

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ, СТРАДАЮЩИХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Пищальников А.Ю.¹, Волосников Д.К.¹, Шилова Т.В.², Суслова Т.А.³, Хромова Е.Б.³, Киреева Г.Н.²

¹ ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия МЗ России», Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: PAU6277@yandex.ru.

² ГЛБУЗ «Областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия (г. Челябинск, ул. Блюхера, 42 А), e-mail: tanua920477@mail.ru.

³ ФГБОУ «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия (454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129), e-mail: eb_sh@mail.ru.

Проведен анализ распределения генов и гаплотипов системы HLA I и II класса у детей русской популяции Челябинской области, страдающих ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Обследовано 67 пациентов с ЮИА, из которых 22 ребенка с системным, 25 детей с олигоартикулярным и 20 с полиартикулярным течением заболевания. Группу контроля составили 207 здоровых человека русской национальности. На основании оценки критерия отношения шансов (OR) определены положительные ассоциации генов и гаплотипов HLA I и II класса с развитием ЮИА. Показано, что у детей русской национальности, проживающих в Челябинской области, высокий риск развития заболевания ассоциирован с наличием генов HLA-B*27, DRB1*08, DQA1*04:01, DQB1*04:01/2, а также двухлокусных A*02-B*27, DRB1*08-DQA1*04:01, DRB1*08-DQB1*04:01/2, DQA1*04:01-DQB1*04:01/2 и трехлокусного DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/2 гаплотипов. Кроме этого, выявлены особенности частоты встречаемости генов HLA I и II класса в зависимости от варианта течения ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, гены и гаплотипы HLA I и II класса.

FEATURES IMMUNOGENETIC PROFILE RUSSIAN POPULATION CHELYABINSK REGION CHILDREN SUFFERING JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

¹Pishchalnikov A.Y., Volosnikov D.K., ²Shilova T.V., ³Suslova T.A., ³Khromova E.B., ²Kireeva G.N.

¹ Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia.

² Regional Children's Hospital, Chelyabinsk, Russia

³ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

The analysis of the distribution of genes and haplotypes of HLA I and II class was made for children of Russian nationality in Chelyabinsk region who suffering from juvenile idiopathic arthritis (JIA). A total number of patients with JIA is 67, where 22 children with systemic, 25 children with oligoarticular and 20 with polyarticular course of the disease. The control group included 207 healthy people of Russian nationality. Based on the evaluation criteria odds ratios (OR) identified positive associations of genes and haplotypes of HLA I and class II with the development of JIA. It is shown that the children of Russian nationality living in the Chelyabinsk region have the high risk of the disease. It associates with the presence of genes HLA-B*27, DRB1*08, DQA1*04:01, DQB1*04:02, and two-locus A*02 - B*27, *08-DQA1*04:01, DR*08-DQB*401/2, DQA * 401-DQB * 402 and three-locus DR*08-DQA*401 - DQB*401/2 haplotypes. In addition, it was identified the peculiarities of the frequency of gene HLA I and II classes occurrence, depending on the version of the current JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, genes and haplotypes of HLA I and II class.

Введение

Частота встречаемости HLA-специфичностей у народов Земли неодинаковая: ряд антигенов имеет высокую фенотипическую частоту в одних популяциях, в других же он представлен лишь в следовых количествах или отсутствует вовсе, характеризуя тем самым определенную этническую группу. Существующие межпопуляционные и межэтнические особенности

аллельного полиморфизма системы HLA, вероятно, отражают своеобразие условий проживания и образа жизни популяций в различных регионах мира. В то же время установлено, что носительство определенных генов системы HLA у людей значительно повышено при некоторых заболеваниях, иными словами, существует «запрограммированный генетический риск» заболеть той или иной болезнью. Данная биологическая роль антигенов гистосовместимости сформировала новое клиническое направление, названное «HLA и болезни», что во многом способствовало уточнению этиологии и патогенеза многих заболеваний и внесло практический вклад в их диагностику [3]. Сегодня во всем мире в рамках данного направления активно изучаются механизмы развития такого заболевания, как ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), которое является одним из наиболее частых инвалидизирующих ревматических болезней у детей, представляя серьезную медико-социальную проблему [9]. В развитии ЮИА, по мнению Murray K. et al. (1997), примерно 37% всей генетической составляющей принадлежит генам системы HLA [5].

