

Полиморфизмы *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T как маркеры предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Что может дать генетика для понимания его гетерогенности?

Фёдоров Е.С., Крылов М.Ю., Салугина С.О., Самаркина Е.Ю., Латыпова А.Н.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное иммуновоспалительное заболевание детского возраста, самый частый вариант ревматической патологии у детей. Для него характерен полигенный тип наследственной предрасположенности. Целью исследования явилось изучение связи полиморфизмов *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T с предрасположенностью к определенным субтипам ЮИА в российской педиатрической популяции.

Пациенты и методы. В исследование включено 177 пациентов, в том числе 66 с диагнозом ЮИА, и 111 здоровых неродственных волонтеров (контрольная группа). Из 66 пациентов с ЮИА у 30 (45%) имелся олигоартрит: у 20 (67%) — позитивный по HLA-B27-антигену (ЮИА, ассоциированный с энтезитом, HLA-B27-позитивный — ЮИА-B27) и у 10 (33%) — передний увеит в сочетании с позитивностью по антинуклеарному фактору (ЮИА-увеит); у 20 (30%) пациентов выявлен полиартикулярный ЮИА (ЮИА-поли), серонегативный по ревматоидному фактору; у 16 (24%) — системный ЮИА (ЮИА-сис). В качестве контроля для генотипирования *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T-полиморфизмов были исследованы соответственно 103 и 111 образцов ДНК здоровых взрослых волонтеров. Полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* были изучены с помощью алель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с олигоартикулярным вариантом заболевания частота аллеля T *STAT4* была достоверно выше, чем в контроле (38,3 и 20,4% соответственно; $p=0,004$). Встречаемость этого аллеля была также достоверно более высокой в группах ЮИА-B27 (35,0 и 20,4% соответственно; $p=0,044$) и ЮИА-увеит (45,0 и 20,4% соответственно; $p=0,021$) по сравнению с контролем. Не обнаружено достоверных различий в частоте мутантного аллеля T *STAT4* между контрольной группой и группами ЮИА-сис и ЮИА-поли. Регрессионный анализ показал, что выявление аллеля T гена *STAT4* связано с высоким риском формирования предрасположенности к варианту ЮИА-олигоартрит в целом (отношение шансов, ОШ 2,43; 95% доверительный интервал, ДИ 1,23–4,70; $p=0,007$), а также к АНФ-позитивному олигоартикулярному ЮИА с увеитом (ЮИА-увеит): у носителей аллеля T риск был в 3,2 раза выше по сравнению с контролем (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09–9,06; $p=0,021$). В подгруппе ЮИА-B27 также был обнаружен высокий риск предрасположенности по сравнению с контролем (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38–4,60; $p=0,070$). Не выявлено статистических различий в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs2004640 G/T гена *IRF5* между группой ЮИА в целом и его отдельными клиническими вариантами, а также контрольной группой.

Выводы. В настоящем пилотном исследовании подтверждена ассоциация полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T с риском развития ЮИА с олигоартикулярным поражением, главным образом для варианта ЮИА-увеит, а также ЮИА-B27.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; увеит; генетика; предрасположенность; генотипирование; *STAT4*.

Контакты: Евгений Станиславович Фёдоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Фёдоров ЕС, Крылов МЮ, Салугина СО и др. Полиморфизмы *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T как маркеры предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Что может дать генетика для понимания его гетерогенности? Современная ревматология. 2019;13(4):55–60.

STAT4 rs7574865 G/T and *IRF5* rs2004640 G/T polymorphisms as markers of predisposition to juvenile idiopathic arthritis. What can genetics give to understand its heterogeneity?

Fedorov E.S., Krylov M.Yu., Salugina S.O., Samarkina E.Yu., Latypova A.N.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a multifactorial immune-mediated inflammatory disease in childhood, the most common type of rheumatic disease in children. It is characterized by the polygenic type of hereditary predisposition.

Objective: to study the association of *STAT4* rs7574865 G/T and *IRF5* rs2004640 G/T polymorphisms with the predisposition to certain JIA subtypes in the Russian pediatric population.

