



Anna Mihailova

**ĢENĒTISKIE ASPEKTI  
REIMATOĪDĀ ARTRĪTA  
GADĪJUMĀ**

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai  
Specialitāte – reimatoloģija

Rīga, 2012

800720



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Anna Mihailova

ĢENĒTISKIE ASPEKTI  
REIMATOĪDĀ ARTRĪTA  
GADĪJUMĀ

Promocijas darbs

medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – reimatoloģija

Darba zinātniskā vadītāja:

*Dr. med.*, profesore **Helēna Mikažāne**

Rīga, 2012

0216008318

## ANOTĀCIJA

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska destruktīva locītavu iekaisuma slimība ar būtisku personisku, sociālu un ekonomisku ietekmi. Atšķirības starp etnisku grupu risku saslimt ar RA, slimības gaitas neviendabīgums un variācijas klīniskās, radioloģiskās un laboratorijas pārbaudēs liecina, ka vairāki faktori ietekmē RA rašanos un progresēšanu. Būtiska nozīme te ir ģenētiskajam komponentam.

Darba galvenais mērķis bija izpētīt ģenētisko faktoru saistību ar RA izpausmēm Latvijas populācijā. Darbā apkopoti dati par RA slimniekiem, noteiktas slimības stadijas, aktivitāte un smaguma pakāpes saskaņā ar aktuāliem slimības vērtēšanas kritērijiem. Pirmo reizi Latvijā RA slimnieku populācijai ir tipizēti ģenētiskie polimorfismi PTPN22 gēnā (rs2476601), KLF12 gēnā (rs1324913), TNFA gēna promoterā -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna promoterā -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna promoterā -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna promoterā -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896) un iegūtā informācija attiecināta uz slimības fenotipiskām izpausmēm.

Pētījumā iegūti ticami rezultāti par ģenētisko marķieru asociāciju ar uzņēmību pret RA, to aktivitāti un smagumu. Apkopojot pētījuma datus par RA ģenētiskajiem marķieriem, ir redzams, ka viens noteikts polimorfisms ir saistāms ar dažādu slimības pazīmju attīstību. Tajā pašā laikā pie noteikta fenotipa formēšanas piedalās dažādi ģenētiskie faktori. PTPN22 1858C/T, KLF12C/A, IL6 un IL18 polimorfismu esamība Latvijas iedzīvotājiem ir saistīta ar risku saslimt ar RA. Antivielu esamību var ietekmēt KLF12C/A un IL6 polimorfismi. Iespējamie priekšvēstneši erozīvai slimībai ir PTPN22 1858T alēli nesošie genotipi un KLF12 A alēles homozigotiskais genotips. TNFA genotipi var iespaidot slimības patoģenēzi saistībā ar slimības sākšanās vecumu, savukārt IL10 promotera polimorfismi var ietekmēt slimības aktivitāti.

Šajā pētījumā ir apvienotas vairākas zinātņu nozares – ģenētika, bioloģija, medicīna. Iegūtie rezultāti ir salīdzināmi ar līdzīgu starptautisku pētījumu datiem. Zināšanas par asociāciju starp ģenētiskajiem faktoriem un slimību papildina jau zināmos datus par RA etioloģiju un patoģenēzi, par faktoriem, kuri saistīti ar RA aktivitāti, smagumu un prognozi; palīdz RA agrīnā diagnostikā, slimības izpausmes prognozēšanā un ārstēšanas plānošanā ar potenciālu klīnisko un ekonomisko ieguvumu.

## ANNOTATION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory destructive joints disease with essential personal, social and economic impact. Differences between ethnic groups in susceptibility to RA, disease heterogeneity and variations in clinical, radiological and laboratory findings suggest that several factors influence the occurrence and progression of RA. The genetic component has a large impact.

The aim of the study was to investigate the association of genetic factors on manifestations of RA in Latvian population. Doctoral thesis summarizes the data about RA patients. Be defined stages of the disease, activity and severity of disease according to current evaluation criteria. This is the first time genotyping was performed in Latvia for population of patients with RA for PTPN22 gene (rs2476601), KLF12 gene (rs1324913), TNFA gene promoter -308 position (rs1800629), IL6 gene promoter position -174 (rs1800795), IL18 gene promoter -607, -656 position (rs1946519, rs1946518), IL10 gene promoter -592, -819, -1082 position (rs1800872, rs1800871, rs1800896) and the information received was attributed to the phenotypic manifestations of the disease.

The study obtained reliable results about the association of the genetic markers with RA susceptibility, activity and severity. Summarizing data about genetic markers, it is evident that one polymorphism affects development of various symptoms of the disease. At the same time different genetic factors participate in the formation of the particular phenotype. PTPN22 1858C/T, KLF12C/A, IL6 and IL18 polymorphisms are associated with susceptibility to RA in Latvian population. KLF12C/A and IL6 polymorphisms may affect antibodies status. PTPN22 1858T allele bearing genotypes and KLF12 A allele homozygous genotype are possibly the forerunners of erosive disease. TNFA genotypes may influence disease pathogenesis, depending on the age of disease onset and IL10 promoter polymorphisms may influence disease activity.

This study combines several scientific fields – genetics, biology, medicine. The results obtained are comparable with similar international studies. Knowledge about the association between genetic factors and disease supplement existing information about etiology and pathogenesis of RA, factors that affect disease activity, severity and prognosis, help in early diagnosis of RA, in prediction of disease manifestations and treatment planning with potential clinical and economic benefits.

## SATURS

<b>Anotācija</b> .....	<b>2</b>
<b>Darbā lietotie saīsinājumi</b> .....	<b>6</b>
<b>Ievads</b> .....	<b>9</b>
Problēmas aktualitāte.....	9
Darba mērķis.....	11
Darba uzdevumi.....	11
Darbā izvirzītā hipotēze.....	12
Darba zinātniskā un praktiskā novitāte.....	12
Promocijas darba apjoms un struktūra .....	13
<b>1. Literatūras apskats</b> .....	<b>14</b>
1.1. Reimatoīdā artrīta epidemioloģija .....	14
1.2. Reimatoīdā artrīta etiopatogēnēze .....	14
1.2.1. Ģenētiskā faktora loma reimatoīdā artrīta attīstībā .....	15
1.2.2. Reproductīvie un endokrīnie riska faktori .....	16
1.2.3. Vides riska faktori reimatoīdā artrīta attīstībā.....	17
1.2.4. Patogēnēzes pamatpunkti .....	19
1.3. Reimatoīdā artrīta autoantiviēlas .....	19
1.4. Reimatoīdā artrīta klīniskie aspekti .....	21
1.5. Reimatoīdā artrīta prognozes radītāji.....	24
1.6. Ārpus HLA reģiona esošo gēnu saistība ar reimatoīdo artrītu .....	25
1.6.1. Viena nukleotīda polimorfismi.....	25
1.6.2. Ģenētiskas analīzes metožu attīstība reimatoīdā artrīta diagnosticēšanā.....	26
1.7. Ģenētiskā riska faktora saistība ar reimatoīdā artrīta smagumu.....	30
1.7.1. TNFA .....	31
1.7.2. Interleikīns 6.....	32
1.7.3. Interleikīns 18.....	33
1.7.4. Interleikīns 10.....	33

<b>2. Materiāli un metodes.....</b>	<b>35</b>
2.1. Reimatoīdā artrīta aktivitātes novērtējums .....	36
2.2. Reimatoīdā artrīta smaguma novērtējums .....	37
2.3. Ģenētiskā polimorfisma noteikšana.....	38
2.3.1. Genomiskās DNS izdalīšana .....	40
2.3.2. PTPN22 (rs2476601) un KLF12 (rs1324913) genotipēšana.....	42
2.3.3. Citokīnu SNP DNS sekvenēšanas analīze.....	43
2.4. Statistiskā analīze.....	50
<b>3. Darba rezultāti.....</b>	<b>51</b>
3.1. Slimnieku un kontrolgrupas raksturojums.....	51
3.2. Alēļu un genotipu iedalījums reimatoīdā artrīta slimniekiem .....	57
3.3. Genotipu iedalījums ar reimatoīdo artrītu slimojošām sievietēm.....	66
3.4. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta sākšanās vecumu .....	67
3.5. Genotipu iedalījums atkarībā no antivielu klātbūtnes .....	77
3.5.1. Genotipu asociācija ar reimatoīdo faktoru .....	77
3.5.2. Genotipu asociācija ar antiCCP antivielām.....	85
3.6. Medikamentozās terapijas atšķirības slimniekiem ar dažādu reimatoīdā artrīta aktivitāti .....	92
3.7. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta aktivitāti.....	94
3.8. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta smagumu .....	99
<b>4. Diskusija .....</b>	<b>110</b>
<b>5. Secinājumi.....</b>	<b>122</b>
<b>6. Praktiskas rekomendācijas .....</b>	<b>123</b>
<b>7. Literatūras saraksts .....</b>	<b>124</b>
<b>8. Pielikums.....</b>	<b>147</b>

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

A	– adenīns
ACPA	– anticitrulinēto peptīdu antivielas, angl. <i>anti-citrullinated peptide antibodies</i>
AntiCCP	– anticikliski citrulinētais peptīds, angl. <i>anti-cyclic-citrullinated peptide</i>
AP-2 $\alpha$	– aktivizējošā olbaltumviela 2 $\alpha$ , angl. <i>activator protein 2<math>\alpha</math></i>
ASV	– Amerikas Savienotās Valstis
bp	– bāzu pāris
C	– citozīns
CD4	– T helperi jeb līdzētājšūnas
CD8	– supresori jeb nomācējšūnas, citotoksiskās šūnas
CTLA4	– citotoksisko T limfocītu antigēns 4, angl. <i>cytotoxic T lymphocyte antigen 4</i>
CRO	– C reaktīvais olbaltums
Csk	– citoplazmatiska tirozīna kināze
DAS28	– slimības aktivitātes rādītājs, angl. <i>disease activity score 28</i>
DNS	– dezoksiribonukleīnskābe
DZ	– dizigotisks
EGĀ	– eritrocītu grimšanas ātrums
ExoI	– ekzonukleāze I
EULAR	– Eiropas Pretreimatisma līga, angl. <i>European League Against Rheumatism</i>
Fc	– imūnglobulīna fragments
FN	– funkcionāla nepietiekamība
G	– guanīns
GWAS	– genoma mēroga asociācijas pētījums, angl. <i>genome-wide association study</i>
HLA	– cilvēka leikocītu antigēns, angl. <i>human leukocyte antigen</i>
Ig	– imūnglobulīns
IL	– interleikīns
IRF5	– interferona regulējošais faktors 5, angl. <i>interferon regulatory factor 5</i>
JLS	– jutīgo locītavu skaits
kD	– kilo daltons
KLF12	– Kruppel līdzīgo 12. faktors, angl. <i>Kruppel-like factor 12</i>
MHC	– galvenais audu saderības komplekss, angl. <i>major histocompatibility complex</i>

MKF	– metakarpofalangeālas [locītavas]
MZ	– monozigotisks
n	– daudzums, angl. <i>number</i>
NFκB	– nukleārais faktors kapa B
OLIG3	– oligodendrocitārs transkripcijas faktors 3, angl. <i>oligodendrocyte lineage transcription factor-3</i>
OR	– izredžu attiecība, angl. <i>odds ratio</i>
p	– būtiskuma līmenis, varbūtība, ka ir spēkā nulles hipotēze, angl. <i>p value</i>
PAD	– peptidilarginīndeamināze, angl. <i>peptidyl arginine deiminase</i>
PADI4	– peptidilarginīndeamināzes 4. izotips
PĶR	– polimerāzes ķēdes reakcija, angl. <i>polymerase chain reaction</i>
PLS	– pietūkušo locītavu skaits
PSF	– proksimālās starpfalangeālās [locītavas]
PTPN22	– olbaltumviela tirozīnfosfatāzes non-receptors 22, angl. <i>protein tyrosine phosphatase non-receptor22</i>
RA	– reimatoīdais artrīts
RAKUS	– Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
RANKL	– NFκB liganda receptora aktivētājs, angl. <i>receptor activator of NFκB ligand</i>
RF	– reimatoīdais faktors
RTG	– rentgenoloģisks
SAP	– garneļu sārmainā fosfatāze, angl. <i>shrimp alkaline phosphatase</i>
SD	– mainīgā lieluma standartnovirze, angl. <i>standard deviation</i>
SE	– kopējais epitops, angl. <i>shared epitope</i>
SMARM	– slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti, angl. <i>disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD</i>
SNP	– viena nukleotīda polimorfisms, angl. <i>single nucleotide polymorphism</i>
STAT4	– signāla pārnēsētājs un aktivators transkripcijas 4, angl. <i>signal transducer and activator of transcription 4</i>
T	– timidīns
TI	– ticamības intervāls, angl. <i>confidence interval, CI</i>
TNF	– audzēja nekrozes faktors, angl. <i>tumor necrosis factor</i>
TNFAIP3	– audzēja nekrozes faktora alfa inducēts olbaltums 3, angl. <i>tumor necrosis factor alpha induced protein 3</i>



- TRAF1 – audzēja nekrozes faktora asociēts faktors 1, angl. *tumor necrosis factor associated factor 1*
- VAS – vizuālā analoga skala
- $\chi^2$  – hī kvadrāta testa skaitliskā vērtība, angl. *chi square test value*

## IEVADS

### Problēmas aktualitāte

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska destruktīva locītavu iekaisuma slimība ar būtisku personisku, sociālu un ekonomisku ietekmi. Vietēji iekaisušās šūnas iebrūk acelulārajā sinovijā, veicinot hiperplāziju un pannus audu veidošanos, kas izraisa skrimšļa destrukciju, blakusesošā kaula eroziju un funkciju zudumu skartajā locītavā. Iekaisumam raksturīga progresējoša gaita ar remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas gala rezultātā izraisa izteiktu locītavu deformāciju, kontraktūru, ankiložu izveidošanos. Progresējošs locītavu bojājums, iekšējo orgānu iesaistīšanās procesā un pastāvīga slimības aktivitāte rada ilgstošu darba nespēju. 10 gadus pēc slimības sākuma tikai mazāk nekā puse pacientu var turpināt strādāt vai normāli darboties ikdienā. Sistēmiskais iekaisums ilgtermiņā ietekmē dažādus orgānus, krietni palielina aterosklerozes un limfomas risku. Kopā ar neizbēgamām ilggadējām antireimatisko zāļu blaknēm un psiholoģisku slogu, kas saistīts ar agrīnu invaliditāti un sociālu nestabilitāti, neārstēts RA izraisa mūža ilguma samazināšanos vidēji par 10 gadiem [1 – 3].

Pastāv lielas atšķirības gan RA klīniskajā ainā, gan arī slimības gaitā. Slimniekiem, kas ilgstoši slimo, RA var noritēt locītavu formā, locītavu bojājumam var pievienoties arī ekstraartikulāras izpausmes, klīniskā aina var pārklāties ar citām reimatiskām slimībām – tā saucamie pārklāšanās (angl. *overlap*) sindromi, vai ar citām autoimūnām slimībām, kā, piemēram, Šegrēna sindroms un Hašimoto tireoidīts. Slimības gaita ir ļoti dažāda, sākot no viegliem gadījumiem ar neerozīvu, dažkārt pat spontāni remitējošu slimību līdz smagam, strauji progresējošam un destruktīvam RA. Ģenētisko riska faktoru analīze, autoantivielu atbildes un terapeitiskie pētījumi liecina, ka tomēr klīniski RA kā slimību kopumu varētu veidot patoģenētiski atšķirīgas apakšgrupas un ka tām jāpiemēro atšķirīga ārstēšanas taktika.

RA uzlūko par autoimūnu slimību, kas nozīmē imunoloģiskās tolerances sabrukumu kādā konkrētā pacienta dzīves brīdī. Šī destruktīvā procesa cēlonis līdz šim nav zināms. Autoantivielu klātbūtne un lēnām augošais C reaktīvā olbaltuma līmenis vairākus gadus pirms klīnisko simptomu rašanās liecina, ka iekaisums var būt sācies jau ilgi pirms slimnieka vēršanās pie ārsta. Atšķirības starp etniskajām grupām saskaidrojama

ar RA, slimības gaitas neviendabīgums un variācijas klīniskās, radioloģiskās un laboratorijas pārbaudēs liecina, ka vairāki faktori ietekmē RA rašanos un progresēšanu. Liela ietekme te ir ģenētiskajam komponentam. Ģenētiskajiem marķieriem ir daudz svarīgu priekšrocību, salīdzinājumā ar vispārpieņemtiem bioloģiskiem marķieriem: genotipi ir stabili, nosakāmi slimības sākumā vai pat pirms tās, nemainās ārstēšanās laikā.

Pētījumos pierādīts, ka agrīna un agresīva RA ārstēšana ir daudz efektīvāka un nodrošina labvēlīgu klīnisku, radioloģisku un funkcionālu iznākumu, palielina slimības remisijas iespējamību [4 – 7]. Ir zināms, ka erozīvas izmaiņas attīstās relatīvi agri [8]. Ir ļoti svarīgi identificēt RA dažu nedēļu vai mēnešu laikā pēc tā sākuma, jo, nekavējoties uzsākot ārstēšanu ar slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem (SMARM, angl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD), var panākt labāku rezultātu nekā tad, ja SMARM lieto ar vairāku mēnešu novēlošanos [9]. Ar radioloģiskām metodēm noteikts, ka bojājums mazāk progresē slimniekiem, kas bāzes terapiju saņēmuši slimības sākuma periodā, nekā tiem, kas to saņēmuši ar novēlošanos [10]. Bioloģisko medikamentu un metotreksāta kombināciju [11, 12] vai tradicionālo SMARM kombināciju lietošana daudz efektīvāk palēnina ar radioloģiskām metodēm konstatēto izmaiņu progresēšanu salīdzinājumā ar metotreksāta monoterapiju. Tā kā laika gaitā novērojama korelācija starp radioloģisko metožu noteiktiem bojājumiem un invaliditātes attīstību [13], tad pastāv hipotēze, ka ar radioloģiskām metodēm konstatētu bojājumu novēršana mazina invaliditātes attīstības iespējamību. Slimniekiem, kas agrāk ārstēti, ir lielāka iespēja sasniegt remisiju. Tādējādi reimatoīdā artrīta diagnoze, neapšaubāmi, ir jānosaka cik ātri vien iespējams, lai SMARM ārstēšanu varētu sākt nekavējoties. Bioloģiskie preparāti ļoti efektīvi palīdz smaga RA ārstēšanā, bet plaša to izmantošana daudzās valstīs ir ierobežota preparātu dārdzības, kā arī nezināmu attālinātu blakņu dēļ.

Lai paredzētu slimības prognozi konkrētam slimniekam, nav pietiekami zināt klīniskus un seroloģiskus raksturlielumus. Papildu zināšanas par RA ģenētiku var palīdzēt identificēt slimniekus ar prognostiski smagu un agresīvu slimības gaitu, kā arī veicināt mērķtiecīgu terapiju ar potenciālu klīnisku un ekonomisku ieguvumu.

Pēdējos desmit gados sasniegts liels progress RA gēnu pētniecībā. Papildus HLA lokusiem, vairāk nekā 30 ģenētiskie marķieri ir pārliecinoši saistīti ar RA saslimšanas risku. Lai gan tas ir ievērojams sasniegums, lielu daļu ģenētisko riska faktoru vēl ir nepieciešams precizēt. Daži no šiem trūkstošajiem faktoriem ir retas

ģenētiskas variācijas ar alēļu biežumu, kas ir mazāks par pieciem vai pat vienu procentu, un to identificēšanai nepieciešama plašāka RA slimnieku genoma izmeklēšana. Turklāt, ar dažiem izņēmumiem, atklāto ģenētisko faktoru loma nav zināma. Tādējādi, marķieru identificēšana paredz jaunu, uz hipotēzēm balstītu, pētījumu nepieciešamību, lai noteiktu šo marķieru lomu slimības patoģenēzē.

RA ģenētiskie marķieri ir plaši pētīti dažādās populācijās, bet nav tik plaši analizēti RA slimniekiem Latvijā. Ņemot vērā faktu, ka ģenētiskie polimorfismi var prevalēt noteiktā populācijā, izmantojot šajā darbā iegūtos datus, var spriest par ģenētisko faktoru ietekmi uz RA izpausmēm Latvijā.

Pievērsties RA izpētei rosināja fakts, ka RA ir visbiežāk sastopamā iekaisuma artrīta forma. Pēc statistikas var uzskatīt, ka Latvijā ir vairāk nekā 10 tūkstoši reimatoīdā artrīta slimnieku un katru gadu saslimst apmēram 500 cilvēku. Iegūto rezultātu apkopojums un analīze var papildināt jau zināmos datus par RA etioloģiju un patoģenēzi, par faktoriem, kuri ietekmē RA aktivitāti, smagumu un prognozi; tas nosaka arī pētījuma aktualitāti.

### **Darba mērķis**

Izpētīt ģenētisko faktoru asociāciju ar risku saslimt ar reimatoīdo artrītu un tā izpausmēm Latvijas populācijā.

### **Darba uzdevumi**

1. Izveidot labi raksturotu RA slimnieku paraugkopu.
2. Precizēt RA uzņēmībā iesaistītos ģenētiskos marķierus.
3. Izpētīt ģenētisko marķieru saistību ar RA sākšanās vecumu.
4. Pārbaudīt autoantivielu esamības atkarību no ģenētiskajiem marķieriem.
5. Izpētīt ģenētisko marķieru korelāciju ar reimatoīdā procesa aktivitāti.
6. Izpētīt ģenētisko marķieru saistību ar RA smagumu.

## Darbā izvirzītā hipotēze

Ģenētiskie polimorfismi PTPN22 gēnā (rs2476601), KLF12 gēnā (rs1324913), TNFA gēna promoterā -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna promoterā -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna promoterā -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna promoterā -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896) ir saistīti ar risku saslimt ar reimatoīdo artrītu un fenotipisko izpausmi Latvijas populācijā.

## Darba zinātniskā un praktiskā novitāte

Promocijas darbā apkopoti dati par RA slimniekiem Latvijā. Noteiktas slimības stadijas, aktivitāte un smaguma pakāpe saskaņā ar aktuāliem slimības vērtēšanas kritērijiem. Noteikti deviņi polimorfismi – PTPN22 gēnā (rs2476601), KLF12 gēnā (rs1324913), TNFA gēna promoterā -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna promoterā -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna promoterā -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna promoterā -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896), un analizēti dati par slimības uzņēmību, aktivitāti un smagumu.

Pētījumā iegūti zinātniski ticami rezultāti par ģenētisko marķieru asociāciju ar uzņēmību pret RA un slimības fenotipisku izpausmi. Statistiski ticami pierādīts, ka PTPN22 1858C/T, KLF12C/A, IL6 un IL18 polimorfismi saistīti ar risku saslimt ar RA Latvijas iedzīvotājiem. KLF12C/A, nesen precizētais polimorfisms, atšķirībā no citiem pētījumiem pasaulē [14] saistīts ar uzņēmību pret slimību Latvijas populācijā. KLF12C/A un IL6 polimorfismi asociējas ar antivielu esamību. PTPN22 1858T alēli nesošie genotipi un KLF12 A alēles homozigotiskais genotips ir iespējamie erozīvās slimības priekšvēstneši. TNFA genotipi var iespaidot slimības patogēnēzi atkarībā no slimības sākšanās vecuma, un IL10 promotera polimorfismi var ietekmēt slimības aktivitāti. Pamatojoties uz izmeklētajiem polimorfismiem, ir iespējams, ka RA sievietēm pārstāv atsevišķu slimības apakšgrupu.

Papildu zināšanas par RA ģenētiku var palīdzēt RA agrīnajā diagnostikā, slimības izpausmju prognozēšanā un ārstēšanas plānošanā ar potenciālu klīnisko un ekonomisko ieguvumu, kā arī sniegt ieskatu audu bojājuma mediatoros, kas var potenciāli pārstāvēt jaunus terapeitiskos mērķus RA gadījumā.

## Promocijas darba apjoms un struktūra

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darba sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotās literatūras saraksts. Darbs sastāv no 154 lpp., tai skaitā 55 tabulas, 34 attēli un viens pielikums. Vēres aptver 253 nosaukumus.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Reimatoīdā artrīta epidemioloģija

Reimatoīdais artrīts (RA) ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts, kas skar aptuveni 0,4 – 1% pieaugušo iedzīvotāju. Tam raksturīgas nozīmīgas reģionālas atšķirības. Salīdzinot ar pārējo pasauli, lielāka prevalence sastopama Ziemeļeiropas un Ziemeļamerikas pieaugušajiem iedzīvotājiem un tas ir aptuveni 0,4 – 1%; Dienvidēiropā prevalence ir zemāka – 0,3% – 0,7%; savukārt Āfrikā un Āzijā RA sastopama tikai 0,2% – 0,3% pieaugušajiem [15]. RA prevalence palielinās līdz ar vecumu.

Sievietes slimo biežāk nekā vīrieši: vispārējā slimības biežuma attiecība ir 2 – 3:1 [15].

Gada incidences rādītāji ir ļoti variabli, augstāki Ziemeļeiropā un Ziemeļamerikā, salīdzinot ar Dienvidēiropu (29 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem Ziemeļeiropā, 38 gadījumi Ziemeļamerikā un 16,5 gadījumi Dienvidēiropā) [15]. Vairāki pētījumi rāda RA incidences samazināšanos pēdējo četrdesmit gadu laikā. Šī tendence novērota Lielbritānijas [16], Pima Indijas [17], Somijas [18] un ASV [19] iedzīvotājiem. Incidences samazināšanās vairāk vērojama sievietēm. Ir arī dati par RA smaguma samazināšanos laika gaitā [20].

Tā kā Latvijā nav reimatisko slimnieku reģistra, pēc statistikas datiem var uzskatīt, ka Latvijā ir vairāk nekā 10 tūkstoši reimatiskā artrīta slimnieku. Taču pēc Veselības norēķinu centra datiem Latvijā 2010. gadā ar reimatoīdā artrīta diagnozi ir ārstējušies tikai 4943 slimnieki, no kuriem 274 slimniekiem šī slimība ir diagnosticēta pirmoreiz mūžā.

## 1.2. Reimatoīdā artrīta etiopatogēze

RA etioloģija vēl nav pilnībā noskaidrota. Ir pierādīts, ka reimatoīdā procesa attīstībā sava loma ir ģenētiskajiem, reproduktīvajiem un endokrīnajiem, kā arī vides faktoriem.

