

О.А. Ошлянська¹,
А.Г. Арцимович¹,
З.І. Россоха²,
О.М. Охотнікова¹,
О.Ф. Попова²,
Н.Л. Медведєва²,
В.О. Вершигора²,
І.А. Чайковський³,
О.А. Кривова⁴

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

²ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України»

³Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України

⁴Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем НАН України та МОН України.

Ключові слова: діти, алельний поліморфізм, ювенільний ідіопатичний артрит, прозапальні цитокіни.

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 G-174C ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α G308A ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — захворювання, в основі патогенезу якого лежить дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, тому вивчення цитокінового профілю широко використовується при роботі з хворими на ЮІА. Але визначення рівня цитокінів у периферичній крові може допомогти лише при оцінці поточного стану пацієнта та виборі терапії. Алельний поліморфізм генів, що кодують прозапальні цитокіни, тривалий час вивчається як можливий інструмент довгострокового прогнозування. **Мета:** дослідити алельний поліморфізм генів інтерлейкіну-6 G174C та фактора некрозу пухлини- α G308A у дітей з ЮІА залежно від особливостей його перебігу. **Об'єкт:** педіатричні пацієнти із попередньо встановленим діагнозом ЮІА. **Матеріали та методи:** проведено клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 52 пацієнтів віком 2–17 років, що перебували на лікуванні на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Додатково всім пацієнтам проведено визначення алельного поліморфізму генів G174C та G308A. **Результати:** відповідно до отриманих варіантів поліморфізму, пацієнтів розподілено на 7 груп. Кожна з описаних груп мала окремі фенотипові риси, на зразок наявності патогномонічних антитіл, наявності або відсутності позасуглобових уражень, більшої чи меншої кількості випадків з несприятливим перебігом. У групах з наявністю мутантних алелів перебіг хвороби зазвичай був менш сприятливим, такі пацієнти частіше потребували корекції або ескалації терапії. **Висновки:** алельний поліморфізм впливає на структуру та функціональні властивості прозапальних цитокінів у хворих на ЮІА. Це може сприяти різноманіттю варіантів перебігу та розвитку різної відповіді на призначене уніфіковане протокольне лікування. Подальше вивчення алельного поліморфізму генів інтерлейкіну-6 G174C та фактора некрозу пухлини- α G308A у дітей з ЮІА може бути перспективним для прогнозування перебігу ЮІА.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — хронічне запальне захворювання у дітей, що в першу чергу уражає синовіальну оболонку суглобів внаслідок аутоімунного запалення, яке реалізується через клітинні та гуморальні механізми імунної відповіді [1].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) є одними з ключових прозапальних цитокінів, найважливішими гуморальними медіаторами гострого запального процесу, що опосередковують розвиток специфічної аутоімунної відповіді

при ЮІА. Визначення рівня ІЛ-6 та ФНП- α в сироватці крові наразі є доволі розповсюдженим методом оцінки активності запального процесу у пацієнтів з ЮІА, також це може бути допоміжним методом при виборі тактики терапії [2–6]. Проте деякі дослідники не вважають сироватковий рівень інтерлейкінів надійним показником, особливо у тривалій перспективі, через високу варіабельність його вмісту та часткову відповідність клінічним проявам захворювання [7].

Сучасні тенденції наукових досліджень приділяють велику увагу вивченню алельного поліморфізму генів при хронічних захворюваннях, у тому числі тих, у патогенезі яких велику роль відіграє запальний процес [8–12].

Як відомо, алелі є парними, функціонально близькими генами, що займають гомологічні локуси хромосом [13]. Саме явище поліморфізму забезпечує генетичне різноманіття. Алельна пара генів може бути гомо- чи гетерозиготною. Кожен ген має два або більше алельних варіанти, причому найпоширеніша алель відмічається в популяції з частотою $\leq 95\%$ [14]. Алелі можуть знаходитися у двох альтернативних станах — дикому та мутантному. Алель дикого типу — це типова («нормальна») форма гена, зазвичай найзагальніший фенотип у природній популяції [15], на противагу їй, мутантна алель — результат мутації, заміни нуклеотиду.

Алельний поліморфізм генів ФНП- α (*G308A*) та ІЛ-6G (*174C*) вже деякий час вивчається у зв'язку із захворюваннями серцево-судинної, травної, кістково-м'язової систем, у тому числі при ЮІА [16–20]. За даними деяких дослідників, певні алелі гена *G-174C* були асоційовані з розвитком системного варіанту ЮІА, інші дослідники відмічали підвищену частоту виявлення алелі С в локусі *G-174C* у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом порівняно із контрольною групою [9, 21]. Поліморфізм гена *G308A* відмічений у пацієнтів з високою активністю ревматоїдного артриту та більш тяжким його перебігом [22, 23], щоправда в різних популяціях хворих дані дещо відрізнялися [24]. Також, за даними літератури, вищу частоту виявлення поліморфізму *G308A* пов'язують з розвитком агресивних форм серопозитивного поліартикулярного варіанту ЮІА (пЮІА), а наявність диких алелів *G308A* розглядається як сприятливий прогностичний фактор щодо відповіді на анти-ФНП α -терапію [25].

Проте потенційний вплив алельного поліморфізму генів прозапальних цитокінів на особливості перебігу ЮІА, в тому числі на стан серцево-судинної системи як найважливіший чинник подальших життєзагрозливих ускладнень у дорослому віці [26], попередніми дослідниками ще не вивчався.

Зазначене зумовило **мету роботи**: дослідити алельний поліморфізм генів ІЛ-6 (*G174C*) та ФНП- α (*G308A*) у дітей з ЮІА залежно від особливостей його перебігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 52 пацієнти з ЮІА, що перебували на лікуванні на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика у педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Діагноз ЮІА встановлений згідно з класифікаційними критеріями Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (International League of Associations for Rheumatology — ILAR) [27].