Patients and methods. The investigation enrolled 177 patients, including 66 patients diagnosed with JIA and 111 healthy unrelated volunteers (a control group). Of the 66 patients with JIA there were 30 (45%) with oligoarthritis: 20 (67%) with human leukocyte antigen B27

(HLA-B27)-positive JIA (that was associated with enthesitis, HLA-B27 positive JIA (JIA-B27), 10 (33%) with anterior uveitis concurrent with antinuclear antibody-positive JIA (JIA-uveitis); 20 (30%) with polyarticular JIA (JIA-poly), seronegative for rheumatoid factor; and 16 (24%) with systemic JIA (JIA-sys). As a control for genotyping STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms, the investigators studied 103 and 111 DNA samples from healthy adult volunteers, respectively. STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms were investigated using allele-specific real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results and discussion. In the oligoarticular JIA group, the frequency of the STAT4 T allele was significantly higher than that in the control group (38.3 and 20.4%, respectively; $p=0.004$). This allele was also significantly more common in the JIA-B27 (35.0 and 20.4%, respectively; $p=0.044$) and JIA-uveitis (45.0 and 20.4%, respectively; $p=0.021$) groups compared with the control one. No significant differences were found in the frequency of the mutant STAT4 T allele between the control group and the JIA-sys and JIA-poly groups. Regression analysis showed that the identification of the STAT4 T allele was associated with the high risk of a predisposition to oligoarticular JIA as a whole (odds ratio, OR 2.43; 95% confidence interval (CI) 1.23–4.70; $p=0.007$), as well as to the antinuclear antibody-positive oligoarticular JIA with uveitis (JIA-uveitis): the risk in T allele carriers was 3.2 times higher than that in the control (OR 3.19; 95% CI 1.09–9.06; $p=$). A high risk for predisposition was also found in the JIA-B27 subgroup compared with the control (OR 2.10; 95% CI 0.38–4.60; $p=0.070$). There were no statistical differences in the frequency of genotypes and alleles of the IRF5 rs2004640 G/T polymorphism between the entire group of JIA as a whole and its individual clinical types, as well as the control group.

Conclusion. This pilot study confirmed that the STAT4 rs7574865 G/T polymorphism was associated with the risk of oligoarticular JIA, mainly that of JIA-uveitis and JIA-B27.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; uveitis; genetics; predisposition; genotyping; STAT4.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Krylov MYu, Salugina SO, et al. STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms as markers of predisposition to juvenile idiopathic arthritis. What can genetics give to understand its heterogeneity? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):55–60.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-55-60

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. ЮИА является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, связанных с высоким риском инвалидизации пациента. В Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс., а первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс. детского населения [1]. В Европе и США заболеваемость ЮИА составляет от 16 до 160 на 100 тыс. детского населения [2]. ЮИА рассматривается как мультифакторное заболевание, развивающееся под воздействием как генетических факторов (полигенный характер наследования), так и факторов окружающей среды и образа жизни [2, 3]. Современная классификация предусматривает выделение следующих семи клинических вариантов ЮИА: системный; полиартикулярный позитивный или негативный по ревматоидному фактору (РФ); олигоартикулярный, который, в свою очередь, подразделяется на подгруппы: персистирующий и распространившийся олигоартикулярный; ассоциированный с энтезитом; ювенильный псориатический артрит и недифференцированный артрит [1, 4]. В настоящее время появляется все больше подтверждений того, что под термином «ювенильный идиопатический артрит» в реальности скрывается ряд клинико-иммунологических синдромов, характеризующихся различными механизмами развития, прогнозом, терапевтическими подходами и имеющими черты нозологической самостоятельности [5].

Накоплено множество фактов, указывающих на важную роль наследственности в развитии ЮИА. В исследованиях на близнецах продемонстрировано, что конкордантность по возникновению ЮИА в парах варьируется от 25 до 40% и риск развития заболевания у близнеца пациента с ЮИА значительно превышает ожидаемый популяционный риск [6–8]. Семейные исследования с использованием популяционных регистров, позволяющих установить родст-

венные связи субъектов, в частности популяционный регистр штата Юта (Utah Population Database), выявили ряд семей, члены которых в разных поколениях страдали ЮИА. Причем удалось обнаружить «эффект основателя», большинство потомков которого страдают ЮИА [6, 9, 10]. С помощью этого регистра также было продемонстрировано, что у братьев и сестер пациентов с ЮИА риск развития данного заболевания возрастает в 11,6 раза по сравнению с таковым в общей популяции (ДИ 4,9–27,5; $p 2,6 \times 10^{-8}$).

