

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Е.С. Жолобова, В.В. Яздовский, А.В. Воронин, М. П. Болдырева

Кафедра детских болезней ММА им И.М.Сеченова

Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), известный уже более ста лет, остается до настоящего времени загадочным заболеванием, этиология которого неясна. Отсутствие окончательного представления об этиологии ЮРА создает ряд проблем в вопросах классификации ювенильных артритов, их профилактики и лечения. Известно, что ЮРА является аутоиммунным заболеванием, соответствует модели мультифакториального, полигенно-наследуемого заболевания [1,2,3], для которых является характерным:

- семейная подверженность (то есть в семье имеется как минимум два фенотипа — здоровый и пораженный, причем частота второго выше, чем в популяции);
- наличие патогенетических или ассоциированных маркеров предрасположенности к заболеванию;
- вариабельность клинических проявлений, зависящая от пола и возраста;
- относительно невысокий уровень совпадения по заболеванию у монозиготных близнецов и др.

Накоплены данные, свидетельствующие о роли наследственных, генетических и средовых факторов в его развитии. Чрезвычайная клиническая гетерогенность ювенильного артрита подтверждает то, что в формировании заболевания принимают участие множество факторов в сложном взаимодействии друг с другом. Выявить и оценить вклад каждого возможного этиологического фактора представляется одной из наиболее актуальных задач детской ревматологии.

Роль наследственности в развитии ЮРА подтверждается выявлением семейных случаев заболевания и других болезней ревматической природы [4, 8]. ЮРА относительно редко, но все-таки развивается у близнецов или у родственников первой степени родства [5]. Интересные данные о роли наследственности были получены при изучении близнецовых пар [4,6,7]. В монозиготных парах частота совпадений по заболеваемости ЮРА составляет от 44% до 63%, в то время как среди дизиготных только 4% [4, 6]. Мультицентровое

ретроспективное исследование, проведенное М.В. Mogoldo с соавт. обобщило результаты обследования 71 близнецовой пары, где оба (или даже трое) близнецов страдали ЮРА [7]. Средний интервал между началом заболевания составил 4,4 года, более 75% пар совпадали по типу начала и 79% — по характеру течения заболевания. Проведенное нами изучение семейного анамнеза у 470 детей с ювенильными артритами (ЮА) показало, что в 42% случаев у родственников 1-2-ой степени родства имелись ревматические заболевания. Частота острой ревматической лихорадки в семьях пациентов с ЮРА достигала 14%. Эти данные позволяют предполагать, что в семьях больных ЮРА имеется наследственная предрасположенность к ревматическим заболеваниям. Однако в условиях меняющейся окружающей среды, смены персистирующих в популяции инфекций эта предрасположенность реализуется по-разному.

Роль наследственных факторов в развитии ЮА подтверждают иммуногенетические исследования. Более 50 различных работ из разных стран мира подтвердили роль полиморфизма антигенов гистосовместимости в развитии заболевания [8, 9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20].

Серия первых иммуногенетических работ выявила повышение HLA B27 у детей с ЮРА, что свидетельствовало о фундаментальных различиях между ЮРА и РА взрослых, который, как оказалось, ассоциирован с HLA-DR4 [21, 22]. Появилась надежда, что изучение особенностей иммуногенетического профиля поможет реклассифицировать хронический артрит у детей. В последующих работах такой высокой ассоциации ЮРА с HLA-B27 выявлено не было. Возможно, в первых работах высокая частота HLA-B27 у больных ЮРА была связана с включением в исследование большого количества детей со спондилоартритами [23, 24, 25]. Более поздние работы документировали повышение этого антигена гистосовместимости в некоторых подгруппах ЮРА, в частности при олигоартрите второго типа, или, в соответствии с новой классификацией, при энтезитном варианте ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)* [26,27,28].