Заболеваемость и распространенность ЮИА существенно варьирует среди этнически и географически различных популяций во всем мире. Известны регионы как с высокой (Англия, Швеция, Финляндия, Норвегия, Австралия), так и с низкой (Африка, Азиатские страны – Индия, Корея, Япония) частотой заболеваемости. При этом Shapira Y. et al. (2010) в своей работе показали, что риск заболевания отличается между различными этническими группами даже в пределах одной страны [7]. С учетом численности населения России, большой протяженности ее территории изучение региональных особенностей иммуногенетического профиля детей русской популяции, страдающих ЮИА, является актуальным. Следует отметить при этом, что Челябинская область находится на границе Европы и Азии, являясь своеобразным центром, через который осуществлялась и осуществляется миграция населения с запада на восток, с юга на север и наоборот.

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования: изучить особенности иммуногенетического профиля русской популяции детей Челябинской области, страдающих ЮИА.

Материалы и методы исследования

За период с 2010 по 2012 г. в условиях специализированного отделения кардиологии и ревматологии Областной детской клинической больницы г. Челябинска нами проведено иммуногенетическое обследование 67 детей русской популяции в возрасте от 1 до 17 лет с установленным диагнозом ЮИА, проживающих на территории Челябинской области. В качестве контроля использованы данные HLA-профиля 207 здоровых лиц русской популяции Челябинской области. Этническая принадлежность обследованных лиц основной и контрольной группы определялась по официальным документам и данным

генеалогического анамнеза в трех поколениях (согласно рекомендациям 8-го Международного Уоркшопа в 1980 г., Лос-Анджелес, США). Исследование иммуногенетического статуса больных ЮИА и группы контроля проводили с помощью методов серологического типирования в стандартном лимфоцитотоксическом тесте для HLA I класса (локусы A и B) с помощью гистотипирующей панели антилейкоцитарных сывороток HLA-AB72 производства ЗАО МЦИиГР «Гисанс» и мультипраймерной полимеразной цепной реакции сиквенс-специфическими праймерами (SSP) с применением коммерческих наборов для HLA-типирования генов II класса (локусы DRB1, DQA1 и DQB1).

Статистический анализ полученных результатов проводился по общепринятой методике и включал изучение частоты встречаемости антигена (Ax), частоты гена, кодирующего каждый антиген HLA (Px), рассчитываемой по закону Харди-Вайнберга. Достоверность различий в частоте встречаемости генов в группах больных и здоровых лиц оценивался с помощью критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность выборки. Уровень значимости p определяли по таблице распределения χ^2 . Оценивался показатель отношения шансов (OR) по формуле: $OR = a/b : c/d$. Для показателей OR рассчитывали 95%-ный доверительный интервал по методу Woolf [1]. При определении частоты аллелей двух- и трехлокусных гаплотипов методом максимального правдоподобия использовали компьютерную программу «Арлекин», версия 3.1 ([URL:http://anthro.unige.ch/arlequin](http://anthro.unige.ch/arlequin)).