Для поиска генов предрасположенности к заболеваниям с полигенным характером наследования используются разные подходы: это может быть изучение генов-кандидатов, для которых показана ассоциация определенных мононуклеотидных полиморфных маркеров (single nucleotide polymorphisms, SNP) с повышенным риском развития какого-либо сходного заболевания, например ревматоидного артрита (РА) взрослых для ЮИА. В последнее время все большее значение приобретают полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), которые дали мощный толчок к изучению перекрывающихся факторов риска предрасположенности к аутоиммунным комплексным заболеваниям [2, 6].

Первоначально внимание исследователей было обращено на гены главного комплекса гистосовместимости – Major Histocompatibility Complex (МНС), расположенные на 6-й хромосоме и кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены – Human Leukocyte Antigen (HLA). Гены, кодирующие HLA, исключительно полиморфны, показана их ассоциация со многими аутоиммунными заболеваниями. Это неудивительно, учитывая роль молекул HLA в иммунных реакциях. Считается, что гены HLA объясняют примерно 17% случаев семейной кластеризации (λ_s) ЮИА [2]. Так, ярким примером может служить ассоциация HLA-B27 с энтезит-ассоциированным ЮИА.

В последующем, с учетом того, что гены HLA определяют только 17% наследственности, расширился поиск ге-

нов вне МНС. Число подобных работ постоянно растет. В различных исследованиях оценивается ассоциация как тех или иных полиморфизмов определенных генов с ЮИА в целом, так и с его определенными субтипами. Кроме того, большое значение придается этнической группе, на выборке из которой проводится исследование [11]. Наиболее достоверные ассоциации не-HLA-вариантов были показаны для генов *PTPN22*, *MIF*, *STAT4* [12, 13]. S. Prhalad и соавт. [12] выявили ассоциацию между ЮИА и некоторыми генетическими вариантами *STAT4*, *TNFAIP3*, *C12orf30*, для которых ранее была продемонстрирована связь с другими аутоиммунными заболеваниями, включая РА и системную красную волчанку (СКВ). Для гена *STAT4* показана ассоциация с тремя маркерами: rs10181656, rs8179673 и rs7574865, расположенными в длинном 3-м интроне (некодирующая область) указанного гена [2].

Ген, кодирующий сигнальный переключатель и активатор транскрипции фактор 4 (*STAT4*), хорошо изучен при ЮИА и других аутоиммунных заболеваниях, включая РА, СКВ, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шёгрена и воспалительные заболевания кишечника [13]. В исследовании A. Hinks и соавт. [14] подтверждена роль полиморфизма *STAT4* rs7574865 в предрасположенности к ЮИА. В недавней работе, в которой было изучено 15 полиморфных вариантов генов с использованием методики GWAS на большой когорте европейских пациентов с ЮИА, была показана их патогенетическая роль в качестве факторов риска этого заболевания [3].

Интерферон типа 1 (IFN1) является центральным регулятором естественного иммунитета. Он стимулирует созревание моноцитов из дендритных клеток, плазматических клеток и переключение синтеза иммуноглобулинов, активность цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров, секрецию хемокинов [15, 16]. Система *IFN1*, как было показано, связана с патогенезом аутоиммунных заболеваний. *IRF5* является членом семейства IFN-регуляторных факторов (IFR119) и играет критическую роль в сигнальном пути Toll-подобного рецептора. Поэтому он является основным транскрипционным фактором активации воспалительных цитокиновых генов. В работах с применением микрочипов отмечено важное значение IFN1 в патофизиологии СКВ и синдрома Шёгрена [17, 18].

Цель исследования – изучение связи полиморфизмов *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T с предрасположенностью к определенным субтипам ЮИА в российской педиатрической популяции.