Середній вік обстежених пацієнтів становив $9,53 \pm 0,62$ (2–17) року, середній вік дебюту ЮІА —

$6,68 \pm 0,57$ (2–17) року, що відповідало загальній популяції пацієнтів з ЮІА [28]. Серед обстежених — 24 хлопчики (46,15%) та 28 дівчаток (53,85%). Олігоартритичний варіант ЮІА (оЮІА) виявлений у 14 пацієнтів з обстежених дітей (26,92%; 6 хлопчиків, 8 дівчаток), позитивний за ревматоїдним фактором (РФ+) пЮІА виявлено у 2 дітей (3,85%, всі дівчатка), поліартикулярний РФ-негативний варіант (пЮІА РФ-) — у 11 пацієнтів (21,15%, 7 дівчаток, 4 хлопчики), ентезит-артрит (еЮІА) — у 15 дітей (28,85%, 7 дівчаток, 8 хлопчиків), псоріатичний артрит (псЮІА) — у 2 пацієнтів (3,85%, всі хлопчики), системний варіант (сЮІА) — у 5 дітей (9,62%, 3 хлопчиків, 2 дівчинки), ще у 3 дітей — недиференційований ЮІА (нЮІА) (5,77%, 1 хлопчик, 2 дівчинки).

Усі пацієнти обстежені згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит № 832 від 22.10.2012 р. [29]. Згідно з ним усім хворим на ЮІА проведено загальноклінічне обстеження, яке включало забір для загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), вміст білірубіну, загального холестерину, креатиніну, сечовини, загального білку, глюкози, лужної фосфатази, С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові), імунологічного дослідження крові (імуноглобуліни (Іg) А., М, G, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)), загального аналізу сечі, копрограми включно з реакцією Грегерсена, а також ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, рентгенографію легень. Зокрема, всім пацієнтам проводилися стандартна 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) використовувалася у разі необхідності виявлення ураження ілеосакральних з'єднань, ентезопатій, дрібних суглобів тощо. Наявність остеопорозу визначалася за даними двохфотонної рентгенівської денситометрії уніфікованими методиками. Для оцінки радіологічної стадії та/або прогресії хвороби використовувалися рентгенографія суглобів та УЗД. Загальна активність ЮІА оцінювалася за уніфікованою шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) [30].

Загальноприйняті маркери ЮІА — РФ визначалися за латекс-турбідиметричною методикою [31], антинуклеарні антитіла (АНА) — за методом імунофлуоресценції [32], людський лейкоцитарний антиген HLA B27 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в лейкоцитах периферичної крові.

Окрім загальноклінічного обстеження, пацієнтам додатково виконане визначення алелів генів ФНП- α (*G308A*), ІЛ-6 (*G-174C*) методом ПЛР з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина), та наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ) [33,34] та вміст ІЛ-6 та ФНП- α у сироватці крові за методом хемілюмінесценції та електрохемілюмінесценції [35].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичних про-

грам Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Кількісні зміни представлені у вигляді середнього значення \pm стандартного відхилення ($M \pm \sigma$) або медіани та інтерквартильного розмаху (Me (Q25-Q75)), якісні зміни — у вигляді частоти виявлення або процентного відношення.

Критерій χ^2 Пірсона використовували для зіставлення частот незалежних категоріальних ознак в таблицях спряженості. Значимість відмінностей частот розподілу досліджуваних ознак в групах визначали за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса на неперервність і за допомогою точного t-критерію Фішера для таблиць 2*2. Дослідження статистичного зв'язку кількісних ознак проводили за допомогою параметричних і непараметричних критеріїв (кореляції Пірсона, Спірмена). Порівняння двох незалежних груп проводили за T-тестом, або за непараметричними критеріями Вальда — Вольфовиця, Манна — Уїтні. При порівнянні декількох груп використовували дисперсійний аналіз (ANOVA та Kruskal-Wallis ANOVA, Median Test). Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при $p < 0,05$. Для виявлення оптимальної кількості підгруп за ознаками (число мутацій, активність захворювання, функціональний стан) застосовували методи кластерного аналізу (K-means, EM з 10-кратною крос-валідацією) [36].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що у 13 (25%) з обстежених дітей з ЮІА дебют хвороби припав на період від 1 року життя до віку 3 роки, у 13 (25%) дітей захворювання почалося у віці 4–7 років, у 12 (23,08%) — у віці 8–10 років та у 8 (15,38%) дебют захворювання відбувся в період 11–16 років. Ще у 6 пацієнтів точний вік початку захворювання залишився неуроченим.

Серед обстежених пацієнтів у 20 (38,46%) виявляли позитивні АНА, у 15 (28,85%) — HLA B27, у 2 дітей (3,85%) — позитивний РФ. У 17 пацієнтів (32,69%) наявний вторинний системний остеопороз, у 12 дітей (23,08%) — сакроілеїт, у 16 пацієнтів (30,77%) виявлене ураження кульшових суглобів, у 7 дітей (13,46%) — аутоімунний передній увеїт, у 7 пацієнтів (13,46%) — ураження шийного відділу хребта, у 16 дітей (30,77%) в дебюті захворювання відмічена гіпертермія, у 5 дітей (9,62%) виявлені вторинні запальні зміни шлунково-кишкового тракту (ШКТ), у 10 пацієнтів (19,23%) — анемія. Щодо ураження серцево-судинної системи (ССС), у 32 пацієнтів (61,64%) виявлені зміни на ЕКГ, здебільшого у вигляді дифузних метаболічних змін, а от зміни на ехоКГ виявлені у 14 дітей (26,92%), здебільшого у вигляді малих аномалій розвитку серця (пролапс мітрального клапана, відкрите овальне вікно, додаткові хорди лівого шлуночка).

Усі пацієнти, що перебували на лікуванні, отримували базисні хворобомодифікуючі препарати (БХМП) та протизапальну терапію, проте 18 з них (34,62%) потребували переключення на інший БХМП через недостатню первинну або вторинну

неефективність, 28 пацієнтів (52,85%) отримували глюкокортикоїдну (ГК) терапію перорально в дозах 0,2–1 мг/кг маси тіла (у випадках сЮІА), а 8 дітей (15,38%) через високу активність запального процесу отримували пульс-терапію ГК в дозах 15–20 мг/кг маси тіла. Інтраартикулярного введення ГК потребували 23 пацієнти (44,23%).

20 пацієнтів (38,46%) отримували біологічну терапію, у 1 пацієнта відмічено переключення між трьома біологічними препаратами. Зазначені особливості лікування та частота використання біологічної терапії були зумовлені проведенням дослідження у закладі, який надає високоспеціалізовану медичну допомогу населенню.

32 дитини (61,54%) мали несприятливий перебіг хвороби у вигляді наявності позасуглобових уражень (передній увеїт, запальні захворювання ШКТ, серозити, анемія), ураження осевого скелету та кульшових суглобів, дрібних суглобів кистей, швидкої радіологічної прогресії. У них відмічались недостатня ефективність одного чи більше БХМП, неможливість зниження дози та відміни ГК.