Результаты исследования

В группу больных ЮИА вошли 22 мальчика (33%) и 45 девочек (67%). Средний возраст больных составил $9,96 \pm 4,9$ лет. Диагноз ЮИА был выставлен согласно критериям классификации ЮИА (Durban, 1997, Edmonton, 2001). На основании этих критериев пациенты были разделены на группы в зависимости от клинического варианта течения заболевания: 1-я группа – 22 ребенка (33%) с системным вариантом (из них у 8 человек отмечался олигоартрит, у 14 – полиартрит с поражением более 4-х суставов); 2-я группа – 25 детей (37%) с олигоартикулярным (у 18 больных олигоартрит протекал в виде персистирующей формы, у остальных 7 пациентов имел место распространившийся артрит); 3-я группа – 20 пациентов (30%) с полиартикулярным течением болезни. Длительность заболевания составила от 2 месяцев до 14 лет. Средний возраст манифестации первых клинических проявлений приходился на $5,7 \pm 4,6$ лет.

Сравнительный анализ распределения генов HLA I и II класса у больных ЮИА независимо от варианта течения болезни по сравнению с группой контроля представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение генов HLA I (локусы A и B) и HLA II (локусы DRB1, DQA1, DQB1) класса у больных ЮИА и в контрольной группе

| Ген | Пациенты с ЮИА n=67 | | | Контрольная группа n=207 | | | χ^2 | p | OR | CI 95% |
|------------|------------------------|--------|-------|--------------------------------|--------|-------|----------|-------|------|-----------|
| | n=67 | Ax (%) | Px | n=207 | Ax (%) | Px | | | | |
| A*01 | 16 | 23,88 | 0,128 | 66 | 31,88 | 0,175 | 1,19 | | 0,67 | 0,36-1,27 |
| A*02 | 42 | 62,69 | 0,389 | 107 | 51,69 | 0,305 | 2,04 | | 1,57 | 0,89-2,76 |
| A*03 | 23 | 34,33 | 0,189 | 60 | 28,99 | 0,157 | 0,45 | | 1,28 | 0,71-2,30 |
| A*11 | 7 | 10,45 | 0,054 | 18 | 8,70 | 0,045 | 0,04 | | 1,23 | 0,49-3,08 |
| | | | | | | | | | | |
| B*07 | 20 | 29,85 | 0,162 | 51 | 24,64 | 0,132 | 0,47 | | 1,30 | 0,71-2,40 |
| B*08 | 10 | 14,93 | 0,078 | 32 | 15,46 | 0,081 | 0,01 | | 0,96 | 0,44-2,07 |
| B*27 | 15 | 22,39 | 0,119 | 20 | 9,66 | 0,049 | 6,26 | <0,05 | 2,69 | 1,29-5,64 |
| B*35 | 14 | 20,90 | 0,111 | 36 | 17,39 | 0,091 | 0,21 | | 1,25 | 0,63-2,50 |
| B*38 | 4 | 5,97 | 0,030 | 16 | 7,73 | 0,039 | 0,04 | | 0,76 | 0,24-2,35 |
| B*39 | 2 | 2,99 | 0,015 | 10 | 4,83 | 0,025 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| B*44 | 14 | 20,90 | 0,111 | 46 | 22,22 | 0,118 | 0,003 | | 0,92 | 0,47-1,81 |
| | | | | | | | | | | |
| DRB1*01 | 21 | 31,34 | 0,171 | 59 | 28,50 | 0,154 | 0,08 | | 1,15 | 0,63-2,08 |
| DRB1*03 | 16 | 23,88 | 0,128 | 38 | 18,36 | 0,096 | 0,66 | | 1,40 | 0,72-2,71 |
| DRB1*04 | 10 | 14,93 | 0,078 | 41 | 19,81 | 0,104 | 0,51 | | 0,71 | 0,33-1,51 |
| DRB1*07 | 11 | 16,42 | 0,086 | 55 | 26,57 | 0,143 | 2,32 | | 0,54 | 0,27-1,11 |
| DRB1*08 | 14 | 20,90 | 0,111 | 16 | 7,73 | 0,039 | 7,70 | <0,05 | 3,15 | 1,45-6,88 |
| DRB1*11 | 18 | 26,87 | 0,145 | 39 | 18,84 | 0,099 | 1,52 | | 1,58 | 0,83-3,01 |
| | | | | | | | | | | |
| DQA1*01:01 | 21 | 31,34 | 0,171 | 71 | 34,30 | 0,189 | 0,09 | | 0,87 | 0,48-1,58 |
| DQA1*02:01 | 11 | 16,42 | 0,086 | 54 | 26,09 | 0,140 | 2,11 | | 0,56 | 0,27-1,14 |
| DQA1*03:01 | 13 | 19,40 | 0,102 | 48 | 23,19 | 0,124 | 0,23 | | 0,80 | 0,40-1,58 |
| DQA1*04:01 | 12 | 17,91 | 0,094 | 13 | 6,28 | 0,032 | 6,91 | <0,05 | 3,26 | 1,41-7,55 |
| DQA1*05:01 | 35 | 52,24 | 0,309 | 91 | 43,96 | 0,251 | 1,08 | | 1,39 | 0,80-2,42 |
| | | | | | | | | | | |
| DQB1*02:01 | 24 | 35,82 | 0,199 | 76 | 36,71 | 0,204 | 0,00 | | 0,96 | 0,54-1,71 |
| DQB1*03:01 | 28 | 41,79 | 0,237 | 69 | 33,33 | 0,184 | 1,24 | | 1,44 | 0,82-2,53 |
| DQB1*03:03 | 4 | 5,97 | 0,030 | 18 | 8,70 | 0,044 | 0,21 | | 0,67 | 0,22-2,04 |
| DQB1*04:02 | 11 | 16,42 | 0,086 | 12 | 5,80 | 0,029 | 6,11 | <0,05 | 3,19 | 1,34-7,63 |
| DQB1*05:01 | 21 | 31,34 | 0,171 | 67 | 32,37 | 0,178 | 0,00 | | 0,95 | 0,53-1,73 |