Пациенты и методы. Проведено исследование случай-контроль, включавшее 177 пациентов, 66 из которых страдали ЮИА, и 111 здоровых неродственных волонтеров, составивших контрольную группу. В исследование вошли пациенты с ЮИА (44 женского пола и 22 мужского, средний возраст $11,7 \pm 4,2$ года [мин. – 3; макс. – 17], средняя длительность заболевания $4,8 \pm 3,8$ года). Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016–2017 гг. В качестве контроля для генотипирования изучаемых *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T- полиморфизмов были исследованы соответственно 103 и 111 образцов ДНК взрослых волонтеров, не имевших каких-либо аутоиммунных заболеваний. Диагноз ЮИА устанавливался в соответствии с общепринятой классифика-

цией Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001) [4]. Пациенты были стратифицированы по клиническому вариантам ЮИА: к группе олигоартрита отнесены 30 (45%) больных, в том числе позитивного по HLA-B27-антигену (ЮИА энтезит-ассоциированный, HLA-B27-позитивный – ЮИА-B27) – 20 (67%) и переднего увеита (ЮИА-увеит) – 10 (33%); к группе полиартрита (ЮИА-поли), серонегативного по ревматоидному фактору (РФ), – 20 (30%); к группе системного ЮИА (ЮИА-сис) – 16 (24%). Среди пациентов было 44 девочки и 22 мальчика, длительность заболевания ≤ 4 года была у 34 (51%) детей и > 4 лет – у 32 (49%), < 4 пораженных суставов имелось у 29 (44,0%) и > 4 – у 37 (56,0%) больных, положительными по антинулеарному фактору (АНФ+) оказались 26 (39%) пациентов, нормальные титры (АНФн) выявлены у 40 (61%). Позитивным результатом считали титр АНФ $\geq 1/160$ ед/мл.

Генотипирование. У всех участников были взяты образцы венозной крови. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» (производства «ДНК-Технология», Россия). Полиморфизмы rs7574865G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* были изучены с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Меченые праймеры и зонды, условия амплификации были разработаны в компании ЗАО «СИНТОЛ» (Россия). Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология»).

Статистический анализ. Различия в распределении частот генотипов у пациентов с ЮИА и в контроле были оценены с помощью таблицы сопряженности 2×2 с использованием точного критерия Фишера. Референсным генотипом служил наиболее частый GG-генотип. Клинические фенотипы представлены как дихотомические вариабельности; возраст пациентов и длительность заболевания – как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими вариабельностями и изученным полиморфизмом гена *IRF5* был проведен с помощью ANOVA post-hoc-теста. Рассчитаны отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Распределение частот относительно закона Харди–Вайнберга в контрольной группе было проверено с помощью критерия χ^2 с одной степенью свободы. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. При малых значениях вариабельностей был использован двусторонний критерий Фишера. Анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Демографическая и клиническая характеристики больных ЮИА приведена в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов у пациентов с разными клиническими вариантами ЮИА представлено в табл. 2. Распределение частот генотипов в группе контроля в нашем исследовании находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга при использовании χ^2 -теста и было сходным с распределением, наблюдаемым в европейских популяциях.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов с ЮИА

Параметр	Значение
Число пациентов, n	66
Возраст, годы: M±δ Me	11,6±4,1 12 (9–16)
Пол (мужской/женский), n	22/44
Возраст начала ЮИА, годы, M±δ	6,8±4,6
Длительность ЮИА, годы, M±δ	4,8±3,8
Подтип ЮИА, n (%): ЮИА-олигоартрит ЮИА-поли ЮИА-сист	30 (45,0) 20 (30,0) 16 (24,0)
Число пораженных суставов, n (%): >4 <4	37 (56,0) 29 (44,0)
АНА+, n (%)	26 (39,0)
АНАн, n (%)	40 (61,0)

Примечание. Me – медиана.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *STAT4*. В группе пациентов с клиническим диагнозом ЮИА-олигоартрит частота аллеля Т *STAT4* была достоверно выше по сравнению с контролем (38,3 и 20,4% соответственно; $p=0,004$). Частота этого аллеля была также достоверно более высокой в группах пациентов ЮИА-В27 (35,0 и 20,4% соответственно; $p=0,044$) и ЮИА-увеит (45,0

и 20,4% соответственно; $p=0,021$) по сравнению с контролем. Не обнаружено достоверных различий в частоте мутантного аллеля Т *STAT4* между контрольной группой и группами ЮИА-сис и ЮИА-поли.

Для клинического варианта ЮИА-олигоартрит и его двух клинических подтипов у носителей аллеля Т гена *STAT4* был вычислен риск предрасположенности к ЮИА (табл. 3).

Регрессионный анализ распределения частот аллелей гена *STAT4* показал, что у носителей аллеля Т имеется высокий риск формирования предрасположенности к варианту ЮИА-олигоартрит в целом (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,23–4,70; $p=0,007$). В подгруппе ЮИА-увеит у носителей аллеля Т риск возникновения предрасположенности был в 3,2 раза выше по сравнению с контролем (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09–9,06; $p=0,021$). В подгруппе ЮИА-В27 этот риск также был высоким по сравнению с контролем (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38–4,60; $p=0,070$).