## 1.2.1. Ģenētiskā faktora loma reimatoīdā artrīta attīstībā

### Dvīņu un ģimenes pētījumi

RA ir slimība, kuras attīstībā un gaitā liela nozīme ir gēniem. Dažādi polimorfismi dažādos gēnos ietekmē slimības predispozīciju un gaitu. RA ģenētisko aspektu izpētes vēsture sākās ar Džona Lorensa (*J Lawrence*) darbu vienu gadu pēc tam, kad Vatsons (*Watson*) un Kriks (*Crick*) ar savu publikāciju 1953. gadā par DNS dubultspirāles struktūru [21] pieteica jaunu ģenētiskās izpētes ēru. Viņš secināja, ka ar RA saslimst ģimenēs, bet nebija iespējams noteikt, vai šo fenomenu izraisījuši ģenētiski vai vides faktori [22]. Pētījumos ar dvīņiem, kas notika no 1962. līdz 1967. gadam Lielbritānijā un Nīderlandē, Lorens noteica, ka seropozitīva RA gadījumā vienolas (monozigotisko, MZ) dvīņu konkordance ir 30%, bet divolu (dizigotisko, DZ) – 5% [5], un secināja, ka slimību nosaka gan vides, gan ģenētiskie faktori un, visticamāk, slimībai raksturīga multifaktoriālā pārmantojamība [23]. Lorensa pārskatā minētā dvīņu konkordance daudzus gadus tika atzīta par standartu. 1993. gadā Alans Silmans (*Silman*) publicēja starptautiska dvīņu pētījuma rezultātus ar konkordanci MZ un DZ dvīņu pāriem attiecīgi 15,4 un 3,6% [24]. MZ dvīņu pārsvars apstiprināja ģenētisko RA predispozīcijas komponentu ar iedzimtību, ko nosaka tas, cik lielā mērā variācijas saistības/noslieces uz slimību var skaidrot ar ģenētiskām variācijām, kas aprēķinātas par aptuveni 50% [25].

Atkārtotās risks (angl. *recurrences risk*) ir varbūtība, ka slimība, kas ir vienam ģimenes loceklim, būs citiem ģimenes locekļiem tajā pašā vai nākamajā paaudzē. RA gadījumā atkārtotās risks personas radniekiem ir 4% attiecībā uz brāļiem un māsām, aptuveni 4,7% pirmās pakāpes (vecāki vai bērni) un aptuveni 1,9% otrās pakāpes radniekiem. Slimības smagums primārā gadījumā nosaka atkārtotās risku. Pirmās pakāpes radniekiem smagas erozīvas slimības risks var būt līdz 15%, bet vieglas slimības risks var būt tikai minimāli palielināts [26, 27].

Šie dvīņu un ģimeņu pētījumi pārlicinoši liecina, ka kopīgi ģenētiskie faktori piešķir slimības risku personas radniekiem. Ja to interpretē, ņemot vērā RA izplatību par 1% nesaistītiem indivīdiem, tad uzsvērti liela nozīme kā RA riska faktoram ir ģenētiskajam faktoram.



## Reimatoīda artrīta specifiskie gēni

Asociācija ar mainību 6. hromosomas HLA apvidū (6p21.3) pierādīta 20. gs. 70-to gadu beigās [28, 29], un tas ir vienīgais reģions, kur pastāvīgi visās populācijās parādīta sakarība un saistība ar RA. Dažādām HLA-DRB1 alēlēm (HLA-DRB1\*0101, HLA-DRB1\*0102, HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404, HLA-DRB1\*0405, HLA-DRB1\*0408, HLA-DRB1\*0410 HLA-DRB1\*1001, HLA-DRB1\*1402) DRβ1 ķēdes hipervariablā apvidus 70. – 74. pozīcijā ir vienāda aminoskābju secība. Šī secība, ko veido glutamīns (Q), leicīns (K), arginīns (R), alanīns (A) (QKRAA, QRRAA vai RRRRA), tika nosaukta par kopējo epitopu (*shared epitope, SE*). Tas atrodas atbilstošas II klases molekulas antigēna piesaistes vietā un ir bijis iesaistīts iedomātā artritogēniskā peptīda piesaistīšanā (kopējā epitopa hipotēze) [30]. Līdz šim nav konstatēts neviens specifisks artritogēniskais peptīds, kas piesaistītos HLA-DRB1 olbaltumvielām un pēc tam aktivētu T šūnas, tāpēc SE hipotēze nav funkcionāli pierādīta. Aprēķināts, ka 30% RA attīstību nosakošo ģenētisko faktoru saistīti ar HLA gēniem [31]. Iespējams, ka atlikušie ģenētiskie marķieri izplatīti starp daudziem lokusiem cilvēka genomā, kur katrs sastāda mazāku risku RA attīstībā salīdzinoši ar HLA reģionu (sk. 1.6, 1.7 sadaļu).

### 1.2.2. Reproductīvie un endokrīnie riska faktori

Tas, ka ar dažādām autoimūnām slimībām, arī RA, sirgst pārsvarā sievietes, liecina, ka dzimumhormoni un reproductīvie faktori ietekmē gan RA attīstību, gan arī smagumu. Sievietēm ar agrāku menarhes vecumu ir zemāks RA risks. Dāņu kohorta pētījumā, piemēram, sievietēm ar lielāku menarhes vecumu ( $\geq 15$  gadi) bija gandrīz divas reizes lielāks RA risks, salīdzinot ar sievietēm ar agrāku menarhes vecumu ( $\leq 12$  gadi). Grūtniecība pati par sevi ir RA riska faktors, jo aptuveni 12% ar RA slimojošo sieviešu slimība sākas viena gada laikā pēc grūtniecības. Līdz 75% grūtniecēm ar RA būtiski mazinās slimības aktivitāte (līdz pilnīgai remisijai), bet gandrīz visām slimniecēm RA recidivē pusgada laikā pēc dzemdībām [32]. Daudz dzemdējušām (vairāk nekā trīs bērni) ir smagāka slimības gaita, bet tas papildus nepalielina RA risku. No otras puses, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu izmantošana mazina RA attīstības risku [33, 34] un slimības smagumu [35 – 37]. Hormonu aizvietojoša terapija, šķiet, ir

labvēlīga attiecībā uz RA slimības aktivitāti [38]. Nesena multinacionālā kohorta QUEST-RA pētījumā bija parādīts, ka RA aktivitātes raksturlielumi ir sliktāki sievietēm ar RA nekā vīriešiem ar RA [39].

Dzimumhormoni divējādi ietekmē imūnās/iekaisuma reakcijas RA slimniekiem. Estrogēni palielina humorālās imunoreakcijas, savukārt androgēni un progesterons ir dabiski imunosupresori [40]. Iekaisuma citokīni TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  un IL6 palielina estrogēnu koncentrāciju sinoviālā šķidrumā abiem dzimumiem, palielinot estrogēnu metabolisku konversiju no androgēniem un stimulējot sinoviālās aromatāzes. Lokāli palielināta estrogēnu līmeņa rezultātā novērojama sinoviālo makrofagu un fibroblastu proliferācija [41]. Tā kā vīriešiem ar RA ir lielāka cirkulējošo androgēnu koncentrācija nekā sievietēm, viņiem ir lielāka aromatāzes aktivēta lokālā estrogēnu produkcija. Tādējādi, TNF $\alpha$  inducētā aromatāzes produkcijas blokāde var palielināt androgēnu līmeni vīriešiem, novedot pie labāka klīniskā iznākuma [42]. No otras puses, ar androgēnu imunosupresīvo darbību var arī daļēji izskaidrot lielāku nopietnas infekcijas attīstības iespēju vīriešiem bioloģisko medikamentu lietošanas periodā [43, 44].

### 1.2.3. Vides riska faktori reimatoīdā artrīta attīstībā

Ģenētiskais riska faktors pats par sevi nav pietiekams, lai ierosinātu RA. Viena vai vairāku šo faktoru nēsāšana var predisponēt vai nu slimības attīstību, vai slimības smagumu, bet papildu vides faktori nepieciešami, lai ģenētiskais faktors izrādītu savu ietekmi. Saistībā ar RA daži vides faktori var tieši specifiski ietekmēt RA patogēnēzi (piemēram, olbaltumvielu citrulināciju veicinošie faktori), bet citi ietekmē nespecifiski, veicinot vispārējo iekaisumu (piemēram, iesaistot iedzimto imunitāti). Vides riska faktori ir svarīgi dažādos RA attīstības posmos.

Autoimunitātes ierosināšanā svarīga loma ir infekcijām, tādēļ tās tiek intensīvi pētītas arī RA gadījumā. Apspriesti vairāki patogēni (mikobaktērijas, Ebšteina – Barra (*Ebstein – Barr*) vīruss, parvovīruss B19 un citi), kas spēj ierosināt nepieciešamās sākotnējās imūnreakcijas RA attīstībai ģenētiski uzņēmīgam cilvēkam [45 – 48].

Tomēr līdz šim nav atrasts tāds patogēna inducēts antigēns, kas būtu nepārprotami saistīts ar RA patogēnēzi, un trūkst pārliecinošu pierādījumu par



savstarpējām reakcijām ar autoantigēnspecifiskām T vai B šūnām, nepatogēna iegūts peptīds („molekulāra mīmikrija”), kas attiecas uz RA attīstību.

Gēnu un vides faktoru mijiedarbības piemērs RA patoģenēzē ir smēķēšana. Smēķēšana vairākus gadus attiecināta uz paaugstinātu RA risku, saistīta ar smagāku slimības gaitu, un risks palielinās proporcionāli gadā izsmēķēto paciņu skaitam. Smēķēšana palielina RA risku ACPA pozitīva, bet ne ACPA negatīva gadījumā. Šo risku vēl vairāk palielina kopējā epitopa alēļu klātie (līdz aptuveni 21 reizei, salīdzinājumā ar SE negatīviem nesmēķētājiem) [49, 50]. Tā kā kopējā epitopa alēles pašas arī predisponē tikai ACPA pozitīvu RA attīstību, cigarešu dūmi var būt iesaistīti olbaltumvielu citrulinācijas ierosināšanā. Atbalstot šo hipotēzi, citrulinētas olbaltumvielas konstatētas bronhoalveolārā skalošanas šķidrums smēķētājiem, bet ne nesmēķētājiem [51]. Tādējādi smēķēšana var izraisīt apoptozi un citrulināciju alveolu šūnās, kas izraisa anticitrulīna specifisku imūnatbildreakciju ar līdz šim nezināmu mehānismu. Kā un kāpēc šī reakcija galu galā ietekmē locītavas, tomēr joprojām nav zināms.

Bez smēķēšanas ir vēl citi ar RA risku saistīti vides faktori, kaut arī ne vienmēr ir skaidra gēnu un vides faktoru mijiedarbība. Daži no tiem jāinterpretē piesardzīgi, jo tie konstatēti vienā pētāmā grupā vai grupās ar nelielu objektu skaitu. Attiecībā uz smēķēšanu lielākā daļa pētnieku uzsver, ka RA var iedalīt apakšgrupās, vismaz ar stratifikāciju pēc ACPA statusa. Kafijas lietošana saistīta ar RA vairākos kohorta pētījumos, kaut gan stratifikācija pēc smēķēšanas parasti samazina šā atklājuma nozīmīgumu. Dāņu kohorta pētījumā tomēr pierādīta kafijas patēriņa saistība ar ACPA pozitīvu RA ar korekciju pēc smēķēšanas. Alkohola lietošanai, no otras puses, šķiet, ir aizsargājoša ietekme uz ACPA pozitīvu RA attīstību, bet nekādas ietekmes uz ACPA negatīvu RA [36].

Spēcīga saistība ar ACPA negatīvu RA pierādīta cilvēkiem ar palielinātu ķermeņa masas indeksu [36]. Kaut arī šis secinājums apšaubīts citos pētījumos [52] un osteoartrīta slimniekiem varēja rasties ACPA negatīva RA dēļ, tā imunoloģiskā nozīme varētu būt interesanta. Taukaudi pievērš aizvien lielāku uzmanību, jo nesēn atklātas imūnmodulējošas īpašības, ka adipocīti ir bagātīgs pro- un pretiekaisuma citokīnu avots.

Zviedrijā izdarītā pētījumā konstatēts, ka darba ekspozīcija minerāleļļām (piemēram, motoreļļai, hidrauliskām eļļām u. c.), neatkarīgi no kopējā epitopa klāties, ir ACPA pozitīva RA riska faktors vīriešiem. Šis secinājums ir interesants tāpēc, ka

minerāleļļas ir artritogēniskais faktors dažiem žurku celmiem vēl nezināma mehānismā dēļ [53].

#### 1.2.4. Patoģenēzes pamatpunkti

Reimatoīdais artrīts ir autoimūna slimība, kas primāri skar locītavu sinoviālos apvalkus. Tas asociējas ar pannusa veidošanos, skrimšļa destrukciju, kaulu eroziju un locītavu neatgriezenisku deformāciju. RA slimnieku sinoviālai membrānai raksturīga hiperplāzija, palielināta vaskularizācija un iekaisumšūnu, galvenokārt CD4+ T šūnu, infiltrācija [54].

Antigēnaktivētas CD4+ T šūnas aktivē monocītus, makrofāģus un sinoviālos fibroblastus un producē iekaisuma citokīnus. TNF $\alpha$ , IL1 un IL6 ir galvenie citokīni, kas nosaka reimatoīdo iekaisumu un izraisa locītavu bojājumu. Tie ir spēcīgi stimulatori sinoviāliem fibroblastiem, osteoklastiem un hondrocītiem, kas atbrīvo audu graujošas matricas metālproteināzes, kas savukārt veicina locītavu bojāšanos [55]. Aktivētas CD4+ T šūnas aktivē arī humorāla imunitātes B šūnas, lai tās producē imūnglobulīnus, ieskaitot reimatoīdo faktoru (RF). RF izraisa komplementa aktivizāciju, veidojot cirkulējošos imūnkompleksus.

Aktivēto makrofāģu, limfocītu un fibroblastu produkti veicina angiogēzi. Iekaisuma šūnas rekrutētas locītavā, ekspresējot adhēzijas molekulas endotēlijšūnās sinovijā. Tas izraisa hiperplastisku, proliferējošu, iekaisuma sinoviju, tā saucamā pannusa veidošanos. Aktivētie makrofāģi un sinoviālie fibroblasti, atrazdamies saskarē starp pannusu un skrimslī, izraisa locītavu bojājumu. Elastāzes un proteāzes atbrīvošana izraisa proteoglikāna degradāciju skrimšļa virsējā slānī. Aktivētas CD4+ T šūnas kopā ar makrofāģiem ekspresē receptoru aktivatoru kodola faktora  $\kappa$ B ligandā (RANKL), kas aktivē osteoklastogēzi.

### 1.3. Reimatoīdā artrīta autoantivielas

RA autoimūno raksturu atspoguļo autoantivielu klātbūtne. Klasiskas antivielas, kas saistītas ar RA, ir reimatoīdais faktors (RF), antivielas, kas vērstas pret Fc daļu

imūnglobulīnā G (IgG). Šīs antivielas nav unikālas RA slimniekiem, un tās var atrast arī slimniekiem ar citām autoimūnām un infekcijas slimībām, kā arī veseliem (veciem) cilvēkiem [56]. Tādējādi RF jutība un specifiskums atkarībā no pētāmās populācijas ir attiecīgi 60–70% un 50–90%. Tomēr RF ir viens no 7 Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas 1987. gadā izvirzītajiem RA diagnostiskajiem kritērijiem [57, 58].

Pēdējos desmit gados liela interese pievērsta autoantivielām pret citrulinātiem olbaltumvielām, kur aminoskābe arginīns ir pēctranslācijas modifikācijas pārveidotas nestandarta aminoskābes citrulīna samērā augstas kalcija koncentrācijas ar enzīma peptidilarginīndeamināzes (*angl. peptidyl arginine deiminase, PAD*) klātbūtni. Citrulinācija ir svarīga intracelulāro olbaltumvielu degradācijā apoptozes laikā. 1998. gadā antivielas, kas atrodas RA slimnieku serumā, nosauca par antiperinukleāro faktoru (atklātas jau 1964.gadā [59]) un antivielas pret keratīnu (pirmoreiz aprakstītas 1979. gadā [60]) tika atzītas par kopēju objektu, proti, citrulinējošu filagrīnu [61, 62].

Citrulīna specifiskā reaktivitāte pret papildus olbaltumvielām (piemēram, fibrinogēnu un vimentīnu) identificēta RA gadījumā, un, izmantojot jaunus testus ar sintētisko ciklisko citrulinēto peptīdu (*angl. cyclic citrullinated peptides, CCP*), anticitrulinētu olbaltumvielu antivielas (*angl. anti-citrullinated protein antibodies, ACPA*) tagad atrodamas 60 – 70% RA slimniekiem, bet nez vai citu slimību gadījumā vai veseliem cilvēkiem. Tādējādi ACPA piemīt unikāls RA specifiskums [63].

Pētījumos ar pelēm pierādīts, ka ACPA ievadīšana dzīvniekiem ar artrītu izraisa artrīta uzliesmojumu, turpretim samazināts ACPA līmenis saistīts ar ne tik smagu slimību. Šie dati liecina, ka ACPA ir tieši iesaistīts artrīta progresēšanā, bet nav saistīts ar artrīta izraisīšanos veseliem cilvēkiem. Šie dati pielīdzināmi rezultātiem, kas iegūti pētījumos ar cilvēkiem, jo ACPA var novērot vairākus gadus pirms slimības sākuma [64, 65] un tās korelē ar RA smagumu [66].

RA fenotipu var klasificēt pēc ACPA esamības vai neesamības, jo abām RA apakšgrupām ir dažādi riska faktori. Apstiprinātie ģenētiskie riska faktori ACPA pozitīvam RA ir HLA-DRB1 SE alēles un varianti PTPN22, C5-TRAF1, TNFA/P3-OLIG3, savukārt A1, B8, DRB1 \* 03 haplotips ir riska faktors ACPA negatīvam RA. Dažādie ģenētiskie riska faktori ACPA pozitīvam RA un ACPA negatīvam RA liek domāt, ka ACPA pozitīvs RA un ACPA negatīvs RA ir atsevišķi RA tipi [67] ar patofizioloģiskām atšķirībām. Blīvāka limfocītu infiltrācija un lielāka locītavu destrukcija novērota ACPA pozitīvā sinovijā, salīdzinot ar plašākām fibrotiskām

pārmaiņām ACPA negatīvos audos [68]. Tomēr, patofizioloģiskas atšķirības starp ACPA pozitīvu un negatīvu RA pagaidām vēl nav pilnīgi identificētas.

Klīniskie raksturlielumi slimības sākumā RA slimniekiem ar vai bez ACPA neatšķiras. Tomēr laika gaitā slimniekiem ar ACPA pozitīvu RA bija vairāk iekaisušas locītavas un lielāka locītavu destrukcija [69]. Lai gan dažādi riska faktori saistīti ar ACPA pozitīvu un negatīvu RA, ACPA esamība vai neesamība saistīta nevis ar atšķirīgiem klīniskiem fenotipiem slimības prezentācijas laikā slimniekiem ar agrīnu RA, bet gan ar augstāka līmeņa iekaisumu un destrukciju laika gaitā.

Nelielā randomizētā placebo kontrolētā pētījumā ar metotreksātu nediferencētam artrītam nesen konstatēta medikamenta spēja aizkavēt vai novērst artrīta progresēšanu līdz RA ACPA pozitīvā, bet ne ACPA negatīvā grupā [70]. Tātad var pieņemt, ka pastāv dažādas slimības formas, kuru fenotipi savstarpēji daļēji pārklājas.

#### 1.4. Reimatoīdā artrīta klīniskie aspekti

Reimatoīdais artrīts ir hroniska progresējoša slimība ar mainīgu slimības sākumu un gaitu.

Dažiem slimniekiem ir ļoti akūts slimības sākums ar smagiem slimības simptomiem – drudzi, poliartrītu un ekstraartikulārām izpausmēm. Bet pakāpenisks un nemanāms slimības sākums sastopams daudz biežāk.

Tipiski locītavu simptomi ir sāpes, locītavu pietūkums un rīta stīvums. Vienlaikus var būt tenosinovīts, bursīts un karpālā kanāla sindroms. Slimības sākumā simetriski iesaistītās proksimālās starpfalangu (PSF), metakarpofalangeālās (MKF) un metatarsofalangeālās (MTF) locītavas. Taču slimība var sākties pakāpeniski, skarot vienu vai dažas locītavas, un tad laika gaitā kļūstot par nediferencētu oligo- vai poliartrīta poliarikulāru slimību, kas pēc klasifikācijas kritērijiem atbilst RA. Dažreiz slimība var sākties kā monoartrīts, visbiežāk ceļa locītavā. Diferenciāldiagnostika atkarīga no locītavu iesaistīšanas slimības sākumā.

Sāpes locītavās ir pastāvīgas, intensīvas. Raksturīgs rīta stīvums locītavās, kas var ilgt 1 – 2, pat līdz 6 – 8 stundas. Locītavu bojājums nav migrējošs. Procesa aktivitāte izpaužas locītavu pietūkumā un to formas maiņā.

Samērā biežas ir arī ekstraartikulāras pārmaiņas, it īpaši vispārējs nespēks, ķermeņa masas mazināšanās un subfebrilitāte. Slimniekiem var novērot reimatoīdos mezgliņus, reimatoīdo vaskulītu, pulmonālas (intersticiālas plaušu izmaiņas, pleirīts, obliterējošais bronhiolīts), kardiālas (perikardīts, miokardīts, koronāro asinsvadu vaskulīts), neiroloģiskas (perifēriska polineuropātija, iesprostojuma neuropātija), hematoloģiskas (sindroms Felty (*Felty's*)) un oftalmoloģiskas (sklerīts, episklerīts) manifestācijas, Šjogrena sindromu un amiloidozi.

RA gaita ir ļoti dažāda, sākot no viegliem gadījumiem ar neerozīvu, dažkārt pat spontāni remitējošu slimību, līdz smagām, strauji progresējošām un destruktīvām formām. Pastāvīgs iekaisums izraisa raksturīgas izmaiņas locītavās. Roku locītavās veidojas pirkstu ulnāra deviācija, Boutonjera (*Boutonniere*) deformācija, "gulbja kakla" (angl. *swan-neck*) deformācija, locītavu vārpstveidīgs pietūkums. Slimības vēlākās stadijās rodas locītavu ankilozes. Reimatoīdā procesā var būt iesaistītas gan roku, gan kāju locītavas, gan arī mugurkauls ar potenciāli bīstamiem slimības sarežģījumiem, kā C1 – C2 skriemeļu subluksācija un muguras smadzeņu kompresija.

Tipiski laboratoriski raksturlielumi ir viegls vai mēreni palielināts eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) un C reaktīvais olbaltums (CRO). Trombocitoze un leukocitoze novērojama slimniekiem ar izteiktu iekaisumu. Samērā bieži sastopams arī samazināts hemoglobīna līmenis. Dzelzs līmenis serumā var mazināties, bet feritīna koncentrācija paaugstināties, atspoguļojot akūtās iekaisuma fāzes reakciju. Vissvarīgākais ir RF un / vai antiCCP antivielu konstatēšana gan diagnozes noteikšanai, gan prognozes aprēķināšanai, jo RF un antiCCP klātbūtne saistīta ar smagāku slimības gaitu.

RA diagnoze balstās uz četriem no septiņiem atbilstoši 1987. gada Amerikas Reimatologu kolēģijas izveidotiem diagnostiskiem kritērijiem (sk. 1.1. tab.) [58]. Šie kritēriji ir daudz kritizēti tādēļ, ka tie nav tik noderīgi slimības agrīnai stadijai, jo pirmie četri atspoguļo slimības aktivitāti, bet pēdējie trīs slimības smagumu un attīstību laika gaitā (piemēram, erozijas un zemādas mezgliņi). Neskatoties uz šiem ierobežojumiem, 1987. gadā Amerikas Reimatologu kolēģijas izveidotie diagnostiskie kritēriji nodrošinājuši noderīgu sistēmu, kas palīdz izvērtēt galvenās RA klīniskās izpausmes. Šie kritēriji ir paredzēti nevis RA diagnosticēšanai, bet izmantošanai klīniskos pētījumos, lai izveidotu pacientu grupas ar standartizētiem slimību kritērijiem.

## 1987. gada Amerikas Reimatologu kolēģijas RA diagnostiskie kritēriji [58]

Kritērijs	Definīcija
1. Rīta stīvums	Rīta stīvums vienā locītavā un apkārt tai, kas ilgst vismaz vienu stundu pirms maksimālās uzlabošanās
2. Artrīts trīs vai vairāk locītavu grupās	Minimāli trīs locītavu grupās vienlaikus ir mīksto audu tūska vai šķidrums (ne tikai kaulu hipertrofija) 14 iespējamās grupās: labās vai kreisās PSF, MKF, plaukstu, elkoņu, ceļu, potīšu, MTF locītavās
3. Artrīts roku locītavās	Vismaz viena reģiona tūska plaukstu, MKF vai PSF locītavās
4. Simetriskais artrīts	Vienlaicīga locītavu grupu iesaistīšana abās ķermeņa pusēs (PSF, MKF, MTF var nebūt absolūti simetriski)
5. Reimatoīdie mezgliņi	Zemādas mezgliņi virs kaulu izciļņiem vai iztaisnošanas plaknēm, vai jukstaartikulārajos reģionos
6. Reimatoīdais faktors	Izmainīts RF daudzums plazmā, ko var noteikt ar jebkuru metodi, kuras rezultāti ir viltus pozitīvi <5% gadījumos
7. Rentgenoloģiskas pārmaiņas	RA tipiskas pārmaiņas ir plaukstu un plaukstu locītavu rentgenogrammā, kur ir erozijas vai nepārprotama kaulu dekalcinēšanās blakus locītavu virsmām (nepietiek ar osteoartrīta pārmaiņām)

Jābūt vismaz četriem kritērijiem, 1. – 4. kritērijiem jābūt vismaz sešas nedēļas

MK – metakarpofalangeālas, PSF – proksimālas starpfalangeālas, MTF – metatarsofalangeālas locītavas

Ņemot vērā, ka nediferencēts artrīts var progresēt līdz RA [71] un slimniekiem ar nediferencētu artrītu arī būtu indicēta slimību modificējoša terapija, lai novērstu progresēšanu līdz RA [70], Amerikas Reimatologu kolēģija un Eiropas Pretreimatisma līga (*European League Against Rheumatism*, EULAR) 2010. gadā ir kopīgi izstrādājuši jaunus RA klasifikācijas kritērijus, kas ļauj klasificēt pacientus ar agrīnu artrītu, tādējādi pārvarot minēto ierobežojumu 1987. gada kritērijiem [72].