Как видно из таблицы 1, среди больных ЮИА русской популяции Челябинской области, по сравнению с контрольной группой, отмечается статистически достоверное повышение частоты встречаемости гена HLA I класса B*27 ($\chi^2=6,26$, $p<0,05$, OR=2,69 при 95%CI=1,3-5,6) и специфичностей HLA II класса: HLA DRB1*08 ($\chi^2=7,70$, $p<0,05$, OR=3,2, 95%CI=1,4-6,8), DQA1*04:01 ($\chi^2=6,91$, $p<0,05$, OR=3,3, 95%CI=1,4-7,5) и DQB1*04:01/2 ($\chi^2=6,11$, $p<0,05$, OR=3,2, 95%CI=1,3-7,6). Показатели расчетов критерия отношения шансов (OR) и значение 95%-ного доверительного интервала свидетельствуют о том, что шанс развития ЮИА достоверно выше у носителей данных аллелей, что определяет предрасполагающую роль этих генов в развитии ЮИА в популяции русских, проживающих

на территории Челябинской области. Следует отметить при этом, что наши данные об ассоциативной связи этих генов с развитием ЮИА во многом совпадают с результатами различных исследований, проведенных, например, в таких странах как: Греция, Германия, Норвегия, Дания и Польша [2]. Наряду с этим, Hollenbach J.A. et al. (2010) в своей работе указали на наличие также и протективных к развитию ЮИА генов HLA-DRB1*07, DRB1*04 и DRB1*15:01 в европеоидных популяциях [4]. В группе обследованных нами больных, проживающих в Челябинской области, сравнительный анализ распределения генов HLA I и II класса с группой контроля не показал статистически достоверного наличия генов устойчивости к данному заболеванию.