Адрес: Москва, ММА им. Сеченова,
Тел. 8-495-364-84-52

*Примечание: ювенильные артриты, ювенильный идиопатический артрит — обобщающее название всех вариантов хронических артритов у детей

Повышение частоты антигенов гистосовместимости I-го класса — A2, B27, B35 было выявлено в разных популяциях у детей с ЮРА [29,30,31]. Только недавно было определено, что риск развития или, наоборот, протективный (защитный) эффект иммуногенетического профиля зависят от пола и возраста ребенка. В проведенном К.Ж. Murray с соавт. [27] исследовании изучалось распределение HLA-антигенов I и II класса у 680 пациентов с ЮРА. У 374 (55%) обследованных детей был диагностирован олигоартрит, у 184 (27%) — полиартрит, у 122 (18%) — системная форма ЮРА. В качестве контроля проведено иммуногенетическое обследование у 254 этнически однородных, непораженных людей [27]. В результате установлено, что HLA-A2 оказался ассоциированным преимущественно с ранним началом олигоартрита у девочек, сопровождающегося поражением глаз и наличием АНФ. В этой работе было также обнаружено, что антиген гистосовместимости B27 является маркером риска развития ЮРА у мальчиков в школьном или подростковом возрасте.

Генетические ассоциации с антигенами II класса более многочисленны по сравнению с антигенами I класса и ассоциированы с различными типами начала и течения ЮРА. Терминология в отношении антигенов гистосовместимости II класса была изменена за последние годы в связи с расширением и изменением методов иммуногенетического обследования. Так, на смену серологическим методикам их определения пришли молекулярные методы типирования [32, 33].

Большинство исследователей сообщали о наиболее частых ассоциациях ЮРА с антигенами гистосовместимости HLA DR-5, DR-8, DR-1, при этом Dw-2 и Dw-7 указываются как антигены II класса, встречающиеся достоверно реже у больных ЮРА, чем в популяции [21]. Интерпретация данных об ассоциациях антигенов II класса с ЮРА неполная и не окончательная. Этот процесс связан с выделением клинических подтипов заболевания, совершенствованием диагностики и обеспечением этнической и географической гомогенности обследуемых популяций, проведением семейных обследований, уточнением роли возраста и пола как факторов риска развития или защиты от заболевания [26].

Антигены гистосовместимости — HLA-DR8, DR5, DR6, DPB1*0201 и некоторые DQ аллели более часто встречаются у детей с ранним началом олигоартрита [27,29,30]. В целом эти антигены гистосовместимости являются маркерами олигоартрикулярного варианта ЮРА с относительным риском от 2 до 13 [8,19]. М.В. Moroldo с соавт. при семейном иммуногенетическом обследовании больных олигоартрикулярным вариантом ЮРА показали, что антигены DR8 и DR5, так же, как и A2, B27 и B35, достоверно чаще передавались больным ЮРА детям. В то

же время антигены DR4 и DR7 были обнаружены у детей с олигоартрикулярным вариантом ЮРА значительно реже, чем в популяции [30]. Ассоциация олигоартрита с DR6 была отмечена в нескольких исследованиях [34]. N. Morling с соавт. [35] обнаружено, что дети с олигоартрикулярным вариантом ЮРА имеют более высокую частоту некоторых антигенов в сравнении со здоровым контролем. Было показано, что оба подтипа DR5 (HLA DRB1-11 и — DRB1-12) и DR8 (DRB1*0801) предрасполагают к раннему началу олигоартрита [36]. Было выявлено, что DR11, DR12, DR8 имеют общность в строении, и их совокупная частота составляет 86% у детей с ЮРА против 36% в контроле [37,38]. B.S. Nerop с соавт. также выявили сходство в первом гипервариабельном регионе DR5, DR6, DR8 аллелей. Предполагают, что этот регион является «частичным эпитопом» и может иметь важное значение в антигенном распознавании и, соответственно, в развитии ЮРА [39].

Антигены DR1 и DR4 редко встречаются у маленьких девочек с персистирующим олигоартритом и серопозитивностью по АНФ, что позволяет расценивать эти маркеры как факторы защиты у этой группы детей [27]. В то же время антиген DR1 может расцениваться как фактор риска развития периферического олигоартрита и полиартрита у старших детей [10, 40]. Олигоартрикулярный вариант ЮРА, по данным некоторых авторов, ассоциирован также с DP2 (DPB1*0201), который обнаруживается у 64% пациентов в сравнении с 25% в контроле [14, 41]. В ряде работ обсуждалось взаимодействие различных локусов в развитии предрасположенности к ЮРА [10,30, 46, 47].