Jaunie artrīta klasificēšanas kritēriji, kā "noteikts RA", ir šādi: ir sinovīts vismaz vienā locītavā; nav citu diagnožu, kas labāk izskaidrotu sinovītu, un sasniegtu kopējo punktu skaitu seši vai vairāk (par iespējamo 10) no atsevišķiem četriem domēniem; iesaistīto locītavu skaits un veids (punktu diapazons 0 – 5), seroloģiskās novirzes (RF un antiCCP antivielas) (punktu diapazons 0 – 3), akūtās fāzes raksturlielumi (CRO un EGĀ) (punktu diapazons 0 – 1), un simptomu ilgums (punktu diapazons 0 – 1).



## 1.5. Reimatoīdā artrīta prognozes rādītāji

Tā, kā RA ir raksturīga mainīga slimības gaita, ir īpaši svarīgi identificēt slimības marķierus, pēc kuriem būtu iespēja prognozēt slimības gaitu. Ideāli būtu pielāgot ārstēšanu saskaņā ar šiem marķieriem, lai agresīvāk ārstētu slimniekus ar prognostiski smagāku slimības gaitu un aizsargātu slimniekus ar potenciāli vieglu slimību no zālēm, kas saistītas ar smagām blaknēm.

Trīs dažādus iznākumus var uzskatīt par īpaši svarīgiem: ar radioloģiskām metodēm konstatēts bojājums, funkcionāla nespēja un mirstība. Ar radioloģiskām metodēm konstatēta bojājuma progresēšana tiek uzskatīta par galveno rādītāju, jo tā atspoguļo iekaisuma kumulatīvo ietekmi uz kaulu un skrimslī. Turklāt locītavu bojājumi RA gadījumā var izraisīt vērā ņemamu invalidāti gan slimības sākumā, gan arī vēlāk [73]. Optimālā ārstēšanas stratēģijā būtu ietverami apsvērumi par locītavu bojājuma prognozes raksturlielumu esamību, jo locītavu bojājuma novēršana ir būtiskākais ārstēšanas mērķis. Vairāki pētījumi ir pierādījuši, ka sieviešu dzimums un erozijas esamība ir priekšvēstneši progresīvām ar radioloģiskām metodēm konstatētām pārmaiņām RA gadījumā.

Visbūtiskākie marķieri klīniskā praksē ir modificēts slimības aktivitātes rādītājs (DAS28) un laboratoriskie marķieri. Serumā atklāts RF ir prognostiski nelabvēlīgs ar radioloģiskām metodēm konstatētām pārmaiņām locītavās. Jaunākie pētījumi liecina, ka antivielas pret ciklisko citrulinēto peptīdu (antiCCP) ir neatkarīgs, spēcīgākais un prognostiski nelabvēlīgs ar radioloģiskām metodēm konstatēta bojājuma raksturlielums, un no antivielu līmeņa ir atkarīga radioloģisko izmaiņu progresēšana. Vairākos pētījumos parādīts, ka EGĀ un CRO ir neatkarīgi raksturlielumi, kas ir arī saistīti ar radioloģisko metožu konstatētu bojājumu prognozēšanu [74].

Nesenā norvēģu pētījumā pierādīts, ka antiCCP, RF, EGĀ un sieviešu dzimums ir neatkarīgi prognozes raksturlielumi radioloģiskai progresēšanai un tos var apvienot algoritmā RA gaitas labākai prognozei. AntiCCP ir visspēcīgākais prognozes rādītājs. Šajā pētījumā slimniekiem ar augstu antiCCP līmeni bija 10 reizu lielāka radioloģiska progresēšana nekā antiCCP negatīviem slimniekiem un aptuveni piecas reizes lielāka nekā slimniekiem ar zemu vai vidēju antiCCP līmeni [75]. Algoritms, kurā izmantoti antiCCP, RF, augsta EGĀ un sieviešu dzimuma raksturlielumi, ar labu precizitāti prognozē radioloģisko progresu individuālā līmenī. Tomēr vieglas slimības

(specifiskums) prognozēšana ir grūtāka nekā progresējošas slimības (jutība) prognozēšana.

Agrīna RA gadījumā atbilstoši darba taktikai jāietver gan diagnozes, gan arī prognozēšanas marķieru (strukturālo bojājumu pazīmes, akūtās fāzes rādītāji, pietūkušo locītavu skaits, RF, antiCCP un funkcionālās nepietiekamības līmenis) vērtēšana. Slimniekiem ar marķieriem, kas liecina par procesa smagumu un progresējošu slimības gaitu, būtu piešķirama augstākā prioritāte savlaicīgai un agresīvai SMARM ārstēšanas sākšanai.

## 1.6. Ārpus HLA reģiona esošo gēnu saistība ar reimatoīdo artrītu

### 1.6.1. Viena nukleotīda polimorfismi

Viena nukleotīda polimorfisms (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) ir variācija, kuru raksturo bāzes aizstāšana un kura ir sastopama ar prevalenci vairāk nekā 1% [76].

SNP var būt sinonīmi un nesinonīmi. Nesinonīmie SNP izraisa aminoskābju nomaiņu olbaltumvielā, kas potenciāli var ietekmēt saražotās olbaltumvielas funkcijas (bet var arī neietekmēt). Nesinonīmie iedalās „missense“ un „nonsense“, kur „missense“ ir tie, kas maina olbaltumvielu, bet „nonsense“ – ievieš DNS sekvencē „STOP“ kodonu un olbaltumvielu vai nu vispār neproducē, vai arī producē nepilnvērtīgu. Sinonīmie SNP aminoskābju nomaiņu olbaltumvielā neizraisa, un tādejādi funkciju nebojā [77].

SNP var atrasties kodējošās gēnu sekvencēs, nekodējošos gēnu reģionos, vai starp gēniem. SNP kodējošos gēnu reģionos tieši var mainīt iekodētā proteīna aminoskābju secību, bet ne vienmēr, ģenētiskā koda īpatnības dēļ. Polimorfismi, kas nav olbaltumvielu kodējošos reģionos, joprojām var ietekmēt gēnu transkripciju un posttranskripcijas modifikāciju. Piemēram, ja DNS promotera rajonā, kur piestiprinās transkripcijas faktori, kas nosaka gēna transkripciju, ir izmaiņas, tas teorētiski var ietekmēt transkripcijas faktoru piesaistīšanos šim rajonam un tādejādi ietekmēt olbaltumvielas producēšanas intensitāti. Tāpēc SNP promoteru reģionos var izraisīt gēna produkta funkcijas pieaugumu vai zudumu. Polimorfismi dažādu gēnu prometeros un kodējošajos reģionos RA gadījumā ir plaši pētīti dažādās populācijās.

## 1.6.2. Ģenētiskās analīzes metožu attīstība reimatoīdā artrīta diagnosticēšanā

Attiecībā uz RA ir izdarīti dažādi ģenētiskas saistības pētījumi [78 – 80]. Ģimenēm veikta saistības analīze, lai noskaidrotu, kuri no iepriekš izvēlētiem DNS marķierim slimajiem ģimenes locekļiem ir atrodami biežāk. Šie pētījumi pastāvīgi identificēja tikai MHC (galvenais audu saderības komplekss, angl. *major histocompatibility complex*) reģionu. Ņemot vērā, ka RA ir multifaktoriāla slimība, tās veidošanos ietekmē daudzi faktori, tostarp gēni, gēnu savstarpējā mijiedarbība un vides faktori. Tas apgrūtina ģenētiskas saistības metožu izmantošanu.

Nākamais pētījumu variants – **kandidātģēnos lokalizēto ģenētisko variantu analīze**, lai noskaidrotu, vai kāds no šiem ģenētiskiem variantiem ir biežāk satopams slimniekiem, salīdzinājumā ar veselo populācijas daļu, – noteikt to iespējamo saistību ar slimību. Šādiem pētījumiem nav nepieciešams izmantot lielas ģimenes. Paraugkopas tiek veidotas no neradniecīgiem indivīdiem vai mazām ģimenēm. Veiksmīgai pētāmo gēnu izvēlei ir nepieciešamas zināšanas par slimības norisi un patoģenēzi.

RA ģenētiskā riska faktors, kas atklāts 2004. gadā un plaši apstiprināts daudzās populācijās, ir olbaltumviela tirozīnfosfatāzes non-receptora 22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*, PTPN22) (rs2476601) 1858C/T SNP [81 – 83]. Kopā ar HLA-DRB1 gēnu tie veido 50% RA ģenētiskās predispozīcijas [84].

**PTPN22** gēns atrodas 1. hromosomā (1p13.3–p13.1) un kodē limfoīdspecifisko fosfatāzi, kas, piesaistoties Csk kināzei (svarīgs kināžu inhibitors), ietekmē T-šūnu aktivēšanu [85]. PTPN22 1858C/T SNP 620. pozīcijā nomaina aminoskābi arginīnu pret triptofānu un pārtrauc mijiedarbību starp limfoīdspecifisko fosfatāzi un Csk kināzi, neļaujot izveidoties kompleksam un attiecīgi neļaujot nomākt T šūnu aktivēšanu. *In vitro* eksperimenti pierādījuši, ka PTPN22 T-alēles produkts piesaistās Csk kināzei mazāk efektīvi nekā C alēles produkts, kas liecina, ka T-alēli ekspresējošām T šūnām var būt pārāk spilgta atbildes reakcija un tāpēc indivīdiem ar T alēli var būt nosliece uz autoimunitāti [83, 86]. Darbos ar laboratorijas dzīvniekiem novērots, ka PTPN22 gēna izslēgšana pazemina T šūnu aktivizācijas sliekšni [87]. Pretēji šim funkcijas zudumam riska alēli nesošiem indivīdiem tika novērots arī PTPN22 fosfatāzes aktivitātes pieaugums T šūnās [88], kas izraisa izteiktāku agrīnās T šūnu aktivizācijas nomākšanu.

Ģenētiskais riska faktors, kas bieži pētīts saistībā ar RA un sniedzis pretrunīgus rezultātus, ir nekodējošais variants gēna 3'galā, kas kodē citotoksisko T limfocītu antigēnu 4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*, CTLA4) [89, 90]. CTLA4 gēns atrodas 2.

hromosomā (2q33) un kodē olbaltumvielu, kam ir svarīga nozīme T-šūnu aktivēšanas inhibējošā regulācijā. Lai T šūnas tiktu pilnībā aktivētas, tām nepieciešams atpazīt antigēnu, kas piesaistījies HLA, un pavadošo stimulējošo signālu starp CD80 vai CD86 uz antigēna prezentējošās šūnas un CD28 uz T-šūnas virsmas. Šo pavadošo stimulējošo signālu var inhibēt CTLA4, kas sastopams uz T šūnām, kad CTLA4 piesaistās CD80/CD86 ar augstāku afinitāti [91].

Nesen gūti ticami pierādījumi par alēļu saistībām RA gadījumā ar signāla pārnēsēju un aktivatoru transkripcijas 4 (*signal transducer and activator of transcription 4*, STAT4) gēna polimorfismu [92]. Zināms, ka STAT4, kas kodēts 2. hromosomā, ir stimulēts RA sinoviālā membrānā un pēc virsmā ekspresētā IL12 receptora saistības ar CD4<sup>+</sup> T šūnām veicina šī šūnu tipa efektoru fenotipa sajaukšanu nobriešanas laikā [93, 94].

Funkcionālais promotera polimorfisms (-169T → C) Fc-receptoram līdzīgajā gēnā 1. hromosomā (1q21-23) bija pirmais, kam bija saistība ar RA divos neatkarīgos Japānas gadījumu kontroles pētījumos [95, 96]. Divās metaanalīzēs nesen atklāts, ka šim SNP ir nozīme RA riska noteikšanā dienviadiāžu vidū, bet nav pārliecinošu pierādījumu par tā saistību ar RA baltās rases vidū [97, 98].

Cita iepriekš konstatēta ģenētiskā saistība ar RA, kas aprobežojas tikai ar Āzijas populācijām, ir PADI4 gēns, kas atrodas 1. hromosomā (1p36.13) [99, 100]. Tas kodē 4. peptidilarginīnindeimināzes izotipu (PAD4), ko galvenokārt ekspresē kaulu smadzenes un leukocīti, arī tie, kas atrodas reimatoīdā sinoviālā membrānā, kur tas paātrina pēctranslācijas arginīna pārveidošanos par citrulīnu [101].

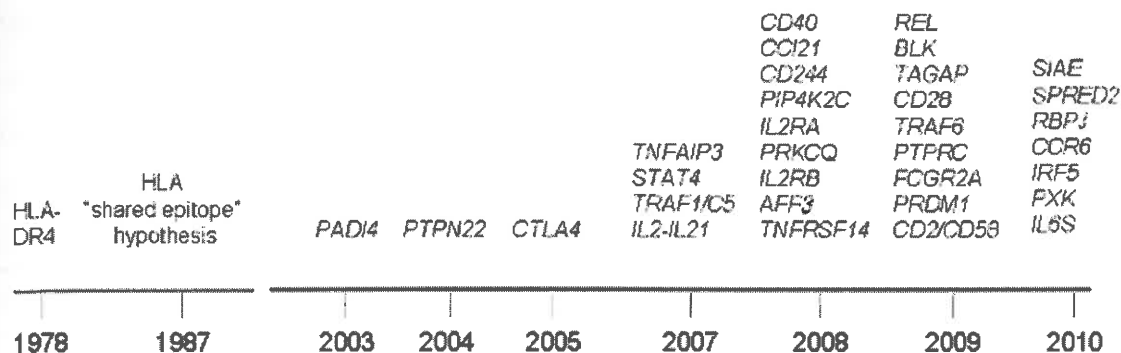
Cilvēka slimību ģenētikā pēdējā laikā notiek liels apvērsums sakarā ar **visa genoma asociācijas izpēti** (*genome-wide association studies*, GWAS) ēras iestāšanos. Ekonomiski genotipēti simti tūkstošiem SNP, kas ļāvis iegūt plašu cilvēka genoma variāciju diapazonu. Jaunas iespējas GWAS britu populācijā paver *The Wellcome Trust* gadījumu kontroles konsorcijs (*The Wellcome Trust Case Control Consortium*, WTCCC). Tas ir vairāk nekā 50 Lielbritānijas izpēti grupu sadarbības rezultāts, kas ļāvis analizēt 500 000 SNP 2000 paraugos, kas iegūti no slimniekiem ar septiņām kompleksām slimībām, t.sk. RA, un 3000 kontroles. Ir apstiprināta RA saistība ar diviem jau zināmiem predispozīcijas variantiem – HLA-DRB1 un PTPN22 ( $p < 10^{-7}$ ) [84], kā arī iegūti pārliecinoši pierādījumi par saistību ar citiem deviņiem SNP. Apstiprināšanas pētījumā, kas norisa Lielbritānijas un ASV populācijās [43, 44], nepārprotami replicēts viens SNP, kas atradās starp gēniem, kodējošiem

oligodendrocitāro transkripcijas faktoru-3 (*oligodendrocyte lineage transcription factor-3, OLIG3*) un audzēja nekrozes faktora-alfa inducēto olbaltumvielu-3 (*tumor necrosis factor-alpha-induced protein-3, TNFAIP3*) 6q23. hromosomā. Iesaistītais introna apvidus atrodas tuvu TNFAIP3 gēnam, kura produkts darbojas par negatīvu regulatoru nukleārā faktora kapa B (*nuclear factor  $\kappa$ B, NF $\kappa$ B*), transkripcijas faktoram, kas iesaistīts daudzu iekaisuma procesu izplatībā.

Trīs neatkarīgos atsevišķos pētījumos ASV, zviedru un holandiešu populācijās atklāts cits saistības apvidus 9. hromosomā (9q33-34), kurā atradās gēni, kas kodē gan audzēja nekrozes faktora asociēto faktoru-1 (*tumor-necrosis-factor-associated factor-1, TRAF-1*), gan komplementu C5 [102, 103]. Visnozīmīgākais SNP atrodas starp C5 un TRAF. Abi produkti piedalās iekaisuma reakcijas izplatībā. Līdzīgi rezultāti citos neatkarīgos pētījumos, kuros izmantotas dažādas pieejas, pārliecinoši pierādīja, ka C5-TRAF1 apvidus ir īstenais ar RA saistītais ģenētiskais variants. Turklāt holandiešu pētījumā veiktais papildu vērtējums atklājis, ka šis ģenētiskais riska faktors īpaši predisponē ACPA pozitīvam RA, bet ne ACPA negatīvam RA [103]. Divi plaši genoma saistību pētījumi pierādījuši saistību starp C5-TRAF1 un RA tikai ACPA pozitīviem slimniekiem [102].

Pieņēmums, ka ACPA-pozitīva RA un ACPA-negatīva RA etiopatoloģija atšķiras, apstiprinājās, kad tika atrasti ģenētiskie riska faktori, kas bija saistīti tikai ar RA veidu, kuram nav raksturīgas ACPA. Divi neatkarīgi pētījumi pierādīja, ka HLA-DR3-alēles rada tikai ACPA negatīva RA risku, bet nerada ACPA pozitīva RA risku [104, 105]. Nav zināms, vai šī sakarība attiecas uz pašu HLA-DR3 gēnu vai gēniem, kas atrodas šajā lokusā [67], tomēr HLA-DR3 ir saglabātā, mantotā haplotipa (A1; B8; DRB1\*03) daļa. Otrs ACPA negatīva RA riska faktors, kas nesen aprakstīts zviedru un holandiešu grupā, ir interferona regulējošais faktors 5 (*interferon regulatory factor 5, IRF5*), kas atrodas 7. hromosomā (7q32) [62].

Pašlaik noteikts, ka vairāk nekā 30 ģenētiskie reģioni asociējas ar risku saslimt ar RA (sk. 1.1. att) [106].



### 1.1. att. Reimatoīdā artrīta riska gēnu atklāšanas hronoloģija

(Adaptēts no Gregersen PK. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68(3): 179-82).

Nesen Spānijas GWAS pētnieki ziņoja par **KLF12** kā jaunu gēnu, kas nosaka risku saslimt ar RA [107]. Saistība ar KLF12 gēnu noteikta ( $p = 6,5 \times 10^{-6}$ ) un vēlāk atkārtoti precizēta neatkarīgā pētījumā, kurā piedalījušies 410 Spānijas RA slimnieki un 394 indivīdi kontrolgrupā ( $p = 0,01$ ).

KLF12, aktivizējošās olbaltumvielas 2 $\alpha$  represors (*activator protein 2 $\alpha$  [AP-2 $\alpha$ ] repressor*), pieder pie krupelveida DNS saistošo transkripcijas regulācijas faktoriem (*Kruppel-like DNA-binding transcriptional regulatory factors*), kam ir būtiska nozīme diferenciacijā un attīstībā [108]. KLF12 gēns atrodas 13. hromosomā (13q22). Konstatēts, ka visvairāk KLF12 sastopams perifērijas asinīs esošos leukocītos, bet mazāk – liesā, aizkrūts dziedzerī un resnajā zarnā [109]. KLF12 ekspresija korelē ar aktivizējošās olbaltumvielas 2 $\alpha$  (AP-2 $\alpha$ ) gēna ekspresijas nomākšanu. KLF12 un KLF9 (stiprs AP-2 $\alpha$  aktivētājs) piesaistās daļēji pārklājošām piesaistes vietām AP-2 $\alpha$  promotera apvidū savstarpēji izslēdzošā veidā [110]. KLF12 reciproki regulē AP-2 $\alpha$  [111]. KLF12 nomāc AP-2 $\alpha$  transkripciju, piesaistoties kopējai savstarpējas represijas olbaltumvielai (*general corepressor protein*) C gala saistošā olbaltumviela 1 (*C-terminal binding protein 1, CtBP1*) [112]. Interesanti, ka arī adenovīrusa E1A onkoproteīns satur daļu no CtBP1, kas traucē CtBP1 produktīvu sadarbību ar KLF12, nomāc AP-2 $\alpha$  promoteru un funkcionāli inaktivē KLF12 nomācošo iedarbību uz AP-2 $\alpha$  [112]. AP-2 $\alpha$  pārāk intensīvas ekspresijas dēļ notiek šūnu cikla apturēšana, apoptozes indukcija un dažādu vēža šūnu augšanas nomākšana [113].

AP-2 $\alpha$  regulēto gēnu ekspresijas veids bijis saistīts ar ļaundabīgu transformāciju un atbildes reakciju uz stresu [112]. Tādējādi ģenētiskās variācijas var palielināt risku saslimt ar RA, veicinot vietējo saistaudu šūnu transformāciju. Alternatīvs mehānisms var būt tāds kā nesen identificētā TNFA gēna ekspresija ar AP-2 $\alpha$  starpniecību B19

parvovīrusa infekcijas gadījumā [114]. B19 ierosinātais artrīts var ilgt vairākus mēnešus vai gadus, atbilst RA diagnostiskiem kritērijiem un būt erozīvs [115 –118]. B19 ļoti daudz pētīts kā RA veicinātājs, tomēr rezultāti ir pretrunīgi [119, 120]. Novērotā ģenētiskā sakarība starp KLF12 un RA un tās saistība ar TNFA regulāciju, iespējams, atspoguļo jaunu ģenētisko faktoru un vides mijiedarbības perspektīvu, kas saistīta ar risku saslimt ar RA.

### 1.7. Ģenētiskā riska faktora saistība ar reimatoīdā artrīta smagumu

Pretēji ģenētiskajiem faktoriem, kas nosaka risku saslimt ar RA, ģenētisko faktoru saistība ar RA smagumu ir relatīvi neskaidra. Locītavu bojājuma radioloģiskais attēlojums, domājams, ir visobjektīvākais RA smaguma pakāpes vērtēšanas līdzeklis. Lai gan pēdējie dvīņu pētījumi pierādījuši, ka ģenētiskie faktori nosaka RA smaguma pakāpi [121], locītavu destrukcijas līmeņa iedzimtība (locītavas destrukcijas atšķirības, ko var izskaidrot ar ģenētiskajiem faktoriem) joprojām nav zināma. Locītavu bojājumi RA gadījumā dažādiem slimniekiem atšķiras, un to kumulatīvais līmenis saistīts ar persistējoša iekaisuma līmeni. Tomēr daži pētījumi pierādījuši, ka saistība starp iekaisumu un destrukciju ir nepilnīga, kas nozīmē, ka patoģenēzē piedalās vēl citi faktori. Iespējams, gēni, kas nosaka RA smaguma pakāpi, ir tie, kuri regulē lokālo iekaisumu, bet, no otras puses, tie nosaka kaulu/skrimšļu destrukciju vai kaulu reģenerāciju.

Citokīni ir imūnās un iekaisuma atbildes mediatori, un tiem ir svarīga nozīme locītavu iekaisuma un destrukcijas patofizioloģijā [122]. Galvenā RA īpatnība ir relatīvs līdzsvara trūkums citokīnu producēšanā ar relatīvu iekaisuma molekulu, to vidū audzēja nekrozes faktora (*tumor necrosis factor, TNF*), interleikīnu 1 (IL1) un IL6 pārsvaru, salīdzinot ar pretiekaisuma mediatoriem, piemēram, IL10 [122]. Novērots, ka RA slimnieku serumā un sinoviālā šķidrumā ir stipri palielināts iekaisuma citokīnu daudzums. Veiksmīga iekaisuma citokīnu inhibitoru izmantošana ārstēšanā izceļ šo molekulu nozīmi reimatoīdā iekaisuma un audu bojājuma attīstībā. Citokīnu ekspresijas līmeni nosaka ģenētiskie faktori. Iespējams par citokīnu producēšanas atšķirībām ir atbildīgi SNP, biežākās ģenētiskās variācijas, kas konstatētas citokīnu gēna promotera apvidū.

### 1.7.1. TNFA

TNF $\alpha$  ir multifunkcionāls iekaisuma citokīns, ko izdala galvenokārt monocīti/makrofāgi [123]. To, ka TNF $\alpha$  ir būtiska nozīme RA procesā, liecina *in vitro* eksperimenti, kur atklāta TNF $\alpha$  spēja degradēt skrimslī [80] un kaulu [81]. TNF $\alpha$  vispirms ir ar šūnas membrānu saistīta 26-kD molekula, ko metālproteināze dizintegrīns (TNF $\alpha$  konvertējošais enzīms) atšķeļ no šūnas virsmas, lai veidotos TNF molekulas izdalīta 17-kD forma. Membrāna un TNF izdalītās formas pavairojas trīs reizes un kā homotrimēri mijiedarbojas ar diviem TNF receptoriem - TNFR1 (cilvēka p60, peles p55) un TNFR2 (cilvēka p80, peles p75). Abi receptori sākumā ir membrānas olbaltumvielas, bet tās var atdalīties no šūnas virsmas, kļūstot par bioaktīvām šķīstošām molekulām [124]. Signāls caur TNF receptoru tiek nodots divos veidos. Vienā gadījumā procesā piedalās nāves domēna olbaltumvielas, kas izraisa apoptozi vai programmētu šūnu nāvi, tāpēc radies nosaukums „audzēja nekrozes faktors”. Otrā un nozīmīgākā signāla ceļā iesaistītas dažādas kināzes, tāpēc aktivējas NF $\kappa$ B, kas ir galvenais transkripcijas faktors, kas aktivē iekaisumā iesaistītos gēnus [125].

TNF $\alpha$  ir dažādu RA patogēnēzē svarīgu efektorisku funkciju starpnieks. Pierādīts, ka TNF veicina citokīnu, tostarp IL1 un IL6 producēšanu, hemokīnu producēšanu un atbrīvošanos, pastiprina adhēzijas molekulu ekspresiju, aktivē neitrofilos leukocītus, endotēlijšūnas, osteoklastus un hondrocītus, veicina skrimšļa un subhondrālā kaula destruktiju, padara jutīgākus nociceptorus un veicina uztveres funkcijas pasliktināšanos [126].

TNFA gēns atrodas stipri polimorfiskā MHC III klases apvidū 6. hromosomā (6p21.3). Līdz šim atklāti 14 SNP, kas atrodas galvenokārt TNFA gēna 5' promotera regulējošā apvidū, un seši mikropavadoņi. Ja 308. pozīcijā adenīns (A) aizvieto guanīnu (G), rodas attiecīgi TNF1 un TNF2 alēles [127]. Pētījumos par TNF ekspresijas līmeni gūti pretrunīgi rezultāti: no vienas puses, TNF2 alēle asociējas ar augstu TNF ekspresijas līmeni *in vitro* [128, 129], no otras, nav asociācijas starp alēlēm un TNF ekspresiju [130, 131].