Не выявлено статистических различий в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs2004640 G/T гена *IRF5* между пациентами с ЮИА в целом и пациентами с его клиническими вариантами, а также контрольной группой.

Обсуждение. Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенного исследования S. Prahallad и соавт. [12] (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02–1,51; $p=0,029$). Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с ЮИА также выявлена в исследованиях, включавших пациентов белой расы в США (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,06–1,87; $p=0,02$) [19] и Австралии (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,03–1,61; $p=0,025$) [20], а также в работе А. Hinks и соавт. [3]. При изучении влияния полиморфизмов генов *STAT4* и *PTPN22* на риск развития заболевания у китайских пациентов с ЮИА было показано, что *STAT4* rs7574865 G/T- и *PTPN22* rs2488457 G/C-полимор-

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T- полиморфизмов в группах пациентов с разными клиническими вариантами ЮИА и в контрольной группе, n (%)

Показатель	Контроль (n=103)	I (n=66)	Группа обследованных				VI (n=16)
			II (n=30)	III (n=20)	IV(n=10)	V(n=20)	
<i>STAT4</i>							
GG	65 (63,1)	35 (53,0)	11 (36,7)	8 (40,0)	3 (30,0)	11 (55,0)	13(81,2)
GT	34 (33,0)	26 (39,4)	15 (50,0)	10 (50,0)	5 (50,0)	8 (40,0)	3 (18,8)
TT	4 (3,9)	5 (7,6)	4 (13,3)	2 (10,0)	2 (20,0)	1 (5,0)	0
G	164 (79,6)	96 (72,7)	37 (61,7)	26 (65,0)	11(55,0)	30 (75,0)	29 (90,6)
T	42 (20,4)	36 (27,3)	23 (38,3)*	14 (35,0)*	9 (45,0)*	10 (25,0)	3 (9,4)
<i>IRF5</i>							
GG	39 (35,1)	20 (30,3)	7 (23,3)	6 (30,0)	1 (10,0)	9 (45,0)	4 (25,1)
GT	63 (56,7)	36 (54,5)	18 (60,0)	10 (50,0)	8 (80,0)	9 (45,0)	9 (56,2)
TT	29 (22,1)	10 (15,1)	5 (16,7)	4 (20,0)	1(10,0)	2 (10,0)	3 (18,7)
G	141 (53,8)	76 (57,6)	32 (53,3)	22 (55,0)	10 (50,0)	27 (67,5)	17 (53,1)
T	121 (46,2)	56 (42,4)	28 (46,7)	18 (45,0)	10 (50,0)	13 (32,5)	15 (46,9)

Примечание. I – все пациенты с ЮИА; II – ЮИА-олигоартрит; III – ЮИА-В27; IV – ЮИА-увеит; V – ЮИА-поли; VI – ЮИА-сис; * – $p<0,050$ по сравнению с контролем.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Ассоциация между полиморфизмом rs7574865 G/T гена *STAT4* и риском предрасположенности к ЮИА в подгруппах ЮИА-олигоартрит, ЮИА-В27 и ЮИА-увеит

Группа пациентов	<i>STAT4</i> G/T					
	генотип			аллель		
	GG	GT	TT	GT+TT	G	T
Контроль, n (%)	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)	38 (55,9)	164 (79,6)	42 (20,4)
ЮИА-олигоартрит:						
n (%)	11 (36,7)	15 (50,0)	4 (13,3)	19 (63,3)	37 (61,7)	23 (38,3)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,82–5,02)	3,81 (0,65–21,65)	2,95 (1,18–7,61)		2,43 (1,23–4,70)
p		0,138	0,076	0,018		0,007
ЮИА-В27:						
n (%)	8 (40,0)	10 (50,0)	2 (10,0)	12 (60,0)	26 (65,0)	14 (35,0)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,68–5,99)	2,75 (0,23–20,66)	2,57 (0,87–7,88)		2,10 (0,38–4,60)
p		0,232	0,251	0,094		0,70
ЮИА-увеит:						
n (%)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	7 (70,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,43–9,41)	6,19 (0,48–50,20)	3,99 (0,84–25,01)		3,19 (1,09–9,06)
p		0,310	0,087	0,087		0,021

