. *Loza E., Jover J.A., Rodriguez L., Carmona L.* EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum.*, 2009, 38(4):312-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004.
52. *Mathai S.C., Danoff S.K.* Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.*, 2016, 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
53. *Miller M.L., Vleugels R.A.* Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
54. *Morrisroe K., Huq M., Stevens W. et al.*, and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulmon. Med.*, 2016, 16:134. doi: 10.1186/s12890-016-0296-z.
55. *Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger PM., Finckh A.* Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015 Apr, 74(4):718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
56. *Mosca M., Tani C., Bombardieri S. et al.* Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.*, 2011 Mar, 10(5): 256-8. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.013.
57. *Nascimento IS., Bonfa E., Carvalho JF. et al.* Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.*, 2010 Aug, 16(5):205-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.
58. *Nica AE., Alexa LM., Ionescu AO. et al.* Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.*, 2016 Apr-Jun, 9(2): 141-3.
59. *Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M.* Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*, 2018 Jul, 97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.