Reti sastopamā A alēle neapšaubāmi saistīta ar HLA-A1-B8-DR3-DQ2 haplotipu [132], kas bieži sastopams baltās rases cilvēkiem un saistīts ar RA [133]. Arī TNF2 alēles klātbūtne saistīta ar pastiprinātu uzņēmību pret dažādām autoimūnām un iekaisuma slimībām, to vidū RA, sistēmisko sarkano vilkēdi [134], psoriātisko artrītu [135] un



ankilozējošo spondilītu [136], kā arī šo slimību smaguma pakāpi. Lai gan veikti daudzi pētījumi, sakarība starp -308TNFA polimorfismu un RA joprojām ir pretrunīga.

### 1.7.2. Interleikīns 6

IL6 ir cits pleiotropisks citokīns, kam ir daudzas bioloģiskās funkcijas, tai skaitā ietekme uz B un T šūnu, makrofāgu, osteoklastu, hondrocītu un endotēlijšūnu nobriešanu un aktivēšanu un plaša ietekme uz hematopoēzi kaulu smadzenēs. Tas ir pirmais dzinulis aknu akūtās fāzes atbildes reakcijā RA gadījumā un ir tieši iesaistīts anēmijas attīstībā hronisku slimību gadījumā, inducējot hepcidīnu [137]. Augsts IL6 līmenis noteikts serumā un sinoviālos audos RA slimniekiem [138]. IL6 līmenis korelē ar slimības aktivitāti un locītavu bojājumiem radioloģiskos izmeklējumos [139, 140].

Tomēr IL6 var darboties arī par pretiekaisuma mediatoru [141]. Novērots, ka IL6 palielina cirkulējošo IL1RA un šķīstošo TNF receptoru līmeni, kam varētu būt svarīgs pretiekaisuma efekts, nomācot IL1 un TNF darbību [142].

IL6 nodod signālu caur abām savām heterodimēriskā receptora ķēdēm, ko veido gp130 un IL6R; un šis signāla ceļš, kas sākas pie abiem receptora komponentiem, dod iespēju to izmantot ārstēšanā [143]. Pētījumos pierādīta IL6R spēcīgā ietekme uz iekaisuma un klīniskās slimības aktivitātes samazināšanos [144, 145]. Klīniskos pētījumos, kas šobrīd ir III fāzē, sniegti izšķirīgi pierādījumi par IL6 kritisko nozīmi RA patogēnēzē; pierādīts, ka tocilizumabs, kas ir IL6R specifiskas cilvēka monoklonālas antivielas, nomāc slimības aktivitāti un erozīvo procesu progresēšanu RA slimniekiem, kas ir rezistenti pret tradicionāliem SMARM [146].

IL6 gēns atrodas 7. hromosomā (7p21) [147]. Visbiežāk analizētais ir IL6 promotera polimorfisms -174 pozīcijā ar citozīna (C) aizvietošanu ar guanīnu (G). -174C alēle *in vivo* pētījumos saistīta ar palielinātu IL6 līmeni vispārējā populācijā [148, 149].

### 1.7.3. Interleikīns 18

IL18, kas pieder pie IL1 grupas, ir interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) inducējošais faktors [150], kas lielā daudzumā atrodas cilvēka audos [151]. RA gadījumā IL18 producē galvenokārt audu makrofāgi [90 – 92]. Turklāt nobriedis IL18 var atdalīties arī no dendrītiskām šūnām [152], neitrofilēm leikocītiem [153] un endotēlijšūnām [154].

IL18 ir daudzas dažādas bioloģiskās funkcijas. IL18 inducē TNF $\alpha$ , granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošā faktora, slāpekļa oksīda un hemokīnu sintēzi T šūnās un dabiskās galētājšūnās [155]. IL18 tieši aktivē sinoviālos makrofāgus un veicina iekaisuma citokīnu TNF $\alpha$  un IL1 $\beta$  producēšanu [156], inducē sinoviālo fibroblastu hemokīnu producēšanu un adhēzijas molekulu ekspresiju [157, 158], veicina angiogēnēzi [159]. Visbeidzot, IL18 netieši veicina osteoklastogēnēzi, veicinot NF $\kappa$ B liganda receptora aktivētāju (angl. *receptor activator of NF $\kappa$ B ligand*, RANKL) producēšanu RA sinoviālajās T šūnās vai inducējot TNF $\alpha$ , IL1b un IL6 [100].

RA slimniekiem IL18 atrasts sinoviālos audos, paaugstināts IL18 līmenis noteikts serumā un locītavās [156]. IL18 līmenis serumā un sinoviālā šķidrumā korelē ar slimības aktivitātes raksturlielumiem [EGĀ, seruma CRO, slimības aktivitātes skalu (*disease activity score, DAS 28*)] [160-163].

IL18 gēns atrodas 11. hromosomā (11q22.2–q22.3) [164]. Aprakstīti divi IL18 promotera apvidi [165]. IL18 promotera apvidus ir daudzi SNP, kas var ietekmēt IL18 ekspresiju. Citokīnu gēnu alēļu varianti ar promotera gēna apvidu polimorfismu neietekmē aminoskābju secību, bet var mainīt citokīnu producēšanu. -607 C/A SNP atrodas CREB transkripcijas faktoru [cAMF atbildes elementa saistošā olbaltumviela (*cAMP response-element binding proteins*)] piesaistes vietās, tādēļ mutācija šā vietā var ietekmēt IL18 ekspresiju un mainīt citokīnu producēšanu [166].

### 1.7.4. Interleikīns 10

Imūnmodulējošo citokīnu IL10 producē dažādas šūnas, to vidū monocīti [167] un B limfocīti [168]. Tas ir spēcīgs B šūnu producēšanas un diferenciācijas veicinātājs [169], bet tam ir arī pretiekaisuma darbība un tas spēj nomākt TNF $\alpha$ , IL1, IL-8 un interferona- $\gamma$  producēšanu [170]. IL10 sekrēcijas variācijas ir ļoti atkarīgas no

ģenētiskiem faktoriem [171], un sekrēcijas atšķirības bijušas saistītas ar dažādām hroniskām iekaisuma un infekcijas slimībām. Augsts sekrēcijas līmenis saistīts ar sliktu vai letālu meningīta iznākumu [171], bet zems līmenis – ar uzņēmību pret smagu malārijas izraisītu anēmiju [172].

IL10 gēns atrodas 1. hromosomā (1q31–q32) [173], un tam raksturīgs stiprs polimorfisms promotera apvidū, kas korelē ar transkripcijas variācijām [174, 175]. Šī gēna promotera apvidū atklāti astoņi SNP [176], no kuriem trīs izpētīti sīkāk – -1082 A/G, -819 C/T un -592 C/A [177]. Pastiprinātā IL10 sekrēcija skaidrota ar bieži sastopamo GCC haplotipu, bet mazinātā IL10 – ar retāk sastopamo ATA haplotipu, taču šos pētījumus tieši salīdzināt ir grūti, jo tajos lietoti dažādi eksperimentālie protokoli [178].

Jāatzīmē, ka ģenētisku marķieru ietekme uz uzņēmību pret slimībām Latvijā pētīta arī citām reimatiskām slimībām, piemēram, juvenīlam idiopātiskam artrītam [179,180], reimatismam [181].

Šajā pētījumā izmeklēti nukleotīdu polimorfismi PTPN22 gēnam (rs2476601), KLF12 gēnam (rs1324913), TNFA gēna -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896) RA slimniekiem saistībā ar uzņēmību pret slimību, tās aktivitāti un smagumu.

## 2. MATERIĀLI UN METODES

Pētījums izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā Linezers (RAKUS klīnika Linezers). Promocijas darbs veikts, pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas piekrišanu (22.03.2007., 08.05.2008.).

Pētījumā iekļauti 105 slimnieki ar RA, kuru diagnoze noteikta atbilstoši 1987. gada Amerikas Reimatologu kolēģijas izveidotajiem diagnostiskajiem kritērijiem [58], un 242 veselie Latvijas iedzīvotājiem. Katram dalībniekam, kas piedalījās pētījumā, tika piešķirts identifikācijas numurs. Visi iepazinās un parakstīja piekrišanas formas bioloģiskā materiāla (asins) ģenētiskai izpētei.

Visi slimnieki ārstējās Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā ambulatori vai stacionārā laika posmā no 2008. gada 10. janvāra līdz 30. oktobrim. Katram RA slimniekam tika izveidota anketa, kurā atspoguļoti šādi dati: dzimums, vecums, slimības ilgums, biometriskie raksturlielumi (svars, augums, vēdera apkārtmērs), rīta stīvuma ilgums, sāpju un slimības aktivitātes vērtējums, jutīgo locītavu skaits, pietūkušo locītavu skaits, locītavu protēžu esamība; laboratoriskie raksturlielumi (RF, antiCCP antivielas, CRO, EGĀ); rentgenoloģiskā stadija; funkcionālā nepietiekamības pakāpe; medikamentozā terapija.

Pētījuma kontrolgrupa sastādīta, izmantojot datus no Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā. Kontrolgrupā iekļauti 242 potenciāli veseli (bez autoimūnām saistaudu sistēmas slimībām) Latvijas iedzīvotāji, kas pēc dzimuma un vecuma saskaņoti ar pētāmo grupu, vecumā no 17 līdz 84 gadiem, mediāna – 53 gadi, 195 (81,3%) sievietes un 45 (18,8%) vīrieši; smēķētāji /bijušie smēķētāji 72 (34,8%), nesmēķētāji 135 (65,2%).

Klīniskās analīzes veiktas E. Gulbja laboratorijā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas filiālē, izmantojot valsts sertificētās laboratorijas standarta metodes, attiecīgu aparatūru un reaktīvus.

Rentgena diagnostika veikta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas radioloģijas nodaļā, izmantojot valsts sertificētās standarta metodes un attiecīgu aparatūru.

Ģenētisko polimorfismu noteikšana veikta Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra laboratorijā.

## 2.1. Reimatoīdā artrīta aktivitātes novērtējums

RA aktivitātes novērtēšanai izmantoti šādi raksturlielumi [182]:

- sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits,
- slimnieka sāpju un slimības aktivitātes vērtējums, izmantojot vizuālo analoģo skalu (VAS),
- ārsta vērtējums par vispārēju slimības aktivitāti, izmantojot VAS,
- slimnieka funkcionālā stāvokļa novērtējums,
- akūtās fāzes raksturlielumi (EGĀ un CRO).

Slimnieku sāpju un slimības aktivitātes vērtēšanai izmantota vizuālā analoģā skala (VAS). Slimnieki vērtēja savas vidējās sāpes iepriekšējā nedēļas laikā no 0 līdz 10 cm VAS. Skalas diapazons no "bez sāpēm" (0 cm) līdz "sliktākās iespējamās sāpes" (10 cm).

Slimnieka vispārējas slimības aktivitātes vērtēšanā un ārsta slimnieka vispārējas slimības aktivitātes vērtēšanā arī izmantota VAS no 0 līdz 10 cm, kur slimnieka vērtējums svārstās no "ļoti labi" (0 cm) līdz "ļoti slikti" (10 cm) un ārsta vērtējums no "nav artrīta aktivitātes" (0 cm) līdz "ļoti aktīvs artrīts" (10 cm).

Atsevišķi slimības aktivitātes rādītāji apvienoti ar kombinēto rādītāju. Slimības aktivitātes rādītājs 28 (DAS28, angl. *disease activity score 28*) ietver pietūkušo locītavu skaitu no 28 locītavām (PLS28) un jutīgo locītavu skaitu no 28 locītavām (JLS28), slimnieka slimības aktivitātes vērtējumu un EGĀ vai CRO [183]. 28 locītavu skaitā iekļauts vērtējums plecu, elkoņa, plaukstas, metakarpofalangeālās (MKF) 1, MKF2, MKF3, MKF4, MKF5, proksimālās starpfalangeālās (PSF) 1, PSF2, PSF3, PSF4, PSF5 locītavas augšējās ekstremitātēs un ceļu locītavas apakšējās ekstremitātēs. DAS28, izmantojot CRO vai EGĀ, aprēķināts šādi:

$$\text{DAS28(CRO)} = 0,56 * \text{SQRT (JLS28)} + 0,28 * \text{SQRT (PLS28)} + 0,36 * \text{Ln (CRO+1)} + 0,014 * \text{SAN} + 0,96;$$

$$\text{DAS28(EGĀ)} = 0,56 * \text{SQRT (JLS28)} + 0,28 * \text{SQRT (PLS28)} + 0,70 * \text{Ln (EGĀ)} + 0,014 * \text{SAN}, \text{ kur}$$

- JLS28 ir jutīgo locītavu skaits no 28 locītavām;
- PLS28 ir pietūkušo locītavu skaits no 28 locītavām;

- $\text{Ln}(\text{CRO}+1)$  ir naturālais logaritms no skaitļa, kura vērtība ir  $\text{CRO}(\text{mg/L}) + 1$ ;
- $\text{Ln}(\text{EGĀ})$  ir naturālais logaritms no EGĀ;
- SQRT ir kvadrātsakne;
- SAN ir slimnieka slimības aktivitātes vērtējums pēc VAS skalas (mm).

Noteiktas robežas remisijai, vieglai un vidējai slimības aktivitātei [184]:

- $\text{DAS28} \leq 2,6$  remisija;
- $\text{DAS28} > 2,6$  un  $\leq 3,2$  viegla aktivitāte;
- $\text{DAS28} > 3,2$  un  $\leq 5,1$  vidēja aktivitāte;
- $\text{DAS28} > 5,1$  ļoti izteikta aktivitāte.

Funkcionālās nepietiekamības pakāpe vērtēta, izmantojot Amerikas Reimatologu kolēģijas 1991. gadā pārskatītos funkcionālā stāvokļa klasifikācijas kritērijus RA slimniekiem [185] (sk. 2.1. tab.).

2.1. tabula

#### RA slimnieku funkcionālais statuss [185]

Funkcionālā klase	Definīcija
I	Pilnībā var veikt parastās ikdienas aktivitātes
II	Var veikt pašaprūpi un profesionālas aktivitātes, bet ir ierobežojumi, veicot sadzīves aktivitātes
III	Var veikt pašaprūpi, bet ir ierobežojumi profesionālās un sadzīves aktivitātēs
IV	Ierobežota spēja veikt pašaprūpi, profesionālās un sadzīves aktivitātes

## 2.2. Reimatoīdā artrīta smaguma novērtējums

Locītavu bojājumu vērtēšanā izmanto vienu no pieņemtām radioloģisko attēlu vērtēšanas sistēmām, ņemot vērā erozijas un locītavu spraugu sašaurināšanos. Visplašāk izmantotas Steinbrokera (*Steinbrocer*), Larsena (*Larsen*) un Šārpa (*Sharp*) (parasti ar modifikācijas pēc van der Heijdža (*van der Heijde*), angl. *Sharp van der Heijde score*) vērtēšanas metodes dod līdzīgu kvantitatīvo informāciju par roku rentgenogrammu RA

slimniekiem [182]. Pēdējie divi atvieglo salīdzināšanu dažādiem slimniekiem un atsevišķu pacientu uzraudzību laika gaitā [186]. Iespējama arī deformāciju klīniska vērtēšana [187].

Šajā darbā roku un kāju rentgenogrammas analizētas pēc Steinbrokera metodes, lai noteiktu eroziju esamību [186] (sk. 2.2. tab.).

2.2. tabula

### Rentgenoloģiskās stadijas [186]

RTG stadija	Definīcija
I	Nav locītavu destruktīvu pārmaiņu
II	Periartikulāra osteoporoze ar nelielu subhondrālu kaulu destrukciju vai bez tās
III	Skrimšļu un kaulu destrukcija (erozijas), locītavu deformācija (subluksācija, ulnāra deviācija, hiperekstensija) bez locītavu ankilozes
IV	Locītavu ankiloze

### 2.3. Ģenētiskā polimorfisma noteikšana

Genomiskās DNS izdalīšana un ģenētisku polimorfismu noteikšana veikta Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra Genoma centra laboratorijā. Izmantotā aparatūra, reaģenti un izejvielas, šķīdumi un buferi parādīti 2.3. – 2.5. tabulā.

## Izmantotā aparatūra

Aparatūra	Modelis	Ražotājs
Automātiskais sekvenators	ABI PRISM 3100	<i>Applied Biosystems</i> , ASV
Centrifūgas	5424	<i>Eppendorf</i> , Vācija
Elektroniskie sviri	Universal 32	<i>Hettich</i> , Vācija
Horizontālās elektroforēzes iekārta	Kern 440-33	<i>Kern&amp;Soln</i> , Vācija
Ledusskapis/saldētava	Wide Mini-Sub Cell GT	<i>Bio-Rad</i> , ASV
Līdzstrāvas barošanas bloks	FR240-1501A+	<i>Snaige</i> , Lietuva
Maisītāji	PowerPac Basic	<i>Bio-Rad</i> , ASV
Programmējamais termostats	Minigen type 4TEC	<i>Biosan</i> , Latvija
Reālā laika PĶR sistēma	Microspin FV-2400	<i>Applied Biosystems</i> , ASV
Šķidrums apstrādes platforma	GeneAmp PĶR system 9700	<i>Applied Biosystems</i> , ASV
Termobloks	7500 Real Time PCR System	<i>Tecan Trading AG</i> , Šveice
Termostats	TECAN Freedom EVO	<i>Biosan</i> , Latvija
Ūdens attīrīšanas iekārta	TDB-120	Krievija
UV transluminators	TC-80 M-2	<i>Millipore</i> , ASV
Vertikālais autoklāvs	Milli-Q Synthesis A10	<i>Herolab</i> , Vācija
Vortekss centrifūga	UVT-20 M/V	<i>International pbi S.p.a.</i> , Itālija
	Olymatic	<i>Biosan</i> , Latvija
	Microspin FV-2400	

## Reaģenti un izejvielas

Ražotājs	Reaktīvs
<i>AMRESCO</i> , Lietuva	Tris (2-amino-2-hidriksimetil-propān-1,3-diols)
<i>Applied Biosystems</i> , ASV	<i>BigDye Terminator</i> cikliskās sekvenēšanas reaģentu komplekts, <i>Taqman Pre-Designed SNP Genotyping Assays</i>
<i>Bio Tez</i> , Vācija	Streptavidīna plate
<i>Fermentas</i> , Lietuva	6x uznešanas šķīdums („6x Loading Dye Solution”), 100bp Ladder DNS garuma marķieris, garneļu sārmainā fosfatāze (SAP), PĶR reaģentu komplekts, eksonukleāze I (ExoI), agaroze, HIDI
<i>Invitrogen</i> , ASV	Etīdija bromīds
<i>Jaunpagasts Plus</i> , SIA, Latvija	Etanols
<i>Polskie odczynniki chemiczne s.a.</i> , Polija	Etiķskābe
<i>Sigma-Aldrich</i> , ASV	Sefadekss G-25, EDTA, diamonija citrāts (DAS), amonija acetāts, NaCl, NaOH, Tween 20 deterģents



## Šķīdumi un buferi

Šķīdumi un buferi	Sastāvs
10x PĶR buferis BD	800 mM Tris – HCl (pH 9,4–9,5) 200 mM (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 2 mM NaCl
Saistīšanas buferis	20 mM Tris – HCl (pH 7,0) 1 mM EDTA destilēts ūdens
Mazgāšanas buferis I	20 mM Tris – acetāts (pH 7,0) 100 mM amonija acetāts 1 mM EDTA 0,1% Tween 20
TAE buferis	40 mM Tris – 20 mM – acetāts (pH 8,5) 1 mM EDTA 10 mM Tris – HCl (pH 7,6)
6x uznešanas šķīdums	0,3% bromfenolzila un ksilēncianol 60% glicerol 60 mM EDTA
DNS ekstrakcijas komplekta komponenti	6 M NaI Silīcija pulvera suspensija
5x sekvenēšanas buferis	400 mM Tris – HCl (pH 9,0) 10 mM MgCl <sub>2</sub> ddATF, iezīmēts ar dihloro [RGG] ddCTF, iezīmēts ar dihloro [ROX] ddGTF, iezīmēts ar dihloro [R110] ddTTF, iezīmēts ar dihloro [TAMRA]
Big Dye TM cikliskās sekvenēšanas maisījums	dezoksīnukleozīdtrifosfāti (dATF, dCTF, dGTF, dTTF) AmpliTag DNS polimerāze
Oligonukleotīdu kalibrācijas standarts LMW	4, 5, 7, 9, un 11 bāzu gari oligonukleotīdi

## 2.3.1. Genomiskās DNS izdalīšana

Genomiskais DNS izdalīts no perifērisko asiņu parauga, izmantojot standarta fenola-hloroforma ekstrakcijas protokolu [188].

Metodes apraksts:

## 1. dienā

- Balto asins šūnu attīrīšana
  - 50 ml stobru uzpilda ~ 10 ml ar RBC *Lysis* A1 šķīduma (no dispensera).

- Ar grieztu sterilu pipetes uzgali nosūc visu balto šūnu slāni un pārnes iepriekš sagatavotā 50 ml stobrā. Uzgali noskalo, vairākkārtīgi iesūcot un izspiežot RBC *Lysis* A1 šķīdumu.
- 50 ml stobram (ar šūnām) uzlej vēl 10 ml RBC *Lysis* A1 šķīduma (no dispensera), uzliek korķi un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Inkubē 15 min  $+4+2^{\circ}\text{C}$  temperatūrā ledusskapī.
- Pēc inkubācijas 50 ml stobrus centrifugē  $+4^{\circ}\text{C}$ , 4000 apgr./ 15min.
- Nolej supernatantu un nogulsnes (leikocītās šūnas) kopā ar atlikušo buferi (500–700  $\mu\text{l}$ ) uzmanīgi tiek suspendētas ar pipetes palīdzību tā, lai leikocītās šūnas netiktu sagrautas, bet paliktu viengabalainas.
- Šajā posmā leikocītu šūnas var glabāt  $-70^{\circ}\text{C}$  temperatūrā.
- Leikocītu lizēšana
- No 50 ml stobriem leikocītās šūnas pārnes uz 15 ml stobriem. Suspendētajām nogulsnēm (leikocītām šūnām) pievieno 5 ml *Cell Suspension Solution* (no dispensera).
- Rūpīgi samaisa grozītājā 3–5 min līdz šūnas ir suspendētas šķīdumā.
- Pievieno 0,4 ml 10% SDS šķīduma un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Pievieno 5,0  $\mu\text{l}$  Proteināzes K un samaisa, 3x apgriežot riņķī.
- Inkubē uz nakti termostatā pie  $+50^{\circ}\text{C}$ .

## 2. dienā

- DNS izdalīšana
- Šūnu maisījumam pievieno 5 ml fenola, maisa grozītājā ne mazāk par 15 min, centrifugē  $+20^{\circ}\text{C}$ , 4000 apgr./10min.
- Virsējo fāzi pārnes jaunā 15 ml stobrā, neaiztiekot fenolu un šūnu atlikumu.
- Pievieno 5 ml hloroforma, maisa grozītājā 5 min, centrifugē  $+20^{\circ}\text{C}$ , 4000 apgr./10min.
- Virsējo fāzi pārnes jaunā 15 ml flakonā, cenšoties nepaņemt hloroformu un šūnu atlikumus.
- Lēnām pievieno 5 ml izopropilspirta, rūpīgi samaisa, apgriežot stobru vairākas reizes, kamēr izveidojas DNS nogulsnes.
- Centrifugē  $+20^{\circ}\text{C}$ , 4000 apgr./10min.
- Visu šķīdumu nolej un tajā pašā stobrā pievieno 5 ml 70% etanola, kārtīgi samaisa un inkubē 2 min.
- Centrifugē  $+20^{\circ}\text{C}$ , 4000 apgr./10min.

- Rūpīgi nolejot spirtu, uzmana, lai nogulsnes paliek pie stobra sienīņas. Turot apgāztus stobrus uz filtrpapīra, nogulsnes žāvē 10 min istabas temperatūrā.
- DNS šķīdināšana
  - Pēc DNS ekstrakcijas paraugam pievieno 1 ml DNA *Hydration* solution (TE buferis), lēni maisot grozītājā ~8 st. istabas temperatūrā. Pēc tam turpina šķīdināt vienu nedēļu pie +4 +2°C.
  - DNS koncentrācijas mērīšanai izmanto „NanoDrop ND-1000” spektrofotometru. Pie absorbcijas 260/280 nm rezultāts parāda parauga DNS tīrību. Attīrītās DNS absorbcijas attiecība ( $A_{260/280}$ ) bez olbaltumvielām parasti ir ~1.8 – 1.9. Izdalīto DNS glabāja -70°C temperatūrā un pēc tam izmantoja DNS molekulārajiem pētījumiem.

### 2.3.2. PTPN22 (rs2476601) un KLF12 (rs1324913) genotipēšana

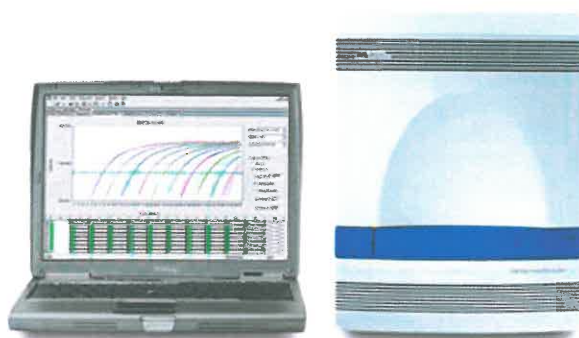
Ar standarta fenola-hloroforma ekstrakcijas protokolu iegūtā DNS (sk. 2.3.1. sadaļu) izšķīdināta ddH<sub>2</sub>O līdz 7ng/μl koncentrācijai. PTPN22 (rs2476601) un KLF12 (rs1324913) genotipēšana veikta, izmantojot pieejamos *Taqman* SNP genotipēšanas kitus, kas izgatavoti atbilstošam SNP (*Taqman Pre-Designed SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems*) [189], un reālā laika polimerāzes ķēžu reakcijas (PĶR) sistēmu (*ABI 7500 Real-Time PCR system, Applied Biosystems*) saskaņā ar piegādātāja ieteikumiem.