При полиартрикулярном варианте ЮРА выявляются иные корреляции с антигенами гистосовместимости II класса, чем в целом при ЮРА и других вариантах ЮА. Выявлены ассоциации с HLA Dw4, DR-1, DR-4, которые рассматриваются как факторы риска развития полиартрикулярного начала ЮРА [17, 27, 46, 48, 49]. Сильная ассоциация выявляется между серопозитивным по РФ полиартритом и DR-4. Белые дети с серопозитивным по РФ полиартритом имеют высокую частоту двух копий аллелей DR-4, особенно в комбинации с Dw4 (DRB1*0401) Dw14(DRB1*0404) [50]. Противоречивые данные получены при типировании детей серонегативным полиартритом [13, 14, 29, 52].

Изучение ассоциаций антигенов II класса с предрасположенностью к системной форме ЮРА также привело к противоречивым результатам [9,15, 53]. Выявлены ассоциации системной формы ЮРА с антигенами гистосовместимости II класса — HLA DR5, DR8, Dw7 и, возможно, с DR4 [15]. Недавно было обнаружено, что некоторые аллели генов, определяющие активность фактора некроза опухоли (ФНО) — альфа, ассоциированные с системной формой ЮРА, могут усиливать предрасположен-

ность к развитию этой формы заболевания, в сочетании с маркерами HLA [54]. Маркеры системной формы выявляются в одних популяциях детей и не обнаруживаются в других [53].

Таким образом, иммуногенетические исследования, проведенные в разных странах, позволили выявить общие сильные, повторяющиеся ассоциации ЮРА с определенными антигенами гистосовместимости. Вместе с тем в разных популяциях имелись и различные иммуногенетические маркеры ЮРА [30].

Целью настоящей работы являлось выявление иммуногенетических особенностей ЮРА у детей в российской популяции.

Материал и методы

Имуногенетическое обследование больных с ЮА, включавшее типирование по антигенам гистосовместимости I и II классов, проводилось в два этапа. На первом этапе – в 1985-88 гг. было проведено иммуногенетическое обследование 98 детей с ЮРА в лаборатории иммуногенетики Института трансплантологии и искусственных органов (зав. лаб. проф. Ю. М. Зарецкая). Каждый больной был обследован по 10-ти А, 20-ти В антигенам с использованием отечественной панели типизирующих сывороток, а 64 ребенка с ЮРА были также типированы по 7 DR антигенам с использованием панели Интертрансплант СЭВ. Контролем служили данные популяционного иммуногенетического обследования по А и В – антигенам 350 здоровых доноров и 225 доноров по DR-антигенам.

На втором этапе – в 1998-2003 гг. обследована группа из 132 больных ЮА. В эту группу, помимо детей с классической картиной ЮРА, были включены пациенты с алергосепсисом Висслера-Фанкони (системная форма ЮРА с отсроченным суставным синдромом), а также больные с хроническим и острым реактивным артритом, ювенильным спондилоартритом. Иммуногенетическое обследование по антигенам гистосовместимости – А и В локусов проводилось в Институте иммунологии в лаборатории тканевого типирования (зав. лаб. проф. В. В. Яздовский, исполнитель к.м.н. А.В.Воронин). В работе использовали типизирующие сыворотки Межрегионального центра типирования тканей «Гисонс» (Санкт – Петербург), а также коммерческие сыворотки «Behring» и «Pel Freez». С помощью этих наборов типизирующих сывороток выявлялись 54 антигена локусов А и В. Выявление ассоциаций хронических артритов с HLA антигенами I класса осуществлялось при сравнении частоты антигенов гистосовместимости у больных ЮА с частотой HLA у 150 здоровых людей, обследованных в этой же лаборатории. У 118 больных проведено HLA-генотипирование при помощи сиквенс-специфических праймеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления антигенов

гистосовместимости II класса. Эти исследования проводились в отделе иммуногенетики Института иммунологии (зав. проф. Л. П. Алексеев, исполнитель – к.м.н. М. П. Болдырева). Контролем служило популяционное обследование 300 здоровых лиц русской национальности, проведенное в этой же лаборатории.