Відповідно до отриманих результатів визначення поліморфізму пацієнти були розподілені на групи (табл. 1).

Як показано у табл. 1, циркуляція АНА та виявлення HLA B27 були найбільш притаманні хворим із СС (гомозиготною) алеллю гена G-174C.

Порушення електричної провідності спостерігалося тільки у 2 дітей. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) виявлена у 7 дітей і є доволі типовою знахідкою на ЕКГ у дітей та підлітків, що в старшому віці як правило, зникає. Вкорочення інтервалу P-Q на ЕКГ мали троє дітей, а порушення внутрішньошлуночкової провідності зареєстровано в 2 випадках. Синусова (дихальна) аритмія відмічена у 14 дітей, з них у двох — тахікардія з генотипом 174 GC, і ще у двох брадикардія з 174 GC та 174 CC. Екстрасистоли на ЕКГ зареєстровані у 1 дитини з генотипом 174 CC. Підвищення біоелектричної провідності не спостерігалося в жодному випадку. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка наявні у однієї дитини.

На ехоКГ були виявлені наступні зміни: пролапс мітрального клапана у чотирьох пацієнтів, додаткова хорда у 10 дітей, відкрите овальне вікно у однієї дитини з генотипом 174 GC, діляція лівого шлуночка в одному випадку з генотипом 174 CC, описаний один випадок недостатності тристулкового клапана та кардіоміопатії у цієї ж дитини з надзвичайно вираженим запальним процесом, гіпертрофія лівого шлуночка — 1 випадок (174 GG).

За допомогою УЗД реактивні зміни паренхіматозних органів виявлені у 42 дітей.

У 6 дітей наявний шкірний синдром, переважно в дебюті захворювання, у вигляді капіляриту, за даними огляду та УЗД у пацієнтів відмічалася гепатоспленомегалія. У 2 випадках виявлена кров у стулі, ці діти мали позасуглобові ускладнення у вигляді ураження ШКТ, а загалом ураження ШКТ у вигляді колітів, гепатитів, відмічалось у 6 випадках.

Наявність супутніх патологій відмічалась у 46 випадках, з них 39 — запального характеру, зокрема

Алельні варіанти генів провідних прозапальних цитокінів у дітей з ЮІА

n, (%)

Клініко-лабораторні особливості ЮІА		Комбінація азотистих основ у локусі відповідного гена						
		G-174C (ген ІЛ-6)			G308A (ген ФНП-α)			
		GG n=15	GC n=24	CC n=13	GG n=38	GA n=13	AA n=1	
Маркери ЮІА	АНА	6 (40)	6 (25)	8 (61,54)*	17 (44,74)	3 (23,08)	0	
	HLA B27	2 (13,33)	7 (29,17)	6 (46,15)*	12 (31,58)	3 (23,08)	0	
	РФ	0	2 (8,33)	0	0	2 (15,38)*	0	
Субваріант ЮІА	оЮІА	2 (13,33)	6 (25)	5 (38,46)	11 (28,95)	2 (15,38)	0	
	пЮІА РФ+	0	2 (8,33)	0	0	2 (15,38)	0	
	пЮІА РФ-	5 (33,33)	4 (16,67)	2 (15,38)	9 (23,68)	2 (15,38)	0	
	еА	3 (20)	8 (33,33)	4 (30,77)	10 (26,32)	4 (30,77)	1 (100)	
	псА	1 (6,67)	1 (4,17)	0	2 (5,26)	0	0	
	сЮІА	3 (20)*	1 (4,17)	1 (7,69)	2 (5,26)	3 (23,08)*	0	
	нЮІА	1 (6,67)	2 (8,33)	1 (7,69)	4 (10,53)	0	0	
Клінічні особливості перебігу	Несприятливий перебіг	5 (33,33)	17 (70,83)*	10 (76,92)*	23 (60,53)	9 (69,23)	1 (100)	
	Увеїт	1 (6,67)	3 (12,5)	3 (23,08)	5 (13,16)	2 (15,38)	0	
	Сакроілеїт	3 (20)	6 (25)	3 (23,08)	8 (21,05)	4 (30,77)	0	
	Ураження кульшових суглобів	4 (26,67)	7 (29,17)	5 (38,46)	13 (34,21)	3 (23,08)	0	
	Ураження шийного відділу хребта	2 (13,33)	3 (12,5)	2 (15,38)	5 (13,16)	2 (15,38)	0 (0)	
	Гіпертермія	7 (46,67)*	4 (16,67)	5 (38,46)	12 (31,58)	4 (30,77)	0 (0)	
	Ураження ШКТ	2 (13,33)	3 (12,5)	1 (7,69)	4 (10,53)	1 (7,69)	1 (100)	
	Остеопороз	4 (26,67)	9 (37,5)	4 (30,77)	12 (31,58)	5 (38,46)	0 (0)	
	Анемія	4 (26,67)	4 (16,67)	3 (23,08)	7 (18,24)	2 (15,38)	1 (100)	
	Зміни ССС за інструментальним загальноклінічним обстеженням	Зміни на ЕКГ	9 (60)	15 (62,5)	8 (61,54)	24 (63,16)	9 (69,23)	0
		Зміни на ехоКГ	3 (20)	5 (20,83)	6 (46,15)	10 (26,32)	4 (30,77)	0
	Особливості лікування	2 та більше БХМП	4 (26,67)	10 (41,67)	4 (30,77)	11 (28,95)	7 (53,85)	0 (0)
		ГК перорально (середні дози 0,2–1 мг/кг маси тіла)	8 (53,33)	12 (50)	8 (61,54)	20 (52,63)	7 (53,85)	1 (100)
ГК пульс-терапія		3 (20)	3 (12,5)	2 (15,38)	6 (15,79)	2 (15,38)	0 (0)	
ГК інтраартикулярно		7 (46,67)	9 (37,5)	7 (53,85)	20 (52,63)	3 (23,08)	0 (0)	
Блокатори ФНП-α		5 (33,33)	6 (25)	6 (46,15)	14 (36,84)	3 (23,08)	1 (100)	

Примітки: G – гуанін; C – цитозин; A – аденін.

*Різниця достовірна (p<0,05) порівняно з показником у інших алельних групах.

найчастіше хронічний тонзиліт — 9 дітей. Відносно вища частота супутніх хвороб (у тому числі запальних) наявна у випадку генотипу 174 GC (незначимо).