Согласно результатам ряда исследований существуют неодинаковые ассоциации ЮИА с генами HLA I и II класса в зависимости от варианта течения заболевания [6; 8]. С этой целью мы провели анализ распределения частот встречаемости генов HLA I и II класса в зависимости от варианта течения заболевания по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ распределения генов HLA I и II класса в зависимости от варианта течения ЮИА

| Ген | I | | II | | χ^2 | III | | χ^2 | IV | | χ^2 |
|--------------|----|-------|----|------|----------|-----|------|----------|----|------|----------|
| | n | Px | n | Px | | n | Px | | n | Px | |
| V*27 | 20 | 0,05 | 5 | 0,11 | 1,52 | 6 | 0,16 | 5,6** | 4 | 0,1 | 0,76 |
| DRB1*08 | 16 | 0,04 | 6 | 0,13 | 5,11* | 4 | 0,11 | 2,07 | 4 | 0,1 | 1,57 |
| DRB1*11 | 39 | 0,10 | 5 | 0,11 | 0,02 | 4 | 0,11 | 0,03 | 9 | 0,23 | 4,59*** |
| DQA1*04:01 | 13 | 0,03 | 5 | 0,11 | 4,11* | 5 | 0,13 | 6,41** | 2 | 0,05 | 0,003 |
| DQA1*06:01 | 1 | 0,002 | 0 | 0 | 1,61 | 0 | 0 | 2,19 | 2 | 0,05 | 5,71*** |
| DQB1*04:01/2 | 12 | 0,03 | 4 | 0,08 | 2,2 | 5 | 0,13 | 7,18** | 2 | 0,05 | 0,02 |

I – контрольная группа;

II – олигоартикулярное течение ЮИА;

III – полиартикулярное течение ЮИА;

IV – системный вариант ЮИА;

*-p<0,05 – достоверность различий между I и II группой;

** - p<0,05 – достоверность различий между I и III группой;

*** - p<0,05 – достоверность различий между I и IV группой.

Из таблицы 2 видно, что по сравнению с контрольной группой частота выявления генов HLA-DRB1*08 (p<0,05, OR=3,77, 95%CI=1,3-10,8) и DQA1*04:01 (p<0,05, OR=3,7, 95%CI=1,2-11,6) достоверно выше при олигоартикулярном, HLA-DRB1*11 (p<0,05, OR=2,98, 95%CI=1,2-7,5) и DQA1*06:01 (p<0,05, OR=20,6, 95%CI=1,7-238,1) при системном и HLA-V*27 (p<0,05, OR=4,01, 95%CI=1,4-11,6), DQA1*04:01 (p<0,05, OR=4,97, 95%CI=1,6-15,9),

DQB1*04:01/2 ($p < 0,05$, OR=5,42, 95% CI=1,7-17,4) при полиартикулярном варианте течения заболевания.

Так как гены локусов HLA I (A и B) и II класса (DRB1, DQA1, DQB1) находятся в неравновесном сцеплении, нами было проведено сравнение частот встречаемости двух- и трехлокусных гаплотипов у больных ЮИА и в контроле для оценки их ассоциации с развитием предрасположенности или устойчивости к развитию болезни (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ распределения двух- и трехлокусных гаплотипов у больных ЮИА и в контрольной группе