Так как метод типирования по антигенам гистосовместимости II класса изменился, при оценке выявленных ассоциаций и сравнении с известными данными учитывалось соответствие HLA DRB1, определенных ПЦР – методом и DR антигенов, выявленных серологическим способом. В табл. 1 приведены соответствующие данные.

Таблица 1

СООТВЕТСТВИЕ АНТИГЕНОВ
ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ II КЛАССА ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ

Серологическое определение HLA DR	Определение методом полимеразной цепной реакцией- HLA DRB1
DR1	HLA DRB1 – 01
DR2	HLA DRB1 – 15, HLA DRB1 – 16
DR3	HLA DRB1 – 17
DR4	HLA DRB1 – 04
DR5	HLA DRB1 – 11 HLA DRB1 – 12
DR6	HLA DRB1 – 13 HLA DRB1 – 14
DR7	HLA DRB1 – 07
DR8	HLA DRB1 – 08
DR9	HLA DRB1 – 09
DR10	HLA DRB1 – 10

Для оценки выявленных ассоциаций HLA- антигенов с развитием ЮА или его отдельных форм и вариантов вычислялся критерий Пирсона (χ^2), критерий относительного риска (RR). Достоверность показателя χ^2 рассчитывалась по одностороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц.

Результаты и обсуждение

Имуногенетическое обследование 98-и больных с ЮРА (в 1985-1988 гг.) показало, что распределение антигенов гистосовместимости у этих больных отличалось от популяционного контроля. По результатам иммуногенетического обследования было выявлено, что ЮРА сильно ассоциирован с HLA-A1, A28, B27, B40, DR-5 антигенами, в то время как частота DR-2 была достоверно ниже, чем в популяции.

В результате анализа иммуногенетических данных удалось выявить ассоциации клинических вариантов заболевания с отдельными HLA- антигенами. Суставная форма заболевания была, как и ЮРА в целом, ассоциирована с A1, B27, DR-5 антигенами гистосовместимости, причем связи с HLA при этой форме заболевания были выше, чем

в общей группе ЮРА. Были выявлены маркеры аллергосептического варианта ЮРА (системный вариант ЮРА с олигоартритом в дебюте) – А1, А10, А28, В8, В27, в то время как для варианта болезни Стилла (системный вариант ЮРА с полиартритом в дебюте) иммуногенетическими маркерами явились HLA А28 и В40. Сильная связь была установлена между олигоартикулярным вариантом ЮРА, сопровождающимся развитием увеита, и HLA-А2, А10, А28, В27, DR-5 антигенами.

Частота антигенов гистосовместимости I класса у 132-х больных ЮА из второй группы в сравнении с популяционными данными представлена в табл. 2, демонстрирующей, что распределение HLA антигенов I класса в группе больных отличалось от популяционного контроля. Достоверно более высокой, чем в контроле, оказалась частота следующих антигенов гистосовместимости : А10, А23, В16, В27, В38, В39, а также В45, В56, В63, которые являются подтипами (сплитами) более частых аллелей антигенов HLA.

Таблица 2

ЧАСТОТА АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ I КЛАССА У БОЛЬНЫХ ЮА (N=132) В СРАВНЕНИИ С ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТОЙ HLA (N=150)