- Atfasēta plate 96 reakciju PĶR platēs (4 μl ar DNS koncentrāciju 7ng/μl) DNS boksā ar *TECAN Freedom EVO* fasēšanas robotu. No mātes plates izveidotas “meitas” plates, atfasējot 4 μl 7ng/μl DNS. Meitas plates žāvētas istabas temperatūrā 12 – 18 stundas, mātes plate sasaldēta un glabāta -20°C temperatūrā.
- Sagatavots genotipēšanas reakcijas maisījums un uznešts uz 96 reakciju PĶR plates PĶR boksā ar *Corbet Robotics CAS-1200* fasēšanas sistēmu.

Reakcijas maisījums 1 reakcijai:

H <sub>2</sub> O	5 μl
<i>TaqMan Universal</i> PĶR Master Mix	4,75 μl
<i>TaqMan</i> zonde	0,25 μl
<i>Master mix</i> = 1 reakcija x100 +10%	

- Sagatavoto plati centrifugē 15 sek pie 1500 apgr./min.
- Genotipēšanas reakciju veic ar 7500 *Real Time* PQR System (*Applied Biosystems*) (sk. 2.1. att.), izmantojot 7500 *Real Time* PQR System lietošanas instrukciju.
- Rezultātus analizē ar 7500 *Real Time PCR System Software* versija 2.0.



2.1. att. 7500 Reāla laika PQR sistēma

### 2.3.3. Citokīnu SNP DNS sekvenēšanas analīze

Lai noteiktu pētāmajā populācijā izplatītos citokīnu ģenētiskos polimorfismus [TNFA gēna -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896)], tika veikta šo gēnu pilnu kodējošo rajonu PQR amplifikācija un sekvenēšanas analīze.

### 2.3.3.1. Gēnu amplifikācija

DNS sagatavo tā, kā aprakstīts iepriekš (sk. 2.3.1. sadaļu). Atkarībā no analizējamo paraugu skaita, 1,5 ml stobriņā sagatavo nepieciešamo daudzumu reakcijas maisījuma un safasē 0,2 ml stobriņos vai PĶR platē, kurā ir izžuvusi DNS.

PĶR sastāvs citokīnu SNP tipu noteikšanai:

PĶR <i>Master Mix</i> 2x	12 μl
Praimeris F (sk. 3.6. tab.)	20 μM
Praimeris R (sk. 3.6. tab.)	20 μM
Genomiskā DNS	28 ng

2.6. tabula

#### PĶR izmantotie praimeri citokīnu SNP noteikšanai

Praimeris	DNS secība	Paredzamais produkta izmērs (bp)
TNFA-308F	5'-ACAGGCCTCAGGACTCAACA-3'	364bp
TNFA-308R	5'-GCACCTTCTGTCTCGGTTTC-3'	
IL6 -174F	5'-TCGTGCATGACTTCAGCTTT-3'	328bp
IL6 -174R	5'-GCCTCAGACATCTCCAGTCC-3'	
IL18 -607F	5'- ATTCAGGACTTCCCCTTCCT-3'	402bp
IL18 -607R	5'-CACTCTGCTCTTCAAACGTTACAT-3'	
IL18 -656F	5'- ATTCAGGACTTCCCCTTCCT-3'	402bp
IL18 -656R	5'- CACTCTGCTCTTCAAACGTTACAT -3'	
IL10 -PĶR-F	5'-TTCCCCAGGTAGAGCAACAC-3'	685bp
IL10 -PĶR-R	5'-ATCCTCAAAGTTCCCAAGCA-3'	

F – praimeris uz priekšu, *angl. forward*, R – reversā praimeris, *angl. reverse*

- PĶR veic sekojoša režīmā:
  - Sākotnējā denaturācija – 95°C 10 min
  - 32 cikli:
    - DNS denaturācija – 95°C 30 sek
    - Praimeru hibridizācija – 54°C 30 sek
    - DNS sintēze – 72°C 30 sek
  - Noslēguma sintēze – 72°C 5 min

Amplifikācijas kvalitāti izvērtē, veicot 2 μl alikvotu elektroforēzi 1,5% agarozes gēlā ar etīdija bromīdu (10 μg/ml) 1 x TAE buferī 20 min pie 150 V un analizējot gēlu UV gaismā.

### 2.3.3.2. PĶR produktu attīrīšana

Pirms PĶR produktu sekvencēšanas tika veikta apstrāde ar enzīmiem ExoI un SAP. SAP defosforilē nukleotīdus, bet ExoI sašķeļ vienpavediena DNS.

- 5 µl PĶR produkta pārnes jaunā stobriņā vai platē.
- Pievieno 2 µl (četras vienības) SAP un 0,5 µl (vienu vienību) ExoI.
- Inkubē 40 min 37°C temperatūrā.
- Inaktivē SAP un ExoI, karsējot paraugus 20 min 94°C temperatūrā.

### 2.3.3.3. Sekvenēšana

PĶR produkti, kas satur pavairoto DNS fragmentu, tika automātiski sekvenēti ar kapilāru sekvenatoru *ABI Prism 3100 Genetic Analyser (Applied Biosystems, ASV)* (sk. 2.2. att.), izmantojot četrus fluorescējoši iezīmētus dezoksinukleoizidtrifosfātus jeb terminatorus.

- **Sekvenēšanas maisījums** (vienam paraugam 10µl):

5 x Sekvenēšanas buferis	2,0µl
10 x Big Dye <sup>TM</sup> maisījums	0,5µl
10 µM praimeris (2.7. tabula)	0,5µl
Destilēts H <sub>2</sub> O	5,0µl
PĶR produkts	2,0µl

2.7. tabula

#### Sekvenēšanas praimeris

Praimeris	DNS secība
TNFA-308SEQ	5'-AACACAGCTTTTCCCTCCAA-3'
IL6 -174F	5'-TCGTGCATGACTTCAGCTTT-3'
IL18 -607F	5'- ATTCAGGACTTCCCCTTCCT-3'
IL18 -656F	5'- ATTCAGGACTTCCCCTTCCT-3'
IL10 -1082SEQ	5'-GATGGGGTGGAAGAAGTTGA-3'
IL10 -819, 592SEQ	5'-TCTAAGGCCAATTTAATCCAAGG-3'

F – praimeris uz priekšu, *angl. forward*, R – reversā praimeris, *angl. reverse*, SEQ – sekvenēšanas praimeris

- Sekvenēšanu veic šādā režīmā:
  - Sākotnējā denaturācija – 95°C 5 min
  - 32 cikli:
    - DNS denaturācija – 95°C 15 sek
    - Praimeru hibridizācija – 56°C 30 sek
    - DNS sintēze – 72°C 30 sek
  - Noslēguma sintēze – 72°C 10 min



2.2. att. ABI Prism 3100 ģenētiskais analizators

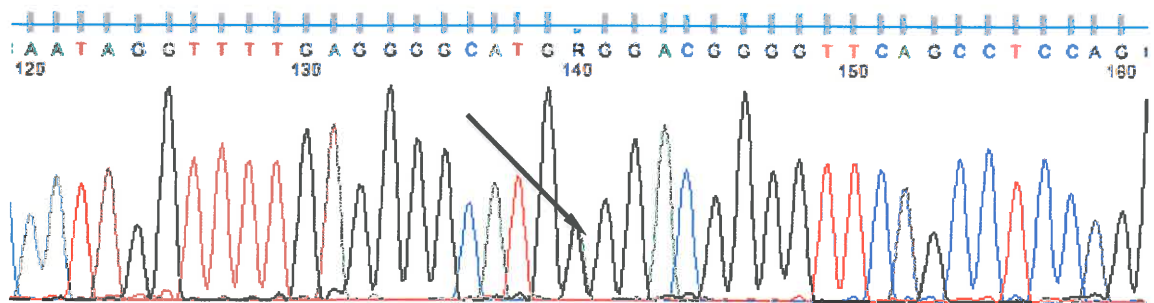
#### 2.3.3.4. Sekvenēšanas produktu attīrīšana ar Sefadeksu

Pirms sekvenēšanas produktu analīzes uz ABI PRISM automātiskā sekvenatora, veic to attīrīšanu, izmantojot sefadeksu. Sefadeksu sagatavo, kamēr noris sekvenēšanas reakcija.

- Uz 96 bedrīšu metāla plates, kuru izmanto kā šablonu, uzber nedaudz sefadeksa un ar plastmasas taisnstūri bīda sefadeksu, līdz tas piepilda visas plates bedrītes. Pāri palikušo sefadeksu noņem no plates.
- Uz metāla plates uzliek 96 bedrīšu polifiltru plati ar filtriem uz leju.
- Cieši turot, plates apgriež otrādi un viegli uzsit pa metāla plati, lai tur iepildītais sefadeks iekristu 96 bedrīšu polifiltru membrānu platē.

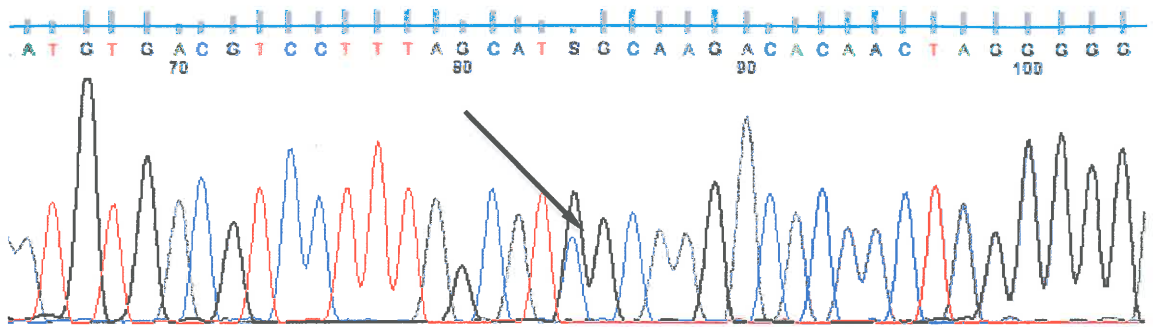
- Noņem metāla plati.
- Katrā polifiltru membrānas plates bedrītē iepilda 300 µl destilēta ūdens, platei uzliek vāciņu un inkubē 2 – 3 stundas +4°C.
- Sagatavo plati, kura kalpos līdzsvaram centrifugēšanas laikā.
- Polifiltru membrānas plati un līdzsvara plati novieto uz 96 bedrīšu glabāšanas platēm un centrifugē 10 min pie 1500 apgr./ min.
- Izlej izfiltrēto ūdeni no glabāšanas platēm.
- Polifiltru membrānas plates un līdzsvara plates bedrītēs iepilda 150 µl destilēta ūdens, uzliek platēm vāciņus un centrifugē tās 8 min pie 2000 apgr./ min.
- Izlej izfiltrēto ūdeni no glabāšanas platēm.
- Nomaina glabāšanas plates uz polipropilēna 96 bedrīšu platēm un iepilda katrā polifiltru plates bedrītē 10 µl no sekvenētā parauga, bet līdzsvara platē – 10 µl destilēta ūdens.
- Plates centrifugē 8 min pie 2500 apgr./ min.
- Izlej izfiltrēto ūdeni no līdzsvara polipropilēna plates, bet polipropilēna plati ar paraugiem izžāvē programmējamā termostatā 70°C temperatūrā un paraugus izšķīdina 10 µl deterģenta HIDI.
- Plati centrifugē 30 sek, karsē 5 min 70°C un atdzesē –20°C saldētavā 10 min.

Iegūtie sekvenēšanas rezultāti tika analizēti, izmantojot datorprogrammu “FinchTV” (Geospiza) (sk. 2.3. – 2.9. att.).

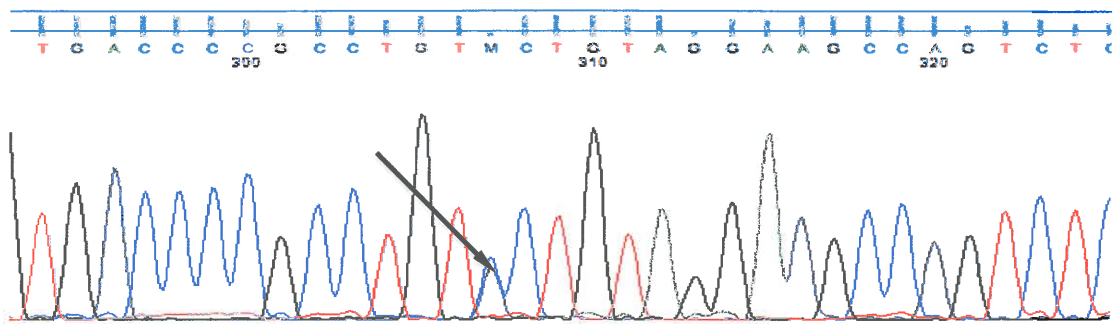


2.3. att. TNFA -308 polimorfisms G/A  
A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, R – A/G

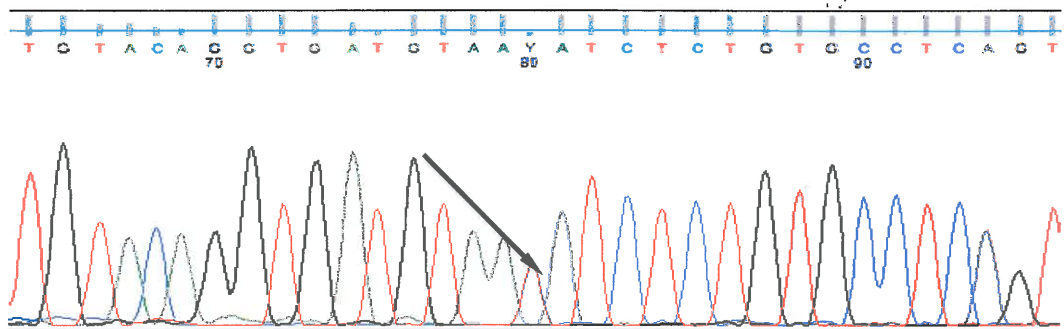




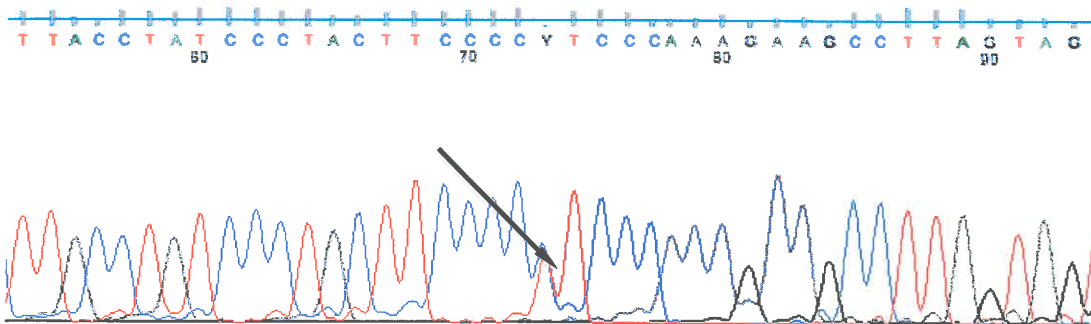
2.4. att. **IL6 -174** polimorfisms G/C  
 A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, S – C/G



2.5. att. **IL10 -592** polimorfisms C/A  
 A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, M – A/C

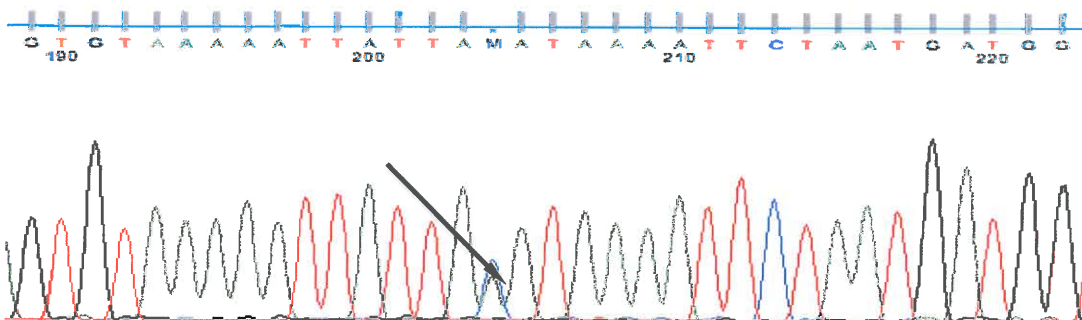


2.6. att. **IL10 -819** polimorfisms C/T  
 A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, Y – C/T



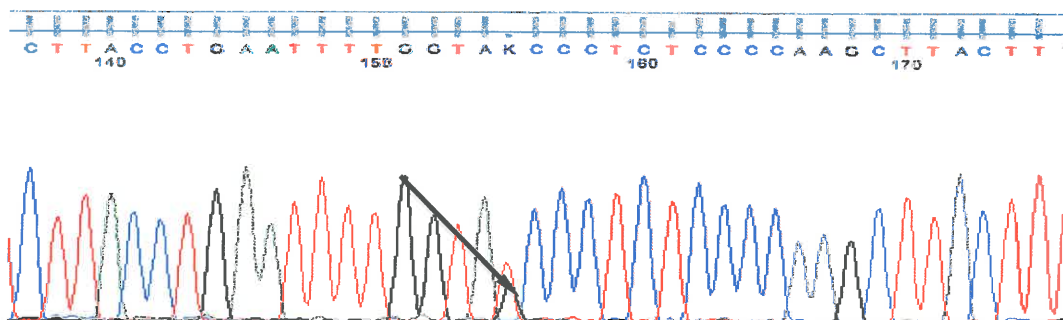
2.7. att. IL10 -1082 polimorfisms

Sekvenēta reversā ķēde, tāpēc polimorfisms uzrādās kā C/T, bet alēles tika sauktas pēc tiešās ķēdes – t.i. A/G, C = G un T = A. A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, Y – C/T.



2.8. att. IL18 -607 polimorfisms C/A

A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, M – A/C.



2.9. att. IL18-656 polimorfisms G/T

A – adenīns, G – guanīns, C – citozīns, T – timidīns, K – G/T

## 2.4. Statistiskā analīze

Pētījuma ietvaros iegūtie dati fiksēti speciāli izstrādātā pētījuma protokolā, kā arī elektroniskajā datu bāzē.

Grupu raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķināts vidējais aritmētiskais un izkliedes intervāli, kā arī mediāna un diapazons. Pētījuma mainīgie pārbaudīti normālajam sadalījumam, izmantojot vienu no empīriskā un normālā sadalījuma atbildes pārbaudes analītiskajām metodēm: Kolmogorova – Smirnova kritēriju.

Hī kvadrāta tests izmantots, lai aprēķinātu Hārdija Veinberga vienādojumu (angl. *Hardy-Weinberg equilibrium, HWE*). Fišera precīzais tests un hī kvadrāta tests izmantots proporciju salīdzināšanai starp grupām, lai pārbaudītu alēļu/genotipu saistību ar RA un citiem kvantitatīviem raksturlielumiem (RF, antiCCP utt.). Izveidoti dihotomizēti mainīgie RF un antiCCP, lai nodalītu faktoru pozitivitāti (RF pozitivitāte  $\geq 14$  SV / ml, antiCCP pozitivitāte  $> 5,0$  vien./ ml).

Spīrmana korelācijas koeficients izmantots korelācijas analīzei.

Loģistiskas regresijas analīze ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa lietota, lai pārbaudītu genotipu saistību ar rentgenoloģiskām stadijām.

Ģenētiskā saistība ar definēto fenotipu vērtēta: alēlēm (alternatīvas alēles nēsātājiem salīdzinājumā ar parastās alēles nēsātājiem); dominantajā ģenētiskajā modelī (alternatīvās alēles nēsātāji salīdzinājumā ar parastās alēles homozigotām); recesīvajā ģenētiskajā modelī (alternatīvās alēles homozigotas salīdzinājumā ar parastās alēles nēsātājiem).

ANOVA (*Analysis Of Variance*) un Kruskal Valisa (*Kruskal Wallis*) testi izmantoti, lai vērtētu asociāciju starp kvantitatīvajiem mainīgajiem (VAS, DAS28, PLS28, JLS28, CRO, EGĀ) un genotipiem RA slimniekiem.

P vērtība, kas mazāka nekā 0,050, uzskatīta par statistiski nozīmīgu. P vērtība, kas lielāka par 0,050, bet mazāka par 0,100, pieņemta par statistiskās atšķirības tendenci. Izredžu attiecība (angl. *odds ratio, OR*), kas ir viena notikuma varbūtība vienā no grupām attiecībā uz šā paša notikuma varbūtību otrajā grupā, aprēķināta ar 95% ticamības intervālu (TI) (angl. *confidence interval, CI*). Statistiskie dati apstrādāti, izmantojot programmatūras paketi SPSS (angl. *statistical package for the social sciences*, SPSS Inc, Chicago, IL), versija 13.0, 2004, izņemot Hārdija Veinberga līdzsvara testu, kam izmantots interaktīvs internetā pieejams kalkulators [253].

### 3. DARBA REZULTĀTI

#### 3.1. Slimnieku un kontrolgrupas raksturojums

Darbā analizēti dati par 105 slimniekiem ar diagnosticētu RA, kuri ārstējās RAKUS klīnikā „Linezers” ambulatoriski vai stacionārā no 2008. gada 10. janvāra līdz 30. oktobrim. Demogrāfiskie raksturlielumi apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Demogrāfiskie raksturlielumi reimatoīda artrīta slimniekiem

Raksturojums	Slimnieki n = 105	Kontrolgrupa n = 242
Vecums (gadi)	58 (26 – 83)	53 (17 – 84)
Sievietes (%)	89 (84,8)	195 (81,3)
Vīrieši (%)	16 (15,2)	45 (18,8)
Smēķētāji/bijušie smēķētāji	32 (30,5)	72 (34,8)
Nesmēķētāji	73 (69,5)	135 (65,2)
Slimnieka vecums slimības sākumā	52 (16 – 80)	
Slimības ilgums (gadi)	4,7 (0,1 – 49,4)	
RA sākums pirms 50 gadu vecuma	47 (44,8)	
pēc 50 gadu vecuma	58 (55,2)	

Vērtības parādītas kā mediāna (diapazons) vai n – daudzums (%)

Izmeklētas 89 (84,8%) sievietes un 16 (15,2%) vīrieši, kuru vidējais vecums bija  $58,71 \pm 11,18$  gadi, vidējais vecuma saslimšanas brīdī  $50,52 \pm 13,38$  un vidējais slimības ilgums  $8,19 \pm 9,58$  gadi. Pirms 50 gadu vecuma RA bija sācies 47 (44,8%) slimniekiem un pēc 50 gadu vecuma 58 (55,2%) slimniekiem. Smēķētāji vai bijušie smēķētāji sastādīja 30,5%.

Atsevišķi sievietēm un vīriešiem demogrāfiskie dati sniegti 3.2. tabulā. Izmeklēto sieviešu vidējais vecums bija  $58,39 \pm 11,33$  gadi un vīriešu –  $60,50 \pm 10,4$  gadi. Vidējais vecums saslimšanas brīdī sievietēm bija  $50,99 \pm 12,73$  un vīriešiem  $47,94 \pm 16,78$ . Pirms 50 gadu vecuma RA bija sācies 39 (43,8%) sievietēm un 8 (50%) vīriešiem, pēc 50 gadu vecuma 50 (56,2%) sievietēm un 8 (50%) vīriešiem. Smēķētāju vai bijušo smēķētāju procentuālais sastāvs: 21,3% sievietes un 81,3% vīrieši.

3.2. tabula

**Demogrāfiskie raksturlielumi ar reimatoīdo artrītu slimojošiem sievietēm un vīriešiem**

Raksturojums	Sievietes n = 89	Vīrieši n = 16
Vecums (gadi)	58 (26 – 83)	62 (43 – 82)
Slimnieka vecums slimības sākumā	52 (18 – 80)	49 (16 – 78)
RA sākums pirms 50 gadu vecuma	39 (43,8)	8 (50,0)
pēc 50 gadu vecuma	50 (56,2)	8 (50,0)
Smēķētāji/bijušie smēķētāji	19 (21,3)	13 (81,3)
Nesmēķētāji	70 (78,7)	3 (18,8)

Vērtības parādītas kā mediāna (diapazons) vai n – daudzums (%)

Klīniskie un laboratoriskie raksturlielumi apkopoti 3.3. tabulā.

3.3. tabula

**Klīniskie un laboratoriskie raksturlielumi reimatoīdā artrīta slimniekiem**

Raksturojums	Vērtība	Pacientu skaits
PLS (28)	6 (0 – 20)	105
JLS (28)	8 (0 – 26)	105
VAS sāpju vērtējums (mm)	49 (1 – 97)	105
VAS slimības aktivitātes vērtējums (mm)	50 (2 – 93)	105
Ārsta VAS slimības aktivitātes vērtējums (mm)	34 (4 – 89)	105
EGĀ (mm/h)	26 (2 – 76)	105
CRO (mg/l)	6,90 (0,00 – 113,4)	104
DAS28 (EGĀ)	5,04 (0,93 – 7,77)	105
DAS28 (CRO)	4,5 (1,84 – 7,6)	104
Reimatoīdais faktors +	79 (76,7)	103
Reimatoīdais faktors -	24 (23,3)	103
AntiCCP antivielas +	58 (79,45)	73
AntiCCP antivielas -	15 (20,55)	73

Vērtības parādītas kā mediāna (diapazons) vai n – daudzums (%)

PLS – pietūkušo locītavu skaits, JLS – jutīgo locītavu skaits, VAS – vizuālā analoga skala, EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, CRO – C reaktīvais olbaltums, DAS28 – slimības aktivitātes rādītājs, AntiCCP – anticikliski citrulīnētais peptīds

Analizēti slimības aktivitātes raksturlielumi – jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, slimnieka vizuālas analoga skalas (VAS) sāpju un slimības aktivitātes vērtējums, ārsta

VAS slimības aktivitātes vērtējums, CRO un EGĀ, slimības aktivitāte DAS28(CRO) un DAS28(EGĀ).

Jutīgo locītavu skaits, izmeklējot 28 locītavas, slimniekam bija vidēji  $8,47 \pm 5,54$ , pietūkušo locītavu skaits, izmeklējot 28 locītavas, slimniekam bija vidēji  $6,82 \pm 4,45$ . Sāpju vērtējums pēc VAS slimniekam bija vidēji  $46,57 \pm 24,03$  mm, VAS slimības aktivitātes vērtējums  $47,98 \pm 23,83$  mm, ārsta VAS slimības aktivitātes vērtējums slimniekam bija vidēji  $34,21 \pm 17,22$  mm. CRO bija vidēji  $15,04 \pm 21,07$  mg/l, kas noteikts 104 slimniekiem, EGĀ noteikts visiem slimniekiem un bija vidēji  $29,02 \pm 17,67$  mm/h DAS28 (CRO) noteikts 104 gadījumos un bija vidēji  $4,59 \pm 1,19$  un DAS28(EGĀ) noteikts visiem slimniekiem un bija vidēji  $5,06 \pm 1,25$ .