Щодо субваріантів, у CC-групі G-174C частіше виявлений оЮІА, другу позицію в цій підгрупі займав еЮІА, при цьому випадок сЮІА був лише один, та не виявлено жодного випадку псЮІА та пЮІА РФ+. А от у групі GG, дикої алелі гена G-174C, випадків сЮІА було найбільше, так само як і випадків пЮІА РФ-, проте випадків еЮІА при цьому варіанті алелі було найменше серед усіх підгруп. Група GC, гетерозиготний стан алелі ризику, виявилася найбільшою серед трьох варіантів поліморфізму гена

G-174C, що співпадає з даними попередніх досліджень [9, 16–17], і включала більшу кількість випадків еЮІА, ніж дві паралельні групи, також обидва випадки пЮІА РФ+ належали саме до цієї групи.

Середні значення JADAS у групах пацієнтів з G-174 C значимо не відрізнялися. Дещо більшим був JADAS для алелі GC гена G-174 C (14,4), ніж для інших груп.

Під час перевірки гіпотези про незалежність ознак генотип генів (прийняті за категоріальні ознаки) за аналізом таблиць спряженості виявлений значущий статистичний зв'язок між кількістю несприятливих перебігів і алельним варіантом гена 6 ІЛ-6

(G-174C) GC, при якому кількість несприятливих перебігів була більшою, ніж у інших варіантів (Pearson Chi-square=6,165, df=2, p=0,045).

Також у пацієнтів, що мали алель гена ІЛ-6 GC виявлена незначно частіше максимальна активність хвороби, ніж для інших генотипів G-174C.

Проте при різних варіантах алельного поліморфізму виявлені певні особливості суглобового синдрому. Так, cЮІА був більше притаманний для GC і GG алелей гена ІЛ-6. Серонегативний пЮІА частіше виявляли при GC (8%) і GG (10,5%).

Хоча артралгії відмічали у більшості обстежених дітей з ЮІА (46 хворих, 95,83%), але їх виявлення не залежало від особливостей алельного поліморфізму. Статистично значима відмінність встановлена між кількістю мутацій та наявністю болю у суглобах, так, частота артралгій підвищується при кількості мутацій 2–4.

Також не виявлено суттєвої відмінності зазначених алельних варіантів гена ІЛ-6 щодо ураження суглобів інвалідизуючих локусів. Так, ураження кульшових суглобів виявлене у 16 дітей з ЮІА (32,65%), сакроілеїт — у 12 пацієнтів, ураження шийного відділу хребта — у 7 дітей, відмінності між зазначеними генотипами не виявлено.

За даними УЗД суглобів ексудативно-проліферативний синовіт відносно частіше відмічали при GC варіанті гена ІЛ-6 (у 12 дітей — 25,0%).

Частота змін на стандартній 12-канальній ЕКГ в обстежених дітей загалом була високою (80,85%). Але статистично значущих відмінностей між наявністю змін на ЕКГ, кількістю мутацій, генотипом гена ІЛ-6 не виявлено. Відносно вища частота реєстрації обмінних змін у міокарді шлуночків за ЕКГ (23,81%) та відхилення електричної вісі серця (33% від загальної кількості обстежених) була притаманна алельному варіанту гена ІЛ-6 GC.

Поліморфізм гена G308A найчастіше представлений групою GG (дика алель), в той час як фенотип AA (гомозиготний стан алелі ризику) виявлений лише у одного пацієнта. У групі GA достовірно частіше виявляли випадки сЮІА, що відповідає даним інших дослідників [22–23] і до неї ж належать обидва випадки пЮІА РФ+.

Середній вік дебюту патології в групі хворих на ЮІА, які були носієм дикої алелі GG гена ІЛ-6 G-174C становив $6,79 \pm 1,07$ року, гендерних особливостей не відзначено (7 хлопчиків та 8 дівчаток). У цій групі несприятливий перебіг мала лише третина пацієнтів (див. табл. 1), а порівняно з групами гетерозиготного та гомозиготного станів алелі ризик більше ніж вдвічі нижчий. Також у цій групі виявлено лише один випадок увеїту, а ураження осового скелету та кульшових суглобів відмічали рідше, ніж у сусідніх підгрупах, та частота розвитку вторинного остеопорозу була нижчою. При цьому гіпертермія в дебюті захворювання та анемія хронічного запалення відмічалися у цих пацієнтів частіше, ніж у двох інших підгрупах, що може бути побічним клінічним маркером високого рівня функціонально-активного ІЛ-6 та потенційно зумовлювати перспективність застосування його інгібіторів. Також дещо вищою в них була частота виявлення

вторинного ураження ШКТ. Щодо лікування, пацієнти групи дикої алелі рідше потребували заміни БХМП через первинну або вторинну неефективність, проте більше ніж у 50% випадків отримували ГК перорально в терапевтичній дозі.

Суттєво не відрізнялася за віком дебюту хвороби ($6,95 \pm 0,82$ р.) і група пацієнтів, в яких виявлений гетерозиготний стан алелі ризику GC гена ІЛ-6 G-174C, проте більшість серед них — дівчатка (17 дівчаток та 7 хлопчиків). Такі особливості гена ІЛ-6 виявляли у хворих на ЮІА найчастіше, що співпадало з даними попередніх досліджень [37]. Порівняно з попередньою групою, ці пацієнти значно частіше мали несприятливий перебіг хвороби, потребували заміни БХМП, всі РФ+ пЮІА належали до цієї групи, майже у 40% відмічався вторинний системний остеопороз. Однак частота застосування ГК як перорально, так і внутрішньосуглобово або в якості пульс-терапії у цих дітей була найнижчою, гіпертермія і анемія відмічалися найрідше.

Найбільша ж частка хворих чоловічої статі (9 хлопчиків проти 4 дівчаток) відмічена у групі пацієнтів з ЮІА з гомозиготністю CC за алеллю ризику гена ІЛ-6 G-174C. Вік дебюту хвороби у них становив $6,08 \pm 1,21$ року, у $\frac{3}{4}$ хворих захворювання мало несприятливий перебіг, з високою частотою виявлені АНА та HLA B27, тоді як у попередніх двох групах частота їх виявлення була значно нижчою. Варто зазначити, що зміни на ЕКГ відмічалися в усіх трьох групах пропорційно, проте здебільшого зміни мали неспецифічний незагрозливий характер, так само як зміни на ехоКГ найчастіше являли собою малі аномалії розвитку серця на кшталт додаткової хорди лівого шлуночка або пролапсу мітрального клапана першого ступеня, проте в зазначеній групі був відмічений випадок підтвердженої УЗД кардіоміопатії та дилатації лівого шлуночка, можливо, внаслідок тривалої відсутності терапії у даної дитини при високій активності запального процесу.