HLA	ЮА (n=132)	%	Контроль (n=150)	%	χ ²	ρ	RR
A1	42	31,8	35	23,4		Недостаточно	
A2	65	49,2	74	49,3		Недостаточно	
A3	45	34,1	36	24,0		Недостаточно	
A9	46	34,8	33	22,0		Недостаточно	
A10	42	31,8	27	18,0	7,3	0,0052	2,1
A11	5	3,8	17	11,3	5,6	0,014	0,3
A19	3	2,3	34	22,7	25,6	0,00000082	0,08
A23	24	18,2	6	4,0	14,9	0,000096	5,3
A24	22	16,7	27	18,0		Недостаточно	
A25	16	12,1	11	7,3		Недостаточно	
A26	22	16,7	15	10,0		Недостаточно	
A28	5	3,8	12	8,0		Недостаточно	
A29	1	0,8	7	4,7	5,9	0,049	0,2
A30	2	1,5	8	5,3		Недостаточно	
A31	0	0	7	4,7			
A32	0	0	9	6,0			
B5	24	18,2	23	15,3		Недостаточно	
B7	27	20,5	32	21,3		Недостаточно	
B8	9	6,8	20	13,3	3,2	0,05	0,47
B12	22	16,7	24	16,0		Недостаточно	
B13	14	10,6	15	10,0		Недостаточно	
B14	15	11,4	10	6,7		Недостаточно	
B15	23	17,4	18	12,0		Недостаточно	
B16	31	23,5	13	8,7	11,7	0,00052	3,2
B17	18	13,6	12	8,0		Недостаточно	
B18	5	3,8	15	10,0	4,1	0,034	0,4
B21	14	10,6	8	5,3		Недостаточно	
B22	16	12,1	7	4,7	5,2	0,019	2,8
B27	25	18,9	11	7,3	8,5	0,0030	3,0
B35	19	14,4	30	20,0		Недостаточно	
B37	0	0	4	2,7			
B38	18	13,6	7	4,7	6,9	0,0149	2,8
B39	13	9,8	6	4,0	3,8	0,043	2,6
B40	0	0	18	12,0			
B41	0	0	3	2,0			
B42	0	0	1	0,7			
B44	12	9,1	22	14,7		Недостаточно	
B45	10	7,6	2	1,3	6,7	0,0097	6,1
B46	0	0	1	0,7			
B47	0	0	1	0,7			
B49	6	4,5	5	3,3		Недостаточно	
B50	8	6,1	3	2,0		Недостаточно	
B51	22	16,6	18	12,0		Недостаточно	
B52	2	1,5		3,3		Недостаточно	
B53	0	0	2	1,3			
B54	3	2,3	1	0,7		Недостаточно	
B55	3	2,3	4	2,7		Недостаточно	
B56	10	7,6	2	1,3	6,7	0,009	6,06
B60	0	0	11	7,3			
B61	0	0	7	4,7			
B62	6	4,6	14	9,3		Недостаточно	
B63	17	12,9	2	1,3	14,9	0,000083	10,9
B64	13	9,8					
B65	2	1,5					

Достоверно реже, чем в популяции, в группе больных ЮА встречались HLA-A11, A19, A29, B8, B18. Некоторые антигены гистосовместимости не были выявлены ни у одного больного с ЮА.

Распределение антигенов гистосовместимости II класса у больных ЮА, в сравнении с популяционным контролем, приведено в табл. 3.

одного варианта заболевания. Ассоциации с антигенами гистосовместимости позволили выявить иммуногенетические родственные варианты заболевания. Было обнаружено, что аллергосептический вариант ЮА и аллергосепсис Висслера-Фанкони имеют некоторые общие маркеры I класса – HLA-A10, -B14, -B16, однако разные ассоциации

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ II КЛАССА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ (N=118) В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЕМ (N=300)

HLA DRB1	ЮА (n=118)	%	Контроль (n=300)	%	χ^2	ρ	RR
01	31	27,5	56	18,7	3,0	0,057	1,6
04	26	22,0	57	19,0		Недостаточно	
07	13	11,0	78	26,0	11,2	0,00022	0,3
08	19	16,1	11	3,7	19,7	0,000033	5,0
09	5	4,0	3	1,0		Недостаточно	
10	3	2,5	8	2,7		Недостаточно	
11	38	32,2	75	25,0		Недостаточно	
12	5	4,2	15	5,0		Недостаточно	
13	32	27,1	80	26,7		Недостаточно	
14	5	4,2	12	4,0		Недостаточно	
15	16	13,6	75	25,0	6,5	0,0064	0,5
16	7	5,9	38	12,7	3,9	0,0067	0,4
17	17	14,4	42	14,0		Недостаточно	

Видно, что частота HLA DRB1-08 оказалась у больных детей достоверно выше, чем в популяции. В то же время антигены HLA DRB1-07, 15 и 16 встречались при ЮА достоверно реже, чем в контроле. При сопоставлении совокупной частоты HLA DR2 у больных ЮА с популяционной частотой выявляется достоверная разница: частота HLA DR2 (HLA DRB1-15 + HLA DRB1-16) составляет в группе больных ЮА 19,5%, а в популяции – 37,7%. ($p=0,00055$).