| Гаплотип | Пациенты с ЮИА | | Контрольная группа | | χ^2 | p | OR | CI 95% |
|----------------------------|----------------|-------|--------------------|-------|----------|-------|------|-----------|
| | n=67 | Px | n=207 | Px | | | | |
| Гаплотипы A-B | | | | | | | | |
| A*01-B*08 | 9 | 0,069 | 25 | 0,060 | 0,01 | | 1,13 | 0,50-2,56 |
| A*01-B*52 | 1 | 0,003 | 5 | 0,009 | 0,00 | | 0,61 | 0,07-5,34 |
| A*02-B*27 | 12 | 0,035 | 17 | 0,039 | 4,06 | <0,05 | 2,44 | 1,10-5,42 |
| A*02-B*44 | 12 | 0,043 | 26 | 0,045 | 0,81 | | 1,52 | 0,72-3,21 |
| A*03-B*07 | 12 | 0,054 | 27 | 0,060 | 0,62 | | 1,45 | 0,69-3,06 |
| A*03-B*35 | 6 | 0,012 | 21 | 0,047 | 0,00 | | 0,87 | 0,34-2,26 |
| A*11-B*35 | 4 | 0,022 | 9 | 0,020 | 0,05 | | 1,40 | 0,42-4,70 |
| A*25-B*18 | 3 | 0,018 | 9 | 0,021 | 0,09 | | 1,03 | 0,27-3,93 |
| Гаплотипы DRB1-DQA1 | | | | | | | | |
| DRB1*01-DQA1*01:01 | 21 | 0,382 | 59 | 0,469 | 0,08 | | 1,15 | 0,63-2,08 |
| DRB1*03-DQA1*05:01 | 16 | 0,428 | 37 | 0,417 | 0,82 | | 1,44 | 0,74-2,80 |
| DRB1*04-DQA1*03:01 | 10 | 0,110 | 41 | 0,320 | 0,51 | | 0,71 | 0,33-1,51 |
| DRB1*07-DQA1*02:01 | 11 | 0,110 | 54 | 0,263 | 2,11 | | 0,56 | 0,27-1,14 |
| DRB1*08-DQA1*04:01 | 11 | 0,145 | 12 | 0,099 | 6,11 | <0,05 | 3,19 | 1,34-7,63 |
| DRB1*11-DQA1*05:01 | 18 | 0,023 | 38 | 0,421 | 1,76 | | 1,63 | 0,86-3,12 |
| DRB1*13-DQA1*01:03 | 14 | 0,251 | 34 | 0,301 | 0,42 | | 1,34 | 0,67-2,69 |
| DRB1*15-DQA1*01:02 | 12 | 0,180 | 48 | 0,426 | 0,54 | | 0,72 | 0,36-1,46 |
| Гаплотипы DRB1-DQB1 | | | | | | | | |
| DRB1*01-DQB1*05:01 | 21 | 0,527 | 58 | 0,456 | 0,13 | | 1,17 | 0,64-2,14 |
| DRB1*03-DQB1*02:01 | 15 | 0,456 | 37 | 0,375 | 0,41 | | 1,33 | 0,67-2,61 |
| DRB1*04-DQB1*03:02 | 5 | 0,130 | 29 | 0,245 | 1,44 | | 0,49 | 0,18-1,34 |
| DRB1*07-DQB1*02:01 | 9 | 0,357 | 47 | 0,437 | 2,14 | | 0,53 | 0,24-1,15 |
| DRB1*07-DQB1*03:03 | 2 | 0,127 | 11 | 0,206 | 0,20 | | 0,55 | 0,12-2,54 |
| DRB1*08-DQB1*04:01/2 | 10 | 0,272 | 12 | 0,097 | 4,54 | <0,05 | 2,85 | 1,17-6,95 |
| DRB1*09-DQB1*03:03 | 2 | 0,055 | 6 | 0,073 | 0,15 | | 1,03 | 0,20-5,24 |
| DRB1*11-DQB1*03:01 | 18 | 0,474 | 38 | 0,361 | 1,76 | | 1,63 | 0,86-3,12 |
| DRB1*12-DQB1*03:01 | 2 | 0,258 | 4 | 0,201 | 0,00 | | 1,56 | 0,28-8,73 |
| DRB1*13-DQB1*06:02/8 | 18 | 0,427 | 39 | 0,410 | 1,52 | | 1,58 | 0,83-3,01 |
| DRB1*15-DQB1*06:01 | 2 | 0,151 | 10 | 0,200 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| DRB1*15-DQB1*06:02/8 | 14 | 0,404 | 48 | 0,455 | 0,05 | | 0,88 | 0,45-1,71 |
| DRB1*16-DQB1*05:02 | 1 | 0,038 | 14 | 0,109 | 1,79 | | 0,21 | 0,03-1,62 |
| Гаплотипы DRB1-DQB1 | | | | | | | | |
| DQA1*01:01-DQB1*05:01 | 21 | 0,527 | 64 | 0,502 | 0,01 | | 1,02 | 0,56-1,85 |
| DQA1*01:02-DQB1*05:02 | 1 | 0,132 | 17 | 0,254 | 2,71 | | 0,17 | 0,02-1,30 |
| DQA1*01:02-DQB1*06:02 | 14 | 0,394 | 52 | 0,483 | 0,29 | | 0,79 | 0,40-1,54 |
| DQA1*01:03-DQB1*06:01 | 2 | 0,140 | 10 | 0,146 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| DQA1*01:03-DQB1*06:02/8 | 15 | 0,402 | 31 | 0,366 | 1,50 | | 1,64 | 0,82-3,27 |
| DQA1*02:01-DQB1*02:01 | 9 | 0,357 | 47 | 0,435 | 2,14 | | 0,53 | 0,24-1,15 |
| DQA1*02:01-DQB1*03:03 | 2 | 0,127 | 10 | 0,200 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| DQA1*03:01-DQB1*03:02 | 6 | 0,148 | 28 | 0,259 | 0,60 | | 0,63 | 0,25-1,59 |