При дослідженні алельного поліморфізму гена G308A, гомозиготна алель ризику AA виявлена лише у одного пацієнта: дівчинка з дебютом захворювання у віці 13 років, еЮІА, несприятливий перебіг, розвиток позасуглобових проявів у вигляді запальних змін у ШКТ.

Середній вік у групі G308A GG (дика алель) становив $8,86 \pm 0,73$ року, 8 хлопчиків, 20 дівчаток, вік дебюту $6,23 \pm 0,7$ року. Група дикої алелі була тричі більшою за групу GA (гетерозиготного стану алелі ризику). У цій групі приблизно вдвічі частіше у пацієнтів виявляли позитивні АНА, а також не виявлено жодного випадку серопозитивності за РФ, проте за більшістю оцінюваних у даній роботі показників обидві групи — GG та GA були приблизно зіставними, різниця в частоті виявлення тих чи інших ускладнень за деякими винятками була незначною. Але виявлені значимі відмінності за JADAS залежно від алельного поліморфізму гена ФНП (GA JADAS=4,5 проте GG JADAS = 12,71) за t-критерієм (p=0,027).

Враховуючи вищезазначене, можна зробити припущення, що використання поліморфізму кожного з двох генів окремо не дозволяє скласти попередні

фенотипи, попри те, що між підгрупами є невеликі розбіжності. Це передумовило спробу описати фенотипи пацієнтів, спираючись на комбінації варіантів поліморфізму генів G308A (ФНП- α) та G-174C (ІЛ-6).

Відповідно до отриманих гомо- чи гетерозиготних варіантів алелей обох генів пацієнти були розподілені на 7 груп їх комбінацій (G-174C GG+G308A GG, G-174C GC+G308A GG, G-174C CC+G308A GG, G-174C GG+G308A GA, G-174C GC+G308A GA G-174C CC+G308AGA, G-174C GG+G308A AA), проте у групі хворих на ЮІА з дикою алеллю GG гена ІЛ-6 G-174C та гомозиготним станом за алеллю ризику AA гена ФНП- α G308A була лише 1 дитина з еЮІА.

11 дітей серед обстеженої групи пацієнтів з ЮІА мали комбінацію алеля GG (дика алель) гена ІЛ-6 G-174C з дикою алеллю GG гена ФНП- α G308A, що становила п'яту частину від загальної кількості пацієнтів (21,15%) (50% серед яких — дівчатка), у 50% випадків відмічено лихоманка в дебюті захворювання, в 40% — поліартикулярне ураження (лише по 20% оЮІА та еЮІА, по 10% сЮІА та псЮІА), в 70% мав місце сприятливий перебіг захворювання. Незважаючи на високу частоту реєстрації АНА (60%) та HLAB27 (22%), в них не відмічено позасуглобові ураження, такі як увеїт, запальні захворювання кишечника. Проте у 78% дітей виявлено зміни на ЕКГ у вигляді помірних обмінних змін у міокарді.

У групі з дикою алеллю GG гена ІЛ-6 G174C та GA гена ФНП- α G308A (гетерозиготний стан алелі ризику), до якої увійшли лише 3 дитини (5,77% від загальної кількості обстежених пацієнтів з ЮІА), більшість із них (67%) були хлопчики та хворі на сЮІА (67%), у стільки ж встановлено вторинний остеопороз. У 100% дітей виявлені зміни на ЕКГ, проте лиш в одного пацієнта вони були клінічно значущими (скорочення інтервалу P-Q). У цій групі не відмічено випадків виявлення АНА, всі пацієнти цієї групи були HLAB27-негативними, та негативними за РФ. Усі пацієнти отримували ГК-терапію, в тому числі високодозову у двох випадках системного ЮІА (1 мг/кг маси тіла), одна дитина потребувала анти-ІЛ-6-терапії.

Найбільшу частку пацієнтів (32,69%) становили 17 хворих на ЮІА з комбінацією алелі ризику в гетерозиготному стані гена ІЛ-6 G-174C (GC) та наявністю дикої алелі GG G308A. Група на 65% складалася з дівчаток, за субваріантами у третини пацієнтів відмічено оЮІА, ще у третини — еЮІА. Несприятливий перебіг захворювання зафіксовано у 76%, у 40,63% реєстрували кілька супутніх захворювань, активність хвороби була високою (середня оцінка за JADAS становила $17 \pm 0,8$ балів), з високою частотою відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ (73%), в тому числі у 23% потенційно загрозливий для життя (скорочення інтервалу P-Q). У 53% відмічено вторинний остеопороз. У 17,6% пацієнтів розвинулися запальні зміни у ШКТ протягом хвороби. Щодо лікування, у 40% пацієнтів відмічено переключення між кількома БХМП через первинну або вторинну неефективність терапії, 4 дитини отримували анти-ФНП- α -терапію, у 1 — переключення між трьома препаратами генноінженерної біологічної терапії (ГІБТ): анти-ФНП- α , інгібітор янус-кінази, анти-ІЛ6. 9 пацієнтів (52,94%)

отримували ГК перорально, 3 з них додатково отримували кілька курсів пульс-терапії ГК. 6 дітям виконано інтраартикулярне введення ГК.

До групи з поєднаннями GC (гетерозиготний стан алелі ризику гена ІЛ-6 G-174C) та GA (гетерозиготний стан алелі ризику) гена ФНП- α G308A увійшли лише 7 дітей (13,46% усіх хворих на ЮІА), з яких більшість (86%) були дівчатка. У цій групі відмічали порівняно старший вік дебюту захворювання ($7,7 \pm 3,04$ року). Саме до цієї групи включено всі випадки пЮІА РФ+. Проте випадків запального ураження ШКТ (гепатити, коліти) та увеїту в цій групі не зафіксовано. Зміни на ЕКГ виявляли дещо рідше порівняно з попередніми групами, і вони не мали загрозливого характеру. У 57% цих хворих відмічено переключення між препаратами БХМТ, така ж кількість отримувала біологічну терапію.