На втором этапе иммуногенетического исследования также были выявлены ассоциации различных вариантов ЮА с отдельными HLA-антигенами. Наиболее сильные ассоциации предрасположенности к ЮА в целом, отдельным формам и вариантам заболевания приведены в табл. 4, из которой видно, что среди представленных ассоциаций выявляются характерные для большинства вариантов ЮА ассоциации с антигенами HLA- B27, DRB1-11 (DR5), HLA-DRB1-08. Антиген гистосовместимости DRB1-11(DR-5) выявлялся как маркер при всех формах и вариантах ЮА, исключая аллергосептический. Антиген HLA A3 оказался маркером суставной формы ЮА, но не был ассоциирован с системными формами. Антиген HLA-B27 оказался маркером аллергосепсиса Висслера-Фанкони и аллергосептического варианта ЮА. Антиген гистосовместимости II класса HLA DRB1-08 был ассоциирован с аллергосептическим вариантом, суставной формой ЮА, но не с аллергосепсисом Висслера-Фанкони.

Ряд антигенов оказался специфичен только для

ТАБЛИЦА 4
ОСНОВНЫЕ АССОЦИИАЦИИ HLA АНТИГЕНОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ (1998-2003ГГ.)

Форма и вариант ЮА	HLA	χ^2	ρ	RR
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	A10	7,9	0,01	4,5
	B14	3,8	0,085	3,8
	B16	9,6	0,0097	5,8
	B27	7,0	0,026	5,1
	DRB1-11	4,3	0,043	3,0
ЮА аллергосептический вариант	A10	7,7	0,0095	3,7
	B14	11,3	0,0046	6,0
	B16	8,1	0,013	4,5
	B27	6,5	0,025	4,2
	DRB1-08	11,2	0,0097	6,6
DRB1-09	8,7	0,033	11,0	
ЮА вариант Стилла	Нет			
Суставная форма ЮА	A3	6,2	0,013	2,6
	B22	4,9	0,043	3,6
	DRB1-08	14,9	0,002	6,6
	DRB1-11	8,6	0,0046	3,0
Олигоартрит маленьких девочек	A2	4,3	0,035	4,6
	A3	5,0	0,036	3,8
	DRB1-08	11,6	0,045	5,4
	DRB1-11	6,1	0,022	4,5
ЮА полиартрит серопозитивный по РФ	DRB1-04			
	DRB1-11			

с антигенами гистосовместимости II класса, что исключает тождественность этих патологий.

Антигены HLA – A11, -A19, -A29, -A30, -B8, -B18, а также – DRB1-07(DR-7), -015, -016 (DR-2) выявлены как протективные маркеры, которые достоверно реже встречались у больных ЮА, чем в

популяции. Антиген гистосовместимости II класса HLA DRB1-07 достоверно реже, чем в популяции, выявлялся в группе детей с аллергосепсисом Висслера-Фанкони и полностью отсутствовал у больных с суставной формой ЮА. HLA DRB1-15 встречался достоверно реже, чем в популяции, у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони и суставной формой ЮА, а HLA DRB1-16 отсутствовал у больных с системными формами ЮА.

Анализ связей изучаемого заболевания с антигенами гистосовместимости позволяет высказать предположение, что не существуют отдельные, четко очерченные варианты ювенильного артрита. Имеется непрерывный ряд патологии, называемой ЮА. Выделение отдельных вариантов в достаточной степени условно, так как определяется иммуногенетическая близость отдельных нозологических форм ЮА. Иммуногенетические маркеры могут

использоваться как дополнительные критерии диагноза и прогноза заболевания. Выявлены общие и специфичные маркеры аллергосептического варианта ЮА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони, позволяющие говорить о родственности, но не тождественности данных патологий. Высокая степень гетерогенности группы ЮА объясняет сложности классификации и группировки заболеваний, проявляющихся хроническим артритом, а также убеждает в необходимости индивидуального подхода к терапии детей с ЮА.

