

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (VDR) ПРИ АРТРИТАХ У ДЕТЕЙ

М.Г.Мысливец, Н.С.Парамонова, Т.Л.Степура

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь

В статье приведены данные по структуре, особенностям течения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) и раннего артрита у детей. Выполнено молекулярно – генетическое исследование 23 пациентам с определением Bsm I полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR). Показано, что у детей с генотипом GG Bsm I полиморфного маркера гена VDR чаще встречался суставной синдром, а также раньше происходит его манифестация.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, дети, генетическая ассоциация, полиморфизм, ген рецептора витамина D.

Введение. В последнее десятилетие особую актуальность приобретает изучение вопросов распространенности болезней костно-мышечной системы, в связи с ростом числа заболеваемости данной патологией. Наиболее распространенным и инвалидизирующим среди заболеваний суставов у детей является ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). По результатам различных исследований, общая распространенность ювенильных артритов составляет от 3,8 до 165,1 на 100тыс. детей в возрасте 0–16 лет, первичная заболеваемость составляет от 2 до 19 случаев на 100тыс. населения в год [1]. Распространенность ЮРА в Республике Беларусь по сводным отчетным данным Министерства здравоохранения РБ составляет 29,7 случаев на 100тыс. детского населения, а на диспансерном учете детской кардиоревматологической службы находится 527 детей с ЮРА [1, с. 4].

ЮРА – системное хроническое деструктивно-воспалительное заболевание суставов с преимущественно аутоиммунным патогенезом, развивающееся у детей в возрасте младше 16 лет [2, с. 79].

По результатам ряда исследований доказано, что хроническое воспаление при ЮРА связано с выработкой аутоантител и аутореактивных клонов лимфоцитов, а также нарушением механизмов толерантности к собственным антигенам. Механизмы нарушения в контроле за работой в иммунной системе при ЮРА остаются до конца не изученными. Поиск факторов, предотвращающих дисбаланс в работе иммунной системы, позволил выявить связь аутоиммунной патологии с дефицитом витамина D [3, с.376–377].

Экспрессия рецепторов витамина D выявлена в различных клетках, в том числе эпидермальных, иммунологических, макрофагах, хондроцитах, синовиоцитах и др. [4, с.87].

К настоящему времени известно о более чем 240 полиморфных вариантах гена рецептора ви-

тамина D. Это явилось значимым шагом в понимании его новых биологических эффектов.

Целью нашего исследования было оценить связь генетического BsmI полиморфизма гена VDR с особенностями течения артритов у детей.

Материалы и методы. В исследование было включено 23 ребенка с суставным синдромом в активной стадии заболевания, которые были госпитализированы в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование детей.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма BsmI с.IVS7 +283 G>A в гене рецептора витамина D (VDR) проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата. У всех пациентов проведен забор венозной крови (4-5 мл) с антикоагулянтом и последующим получением взвеси лейкоцитов, из которых выделяли ДНК набором реагентов «ДНК–ЭКСПРЕСС–КРОВЬ» («Литех», РФ). Предварительно получено добровольное согласие пациентов на молекулярно-генетическое использование образцов.

Для обработки полученных данных применялось несколько видов статистической обработки полученного материала: методы описательной статистики (определялись медиана и интерквартильный размах), χ^2 , точный критерий Фишера, для сравнения двух групп – тест Манна-Уитни. Результаты статистического анализа представлены в формате Me (Q25–Q75).

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Первая группа – 15 (65,2%) детей с установленным диагнозом ЮРА согласно критериям Американской коллегии ревматологов и МКБ–10, вторая группа включала 8 (34,8%) пациентов с ранним артритом. Все пациенты предъявляли жало-

бы на боли в суставе, особенно при движении, ограничения его подвижности, припухлость, изменение формы, повышение местной температуры.

Обе исследуемые группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст детей в первой группе составил 14,5 (9,6–15,8) лет, во второй группе – 14,2 (11,5–15,0) года. Проанализировав распределение детей по полу, выявили, что в первой группе преобладали мальчики – 12 (80%), девочек было 3 (20%), во второй группе – 5 (62,5%) мальчиков и 3 (37,5%) девочки.