Навпаки, у групі хворих на ЮІА, які мали гомозиготний стан алелі ризику CC гена ІЛ-6 G-174C в комбінації з дикою алеллю GG гена ФНП- α G308A, більшість із 10 включених становили пацієнти чоловічої статі (70%), які також у 70% мали несприятливий перебіг захворювання у вигляді увеїту, ураження кульшових суглобів, що асоціювалося з АНА-позитивністю (86%) та HLAB27-позитивністю (56%), потребувало призначення анти-ФНП- α -терапії у 55% випадків. З високою частотою у цієї групи дітей відмічалися зміни на ЕКГ та УЗД серця.

У маленькій групі з 3 пацієнтів (2 хлопчики) з ЮІА (5,77% всіх ЮІА), які були носіями гомозиготної алелі ризику CC гена ІЛ-6 G-174C водночас з гетерозиготністю за алеллю ризику GA гена ФНП- α G308A, 100% мали несприятливий перебіг, у всіх відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ у вигляді помірних обмінних змін у міокарді, всі потребували призначення ГІБТ.

Описова статистика лабораторних показників у обстежених дітей з ЮІА наведена в табл. 2.

Рівень АлАТ був вищим у випадках 174 GG порівняно зі 174 CC.

Проаналізований вміст відповідних прозапальних цитокінів у обстежених пацієнтів з ЮІА залежно від їх алельного поліморфізму (табл. 3).

Вміст провідних прозапальних цитокінів у хворих на ЮІА суттєво не відрізнявся (див. табл. 2), залежно від алельного варіанту гена G-174C, оскільки відображав загалом активність захворювання та відповідав певним особливостям дисбалансу цитокінів при різних субваріантах ЮІА. А от випадки надзвичайно високих показників ФНП- α (1040–2115 пг/мл) відмічалися лише у фенотипі GA гена ФНП- α G308A, що може бути проявом наддомінування — явища, при якому домінантна алель у гетерозиготі має сильніший прояв, ніж у гомозиготі [38]. Цікаво, що за наявності повної мутації G-174C у цій групі виявлено найнижчий рівень ІЛ-6 в сироватці крові ($5,63 \pm 4,04$ пг/мл), що відповідає даним попередніх дослідників про найвищий рівень ІЛ-6 у носіїв дикої алелі G-174C [32].

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові за даними непараметричних тестів був найвищим у випадках з генотипу GC гена ІЛ-6 (табл. 4).

Таблиця 2

Окремі загальноклінічні лабораторні показники загального аналізу крові, біохімічного дослідження крові та імунологічного дослідження крові у хворих на ЮІА

Показник, одиниці вимірювання	n	Група дітей з ЮІА (n=52)			
		Середнє значення	Мінімальне значення	Максимальне значення	Стандартне відхилення
ШОЕ, мм/г	48	16,21	3,00	80,00	17,88
СРБ, мг/л	51	10,34	0,00	161,00	25,54
Гемоглобін, мг/л	43	127,19	85,00	168,00	14,86
АлАТ, од/л	42	25,19	8,00	180,00	26,23
АсАТ, од/л	42	28,36	12,00	76,00	11,52
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	43	10,49	4,00	32,46	6,85
Сечовина, мкмоль	21	3,95	3,15	5,50	0,58
Креатинін, мкмоль	20	63,68	43,00	81,00	10,71
Лактатдегідрогеназа, од/л	22	304,50	250,00	359,00	77,07
Креатинфосфокиназа, од/л	25	159,08	47,50	445,00	163,39
Холестерин, мкмоль/л	27	4,41	2,97	8,45	1,11
IgG, г/л	22	11,36	5,40	18,62	3,76
IgM, г/л	22	1,41	0,27	5,80	1,08
IgA, г/л	22	1,44	0,00	4,58	1,15
ЦІК, опт.од	8	0,06	0,004	0,16	0,05

Таблиця 3

Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА

Група хворих з алельним варіантом відповідного гена	Вміст цитокіну (M±SD) пг/мл	
	ІЛ-6	ФНП-α
GG гена ІЛ-6 G-174C (n=15)	31,09±47,17	155,8±89,89*
GC гена ІЛ-6 G-174C (n=24)	16,44±20,43	199,15±163,42*
CC гена ІЛ-6 G-174C (n=13)	8,8±123,9142	39,44±44,09
GG гена ФНП-α G308A (n=38)	31,09±47,70612	15,91±25,29
GA гена ФНП-α G308A (n=13)	45,86±26,26	456,73±226,14*
AA гена ФНП-α G308A (n=1)	-	-
Всього (n=28)	28,59±57,97 (1,50–282,600)	134,59±451,69 (4,20–2115,00)

*Різниця достовірна порівняно з іншими групами

Таблиця 4

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих залежно від особливостей алельного поліморфізму гена ІЛ-6

Алельний варіант гена ІЛ-6	n	Узагальнені статистичні значення вмісту ІЛ-6 (n=52) пг/мл		
		Медіана	Нижчий квартиль	Вищий квартиль
174 CC	5	8,890000	2,830000	9,300000
174 GC	15	13,60000	1,730000	21,31000
174 GG	8	6,980000	1,500000	47,42500

4. van den Ham H., de Jager W., Johannes W.J. et al. (2009) Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. *Rheumatology*; 48(8): 899–905. doi.org/10.1093/rheumatology/kep125.

5. Boyko Y., Chernyshov V. (2013) THU0340 Cytokines' study in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 71:271.

6. Kaminiarczyk-Pyzalka D., Adamczak K., Mikos H. et al. (2014) Proinflammatory cytokines in monitoring the course of disease and effectiveness of treatment with etanercept (ETN) of children with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin. Lab.*; 60(9): 1481–1490. doi:10.7754/clin.lab.2013.130734.

За даними медіанного тесту, зафіксовано і певні відмінності вмісту IgM у хворих на ЮІА залежно від алельного поліморфізму гена ІЛ-6. Так, найбільше його вміст залежав від вмісту ІЛ-6 у хворих на ЮІА з алеллю CC гена ІЛ-6 [CC (n=5) 61,02±23,91 (1,50–282,60); GC (n=15) 16,44±20,43 (1,50–81,20); GG (n=8) 31,08±147,71 (1,50–135,40)].

Між показниками ІЛ-6 та ФНП виявлений значущий зворотний зв'язок (коефіцієнт кореляції Спірмена R=0,57, p=0,03 (r=-0,065), що свідчило про доцільність врахування їх співвідношення як значущого показника в процесах імунної регуляції.