Reimatoīdais faktors (RF) noteikts 103 gadījumos. Pozitīvs RF bija 79 (76,7%) slimniekiem un negatīvs 24 (23,3%) slimniekiem. AntiCCP antivielas noteiktas 73 gadījumos. Pozitīvas antiCCP antivielas bija 58 (79,5%) slimniekiem un negatīvas 15 (20,55%) slimniekiem.

Slimnieku iedalījums pēc RA aktivitātes pakāpes, izmantojot DAS28 rādītājus, parādīts 3.4. tabulā.

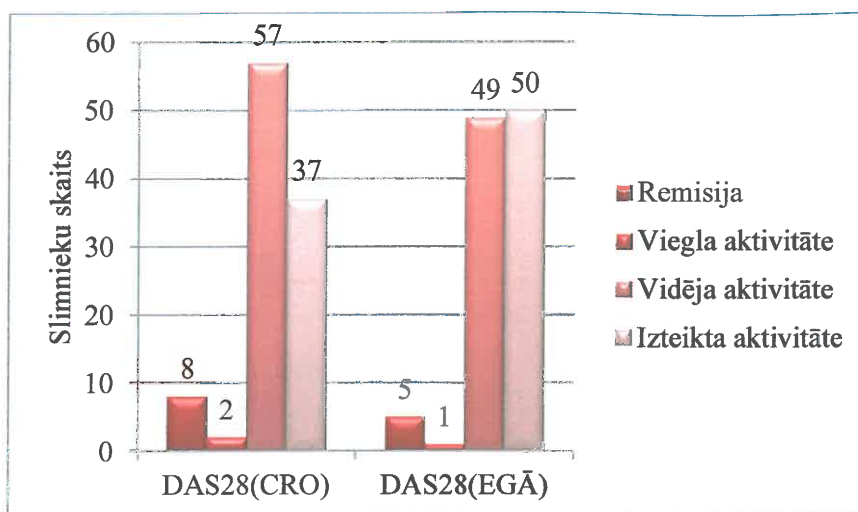
3.4. tabula

**Slimnieku iedalījums atkarībā no RA aktivitātes pēc DAS28**

DAS28	<2,6 Remisija	>2,6-3,2 Viegla aktivitāte	>3,2-5,1 Vidēja aktivitāte	>5,1 Izteikta aktivitāte
DAS28 (CRO)	8 (7,7%)	2 (1,9%)	57 (54,8%)	37 (35,6%)
DAS28 (EGĀ)	5 (4,8%)	1 (1,0%)	49 (46,7%)	50 (47,6%)

Dati parādīti kā n (%), EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, CRO – C reaktīvais olbaltums, DAS28 – slimības aktivitātes rādītājs

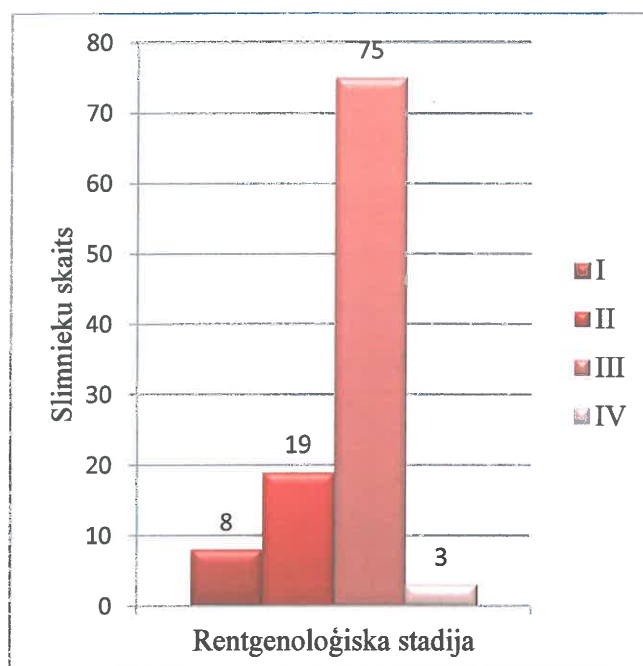
Saskaņā ar DAS28 (CRO), remisija bija astoņiem (7,7%) slimniekiem, viegla aktivitāte diviem (1,9%), vidēja aktivitāte 57 (54,8%) un izteikta aktivitāte 37 (35,6%) slimniekiem. Saskaņā ar DAS28 (EGĀ), remisija bija pieciem (4,8%) slimniekiem, viegla aktivitāte bija vienam (1,0%), vidēja aktivitāte 49 (46,7%) un izteikta aktivitāte 50 (47,6%) slimniekiem (sk. 3.1. att.).



3.1. att. Slimnieku iedalījums pēc DAS28

CRO – C reaktīvais olbaltums, EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, DAS28 – slimības aktivitātes rādītājs

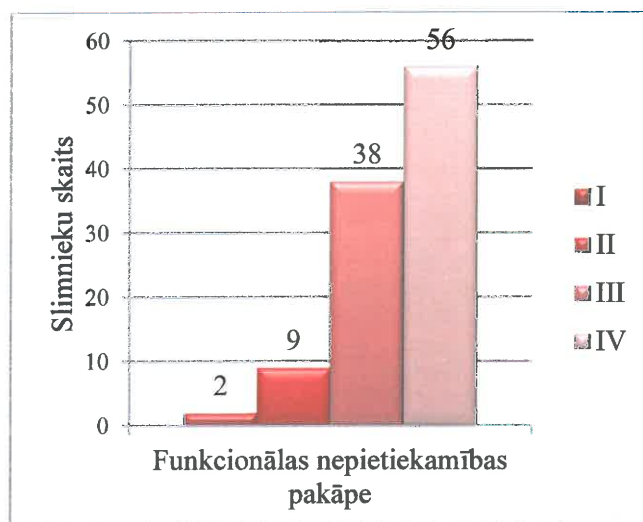
Slimnieku iedalījums pēc RA smaguma pakāpes saskaņā ar rentgenoloģisko rezultātu vērtēšanu bija šāds: neerozīvs artrīts (I rentgenoloģiska stadija) bija astoņiem (7,6%) slimniekiem, erozīvs artrīts – 97 (92,4%) slimniekiem, no kuriem II stadija bija 19 (18,1%), III stadija 75 (71,4%) un IV stadija trim (2,9%) slimniekiem. Lielāku pārsvaru sastādīja slimnieki ar erozīvu artrītu (sk. 3.2. att.)



3.2. att. Slimnieku iedalījums pēc rentgenoloģiskās stadijas

Astoņiem slimniekiem bija protezētas locītavas, no tiem četriem (3,8%) slimniekiem bija vienas locītavas protēze (vienam protezēta ceļa locītava un trim gūžu locītavas) un četriem (3,8%) slimniekiem – divas locītavu protēzes (vienam protezētas abu gūžu locītavas un trim abu ceļu locītavas).

Slimnieku iedalījums pēc RA funkcionālas nepietiekamības (FN) pakāpes bija šāds: I FN pakāpe bija diviem (1,9%) slimniekiem, II deviņiem (8,6%), III 38 (36,2%) un IV 56 (53,3%) slimniekiem (sk. 3.3. att).



3.3. att. Slimnieku iedalījums atkarībā no funkcionālās nepietiekamības

Ņemot vērā iepriekšminēto, pētījumā ir iekļauti slimnieki ar pārsvarā aktīvu erozīvu RA, kam ir pietiekoši liela funkcionālā nepietiekamība.

Lai atrastu korelāciju starp klīniskajiem raksturlielumiem, RA slimniekiem veikta korelācijas analīze, izmantojot šādus lielumus: RF, antiCCP antivielas, DAS28(CRO), DAS28(EGĀ), RTG stadijas, funkcionālās nepietiekamības stadijas, slimības ilgums. Iegūtie statistiskie rezultāti sniegti 3.5. tabulā.



## Klīnisko raksturlielumu korelācijas analīze RA slimnieku grupā

	RF	AntiCCP antivielas	DAS28 (CRO)	DAS28 (EGĀ)	RTG stadija	FN	Slimības ilgums
RF		+0,331** p=0,004	+0,185 p=0,063	+0,306** p=0,002	+0,024 p=0,811	+0,126 p=0,205	+0,126 p=0,205
AntiCCP antivielas	+0,331** p=0,004		+0,200 p=0,091	+0,291* p=0,013	-0,072 p=0,546	+0,136 p=0,251	-0,152 p=0,200
DAS28 (CRO)	+0,185 p=0,063	+0,200 p=0,091		+0,883** p=0,000001	+0,275** p=0,005	+0,332** p=0,001	+0,138 p=0,164
DAS28 (EGĀ)	+0,306** p=0,002	+0,291* p=0,013	+0,883** p=0,000001		+0,254** p=0,009	+0,317** p=0,001	+0,123 p=0,213
RTG stadija	+0,024 p=0,811	-0,072 p=0,546	+0,275** p=0,005	+0,254** p=0,009		+0,651** p=0,000001	+0,504** p=0,000001
FN	+0,126 p=0,205	+0,136 p=0,251	+0,332** p=0,001	+0,317** p=0,001	+0,651** p=0,000001		+0,467** p=0,000001
Slimības ilgums	+0,126 p=0,205	-0,152 p=0,200	+0,138 p=0,164	+0,123 p=0,213	+0,504** p=0,000001	+0,467** p=0,000001	

RF – reimatoīdais faktors, antiCCP – anticikliski citrulinēta peptīda antivielas, EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, CRO – C reaktīvais olbaltums, DAS28 – slimības aktivitātes rādītājs, RTG – rentgenoloģiska, FN – funkcionālā nepietiekamība, \*\* – 1% līmeņa korelācija, \* – 5% līmeņa korelācija, + – pozitīva korelācija, - – negatīva korelācija

Pozitīva korelācija novērojama starp slimības aktivitātes raksturlielumiem DAS28(CRO) un DAS28(EGĀ) un rentgenoloģiskām stadijām – jo lielāka ir slimības aktivitāte, jo lielāka rentgenoloģiskā stadija (smagāks ir RA) (attiecīgi  $p = 0,005$ ;  $p = 0,009$ ), – starp rentgenoloģiskām stadijām un funkcionālās nepietiekamības pakāpi – jo lielāka ir rentgenoloģiskā stadija, jo izteiktāka ir funkcionālā nepietiekamība ( $p < 0,001$ ), – starp slimības ilgumu un rentgenoloģiskām stadijām un starp slimības ilgumu un funkcionālās nepietiekamības pakāpēm – jo lielāks ir slimības ilgums, jo lielāka rentgenoloģiskā stadija ( $p < 0,001$ ) un funkcionālās nepietiekamības pakāpe ( $p < 0,001$ ).

### 3.2. Alēļu un genotipu iedalījums reimatoīdā artrīta slimniekiem

Pētījumā izmeklēti nukleotīdu polimorfismi PTPN22 gēnam (rs2476601), KLF12 gēnam (rs1324913), TNFA gēna -308 pozīcijā (rs1800629), IL6 gēna -174 pozīcijā (rs1800795), IL18 gēna -607, -656 pozīcijā (rs1946519, rs1946518), IL10 gēna -592, -819, -1082 pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896). Izmantotie polimorfismu marķieri sniegti 3.6. tabulā.

3.6. tabula

#### Darbā izmantotie SNP marķieri

SNP gēns	Parasta alēle	Reta alēle	MAB kontrolgrupā	MAB slimniekiem	HVV kontrolgrupā p	HVV slimniekiem p
rs2476601 <b>PTPN22</b>	C	T	0,10	0,24	0,68	0,73
rs1324913 <b>KLF12</b>	C	A	0,32	0,35	0,04	0,09
rs1800629 <b>TNF-308</b>	G	A	0,10	0,11	0,06	0,54
rs1800795 <b>IL6 -174</b>	G	C	0,50	0,60	0,30	0,94
rs 1946519 <b>IL18 -607</b>	C	A	0,36	0,37	0,48	0,04
rs 1946518 <b>IL18 -656</b>	G	T	0,36	0,37	0,54	0,04
rs1800872 <b>IL10 -592</b>	C	A	0,26	0,27	0,27	0,90
rs1800871 <b>IL10 -819</b>	C	T	0,26	0,27	0,25	0,90
rs1800896 <b>IL10 -1082</b>	A	G	0,44	0,40	0,71	0,33

MAB – mazas alēles biežums; HVV – Hārdija Veinberga vienādojums (angl. *Hardy-Weinberg equilibrium, HWE*)

Alēļu izplatīšanās RA slimniekiem un kontrolgrupā iekļaujas Hārdija Veinberga līdzsvarā ( $p > 0,05$ ), izņemot KLF12 (rs1324913) un IL18-607 (rs1946519), -656 (rs1946518) polimorfismus (sk. 4.6. tab.). Saskaņā ar Hārdija-Veinberga teorēmu ir noteikts, ka alēļu un genotipu frekvences populācijā ir pastāvīgas un līdzsvarotas. Ģenētiskais līdzsvars ir ideāls stāvoklis, kas nodrošina bāzi, ar kuru salīdzina izmaiņas. Alēļu frekvences populācijā starp paaudzēm ir statiskas, ja ir nejauša izlase, nav mutāciju (alēles nemainās), nav migrācijas vai emigrācijas (nav alēļu apmaiņas starp

populācijām), liela populācija un nav selekcijas. Šajā gadījumā to var izskaidrot ar nelielu populāciju un migrācijas komponentu, kā arī ar iespējamām kļūdām alēļu noteikšanā, bet pēdējais faktors ir maz ticams.

PTPN22 C1858T alēļu un genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu ir sniegts 3.7. tabulā.

3.7. tabula

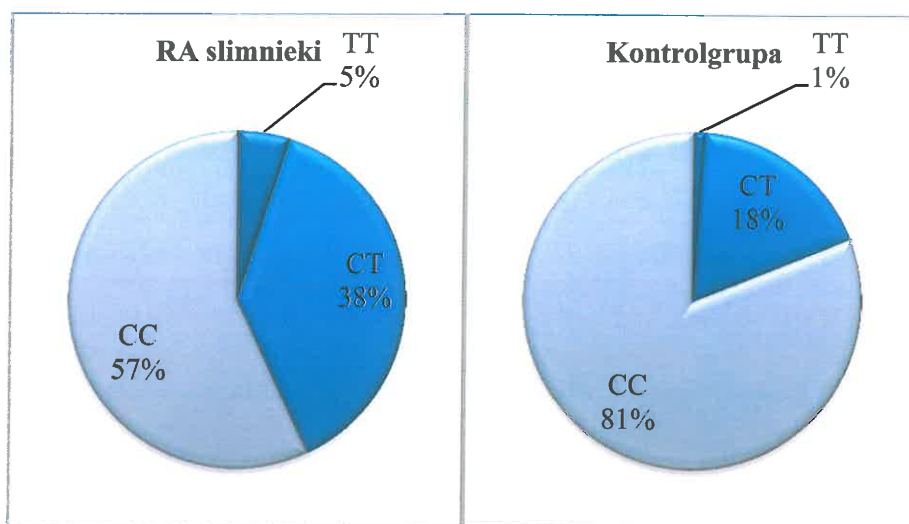
**PTPN22 C1858T (rs2476601) alēļu un genotipu iedalījums RA slimniekiem**

Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 94	Kontrolgrupa n = 238	p	OR [95% TI]
Alēles T/C	46(23,6)/142(75,5)	48(10,1)/428(89,9)	0,000006	1,96 [1,53-2,53]
TT/CT/CC	5(5,3)/36(38,3)/53(56,4)	3(1,3)/42(17,6)/193(81,1)	0,00001	
Dominantais (TT+CT/CC)	41(43,6)/53(56,4)	45(18,9)/193(81,1)	0,000007	2,21 [1,60-3,06]
Recesīvais (TT/CT+CC)	5(5,3)/89(94,7)	3(1,3)/235(98,7)	0,044	2,28 [1,29-4,00]

Dati parādīti kā n (%)

Pastāv statistiski būtiskas atšķirības starp PTPN22 C1858T alēļu un genotipu iedalījumu RA slimniekiem. T alēle sastopama 46 (23,6%) RA slimniekiem un 48 (10,1%) kontrolgrupā, C alēle sastopama 142 (75,5%) RA slimniekiem un 428 (89,9%) kontrolgrupā ( $\chi^2 = 22,95$ ,  $p = 0,000006$ ).

PTPN22 C1858T genotipu iedalījums RA grupā ir TT 5 (5,3%), CT 36 (38,3%), CC 53 (56,4%), kontrolgrupā ir TT 3 (1,3%), CT 42 (17,6%), CC 193 (81,1%) ( $\chi^2 = 22,39$ ,  $p = 0,00001$ ) (sk. 3.4.att.). Dominanta ģenētiska modeļa gadījumā TT+CT genotipi sastopami 41 (43,6%) slimniekam un 45 (18,9%) kontrolgrupā, kas ir statistiski nozīmīgi OR = 2,21, 95%TI = 1,60-3,06,  $p = 0,000007$ . Statistiski būtiskas atšķirības novērotas, salīdzinot CT ar CC genotipu sastopamību, kur CT genotipi bija 36 (38,3%) slimniekiem un 42 (17,6%) kontrolgrupā, salīdzinot ar CC genotipiem 53 (56,4%) slimniekiem un 193 (81,1%) kontrolgrupā, OR = 2,14, 95% TI = 1,53-3,00,  $p = 0,000041$ .



3.4. att. **PTPN22 C1858T genotipu iedalījums RA slimniekiem**  
 Homozigotisks TT genotips un T alēli nesošie genotipi sastopas biežāk RA slimnieku grupā,  $p = 0,00001$  (Hī kvadrāta tests) un  $p = 0,000007$  (Fišera precīzs tests), respektīvi. TT – homozigotisks TT genotips, CT – heterozigotisks CT genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

Statistiski būtiskas atšķirības novērotas, salīdzinot recesīvu modeli starp slimniekiem un kontrolgrupu, kur genotipi TT, CT+CC sastopami 5 (5,3%), 89 (94,7%) slimniekiem un 3 (1,3%), 235 (98,7%) kontrolgrupā, OR = 2,28, 95% TI = 1,29-4,00,  $p = 0,044$ . Statistiski būtiskas atšķirības novērotas, salīdzinot TT ar CC genotipu sastopamību, kur TT genotipi ir 5 (5,3%) slimniekiem un 3 (1,3%) kontrolgrupā, salīdzinot ar CC genotipiem 53 (56,4%) slimniekiem un 193 (81,1%) kontrolgrupā, OR = 2,90, 95% TI = 1,61-5,23,  $p = 0,017$ . Nebija atšķirību, salīdzinot TT ar CT genotipu sastopamību starp slimniekiem un kontrolgrupu, OR = 1,35, 95% TI = 0,75-2,24,  $p = 0,47$ .

KLF12 gēna alēļu un genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu sniegts 3.8. tabulā.

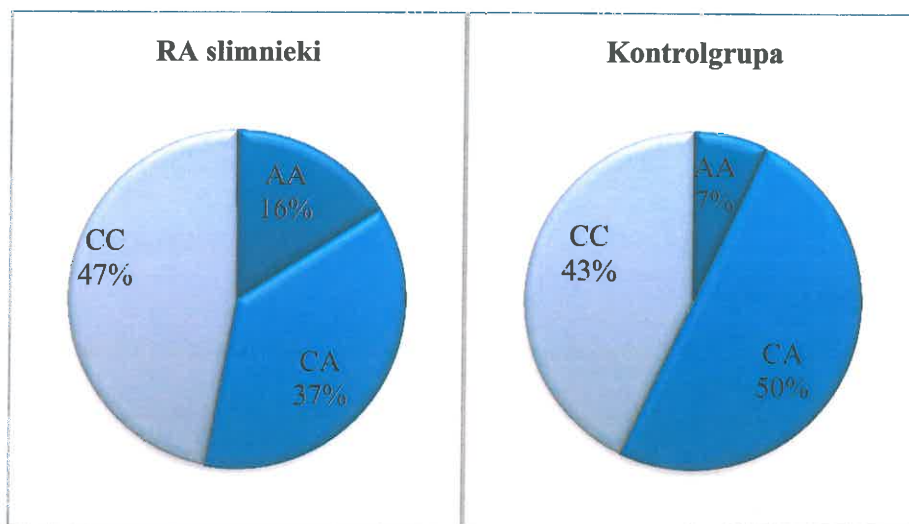
3.8. tabula

**KLF12 C/A (rs1324913) alēļu un genotipu iedalījums RA slimniekiem**

Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 94	Kontrolgrupa n = 242	p	OR [ 95% TI ]
Alēles A/C	65(34,6)/123(65,4)	156(32,2)/328(67,8)	0,584	1,08 [0,84-1,39]
AA/CA/CC	15(16,0)/35(37,2)/44(46,8)	18(7,4)/120(49,6)/104(43,0)	0,024	
Dominantais AA+CA/CC	50(53,2)/44(46,8)	138(57,0)/104(43,0)	0,542	0,90 [0,64-1,26]
Recesīvais AA/AC+CC	15(16,0)/79(84,0)	18(7,4)/224(92,6)	0,024	1,74 [1,15-2,65]

Dati parādīti kā n (%)

Nav statistiski būtiskas atšķirības starp KLF12 gēna alēļu iedalījumu RA slimniekiem ( $p = 0,584$ ). A alēle sastopama 65 (34,6%) RA slimniekiem un 156 (32,2%) kontrolgrupā. C alēle sastopama 123 (65,4%) RA slimniekiem un 328 (67,8%) kontrolgrupā. Pastāv statistiski būtiskas atšķirības starp KLF12 genotipu iedalījumu starp RA slimniekiem un kontrolgrupai ( $p = 0,024$ ). KLF12 genotipu sastopamība RA grupā ir AA 15 (16,0%), CA 35 (37,2%), CC 44 (46,8%), kontrolgrupā ir AA 18 (7,4%), CA 120 (49,6%), CC 104 (43,0%) (sk. 3.5. att.).



3.5. att. KLF12 C/A genotipu iedalījums RA slimniekiem

AA genotips sastopams biežāk RA slimnieku grupā,  $p = 0,024$  (Hī kvadrāta tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits.

Statistiski būtiskas atšķirības novērotas, salīdzinot recesīvu ģenētisku modeli starp RA slimniekiem un kontrolgrupu, kur genotipi AA, AC+CC sastopami 15 (16%), 79 (84%) slimniekiem un 18 (7,4%), 224 (92,6%),  $OR = 1,74$ , 95% TI = 1,15-2,65,  $p = 0,024$ . Statistiski būtiskas atšķirības novērotas, salīdzinot AA un CA genotipu sastopamību, kur AA, CA genotipi bija 15 (16%), 35 (37,2%) slimniekiem un 18 (7,4%), 120 (49,6%) kontrolgrupā,  $OR = 2,01$ , 95% TI = 1,25-3,23,  $p = 0,010$ .

TNFA-308 G/A alēļu un genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu sniegts 3.9. tabulā. Nav statistiski būtiskas atšķirības alēļu ( $p = 0,685$ ) un genotipu ( $p = 0,553$ ) TNFA gēna iedalījumu RA slimniekiem. A alēle sastopama 24 (11,4%) RA slimniekiem un 47 (10,2%) kontrolgrupā. G alēle sastopama 186 (88,6%) RA slimniekiem un 413 (89,8%) kontrolgrupā. TNF-308 genotipu iedalījums RA grupā ir AA 2 (1,9%), GA 20 (19,0%), GG 83 (79,0%), kontrolgrupā ir AA 5 (2,2%), GA 32 (16,1%), GG 176 (81,7%).

**TNFA-308 (rs1800629) alēļu un genotipu iedalījums RA slimniekiem**

Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 105	Kontrolgrupa n = 230	p	OR [95% TI]
Alēles A/G	24(11,4)/186(88,6)	47(10,2)/413(89,8)	0,685	1,09 [0,77-1,54]
AA/GA/GG	2(1,9)/20(19,0)/83(79,0)	5(2,2)/37(16,1)/188(81,7)	0,794	
Dominantais AA+GA/GG	22(21,0)/83(79,0)	42(18,3)/188(81,7)	0,553	1,12 [0,77-1,65]
Recesīvais AA/AG+GG	2(1,9)/103(98,1)	5(2,2)/225(97,8)	1,000	1,04 [0,65-1,67]

Dati parādīti kā n (%)

IL6 -174 alēļu un genotipu izplatība starp RA slimniekiem un kontrolgrupu sniegta 3.10. tabulā.

**IL6 -174 (rs1800795) alēļu un genotipu iedalījums RA slimniekiem**

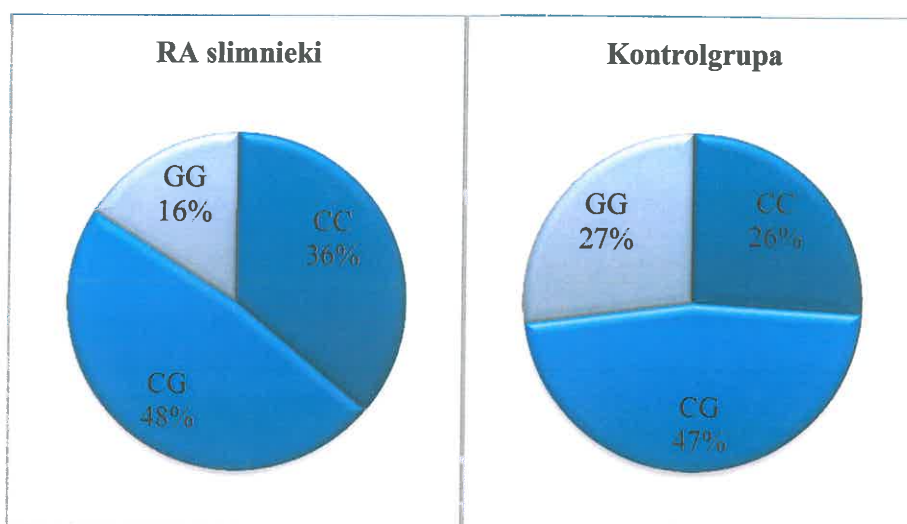
Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 105	Kontrolgrupa n = 240	p	OR [ 95% TI]
Alēles C/G	126(60,0)/84(40,0)	238(49,6)/242(50,4)	0,013	1,34 [1,07-1,69]
CC/GC/GG	38(36,2)/50(47,6)/17(16,2)	63(26,3)/112(46,7)/65(27,1)	0,047	
Dominantais CC+GC/GG	88(83,8)/17(16,2)	175(72,9)/65(27,1)	0,029	1,61 [1,02-2,55]
Recesīvais CC/GC+GG	38(36,2)/67(63,8)	63(26,3)/ 177(73,8)	0,072	1,37 [0,99-1,89]

Dati parādīti kā n (%)

\*p = 0,015, salīdzinot CC/GG frekvencēs starp RA slimniekiem un kontrolgrupu OD = 1,81 95%CI = 1,11-2,97 (Fišera precīzs tests)

Pastāv statistiski būtiskas atšķirības IL6-174G/C alēļu un genotipu izplatībā RA slimniekiem. C alēle sastopama 126 (60,0%) RA slimniekiem un 238 (49,6%) kontrolgrupā un G alēle sastopama 84 (40,0%) RA slimniekiem un 242 (50,4%) kontrolgrupā. IL6 -174G/C genotipu iedalījums RA grupā ir CC 38 (36,2%), GC 50 (47,6%), GG 17 (16,2%) un kontrolgrupā bija CC 63 (26,3%), GC 112 (46,7%), GG 65 (27,1%) (sk. 3.6. att.).