физмы являются факторами предрасположенности к ЮИА [21]. Несмотря на накопленные данные, роль *STAT4* в развитии предрасположенности к ЮИА остается неоднозначной из-за противоречивости полученных в разных этнических популяциях результатов. D.G. Dimorouliou и соавт. [22] показали отсутствие ассоциации rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2476601 гена *PNPN22* с предрасположенностью к ЮИА в греческой детской популяции. В исследовании, проведенном у пациентов с ЮИА в Иране, также не найдено ассоциации полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* с ЮИА. Более того, у больных ЮИА этот аллель встречался несколько реже, чем в контроле, хотя различия были незначимыми ($p=0,19$; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,44–1,17). Напротив, аллель G у пациентов с ЮИА обнаруживался несколько чаще, хотя и также незначимо [23]. E. Gu и соавт. [24] при стратификации пациентов с РА в зависимости от этнической принадлежности отметили значимую ассоциацию TT-, GT+TT-генотипов и T- аллеля rs7574865 гена *STAT4* у европейцев, азиатов, африканцев и латиноамериканцев. Анализ подгрупп с наличием или отсутствием РФ и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) показал независимую ассоциацию этого полиморфизма от наличия РФ и АЦЦП. Приведенные данные демонстрируют важность учета этнического фактора при оценке ассоциации полиморфизмов того или иного гена с заболеванием, так как хорошо известно, что в разных этносах предрасположенность может быть связана с разными аллельными вариантами генов.

В работе белорусских авторов, проведенной на наиболее этнически близкой нам славянской популяции, была изучена связь полиморфизмов генов *STAT4* rs2004640 и *CTLA4* rs5742909 с предрасположенностью к ЮИА у детей [25]. Выявлена повышенная частота аллеля T rs2004640 полиморфизма гена *STAT4* у 15 пациентов с ЮИА-поли по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). Авторам не удалось найти различий в распространенности аллелей изученных полиморфизмов в других подгруппах ЮИА по сравнению с контролем.

В нашем пилотном исследовании представляется интересным обнаружение ассоциации rs7574865 гена *STAT4* с двумя субтипами ЮИА: ЮИА-В27 (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38–4,60; $p=0,070$) и ЮИА-увеит (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09–9,06). В оп-

ределенной степени эти два субтипа являются антиподами по патогенетическим механизмам: для ЮИА-В27 характерно отсутствие аутоантител и преобладание механизмов аутовоспаления в патогенезе, тогда как АНФ-позитивный олигоартрит с поражением глаз является аутоиммунным заболеванием. Объединяет эти группы, во-первых, олигоартикулярный характер дебюта и, во-вторых, развитие переднего увеита, хотя и с различными клиническими чертами у разных субтипов. Говорить о специфичном для данных вариантов ЮИА характере выявленных ассоциаций представляется преждевременным, так как ассоциации rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* были обнаружены и у пациентов с полиартикулярным серопозитивным вариантом ЮИА (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,06–1,87) [6]. Также отмечена ассоциация этого полиморфизма с РА у взрослых [3] и рядом других аутоиммунных состояний, таких как СКВ, системная склеродермия, синдром Шёгрена, воспалительные заболевания кишечника и сахарный диабет 1-го типа, о чем упоминалось выше [2]. Однако выявленные ассоциации полиморфных вариантов гена *STAT4* ставят вопрос об общих патогенетических процессах и сигнальных путях, вовлеченных в патогенез различных иммуновоспалительных заболеваний. Все это делает актуальным дальнейшее изучение обнаруженных взаимосвязей, в том числе в больших когортах пациентов с ЮИА различных этносов, проживающих в России, а также установление характера связи ассоциированных с заболеванием аллелей с конкретным механизмом, к нарушению которого приводит носительство данного аллеля. С появлением таргетной терапии, избирательно воздействующей на определенные сигнальные пути, знание таких механизмов становится особенно важным, поскольку позволяет более точно подобрать эффективное лечение у конкретного пациента, в частности с определенным клиническим субтипом ЮИА.