Проте варіативність показників вмісту інтерлейкінів у сироватці крові в кожній групі була надвисокою, а значно підвищені рівні ФНП-α відмічали у пацієнтів у стані медикаментозної ремісії, тому можна зробити припущення, що визначення лише вмісту цитокінів у периферичній крові є недостатньо інформативним щодо уявлення про можливий подальший перебіг ЮІА та призначення певного варіанту терапії.

Узагальнюючи вищезазначене, хотілося б відмітити, що алельний поліморфізм впливає на структуру та функціональні властивості прозапальних цитокінів у хворих на ЮІА. Це може зумовлювати різноманіття варіантів перебігу та розвитку різної відповіді на призначене уніфіковане протокольне лікування. Тому вважаємо, що спроби прогнозування подальшого перебігу захворювання з урахуванням певних генетичних особливостей є перспективними щодо раннього призначення лікування та потребують продовження вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Прозапальні цитокіни ІЛ-6 та ФНП-α відіграють одну з ключових ролей у розвитку ЮІА, алельний поліморфізм їх генів може впливати на їх функціональні властивості.

2. Наявність мутантних алелей гена 6 ІЛ-6 (G-174C) GC зумовлює більш тяжкий перебіг ЮІА, що може бути наслідком феномена наддомінування. У пацієнтів з ЮІА з цією алеллю найбільш часто, за даними рутинних досліджень серця, відмічають негативні зміни та найвищі рівні інтерлейкіну-6 та імуноглобуліну М у крові.

3. Комбінація алелі ризику в гетерозиготному стані гена ІЛ-6 G-174C (GC) та алелі GA G308A є найбільш розповсюдженою, поліморфною щодо субваріантів, ускладнень та відповіді на терапію, несприятливою щодо розвитку ускладнень з боку ССС.

4. Подальші дослідження алельного поліморфізму генів ІЛ-6 G-174C та ФНП-α G308A на більших вибірках пацієнтів з ЮІА можуть бути перспективними у прогнозуванні тих чи інших нюансів перебігу хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ravelli A., Martini A. (2007) Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*; 369(9563): 767–778. doi:10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Kishimoto T., Akira S., Tanga T. (1992) Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science*; 258(5082): 593–7.
3. Ошлянская Е., Арцимович А. (2019) Интерлейкин-6 как терапевтическая мишень в лечении ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрия. Восточная Европа*; 7(1): 58–72.

7. **Woo P.** (2002) Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol. Rep.*; 4(6): 452–457. doi:10.1007/s11926-002-0050-9.

8. **D'Aiuto F., Parkar M., Brett P.M. et al.** (2004) Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine*; 28(1): 29–34. doi:10.1016/j.cyto.2004.06.005.

9. **Amr K., El-Awady R., Raslan H.** (2016) Assessment of the -174G/C (rs1800795) and -572G/C (rs1800796) Interleukin 6 Gene Polymorphisms in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*; 4(4): 574–577. doi:10.3889/oamjms.2016.110.

10. **Dato S., Krabbe K.S., Thinggaard M. et al.** (2010) Commonly studied polymorphisms in inflammatory cytokine genes show only minor effects on mortality and related risk factors in nonagenarians. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*; 65(3): 225–235. doi:10.1093/gerona/glp210.

11. **Keshavarz M., Namdari H., Farahmand M. et al.** (2019) Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population. *Virol. J.*; 16(79). doi.org/10.1186/s12985-019-1187-8.

12. **Ulhaq Z.S., Garcia C.P.** (2020) Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Egypt J. Med. Hum. Genet.*; 21(14). doi.org/10.1186/s43042-020-00056-6.

13. **Межжерін С.В.** Алелі. Велика українська енциклопедія. URL: <https://vue.gov.ua/Алелі>

14. **Singh R.S., Kulathinal R.J.** (2013) in *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*, Academic Press, 4367 p.

15. **Jones E., Hartl D.L.** (1998) *Genetics: principles and analysis*. Boston: Jones and Bartlett Publishers. ISBN 0–7637–0489-X.

16. **Pignatti P., Vivarelli M., Meazza C. et al.** (2001) Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*; 28(7): 1670–1676.

17. **Ogilvie E.M., Fife M.S., Thompson S.D. et al.** (2003) The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum.*; 48(11): 3202–3206. doi:10.1002/art.11300

18. **Banadyha N.V.** (2020) Роль поліморфізму окремих генів у формуванні бронхіальної астми у дітей. АПП; (1): 5–9.

19. **Satterfield B.C., Wisor J.P., Field S.A. et al.** (2015) TNFα G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults. *Brain Behav. Immun.*; 47: 66–74. doi:10.1016/j.bbi.2014.12.009.

20. **Zhang Y.J., Li M.H., Yang S.H. et al.** (2012) Correlation of TNF-α G308A polymorphism and rheumatic heart disease: a meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*; 12(10): 1209–1212.

21. **Siniauskaya E., Kuzhir T., Yagur V., Goncharova R.** (2020) IL6–174G/C (rs1800795) Polymorphism Rather than IL6R (rs2228145 and rs4845618 Polymorphisms is Associated with susceptibility to Rheumatoid Arthritis in the Belarusian Population. *Journal of Genetics & Genomic Sciences*. DOI:10.24966/GGS-2485/100015.

22. **Mourão A.F., Caetano-Lopes J., Costa P. et al.** (2009) Tumor necrosis factor-α-308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-α serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol. Apr*; 36(4): 837–42.

23. **Modesto C., Patiño-García A., Sotillo-Piñeiro E. et al.** (2005) TNF-α promoter gene polymorphisms in Spanish children with persistent oligoarticular and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol. Nov-Dec*; 34(6): 451–4.

24. **Ozen S., Alikasifoglu M., Bakkaloglu A. et al.** (2002) Tumor necrosis factor alpha G-308 and G-238 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. Feb; 41(2): 223–7.

25. **Scardapane A., Breda L., Lucantoni M. et al.** (2012) TNF-α Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *Int. J. Rheumatol.*; 756291. doi:10.1155/2012/756291.

26. **Petty R.** (1999) Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies, *Rheumatology*, 38(8): 739–742. doi.org/10.1093/rheumatology/38.8.739.

27. **Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.** (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of ju-

venile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.*; 31(2): 390–392.

28. **Sherry D.** (2019) Juvenile Idiopathic Arthritis. *Medscape*. www.medscape.com/answers/1007276-43052/how-does-the-prevalence-of-juvenile-idiopathic-arthritis-jia-vary-by-age.

