

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДНК ДИАГНОСТИКИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ

*Чичко Алексей Михайлович, Сукало Александр Васильевич, Сечко Елена Владимировна,
Бакутенко Иван Юрьевич, Рябоконт Надежда Ивановна*

Белорусский государственный медицинский университет, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.

E-mail: kafedra.pediatric1@yandex.by

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; системная красная волчанка; дети; ДНК диагностика

Введение. Ювенильные аутоиммунные заболевания представляют собой гетерогенную группу тяжелых инвалидизирующих нозологических форм, включающую системные заболевания соединительной ткани, в том числе системную красную волчанку, ювенильную склеродермию и другие, особое место среди которых занимает ювенильный идиопатический/ревматоидный артрит (ЮИА/ЮРА). Данная группа заболеваний объединяется не до конца ясной этиологией процесса, имеет определенные триггерные факторы, часто разные для различных вариантов патологии, имеет сложный патогенез с задействованием иммунной системы с обязательным участием генетической компоненты. Заболевания могут манифестировать в любом возрасте, даже в первые годы жизни пациента. Постановка клинического диагноза, особенно в дебюте заболевания, часто представляет значительные трудности в связи со схожестью симптоматики, полиорганностью поражения, не редко отсутствием специфических симптомов. Для подтверждения диагноза требуются сложные лабораторные методики диагностики, проводится морфологическая диагностика, например, нефробиопсия с иммуногистохимическим исследованием и др. В тоже время имеющиеся клиничко-лабораторные методы диагностики недостаточно специфичны и информативны для ранней диагностики данной патологии, особенно на досистемных стадиях болезни. Широкогеномные исследования выявили ряд локусов, ассоциированных с ЮИА/ЮРА и СКВ. Часть из них составляют локусы риска возникновения заболевания, остальные обладают протекторными эффектами в отношении данного заболевания. Все описанные локусы риска развития заболевания вовлечены в аутоиммунитет и, в частности, затрагивают Т-клеточный и цитокиновый сигналинг, а также другие процессы внутри клеток. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность к ЮИА/ЮРА определяется многими локусами ДНК, общими с другими аутоиммунными заболеваниями, что говорит о генетическом перекрытии ЮРА и широкого спектра аутоиммунных заболеваний и предполагает общие патофизиологические механизмы. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, большинство ЮРА-ассоциированных генетических полиморфизмов локализованы не в кодирующей области генома.

Материалы и методы. Данная работа выполнялась сотрудниками института генетики и цитологии НАН Беларуси и Белорусского государственного медицинского университета в рамках проекта «Формирование групп пациентов с ювенильными аутоиммунными заболеваниями и условно здоровых детей для проведения ДНК-диагностики риска развития аутоиммунных заболеваний» научно-технической программы Союзного государства «ДНК-идентификация». Группа обследования включала 75 пациентов с ЮИА, 43 девочки, 32 мальчиков, и 38 пациентов с ювенильной СКВ. Наряду с общеклиническим обследованием, проводилось генотипирование образцов крови пациентам с ЮИА по следующим 4 локусам: AGER rs1035798, SLC7A11 rs13128867, PSMA6 rs1048990 и PSMA3 rs2348071; пациентам с подозрением на СКВ — по 6 локусам: NCF2 rs17849502, PCMC6 rs2296826, IRF5 rs2004640, STAT4 rs7582694, FAS rs7069750 и MUCL3 rs1310781.

Результаты. Из 75 пациентов с ЮИА системный вариант был установлен у 5, суставная форма олигоартрит — у 47 пациентов, полиартрит у 18, в том числе у двух серопозитивный

(РФ+), артрит, связанный с энтезитом у 5. Группа ювенильной СКВ включала 38 пациентов до 17 лет, в основном женского пола — 34. Клинические диагнозы были установлены в соответствии международными критериями. У всех пациентов с СКВ отмечалось как минимум 4 из 11 диагностических критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR, 1997), у 35 пациентов диагноз люпус-нефрита верифицирован морфологически. Средний возраст дебюта заболевания составил 12 лет (от 5 до 17 лет). Контрольную группу составили 167 пациентов без аутоиммунной патологии. Для проведения генетической диагностики был создан диагностический алгоритм при подозрении на ЮИА, ювенильную СКВ, включающий анамнестические данные, клинические признаки, данные лабораторных, иммунологических методов диагностики с заключением о подозрении на данную патологию и показанием для проведения генетического тестирования. В соответствии с алгоритмом, пациентам с подозрением на ЮИА рекомендуется проводить генотипирование по следующим 4 локусам: AGER rs1035798, SLC7A11 rs13128867, PSMA6 rs1048990 и PSMA3 rs2348071; пациентам с подозрением на СКВ — по 6 локусам: NCF2 rs17849502, PCMC6 rs2296826, IRF5 rs2004640, STAT4 rs7582694, FAS rs7069750 и MUCL3 rs3130781. Для оценки вероятного уровня риска возникновения заболевания при различных сочетаниях рисков генотипов применяются данные, полученные с использованием бинарного логистического регрессионного анализа и позволяющие провести полигенную оценку риска (PRC — polygenic risk score). При выявлении нескольких генетических маркеров, уровень полигенного риска определяется путем суммирования рисков отдельных маркеров.

Выводы. По результатам генетического тестирования в случае обнаружения одного из генотипов риска делается заключение об имеющейся вероятности риска заболевания. При выявлении нескольких генетических маркеров, уровень полигенного риска определяется путем суммирования рисков отдельных маркеров. В случае отсутствия генотипов риска в заключении отмечается, что генетическая предрасположенность к данному заболеванию не установлена.