C alēle un CC genotips biežāk nekā GG genotips sastopami RA slimnieku grupā, nevis kontrolgrupā, p = 0,013 un p = 0,047.



3.6. att. IL6 -174 G/C genotipu iedalījums RA slimniekiem

C alēli nesošie genotipi sastopami biežāk RA slimnieku grupā,  $p = 0,047$  (Hī kvadrāta tests) un  $p = 0,029$  (Fišera precīzs tests), respektīvi. CC – homozigotisks CC genotips, CG – heterozigotisks CG genotips, GG – homozigotisks GG genotips, n – genotipu skaits.

Aplūkojot dominantu ģenētisku modeli, C alēli nesošie genotipi biežāk ir RA slimnieku grupā CC + GC 88 (83,8%), GG 17 (16,2%) nekā kontrolgrupā CC + GC 175 (72,9%), GG 65 (27,1%), kas ir statistiski nozīmīgi (OR = 1,61, 95% TI = 1,02-2,55,  $p = 0,029$ ).

IL18 -607 C/A, -656 G/T alēļu un genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu sniegts 3.11. tabulā.

3.11. tabula

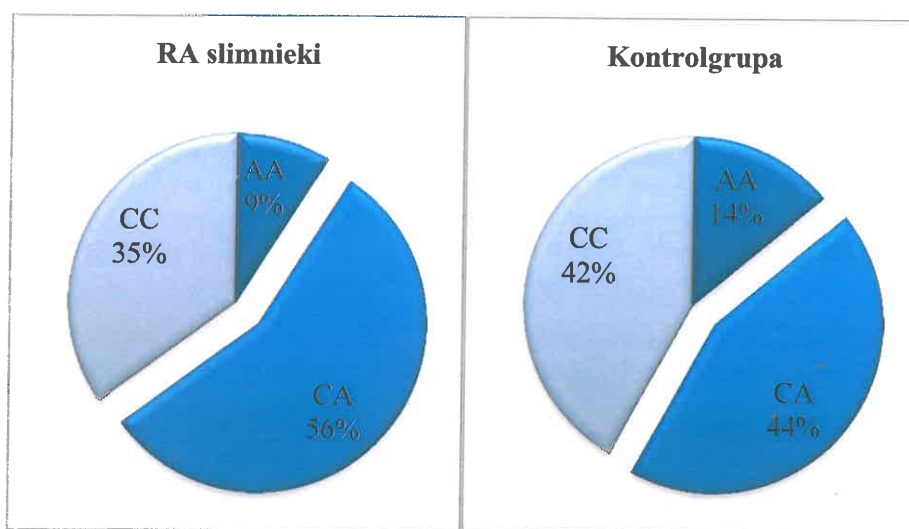
IL18 -607 C/A, -656 G/T alēļu un genotipu iedalījumu RA slimniekiem

SNP	Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 104	Kontrolgrupa n = 247	p	OR [ 95% TI]
rs1946519 IL18 -607C/A	Alēles A/C	76(36,5)/132(63,5)	170(35,9)/304(64,1)	0,863	1,02 [0,81-1,29]
	AA/CA/CC	9(8,7)/58(55,8)/37(35,6)	33(13,9)/104(43,9)/100(42,2)	0,102	
	Dominantais (AA+CA/CC)	67(64,4)/37(35,6)	137(57,8)/100(42,2)	0,281	1,21 [0,87-1,71]
	Kodominantais (CA/AA+CC)	58(55,8)/46(44,2)	104(43,9)/133(56,1)	0,046	1,39 [1,01-1,93]
	Recesīvais (AA/AC+CC)	9(8,7)/95(91,3)	33(13,9)/204(86,1)	0,211	0,67 [0,37-1,23]
rs1946518 IL18 -656G/T	Alēles T/G	76(36,5)/132(63,5)	171(36,1)/303(63,9)	0,931	1,01 [0,80-1,28]
	TT/GT/GG	9(8,7)/58(55,8)/37(35,6)	33(13,9)/105(44,3)/99(41,8)	0,116	
	Dominantais TT+GT/GG	67(64,4)/37(35,6)	138(58,2)/99(41,8)	0,337	1,20 [0,86-1,68]
	Kodominantais GT/TT+GG	58(55,8)/46(44,2)	105(44,3)/132(55,7)	0,060	1,38 [1,00-1,90]
	Recesīvais TT/GT+GG	9(8,7)/95(91,3)	33(13,9)/204(86,1)	0,221	0,67 [0,37-1,23]

Dati parādīti kā n (%)

Nav statistiski būtiskas atšķirības starp alēļu ( $p = 0,863$ ) un genotipu ( $p = 0,102$ ) IL18 -607 polimorfisma iedalījumu RA slimniekiem. IL18 -607C/A gadījumā A alēle sastopama 76 (36,5%) RA slimniekiem un 170 (35,9%) kontrolgrupā. C alēle sastopama 132 (63,5%) RA slimniekiem un 304 (64,1%) kontrolgrupā. IL18 -607 genotipu iedalījums RA grupā ir AA 9 (8,7%), CA 58 (55,8%), CC 37 (35,6%), kontrolgrupā ir AA 33 (13,9%), CA 104 (43,9%), CC 100 (42,2%) (sk. 3.7. att.).

Pastāv statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607 heterozigotiska genotipa izplatībā, salīdzinot ar homozigotiem starp RA slimniekiem un kontrolgrupu. CA genotips sastopams 58 (55,8%) slimniekiem un 104 (43,9%) kontrolgrupā; AA+CC sastopams 46 (44,2%) slimniekiem un 133 (56,1%) kontrolgrupā, OR = 1,39, 95% TI = 1,01-1,93,  $p = 0,046$ .



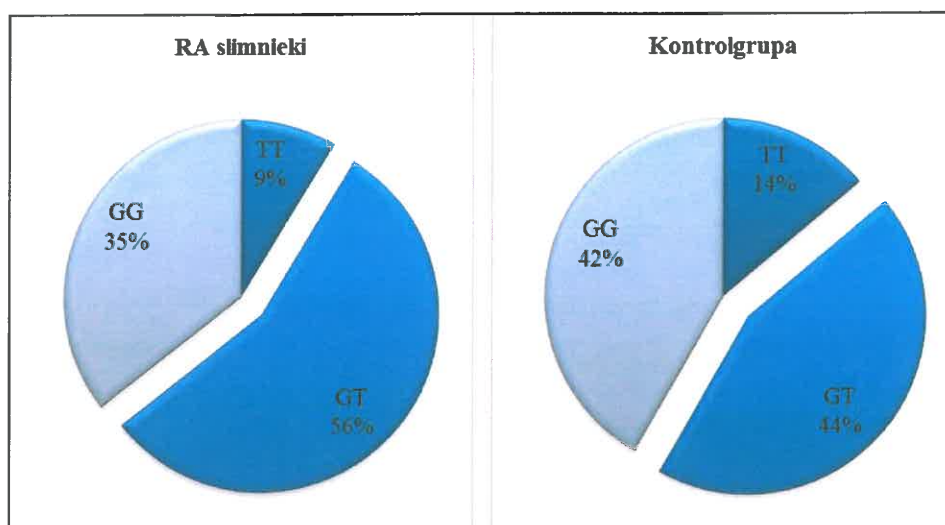
3.7. att. IL18 -607 C/A genotipu iedalījums RA slimniekiem

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607C/A genotipu iedalījumā,  $p = 0,102$  (Hī kvadrāta tests). Pastāv statistiski būtiskas atšķirības heterozigotiska CA genotipa izplatībā, salīdzinot ar homozigotiskiem AA un CC genotipiem starp RA slimniekiem un kontrolgrupu,  $p = 0,046$  (Fišera precīzs tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits.

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -656 C/T alēļu ( $p = 0,931$ ) un genotipu ( $p = 0,116$ ) iedalījumiem starp RA slimniekiem un kontrolgrupu. IL18 -656G/T gadījumā T alēle sastopama 76 (36,5%) RA slimniekiem un 171 (36,1%) kontrolgrupā. G alēle sastopama 132 (63,5%) RA slimniekiem un 303 (63,9%) kontrolgrupā. IL18 -656 genotipu iedalījums RA grupā ir TT 9 (8,7%), GT 58 (55,8%), GG 37 (35,6%), kontrolgrupā ir TT 33 (13,9%), GT 105 (44,3%), GG 99 (41,8%) (sk. 3.8. att.). Statistiskas atšķirības tendence novērota IL18 -656 heterozigotiska genotipa izplatībā, salīdzinot ar homozigotiem starp RA slimniekiem un kontrolgrupu. GT genotips



sastopams 58 (55,8%) slimniekiem un 105 (44,3%) kontrolgrupā; TT+GG sastopams 46 (44,2%) slimniekiem un 132 (55,7%) kontrolgrupā, OR = 1,38, 95% TI = 1,00-1,90, p = 0,060.



3.8. att. IL18 -656 G/T genotipu iedalījums RA slimniekiem

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -656 G/T genotipu iedalījumā, p = 0,116 (Hī kvadrāta tests).

Statistiskas atšķirības tendenci novērotas heterozigotiska GT genotipa izplatībā, salīdzinot ar homozigotiskiem GG un TT genotipiem RA slimniekiem un kontrolgrupai, p = 0,060 (Fišera precīzs tests). TT – homozigotisks TT genotips, GT – heterozigotisks GT genotips, GG – homozigotisks GG genotips, n – genotipu skaits.

IL10 gēna alēļu un genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu sniegts 3.12. tabulā.

## IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 A/G alēļu un genotipu iedalījums RA slimniekiem

SNP	Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 105	Kontrolgrupa n = 240*	p	OR [ 95% TI]
rs1800872 IL10 -592C/A	Alēles A/C	57(27,1)/153(72,9)	123(25,6)/357(74,4)	0,707	1,06 [0,82-1,36]
	AA/CA/CC	8(7,6)/41(39,0)/56(53,3)	19(7,9)/85(35,4)/136(56,7)	0,811	
	Dominantais (AA+CA/CC)	49(46,7)/56(53,3)	104(43,4)/136(56,7)	0,638	1,10 [0,80-1,51]
	Recesīvais (AA/AC+CC)	8(7,6)/97(92,4)	19(7,9)/221(92,1)	1,000	0,97 [0,53-1,78]
rs1800871 IL10 -819C/T	Alēles T/C	57(27,1)/153(72,9)	126(26,3)/354(73,8)	0,851	1,03 [0,80-1,33]
	TT/CT/CC	8(7,6)/41(39,0)/56(53,3)	20(8,3)/86(35,8)/134(55,8)	0,846	
	Dominantais TT+CT/CC	49(46,7)/56(53,3)	106(44,2)/134(55,8)	0,724	1,07 [0,78-1,48]
	Recesīvais TT/CT+CC	8(7,6)/97(92,4)	20(8,3)/220(91,7)	1,000	0,93 [0,51-1,72]
rs1800896 IL10 -1082A/G	Alēles G/A	83(39,5)/127(60,5)	211(44,1)/267(55,9)	0,277	0,88 [0,70-1,10]
	GG/AG/AA	14(13,3)/55(52,4)/36(34,3)	48(20,1)/115(48,1)/76(31,8)	0,324	
	Dominantais (GG+AG/AA)	69(65,7)/36(34,3)	163(68,2)/76(31,8)	0,708	0,93 [0,66-1,29]
	Recesīvais (GG/AG+AA)	14(13,3)/91(86,7)	48(20,1)/191(79,9)	0,170	0,70 [0,43-1,14]

Dati parādīti kā n (%)

\* IL10 -1082 SNP noteikts 239 cilvēkiem kontrolgrupā

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL10 polimorfismu alēļu un genotipu iedalījumā RA slimniekiem. IL10 -592 C/A gadījumā A alēle sastopama 57 (27,1%) RA slimniekiem un 123 (25,6%) kontrolgrupā. C alēle sastopama 153 (72,9%) RA slimniekiem un 357 (74,4%) kontrolgrupā. IL10 -592 C/A genotipu iedalījums RA grupā ir AA 8 (7,6%), CA 41 (39,0%), CC 56 (53,3%), kontrolgrupā ir AA 19 (7,9%), CA 85 (35,4%), CC 136 (56,7%).

IL10 -819 C/T pozīcijai T alēle sastopama 57 (27,1%) RA slimniekiem un 126 (26,3%) kontrolgrupā. C alēle sastopama 153 (72,9%) RA slimniekiem un 354 (73,8%) kontrolgrupā. IL10 -819 genotipu iedalījums RA grupā ir TT 8 (7,6%), CT 41 (39,0%), CC 56 (53,3%), kontrolgrupā ir TT 20 (8,3%), CT 86 (35,8%), CC 134 (55,8%).

IL10 -1082 G/A gadījumā A alēle sastopama 127 (60,5%) RA slimniekiem un 266 (55,9%) kontrolgrupā. G alēle sastopama 83 (39,5%) RA slimniekiem un 211 (44,1%) kontrolgrupā. IL10 -1082 genotipu iedalījums RA grupā ir AA 36 (34,3%), GA 55 (52,4%), GG 14 (13,3%), kontrolgrupā ir AA 76 (31,8%), GA 115 (48,1%), GG 48 (20,1%).

### 3.3. Genotipu iedalījums ar reimatoīdo artrītu slimojošām sievietēm

Analizējot genotipu iedalījumu starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no dzimuma (sk. 3.13. tab.), PTPN22 C1858T, KLF12 C/A polimorfismiem novērotas statistiski būtiskas atšķirības genotipu iedalījumā RA sievietēm un kontrolgrupai ( $p = 0,00002$ ,  $p = 0,040$ ).

3.13. tabula

#### Genotipu izplatība sievietēm un vīriešiem ar RA un kontrolgrupu

SNP	Dzimums	Genotips	Slimnieki	Kontrolgrupa	p
PTPN22	S	TT/CT/CC	4(5,0)/32(40,0)/44(55,0)	1(0,5)/37(19,1)/156(80,4)	0,00002
	V	TT/CT/CC	1(7,1)/4(28,6)/9(64,3)	2(4,8)/5(11,9)/35(83,3)	0,300
KLF12	S	AA/CA/CC	14(17,5)/30(37,5)/36(45,0)	16(8,2)/97(49,7)/82(42,1)	0,040
	V	AA/CA/CC	1(7,1)/5(35,7)/8(57,1)	2(4,4)/21(46,7)/22(48,9)	0,746
TNF-308	S	AA+GA/GG	21(23,6)/68(76,4)	33(17,8)/152(82,2)	0,262
	V	AA+GA/GG	1(6,3)/15(93,8)	9(20,9)/34(79,1)	0,259
IL6-174	S	CC/GC/GG	29(32,6)/45(50,6)/15(16,9)	47(24,2)/95(49,0)/52(26,8)	0,124
	V	CC/GC/GG	9(56,3)/5(31,3)/2(12,5)	16(36,4)/15(34,1)/13(29,5)	0,286
IL18-607	S	AA/CA/CC	7(7,9)/51(57,3)/31(34,8)	27(14,1)/84(44,0)/80(41,9)	0,084
	V	CA/AA+CC	51(57,3)/38(42,7)	84(44,0)/107(56,0)	0,041
IL18-656	S	AA/CA/CC	2(13,3)/7(46,7)/6(40,0)	5(11,4)/20(45,5)/19(43,2)	0,967
	V	TT/GT/GG	7(7,9)/51(57,3)/31(34,8)	27(14,1)/85(44,5)/79(41,4)	0,097
IL10-592	S	GG/AG/AA	12(13,5)/47(52,8)/30(33,7)	41(21,4)/98(51,0)/53(27,6)	0,246
	V	AA/CA/CC	1(6,3)/6(37,5)/9(56,3)	5(11,1)/18(40,0)/22(48,9)	0,807
IL10-819	S	TT/CT/CC	7(7,9)/35(39,3)/47(52,8)	14(7,3)/66(34,2)/113(58,5)	0,660
	V	TT/CT/CC	1(6,3)/6(37,5)/9(56,3)	5(11,1)/19(42,2)/21(46,7)	0,753
IL10-1082	S	GG/AG/AA	12(13,5)/47(52,8)/30(33,7)	41(21,4)/98(51,0)/53(27,6)	0,246
	V	GG/AG/AA	2(12,5)/8(50,0)/6(37,5)	7(15,6)/16(35,6)/22(48,9)	0,596

Dati parādīti kā n (%), S – sievietes, V – vīrieši

Statistiskas atšķirības tendence genotipu iedalījumā novērota IL18 -607 C/A, -656 G/T polimorfismiem, attiecīgi  $p = 0,084$ ,  $p = 0,097$ . Būtiskas atšķirības parādās, salīdzinot heterozigotiskus genotipus ar homozigotiskiem, IL18 -607 CA gadījumā  $p = 0,041$ . Nav atrastas atšķirības genotipu iedalījumā TNFA-308 G/A, IL6 -174 G/C, IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 A/G polimorfismiem starp slimniecēm un kontroli sievietēm. Tā kā vīriešu grupa nav pietiekami liela, genotipu iedalījums starp vīriešiem un kontrolgrupu nav analizēts.

### 3.4. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta sākšanās vecumu

Analizējot genotipu iedalījuma atšķirības starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RA sākšanās vecuma, vidējais vecums RA slimniekiem ir 58,71±11,18 gadi, un vidējais slimības ilgums ir 8,19±9,58 gadi. RA sākšanās vecums ir 50,52±13,38 gadi, slimo no 16 līdz 80 gadu vecumam. Pirms 50 gadu vecuma RA sācies 47 (44,8%) slimniekiem, pēc 50 gadu vecumam 58 (55,2%) slimniekiem.

PTPN22 C1858T genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.14. tabulā.

3.14. tabula

PTPN22 C1858T genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RA sākšanās vecuma

SNP	RA sākšanās vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs2476601 PTPN22	Līdz 50 gadiem	TT/CT/CC	n = 41 3/16/22	n = 238 3/42/193	0,0002	
		Dominantais (TT+CT/CC)	19/22	45/193	0,0004	2,90 [1,68-5,01]
		Recesīvais (TT/CT+CC)	3/38	3/235	0,043	3,59 [1,53-8,43]
	Pēc 50 gadiem	TT/CT/CC	n = 53 2/20/31	n = 238 3/42/193	0,002	
		Dominantais (TT+CT/CC)	22/31	45/193	0,001	2,37 [1,48-3,81]
		Recesīvais (TT/CT+CC)	2/51	3/235	0,226	2,24 [0,75-6,75]

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu iedalījumā novērotas RA slimniekiem ar slimības sākumu gan pirms, gan pēc 50 gadu vecuma (attiecīgi  $p = 0,0002$  un  $p = 0,002$ ). Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T dominantam genotipu modelim novērotas starp RA slimniekiem ar slimības sākumu gan pirms, gan pēc 50 gadu vecuma un kontrolgrupu ( $p = 0,0004$  un  $p = 0,001$ ), kā arī recesīvam genotipu modelim RA slimniekiem, kuri saslimuši pirms 50 gadu vecuma ( $p = 0,043$ ).

KLF12 C/A genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.15. tabulā.

Statistiskas atšķirības tendence KLF12 genotipu iedalījumā novērota RA slimniekiem, kas saslimuši pirms 50 gadu vecuma ( $p = 0,081$ ), kā arī recesīvās KLF12

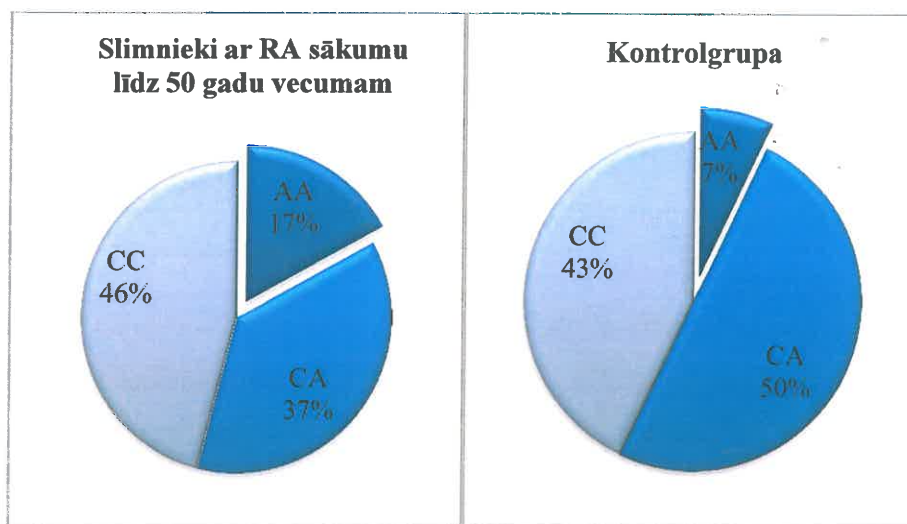
polimorfisma modeļa sastopamību RA slimniekiem, kuriem slimība sākusies pirms 50 gadu vecuma (sk. 3.9. att.). Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir AA 7 (17,1%), AC+CC 34 (82,9%), kontrolgrupā ir AA 18 (7,4%), AC+CC 224 (92,6%), OR = 2,13, 95% TI = 1,05-4,29, p = 0,067.

3.15. tabula

**KLF12 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RA sākšanās vecuma**

SNP	RA sākšanās vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs1324913 KLF12	Līdz 50 gadiem	(AA/AC/CC)	n = 41 7/15/19	n = 242 18/120/104	0,081	
		Dominantais (AA+AC/CC)	22/19	138/104	0,735	0,89 [0,51-1,57]
		Recesīvais (AA/AC+CC)	7/34	18/224	0,067	2,13 [1,05-4,29]
	Pēc 50 gadiem	(AA/AC/CC)	n = 53 8/20/25	n = 242 18/120/104	0,113	
		Dominantais (AA+AC/CC)	28/25	138/104	0,647	0,87 [0,53-1,42]
		Recesīvais (AA/AC+CC)	8/45	18/224	0,104	1,84 [0,97-3,47]

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits



3.9. att. KLF12 genotipu iedalījums RA slimniekiem, kas saslimuši līdz 50 gadu vecumam

p = 0,081 (Hī kvadrāta tests). AA genotips (recesīvais KLF12 polimorfisma modelis) sastopams biežāk RA slimniekiem, kas saslimuši pirms 50 gadu vecuma, OR = 2,13, 95%TI 1,05-4,29, p = 0,067 (Fišera precīzs tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

TNFA-308 polimorfisma genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu, atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.16. tabulā.

3.16. tabula

**TNFA-308 G/A genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RA sākšanās vecuma**

SNP	RA sākuma vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs1800629 TNFA-308	Līdz 50 gadiem	(AA/AG/GG)	n = 47 2/12/33	n = 230 5/37/188	0,193	
		Dominantais (AA+AG/GG)	14/33	42/188	0,109	1,67 [0,96-2,91]
		Recesīvais (AA/AG+GG)	2/45	5/225	0,339	1,71 [0,52-5,70]
	Pēc 50 gadiem	(AA/AG/GG)	n = 58 0/8/50	n = 230 5/37/188	0,466	
		Dominantais (AA+AG/GG)	8/50	42/188	0,561	0,76 [0,39-1,5]
		Recesīvais (AA/AG+GG)	0/58	5/225	0,587	---

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Nav statistiski būtiskas atšķirības TNFA-308 polimorfisma genotipu iedalījumā slimniekiem ar RA sākšanās vecumu līdz un pēc 50 gadiem. Vecumā līdz 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,193$ , vecumā pēc 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,466$ .

IL6 -174 gēna genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.17. tabulā.

Statistiskas atšķirības tendence novērota starp IL6 -174 genotipu iedalījuma RA slimniekiem ar slimības sākumu pirms 50 gadu vecuma ( $p = 0,075$ ). Statistiski būtiskas atšķirības novērotas IL6 -174 polimorfisma recesīvā modeļa sastopamībai starp RA slimniekiem ar slimības sākumu pirms 50 gadu vecuma un kontrolgrupu. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CC 20 (42,6%), GC+GG 27 (57,4%), kontrolgrupā – CC 63 (26,3%), GC+GG 177 (73,8%), OR = 1,82, 95% TI = 1,08-3,06,  $p = 0,034$  (sk. 3.10. att.). Statistiski būtiskas atšķirības novērotas IL6 -174 polimorfisma dominantā modeļa sastopamībai starp RA slimniekiem ar slimības sākumu pēc 50 gadu

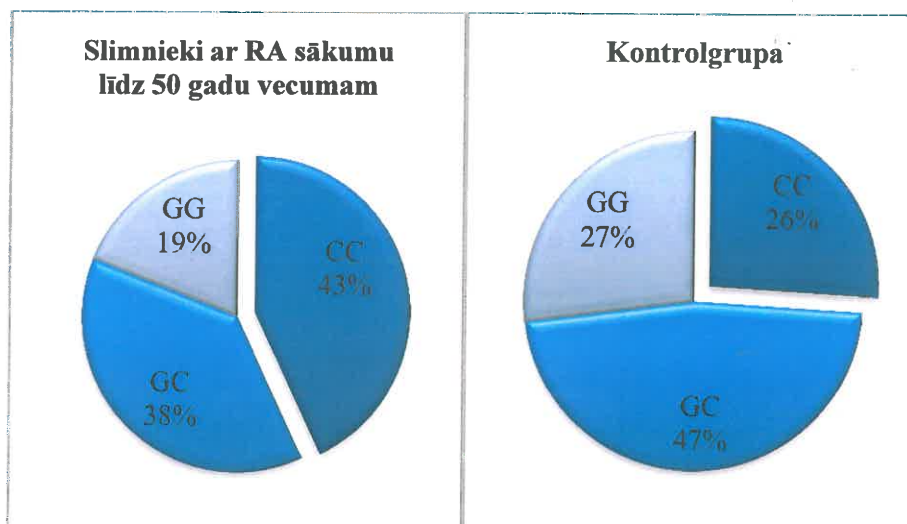
vecuma un kontrolgrupu. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CC+ GC 50 (86,2%), GG 8 (13,8%), kontrolgrupā ir CC+GC 175 (72,9%), GG 65 (27,1%), OR = 2,03, 95% TI = 1,01-4,08, p = 0,041.