29. **Наказ МОЗ від 22.10.2012 р. № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит».** zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12.

30. **Consolaro A., Ruperto N., Bazzo A. et al.** (2009) Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*; 61(5): 658–666. doi:10.1002/art.24516.

31. **Mierau R., Genth E.** (1998) Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft: 810–813.

32. **Akiyoshi Kawamura** (1983) *Immunofluorescence in medical science : with 28 tab.* Springer u.a. ISBN 978–3540124832. OCLC 643714056.

33. **Jamil K., Jayaraman A., Ahmad J. et al.** (2017) TNF-α -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J. Biol. Sci.* [Internet]. [cited 2021 Apr 20];24(6):1195–203. Available from: [/pmc/articles/PMC5562469/](http://pmc/articles/PMC5562469/).

34. **Akhter M.S., Biswas A., Abdullah S.M. et al.** (2019) Influence of Interleukin-6 (IL-6) Promoter Gene Polymorphisms (-174G>C, -572G>C, and -597G>A) on IL-6 Plasma Levels and Their Impact in the Development of Acute Ischemic Stroke in Young Indians. *Clin. Appl. Thromb* [Internet]. Jun 18 [cited 2021 Apr 20]; 25. Available from: [/pmc/articles/PMC6714995/](http://pmc/articles/PMC6714995/)

35. <https://spravochnik.synevo.ua/ru/intro/method.html>

36. **Мінцер О.П.** (2003) Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині. Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.: у 10 кн. Кн. 5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. К.: 350 с.

37. **Li B., Xiao Y., Xing D. et al.** (2016) Circulating interleukin-6 and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization meta-analysis. *Medicine*; 95: 3855.

38. <https://en.wikipedia.org/wiki/Overdominance>.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 G-174C И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-α G308A ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

¹Е.А. Ошлянская, ¹А.Г. Арцимович,
²З.И. Россоха, ¹Е.Н. Охотникова,
²О.Ф. Попова, ²Н.Л. Медведева,
²В.О. Вершигора, ³И.А. Чайковский,
⁴О.А. Кривога

¹Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика

²ДУ «Референс-центр по молекулярной диагностике Министерства здравоохранения Украины»

³Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины

⁴Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН Украины и МОН Украины

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — заболевание, в основе патогенеза ко-

того лежить дисбаланс про- і противовоспалительних цитокінів, тому вивчення цитокінового профіля широко використовується при роботі з великими ЮІА. На визначення рівня цитокінів в периферическій крові може допомогти тільки при оцінці поточного стану пацієнта і виборі терапії. Аллельний поліморфізм генів, кодуєтьх провоспалительні цитокіни, довгий час вивчається як можливий інструмент довготривалого прогнозування. **Цель:** дослідити аллельний поліморфізм генів інтерлейкіна-6 G174C і фактора некроза опухли-α G308A у дітей з ЮІА в залежності від особливостей його течія. **Объект:** педіатрическі пацієнти з передібно встановленим діагнозом ЮІА. **Матеріали і методи:** проведено клініческе, інструментальне і лабораторне обстеження 52 пацієнтів в віці 2–17 років, знаходившихся на лічєнні в клініческій базі кафедри педіатрії № 1 Національного університета охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика в педіатрическому відділенні для дітей старшого віку ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Додатково всім пацієнтам проведено визначення аллельного поліморфізму генів G174C і G308A. **Результати:** згідно отриманим варіантам поліморфізму пацієнти були розділені на 7 груп. Кожна з описаних груп мала окремі фенотипіческі риси, такі як наявність патогноміческих антитіл, наявність або відсутність внесугавних уражень, більш або менше висока частота випадків з несприятливим течієм. В групах з наявністю мутантних аллелів течієне захворювання звичайно було менше сприятливим, такі пацієнти частіше потребували корекції або ескаляції терапії. **Висновки:** подальше вивчення аллельного поліморфізму генів інтерлейкіна-6 G174C і фактора некроза опухли-α G308A у дітей з ЮІА може бути перспективним для прогнозування течія ЮІА у пацієнтів.

Ключевые слова: діти, аллельний поліморфізм, ювенільний ідіопатіческий артрит, провоспалительні цитокіни.

POSSIBILITIES OF USING ALLELIC POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN-6 G-174C AND TUMOR NECROSIS FACTOR-α G308A GENES FOR PREDICTION OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS COURSE

¹O.A. Oshlianska, ¹A.G. Artsymovych,
²Z.I. Rossokha, ¹O.M. Okhotnikova,
²O.F. Popova, ²N.L. Medvedeva,
²V.O. Vershigora, ³I.A. Chaikovskiy,
⁴O.A. Krivova

¹National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupika

²SU «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»

³VM Glushkov Institute of Cybernetics of the National Academy of Sciences of Ukraine

⁴International Research and Training Center for Information Technologies and Systems of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine

Abstract. Juvenile idiopathic arthritis is a disease whose pathogenesis is based on an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines; therefore, the study of the cytokine profile is widely used when working with patients with JIA. But the determination of the level of cytokines in the peripheral blood can only help in assessing the current state of the patient and the choice of therapy. Allelic polymorphism of genes encoding proinflammatory cytokines has been studied for a long time as a possible tool for long-term prediction. Purpose: to study allelic polymorphism of genes for interleukin-6 G174C and tumor necrosis factor-α G308A in children with JIA, depending on the characteristics of its course. Subject: Pediatric patients with a pre-established diagnosis of JIA. Materials and methods: clinical, instrumental and laboratory examination of 52 patients aged 2 to 17 years, who were treated at the clinical base of the Department of Pediatrics No. 1 of the Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, pediatric department of SI «IPOG of NAMS of Ukraine named after academician O.M. Lukyanova». Additionally, all patients underwent determination of allelic polymorphism of genes G174C and G308A. Results: according to the obtained variants of polymorphism, the patients were divided into 7 groups. Each of the described groups had separate phenotypic features, such as the presence of pathognomonic antibodies, the presence or absence of extra-articular lesions, a more or less high frequency of cases with an unfavorable course. In groups with mutant alleles, the course of the disease was usually less favorable; such patients more often required correction or escalation of therapy. Conclusions: further study of the allelic polymorphism of the interleukin-6 G174C and tumor necrosis factor-α G308A genes in children with JIA may be promising for predicting the course of JIA in patients.

Key words: children, allelic polymorphism, juvenile idiopathic arthritis, proinflammatory cytokines