Средний возраст начала проявления суставного синдрома при ЮРА составил 11,9 лет (5,0–14,9), при раннем артрите – 13,7 лет (11,2–14,9).

Артрит может развиваться при повторяющихся легких травмах, переохлаждении, стрессах и при частом физическом перенапряжении. Тщательный сбор анамнеза показал, что накануне поступления в стационар у 7 (46,7%) детей первой группы заболевание развилось на фоне благополучия, 5 (33,3%) пациентов перед поступлением перенесли острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), 3 (20%) ребенка отмечали травму, предшествующую развитию заболевания. У пациентов второй группы артрит чаще развивался после перенесенной ОРВИ – 5 (62,5%), после травмы у 1 (12,5%), а также на фоне благополучия у 2 (25%) детей.

Проведенный сравнительный анализ различных полиморфных генотипов Bsm I полиморфного маркера гена VDR показал, что чаще встречался генотип GG – 11 (47,8%) пациентов. Генотипы GA и AA встречались у 7 (30,4%) и 5 (21,7%) детей, соответственно.

В зависимости от генотипа выявлены различия в сроках манифестации заболеваний суставов. У детей носителей генотипа AA Bsm I полиморфного маркера гена VDR дебют суставного синдрома отмечался достоверно раньше, по сравнению с пациентами, имеющими генотип GA, 8,0 лет (2,3–13,0) и 13,0 лет (5,0–13,7) соответственно ($p < 0,04$).

При оценке боли пациентом или родителями использовали 100-миллиметровую визуальную аналоговую шкалу ВАШ. Установлено, что у детей 1-й группы показатели ВАШ (мм) были сопоставимы с показателями у детей 2-й группы: $56,0 \pm 21,6$ и $58,1 \pm 24,2$, соответственно. Продолжительность утренней скованности (в минутах) при ЮРА в среднем – 25,0 (2,0–40,0), что больше нежели при ранних артритах – 7,5 минут (5,0–15,0).

В исследовании обращали внимание на количество пораженных суставов (моно-, олиго-, полиартрит) в каждой группе. Выявлены различия: у детей 2-й группы достоверно чаще отмечался

моноартрит, по сравнению с пациентами 1-й группы, 4 (50%) и 1 (6,7%), соответственно ($P < 0,04$).

Следует отметить, что при анализе количества пораженных суставов, продолжительности утренней скованности, оценки боли пациентом по визуальной аналоговой шкале на данном этапе не установлено достоверных корреляционных связей в зависимости от генотипа Bsm I полиморфного маркера VDR.

Выводы:

1. Ювенильный ревматоидный артрит диагностирован чаще у мальчиков.
2. Суставной синдром чаще встречался у детей с генотипом GG Bsm I полиморфного маркера гена VDR.
3. У 46,7% детей с ЮРА заболевание развилось на фоне благополучия, у 62,5% пациентов с ранним артритом – после перенесенной ОРВИ.
4. Манифестация суставного синдрома достоверно раньше отмечалась у детей с генотипом GG Bsm I полиморфного маркера гена VDR.
5. У пациентов с ранним артритом достоверно чаще наблюдалось поражение одного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева, Л.М. Болезни суставов у детей: методическое пособие / Л.М.Беляева И.Д.Чижевская. – Минск: ДокторДизайн, 2015. – 112 с.
2. Алексеева, Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е.И.Алексеева, Т.М.Базарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, №6. – С.78–104.
3. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities / F.Baeke [et al.] // Mol Aspects Med. – 2008. – Vol.29 (6). – P.376–387.
4. Nagpal, S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands / S.Nagpal, S.Na, R.Rathnachalam // Endocr Rev. – 2005. – Vol.26. – P.662–87.

POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE (VDR) IN ARTHRITIS IN CHILDREN

Myslivets M.G., Paramonova N.S., Stepuro T.L.
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The article presents the data on the structure, features of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) progression and early arthritis in children. Molecular and genetic study of 23 patients with the definition of BsmI polymorphism vitamin D receptor gene (VDR) was performed. Children with GG BsmI genotype of VDR gene polymorphic marker were shown to have articular syndrome more frequently as well as its manifestation.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, children, genetic association, polymorphism, VDR gene.