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|----|-------|----|-------|------|-------|------|-----------|
| DQA1*03:01-DQB1*03:03 | 2 | 0,117 | 8 | 0,179 | 0,00 | | 0,77 | 0,16-3,70 |
| DQA1*04:01-DQB1*04:01/2 | 11 | 0,302 | 12 | 0,090 | 6,11 | <0,05 | 3,19 | 1,34-7,63 |
| DQA1*05:01-DQB1*02:01 | 17 | 0,621 | 47 | 0,509 | 0,08 | | 1,16 | 0,61-2,19 |
| DQA1*05:01-DqB301 | 26 | 0,715 | 57 | 0,533 | 2,53 | | 1,67 | 0,94-2,98 |
| Гаплотипы DRB1-DQA1-DQB1 | | | | | | | | |
| DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01 | 22 | 0,164 | 58 | 0,154 | 0,36 | | 1,26 | 0,69-2,27 |
| DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 | 11 | 0,082 | 46 | 0,113 | 0,71 | | 0,69 | 0,33-1,42 |
| DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01 | 10 | 0,075 | 47 | 0,108 | 1,42 | | 0,60 | 0,28-1,26 |
| DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01 | 19 | 0,142 | 38 | 0,089 | 2,50 | | 1,76 | 0,93-3,33 |
| DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01 | 15 | 0,112 | 37 | 0,087 | 0,41 | | 1,33 | 0,67-2,61 |
| DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02 | 14 | 0,104 | 31 | 0,077 | 0,90 | | 1,50 | 0,74-3,03 |
| DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 | 5 | 0,037 | 29 | 0,07 | 1,44 | | 0,49 | 0,18-1,34 |
| DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01 | 5 | 0,037 | 20 | 0,034 | 0,09 | | 0,75 | 0,27-2,09 |
| DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01 | 10 | 0,075 | 12 | 0,033 | 4,54 | <0,05 | 2,85 | 1,17-6,95 |
| DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02 | 1 | 0,007 | 14 | 0,031 | 1,79 | | 0,21 | 0,03-1,62 |
| DRB1*13-DQA1*05:01-DQB1*03:01 | 4 | 0,029 | 16 | 0,027 | 0,04 | | 0,76 | 0,24-2,35 |
| DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03 | 2 | 0,014 | 10 | 0,024 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 | 2 | 0,015 | 10 | 0,193 | 0,09 | | 0,61 | 0,13-2,84 |
| DRB1*13-DQA1*01:02-DQB1*06:02 | 3 | 0,022 | 13 | 0,017 | 0,06 | | 0,70 | 0,19-2,53 |
| DRB1*10-DQA1*01:01-DQB1*05:01 | 22 | 0,164 | 58 | 0,154 | 0,36 | | 1,26 | 0,69-2,27 |