Анализ иммуногенетических данных, полученных на двух этапах иммуногенетического обследования, продемонстрировал гетерогенность ЮА с повторяемостью наиболее сильных ассоциаций HLA с заболеванием в целом и его отдельными формами и вариантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Наследственное предрасположение к болезням. Генетика человека, наследственность и патология. М., 1978, 255-283.
2. Мерфи Э.А., Чейз Г.А. Типы наследования. Основы медико-генетического консультирования. М., 1979, 31-39.
3. Мякоткин В.А. Введение в генетику болезней с наследственной предрасположенностью. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. М., Медицина, 1989, 9-31.
4. Thomson W., Donn R. Genetic Epidemiology: Juvenile idiopathic arthritis genetics- What's new? What's next? *Arthr. Res.*, 202, 4, 302-306.
5. Rosenberg A.M., Petty R.E. Similar patterns of juvenile rheumatoid arthritis within families. *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 951-953.
6. Ansell B.M., Bywaters E.G., Laurence J. S. Familial aggregation and twin studies in Still's diseases. *Juvenile chronic polyarthritis. Rheumatology*, 1969, 2, 37-61.
7. Moroldo M.B., Tague B.L., Shear E.S. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1962-1966.
8. Glass D., Litvin D., Wallace K. et al. Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen DRw5, iritis, and antinuclear antibody. *J. Clin. Invest.*, 1980, 66, 426-429.
9. Glass D., Litvin D. Heterogeneity of HLA-associations in systemic onset of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 796-799.
10. Glass D.N., Gianini E.H. JRA as a complex genetic trait. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 2261-2268.
11. Moore T.L., Oldfather J.W., Osborn T.G. HLA antigens in white and black patients with of juvenile arthritis: associations with rheumatoid factor, hidden rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and immune complex level. *J. Rheumatol.*, 1984, 11, 188-196.
12. Morling N., Friis J., Fugger L. et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens.*, 1991, 38, 16-23.
13. Morling N., Friis J., Heilmann C. et al. HLA antigens frequencies in juvenile chronic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1985, 14, 209-216.
14. Morling N., Hellesen C., Jakobsen B.K. et al. HLA-A, B, C, D, DR antigens in primed lymphocyte typing (PLT) defined DP antigens in juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 1981, 17, 433-441.
15. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthr. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1991, 17, 825-842.
16. Prahalad S., Ryna M.N., Shear E.S. et al. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2335-2338.
17. Rossen R.D., Brewer E.J., Sharp R.M. et al. Familial rheumatoid arthritis: linkage of HLA to disease susceptibility locus in four families where proband presented with juvenile rheumatoid arthr. *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 629-642.
18. Scholz S., Albert E.D. Immunogenetics aspects in juvenile chronic arthritis juvenile chronic arthr. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, 9, S37-S41.
19. Stastny P., Fink C.W. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthr. *J. Clin. Invest.*, 1979, 63, 124-130.
20. Thomson W., Barrett J.H., Donn R., Pepper L et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(10), 1183-1189.
21. Morling N., Friis J., Fugger L. et al. DNA polymorphism