Выводы. Таким образом, наше пилотное исследование подтвердило ассоциацию полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T с риском развития ЮИА с олигоартикулярным поражением, главным образом для варианта с вовлечением глаз и позитивностью по АНФ, а также энтезит-ассоциированного ЮИА с позитивностью по HLA-B27-антигену. Для полиморфизма *IRF5* rs2004640G/T ассоциация с ЮИА в российской педиатрической популяции не обнаружена.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов АА, Алексеева ЕИ, редакторы. Ювенильный артрит. Детская ревматология. Клинические рекомендации для педиатров. Москва: ПедиатрЪ; 2013. [Baranov AA, Alekseeva EI, editors. Yuvenil'nyi artrit. *Detskaya revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov* [Juvenile arthritis. Pediatric rheumatology. Clinical guidelines for pediatricians]. Moscow: Peditr; 2013.]
2. Савостьянов КВ, Алексеева ЕИ, Чистяков ДА. Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом. Вестник РАМН. 2014;(9–10):83–94. [Savost'yanov KV, Alekseeva EI, Chistyakov DA. Association of genes that do not encode components of the main histocompatibility complex with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik RAMN*. 2014;(9–10):83–94. (In Russ.).]
3. Hinks A, Eyre S, Ke X, et al; Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS); UKRAG Consortium; BSPAR Study Group. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1049-53. doi: 10.1136/ard.2009.110650
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
5. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168. Epub 2018 Oct 1.
6. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:113-24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.002. Epub 2015 Aug 21.
7. Baum J, Fink C. Juvenile rheumatoid arthritis in monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1968 Feb;11(1):33-6.
8. Savolainen A, Salla H, Kotaniemi K, et al. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Dec;59(12):1001.
9. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):4022-7.
10. Prahalad S, Zeff AS, Pimentel R, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2525-9. doi: 10.1002/art.27516.
11. Oen KG, Cheang M: Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):575-91.
12. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple auto-immune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2124-30. doi: 10.1002/art.24618.
13. Liang YL, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep;39(9):8873-82. doi: 10.1007/s11033-012-1754-1. Epub 2012 Jun 20.
14. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):664-9. doi:10.1038/ng.2614.
15. Lafyatis R, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors and innate immune responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):222.
16. Honda K, Sakaguchi S, Nakajima C, et al. Selective contribution of IFN- signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10872-7. Epub 2003 Sep 5.
17. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100(5):2610-5. Epub 2003 Feb 25.
18. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 21;103(8):2770-5. Epub 2006 Feb 13.
19. Prahalad S, Conneely KN, Jiang Y, et al. Susceptibility to childhood onset rheumatoid arthritis: Investigation of a weighted genetic risk score that integrates cumulative effects of variants at five genetic loci. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1663-7. doi: 10.1002/art.37913.
20. Ellis JA, Chavez RA, Pezic A, et al. Independent replication analysis of genetic loci with previous evidence of association with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Mar 18;11(1):12. doi: 10.1186/1546-0096-11-12.
21. Fan ZD, Wang FF, Huang H, et al. STAT4 rs7574865 G/T and PTPN22 rs2488457 G/C Polymorphisms Influence the Risk of Developing Juvenile Idiopathic Arthritis in Han Chinese Patients. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0117389. doi: 10.1371/journal.pone.0117389. eCollection 2015.
22. Dimopoulou DG, Zervou MI, Trachana M, et al. Investigation of juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci: results from a Greek population. *Hum Immunol*. 2013 Sep;74(9):1194-8. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.018. Epub 2013 Jun 15.
23. Aslani S, Mahmoudi M, Salmaninejad A, et al. Lack of Association between STAT4 Single Nucleotide Polymorphisms and Iranian Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017 Jun;36(3):177-183. doi: 10.1080/15513815.2016.1253809. Epub 2017 Mar 2.
24. Gu E, Lu J, Xing D, et al. Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jan;18(1):3-16. doi: 10.1111/1756-185X.12363. Epub 2014 Apr 19.
25. Яцкив АА, Никитченко НВ, Чичко АМ и др. Полиморфизм генов STAT4 и CTLA4 у населения Беларуси в связи с предрасположенностью к заболеванию ювенильным идиопатическим артритом. Медицинская генетика. 2016;(8):46-8. [Yatskiv AA, Nikitchenko NV, Chichko AM, et al. Polymorphism of STAT4 and CTLA4 genes in the population of Belarus due to predisposition to juvenile idiopathic arthritis. *Meditsinskaya genetika*. 2016;(8):46-8. (In Russ.).]

Поступила 24.06.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.