В ходе анализа полученных данных нами была определена ассоциативная связь с развитием заболевания двухлокусных A*02-B*27 (OR=2,4; p<0,05), DRB1*08-DQA1*04:01(OR=3,19; p<0,05), DRB1*08-DQB1*04:01/2 (OR=2,9; p<0,05) и DQA*401-DQB*402(OR=3,19; p<0,05), а также трехлокусного DR*08-DQA*401- DQB*401/2 (OR=2,85; p<0,05) гаплотипов. Достоверных данных о протективной роли двух- и трехлокусных гаплотипов с развитием ЮИА в нашем исследовании не обнаружено.

Заключение

Таким образом, наличие в фенотипе антигенов HLA-B*27, DRB1*08, DQA1*04:01, DQB1*04:02, а также двухлокусных A*02-B*27, *08-DQA1*04:01, DR*08-DQB*401/2, DQA*401-DQB*402 и трехлокусного DR*08-DQA*401-DQB*401/2 гаплотипов, ассоциируется с развитием ЮИА в популяции русских детей Челябинской области. Кроме этого, показано статистически достоверное повышение частоты встречаемости генов HLA-DRB1*08 и DQA1*04:01 при олигоарткулярном, HLA-DRB1*11 и DQA1*06:01 – системном

и HLA-B*27, DQA1*04:01 и DQB1*04:01/2 полиартикулярном варианте течения заболевания по сравнению с контрольной группой.

Список литературы

1. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. HLA 50 лет. – Тверь : Триада, 2008. – 152 с.
2. Fernandez-Vina M.A. Alleles at four HLA class II loci determined by oligonucleotide hybridization and their associations in five ethnic groups / M. Fernandez-Vina, X. Gao, M. Moraes, J. Moraes, I. Salatiel, S. Miller, et al. // Immunogenetics. – 1991. – № 34. – P. 299–312.
3. Ghodke Y. HLA and disease / Y. Ghodke, K. Joshi, A. Chopra, B. Patwardhan // Eur. Epidemiol. – 2005. – № 20 (6). – P. 475-488.
4. Hollenbach J.A. Juvenile Idiopathic Arthritis and HLA Class I and Class II Interactions and Age-at-Onset Effects. / J.A. Hollenbach, S.D. Thompson, T.L. Bugawan, M. Ryan, M. Sudman, M. Marion, C.D. Langefeld, G. Thomson, H.A. Erlich, D.N. Glass // Arthritis & Rheumatism. – 2010. – № 62 (6). – P. 1781-1791.
5. Murray K. Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors / K. Murray, D. Thompson Susan, David N. Glass // Archives of Disease in Childhood. – 1997. – № 77. – P. 530–534.
6. Murray K.J. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles / K.J. Murray, M.B. Moroldo, P. Donnelly, S. Prahalad, M.H. Passo, E.H. Giannini, D.N. Glass // Arthritis and Rheumatism. – 1999. – № 42 (9). – P. 1843-1853.
7. Shapira Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases / Y. Shapira, N. Agmon-Levin, Y. Shoenfeld // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – № 6. – P. 468-476.
8. Thomson W. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients / W. Thomson, J.H. Barrett, R. Donn, L. Pepper, L.J. Kennedy, W.E.R. Ollier, A.J.S. Silman // Rheumatology. – 2002. – № 41. – P. 1183–1189.
9. Thomson W. Genetic Epidemiology: Juvenile Idiopathic arthritis genetics – What's new? What's next? / W. Thomson, R. Donn // Arthritis Res. – 2002. – № 4. – P. 302-306.

Рецензенты:

Брюхин Геннадий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия МЗ России», г. Челябинск.

Федоров Игорь Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия МЗ России», г. Челябинск.