- of HLA class II genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthr. *Tissue. Antigens*, 1991, 38, 16-23.
22. Wordsworth P. Progress in immunogenetic of rheumatoid arthr. *Hosp. Pract.*, 1995, 30 (4), 77-81.
 23. Shaller J.G., Ochs H.D. Thomas E.D, et al. Histocompatibility antigens in childhood-onset arthr. *J. Pediatr.*, 1976, 88, 926-930.
 24. Prieur A.M. HLA-B27 associated rheumatoid arthritis in children. review of 65 cases. *Scand. J. Rheumatol.*, 1987, 66, 51-56.
 25. Jacobs J.C., Berdon W.E., Johnston A.D. HLA-B27 associated spondyloarthritis and enthesopathy in childhood: clinical, pathologic, and radiographic observation in 58 patients. *J. Pediatr.*, 1982, 100, 521-528.
 26. Cassidi J.T., Petty R.E. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Toronto, W. B. Saunders Company., 2002, 819.
 27. Murray K.J., Moroldo M.B., Donnelly P. et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1843-1853.
 28. Petty R.E., Southwood T.R., Braun J. et al. Revision at the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1991-1994.
 29. Hall P.J., Burman S.J., Laurent M.R. et al. Genetic susceptibility to early pauciarticular onset juvenile chronic arthritis: a study of HLA and complement markers in 158 British patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 464-474.
 30. Moroldo M.B., Donnelly P, Saunders J. et al. Transmission disequilibrium as a test of linkage and association between HLA alleles and pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1620-1624.
 31. Oen K., Petty R.E., Schroeder M.L. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J. Rheumatol.*, 1982, 9, 916-920.
 32. Nepom B. S., Glass D. N. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J. Rheumatol.*, 1992, 33, 70-74.
 33. Система HLA и патология человека. Под ред. А. А. Баранова, Б. С. Каганова, С. А. Шер, А. Е. Богорад. М., «Династия», 2003, 152 стр.
 34. Moore A.T., Morin J.D. Bilateral acquired inflammatory Brown's syndrome. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 1985, 22, 26-30.
 35. Morling N., Friis J., Heilmann.C. et al. HLA antigens frequencies in juvenile chronic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1985, 14, 209-216.
 36. Dracou C., Constantinidou N., Constantohoulos A. Juvenile chronic arthritis profile in Greek children. *Acta. Pediatr. Jpn.*, 1998, 40, 558-563.
 37. Haas J.P., Andreas A., Rutkowski B. et al. A model for role of HLA-DQ molecules in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis. *Rheumatol. Int.*, 1991, 11, 191-197.
 38. Haas J.P., Kimura A., Truckenbrodt H. et al. Early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis in associated with a mutation in the Y-box of the HLA- DQA1 promoter. *Tissue. Antigens*, 1995, 45, 317-321.
 39. Nepom B.S., Malhotra U., Schwarts D.A. et al. HLA and T cells receptor polymorphism in pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 1260-1267.
 40. Van Kerckhove C., Luyrink L., Taylor J et al. HLA-PQA1*0101 haplotypes and disease outcome in early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 874-879.
 41. Hoffman R.W., Shaw S., Francis L.C. et al. HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, 1057-1061.
 42. Paul C., Schoenwald U., Truckenbrodt H. et al. HLA DP/DR interaction in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Immunogenetics*, 1993, 37, 442-448.
 43. Morling N., Friis J, Fugger L., et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 1991, 38, 16-23.
 44. Scholz S., Albert E.D. Immunogenetics aspects in juvenile chronic arthritis juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, 11, (suppl.9), S37-S41.
 45. Albert E.D., Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. *Baillieres. Clin. Rheumatol.*, 1998, 86, 209-218.
 46. Forre O., Dobloug J.H., Hoyeraal H.M. et al. HLA-antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different Subtypes. *Arthr. Rheum.*, 1983, 26, 35-38.
 47. Van Kerckhove C., Luyrink L., Taylor J. et al. HLA-PQA1*0101 haplotypes and disease outcome in early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 874-879.
 48. Clements L.E., Albert E., Ansell B.M.: HLA studies in Ig-M rheumatoid factors-positive arthritis of childhood. *Ann. Rheum. Dis.*, 1983, 42, 431-434.
 49. Moore T.L., Oldfather J.W., Osborn T.G. HLA antigens in white and black patients with of juvenile arthritis: associations with rheumatoid factor, hidden rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and immune complex level. *J. Rheumatol.*, 1984, 11, 188-196.
 50. Vehe R.K., Begovich A.B., Nepom B.S. HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1990, Suppl 26, 11-25.
 51. Oen K., Gabalawy H.S., Canvin J. M. et. al. HLA associations of seropositive rheumatoid arthritis in a Cree and Ojibway population. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 2319-2323.

52. Gao X., Fernandez-Vina M., Olsen N.J. et al. HLA DP-B1*0301 is a major risk factor for rheumatoid factor negative adult rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34 1310-1312.
53. Desaynard C., Kaplan C., Fournier C. et al. Major histocompatibility complex markers and disease heterogeneity in one hundred eight patients with systemic onset juvenile chronic arthritis. *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1996, 63, 9-16.
54. Date Y., Kamizono S., Higuchi T. et al. Identification of genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF alpha gene and HLA genes. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 2577-2582.

Поступила 15.05.06