3.17. tabula

**IL6 -174 G/C genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RA sākšanās vecuma**

SNP	RA sākšanās vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs1800795 IL6 -174	Līdz 50 gadiem	(CC/GC/GG)	n = 47 20/18/9	n = 240 63/112/65	0,075	
		Dominantais CC+GC/GG	38/9	175/65	0,281	1,47 [0,75-2,89]
		Recesīvais CC/GC+GG	20/27	63/177	0,034	1,82 [1,08-3,06]
	Pēc 50 gadiem	(CC/GC/GG)	n = 58 18/32/8	n = 240 63/112/65	0,107	
		Dominantais CC+GC/GG	50/8	175/65	0,041	2,03 [1,01-4,08]
		Recesīvais CC/GC+GG	18/40	63/177	0,511	1,21 [0,74-1,98]

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits



3.10. att. IL6 -174 genotipu iedalījums RA slimniekiem, kas saslimuši līdz 50 gadiem,

p = 0,075 (Hi kvadrāta tests). CC genotips (recesīvais IL6 -174 polimorfisma modelis) sastopams biežāk RA slimniekiem, kam slimība sākusies *pirms 50 gadiem*, OR = 1,82, 95%TI 1,08-3,06, p = 0,034 (Fišera precīzs tests). CC – homozigotisks CC genotips, GC – heterozigotisks GC genotips, GG – homozigotisks GG genotips, n – genotipu skaits

IL18 -607, -656 genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.18. tabulā.

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607, -656 genotipu iedalījumā slimniekiem ar RA sākšanās vecumu līdz un pēc 50 gadiem.

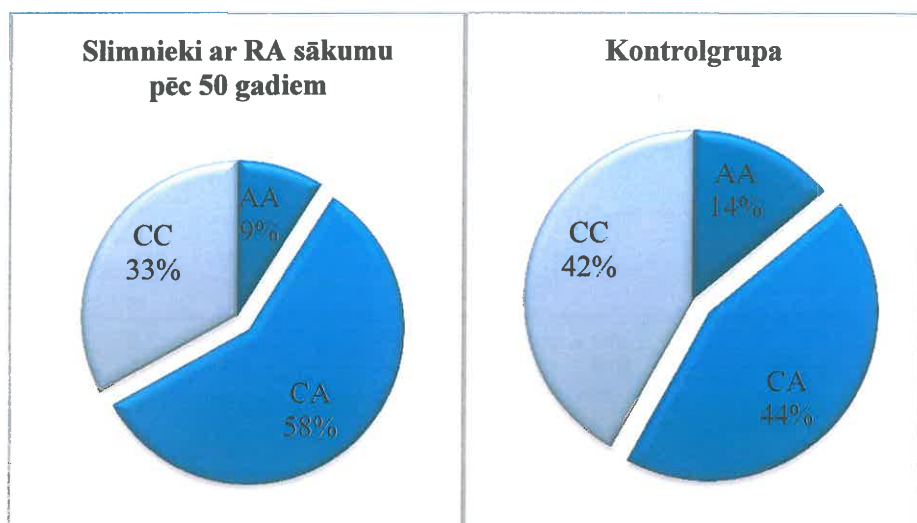
Vecumā līdz 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,478$  un  $0,498$ , vecumā pēc 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,122$  un  $0,136$ . Izskatot kodominanto ģenētisko modeli, novērota statistiskās atšķirības tendence genotipu izplatībā vecumā pēc 50 gadiem. IL18 -607 genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CA 34 (58,6%) un AA+CC 24 (41,4%), kontrolgrupā CA 104 (43,9%) un AA+CC 133 (56,1%), OR = 1,61,95% TI = 1,01-2,58,  $p = 0,056$  (sk. 3.11. att.). IL18 -656 genotipu iedalījums slimnieku grupā ir GT 34 (58,6%) un TT+GG 24 (41,4%), kontrolgrupā GT 105 (44,3%) un TT+GG 132 (55,7%), OR = 1,59,95% TI = 0,99-2,54,  $p = 0,057$ .



IL18 -607 C/A, -656 G/T genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no  
RA sākšanās vecuma

SNP	RA sākšanās vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs1946519 IL18 -607	Līdz 50 gadiem	(AA/CA/CC)	n = 46 4/24/18	n = 237 33/104/100	0,478	
		Dominantais (AA+CA/CC)	28/18	137/100	0,746	1,11 [0,65-1,91]
		Kodominantais CA/AA+CC	24/22	104/133	0,334	1,32 [0,78-2,42]
		Recesīvais (AA/CA+CC)	4/42	33/204	0,474	0,63 [0,24-1,66]
	Pēc 50 gadiem	(AA/CA/CC)	n = 58 5/34/19	n = 237 33/104/100	0,122	
		Dominantais (AA+CA/CC)	39/19	137/100	0,232	1,39 [0,85-2,28]
		Kodominantais (CA/AA+CC)	34/24	104/133	0,056	1,61 [1,01-2,58]
		Recesīvais (AA/GA+GG)	5/53	33/204	0,382	0,64 [0,27-1,50]
rs1946518 IL18 -656	Līdz 50 gadiem	(TT/GT/GG)	n = 46 4/24/18	n = 237 33/105/99	0,498	
		Dominantais (TT+GT/GG)	28/18	138/99	0,870	1,10 [0,64-1,89]
		Kodominantais (GT/TT+GG)	24/22	105/132	0,337	1,30 [0,77-2,21]
		Recesīvais (TT/GT+GG)	4/42	33/204	0,474	0,63 [0,24-1,66]
	Pēc 50 gadiem	(TT/GT/GG)	n = 58 5/34/19	n = 237 33/105/99	0,136	
		Dominantais (TT+GT/GG)	39/19	138/99	0,234	1,37 [0,83-2,25]
		Kodominantais (GT/TT+GG)	34/24	105/132	0,057	1,59 [0,99-2,54]
		Recesīvais (TT/GT+GG)	5/53	33/204	0,382	0,64 [0,27-1,50]

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits



3.11. att. IL18 -607C/A genotipu iedalījums RA slimniekiem, kam slimība sākusies pēc 50 gadu vecuma

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607C/A genotipu iedalījuma,  $p = 0,122$  (Hī kvadrāta tests). Pastāv statistiskas atšķirības tendence heterozigotiska CA genotipa izplatībā, salīdzinot ar homozigotiskiem AA un CC genotipiem starp slimniekiem ar RA sākumu pēc 50 gadiem un kontrolgrupu,  $p = 0,056$  (Fišera precīzs tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

IL10 -592, -819, -1082 genotipu asociācija RA slimniekiem atkarībā no RA sākšanās vecuma sniegta 3.19. tabulā. Nav statistiski būtiskas atšķirības IL10 -592, -819, -1082 gēnu genotipu iedalījumā slimniekiem ar RA sākšanās vecumu līdz un pēc 50 gadiem. Vecumā līdz 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,905$ ,  $p = 0,852$  un  $0,312$ , vecumā pēc 50 gadiem genotipu iedalījumam  $p = 0,503$ ,  $p = 0,560$  un  $0,724$ .

IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 G/A genotipu iedalījums RA slimniekiem  
atkarībā no RA sākšanās vecuma

SNP	RA sākšanās vecums	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR [95% TI]
rs1800872 IL10 -592	Līdz 50 gadiem	(AA/CA/CC)	n = 47 3/16/28	n = 240 19/85/136	0,905	
		Dominantais (AA+CA/CC)	19/28	104/136	0,750	0,91 [0,53-1,54]
		Recesīvais (AA/CA+CC)	3/44	19/221	1,000	0,82 [0,28-2,43]
	Pēc 50 gadiem	(AA/CA/CC)	n = 58 5/25/28	n = 240 19/85/136	0,503	
		Dominantais (AA+CA/CC)	30/28	104/136	0,303	1,31 [0,83-2,08]
		Recesīvais (AA/CA+CC)	5/53	19/221	0,793	1,08 [0,48-2,44]
rs1800871 IL10 -819	Līdz 50 gadiem	(TT/CT/CC)	n = 47 3/16/28	n = 240 20/86/134	0,852	
		Dominantais (TT+CT/CC)	19/28	106/134	0,748	0,88 [0,52-1,50]
		Recesīvais (TT/CT+CC)	3/44	20/220	1,000	0,78 [0,26-2,33]
	Pēc 50 gadiem	(TT/CT/CC)	n = 58 5/25/28	n = 240 20/86/134	0,560	
		Dominantais (TT+CT/CC)	30/28	106/134	0,308	1,28 [0,80-2,03]
		Recesīvais (TT/CT+CC)	5/53	20/220	1,000	1,03 [0,45-2,34]
rs1800896 IL10 -1082	Līdz 50 gadiem	(AA/GA/GG)	n = 47 5/25/17	n = 240 48/115/76	0,312	
		Dominantais (AA+GA/GG)	30/17	163/76	0,610	0,85 [0,50-1,46]
		Recesīvais (AA/GA+GG)	5/42	48/191	0,153	0,52 [0,22-1,26]
	Pēc 50 gadiem	(AA/GA/GG)	n = 58 9/30/19	n = 240 48/115/76	0,724	
		Dominantais (AA+GA/GG)	39/19	163/76	0,877	0,97 [0,59-1,58]
		Recesīvais (AA/GA+GG)	9/49	48/191	0,577	0,77 [0,40-1,48]

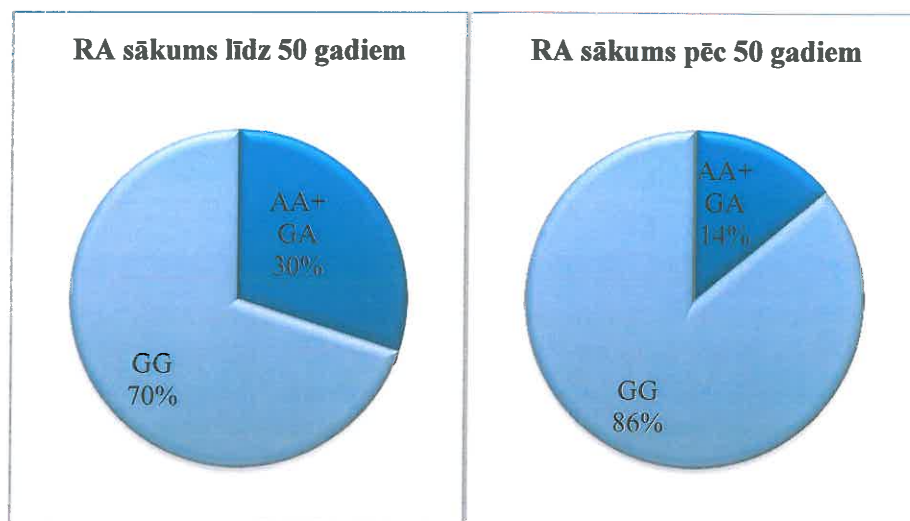
p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Analizējot genotipu asociāciju slimnieku grupā atkarībā no slimības sākšanās vecuma līdz vai pēc 50 gadiem (sk. 3.20. tab.), statistiskās atšķirības tendence novērota starp TNFA -308 genotipu izplatību un RA saslimšanas vecumu pirms vai pēc 50 gadiem (sk. 3.12. att.).

## Genotipu asociācija ar RA sākumu līdz/pēc 50 gadu vecuma

SNP	Ģenētiskais modelis	Pirms 50 gadiem (n = 47)	Pēc 50 gadiem (n = 58)	p	OR; 95% TI
rs2476601 PTPN22C/T	TT/CT/CC	3/16/22	2/20/31	0,722	
	Dominantais (TT+CT/CC)	19/22	22/31	0,679	1,12; 0,71-1,77
	Recesīvais (TT/CT+CC)	3/38	2/51	0,650	1,41; 0,66-2,99
rs1324913 KLF12C/A	AA/CA/CC	7/15/19	8/20/25	0,966	
	Dominantais (AA+CA/CC)	22/19	28/25	1,000	1,02; 0,64-1,62
	Recesīvais (AA/CA+CC)	7/34	8/45	1,000	1,08; 0,60-1,97
rs1800629 TNF -308G/A	AA/GA/GG	2/12/33	0/8/50	0,075	
	Dominantais (AA+AG/GG)	14/33	8/50	0,056	1,60; 1,06-2,42
	Recesīvais (AA/AG+GG)	2/45	0/58	0,198	---
rs1800795 IL6 -174C/G	GG/CG/CC	9/18/20	8/32/18	0,227	
	Dominantais (GG+CG/CC)	27/20	40/18	0,307	0,77; 0,50-1,17
	Recesīvais (GG/CG+CC)	9/38	8/50	0,596	1,22; 0,74-2,04
rs1946519 IL18 -607C/A	AA/CA/CC	4/24/18	5/34/19	0,785	
	Dominantais (AA+CA/CC)	28/18	39/19	0,541	0,86; 0,56-1,33
	Kodominantais (CA/AA+CC)	24/22	34/24	0,555	0,87; 0,56-1,33
rs1946518 IL18 -656G/T	TT/GT/GG	4/24/18	5/34/19	0,785	
	Dominantais (TT+GT/GG)	28/18	39/19	0,541	0,86; 0,56-1,33
	Kodominantais (GT/TT+GG)	24/22	34/24	0,555	0,87; 0,56-1,33
rs1800872 IL10 -592C/A	AA/CA/CC	3/16/28	5/25/28	0,512	
	Dominantais (AA+CA/CC)	19/28	30/28	0,326	0,78; 0,50-1,20
	Recesīvais (AA/AC+CC)	3/44	5/53	0,729	0,83; 0,33-2,08
rs1800871 IL10 -819C/T	TT/CT/CC	3/16/28	5/25/28	0,512	
	Dominantais (TT+CT/CC)	19/28	30/28	0,326	0,78; 0,50-1,20
	Recesīvais (TT/CT+CC)	3/44	5/53	0,729	0,83; 0,33-2,08
rs1800896 IL10 -1082A/G	GG/AG/AA	5/25/17	9/30/19	0,755	
	Dominantais (GG+AG/AA)	30/17	39/19	0,837	0,92; 0,59-1,43
	Recesīvais (GG/AG+AA)	5/42	9/49	0,570	0,77; 0,37-1,62

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa



3.12. att. TNFA-308 G/A genotipu izplatība atkarībā no RA sākšanās līdz/pēc 50 gadiem

A alēli nesošie genotipi sastopas biežāk slimniekiem ar RA sākumu līdz 50 gadiem, OR = 1,60, 95%TI 1,06-2,42,  $p = 0,056$  (Fišera precīzs tests). AA – homozigotisks AA genotips, GA – heterozigotisks GA genotips, GG – homozigotisks GG genotips, n – genotipu skaits

TNFA-308 genotipu iedalījums pirms un pēc 50 gadu vecuma ir AA+GA 14 (29,8%), GG 33 (70,2%) un AA+GA 8 (13,8%), GG 50 (86,2%), attiecīgi (OR = 1,60, 95%TI = 1,06-2,42,  $p = 0,056$ ).

Nav atrastas statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T, KLF12 C/A, IL6 -174 G/C, IL18 -607 C/A, -656G/T, IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 A/G polimorfismiem genotipu iedalījumā starp RA slimniekiem atkarībā no slimības sākšanās vecuma līdz vai pēc 50 gadiem ( $p = 0,722$ ,  $p = 0,966$ ,  $p = 0,227$ ,  $p = 0,785$ ,  $p = 0,785$ ,  $p = 0,512$ ,  $p = 0,512$ ,  $p = 0,755$ ).

### 3.5. Genotipu iedalījums atkarībā no antivielu klātbūtnes

#### 3.5.1. Genotipu asociācija ar reimatoīdo faktoru

Analizētas genotipu izplatības atšķirības starp RF pozitīviem un RF negatīviem RA slimniekiem un kontrolgrupu. Kā jau minēts iepriekš, RF noteikts 103 slimniekiem, no kuriem 79 (76,7%) bija RF pozitīvie (RF+) un 24 (23,3%) RF negatīvie (RF-). PTPN22 C1858T genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF esamības sniegta 3.21. tabulā.

3.21. tabula

PTPN22 C1858T genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95%TI	
rs2476601 PTPN22 C1858T	RF+		n = 69	n = 238			
		TT/CT/CC	4/26/39	3/42/193	0,00008		
		Dominantais (TT+CT/CC)	30/39	45/193	0,0001	2,38, 1,60-3,54	
			Recesīvais (TT/CT+CC)	4/65	3/235	0,048	2,63, 1,34-5,19
	RF-			n = 23	n = 238		
		TT/CT/CC	1/9/13	3/42/193	0,020		
Dominantais (TT+CT/CC)		10/13	45/193	0,013	2,89, 1,34-6,22		
		Recesīvais (TT/CT+CC)	1/22	3/235	0,310	2,92, 0,51-16,70	

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu iedalījumā novērojamas gan RF+, gan RF-RA slimniekiem ( $p = 0,00008$  un  $p = 0,020$ ). Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 1858T alēli nesošiem genotipiem novērotas starp RF+ un RF- RA slimniekiem un kontrolgrupu ( $p = 0,0001$  un  $p = 0,013$ ), kā arī homozigotiskam TT genotipam RF+ RA slimniekiem ( $p = 0,048$ ).

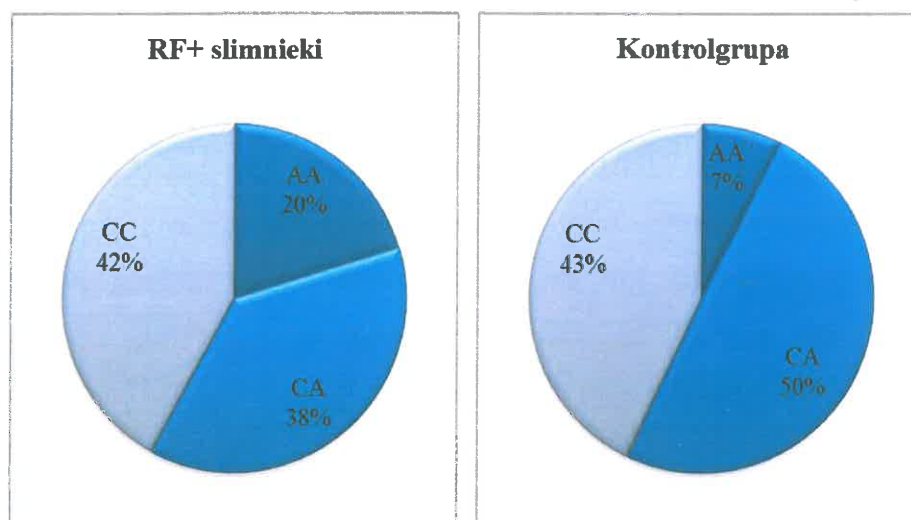
KLF12 gēna genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF statusa sniegta 3.22. tabulā.

**KLF12 C/A genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF**

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95%TI
rs1324913 KLF12	RF+	AA/AC/CC	n = 69 14/26/29	n = 242 18/120/104	0,006	
		Dominantais (AA+AC/CC)	40/29	138/104	1,000	1,03, 0,68-1,57
		Recesīvais (AA/AC+CC)	14/55	18/224	0,006	2,22, 1,40-3,51
	RF-	AA/AC/CC	n = 23 0/9/14	n = 242 18/120/104	0,158	
		Dominantais (AA+AC/CC)	9/14	138/104	0,125	0,52, 0,23-1,15
		Recesīvais (AA/AC+CC)	0/23	18/224	0,184	----

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Statistiski būtiskas atšķirības novērotas starp KLF12 genotipu iedalījuma RF+ RA slimniekiem ( $p = 0,006$ ), kā arī recesīvā KLF12 gēna modeļa sastopamību RF+ RA slimniekiem. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir AA 14 (20,3%), AC+CC 55 (79,7%), kontrolgrupā ir AA 18 (7,4%), AC+CC 224 (92,6%), OR = 2,22, 95% TI = 1,40-3,51,  $p = 0,006$  (sk. 3.13. att.).



3.13. att. **KLF12 C/A genotipu asociācija RF+ RA slimniekiem**

Homozigotisks AA genotips sastopams biežāk RF+ RA slimnieku grupā,  $p = 0,006$  (Hī kvadrāta tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

TNFA-308 G/A genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF statusa sniegta 3.23. tabulā.

3.23. tabula

TNFA-308 G/A genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95% TI
rs1800629 TNFA-308	RF+		n = 79	n = 230		
		AA/AG/GG	2/14/63	5/37/188	0,924	
		Dominantais (AA+AG/GG)	16/63	42/188	0,739	1,10, 0,69-1,76
		Recesīvais (AA/AG+GG)	2/77	5/225	1,000	1,12, 0,34-3,67
	RF-		n = 24	n = 230		
		AA/AG/GG	0/6/18	5/37/188	0,435	
Dominantais (AA+AG/GG)		6/18	42/188	0,416	1,43, 0,60-3,41	
	Recesīvais (AA/AG+GG)	0/24	5/225	1,000	---	

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Nav statistiski būtiskas atšķirības TNFA-308 polimorfisma genotipu izplatībā slimniekiem ar RF+ un RF- RA. RF+ gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,193$ , RF- gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,466$ .

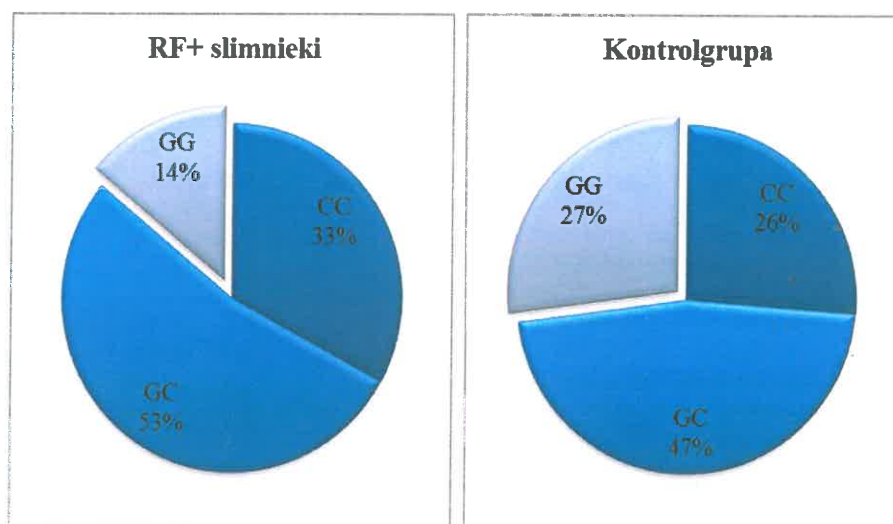
IL6 -174 G/C genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF statusa sniegta 3.24. tabulā. Statistiskās atšķirības tendence novērota starp IL6 -174 genotipu iedalījumu RF+ RA slimniekiem ( $p = 0,055$ ) (sk. 3.14. att.). Statistiski būtiskas atšķirības novērotas starp IL6 -174 C alēli nesošo genotipu iedalījuma RF+ RA slimniekiem un kontrolgrupai. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CC+GC 68 (86,1%), GG 11 (13,9%), kontrolgrupā ir CC+GC 175 (72,9%), GG 65 (27,1%), OR = 1,93, 95% TI = 1,08-3,46,  $p = 0,022$ . Statistiskās atšķirības tendence novērota homozigotiska CC genotipa izplatībā starp RF- RA slimniekiem un kontrolgrupu. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CC 11 (45,8%), GC+GG 13 (54,2%), kontrolgrupā ir CC 63 (26,3%), GC+GG 177 (73,8%), OR = 2,17, 95% TI = 1,02-4,63,  $p = 0,055$ .



**IL6 -174 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF**

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95% TI
rs1800795 IL6 -174	RF+		n = 79	n = 240		
		CC/GC/GG	26/42/11	63/112/65	0,055	
		Dominantais CC+GC/GG	68/11	175/65	0,022	1,93, 1,08-3,46
		Recesīvais CC/GC+GG	26/53	63/177	0,252	1,26, 0,85-1,89
	RF-		n = 24	n = 240		
		CC/GC/GG	11/7/6	63/112/65	0,105	
Dominantais CC+GC/GG		18/6	175/65	1,000	1,10, 0,46-2,67	
	Recesīvais CC/GC+GG	11/13	63/177	0,055	2,17, 1,02-4,63	

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits



3.14. att. **IL6 -174 G/C genotipu asociācija RF+ RA slimniekiem**

C alēli nesošie genotipi sastopami biežāk RF+ RA slimnieku grupā, n = 68 (86,1%), nekā kontrolgrupā, n = 175 (72,9%), OR = 1,93, 95%TI 1,08–3,46, p = 0,022 (Fišera precīzs tests). CC – homozigotisks CC genotips, CG – heterozigotisks CG genotips, GG – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

IL18 -607 C/A, -656 G/T genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF statusa sniegta 3.25. tabulā.

## IL18 -607, -656 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95%TI
rs1946519 IL18 -607	RF+		n = 78	n = 237		
		AA/CA/CC	7/44/27	33/104/100	0,140	
		Dominantais (AA+CA/CC)	51/27	137/100	0,287	1,28, 0,85-1,92
		Kodominantais CA/AA+CC	44/34	104/133	0,067	1,46, 0,99-2,16
	Recesīvais (AA/CA+CC)	7/71	33/204	0,328	0,68, 0,34-1,37	
	RF-		n = 24	n = 237		
		AA/CA/CC	2/13/9	33/104/100	0,566	
		Dominantais (AA+CA/CC)	15/9	137/100	0,829	1,20, 0,54-2,63
Kodominantais (CA/AA+CC)		13/11	104/133	0,392	1,46, 0,68-3,13	
Recesīvais (AA/GA+GG)	2/22	33/204	0,752	0,59, 0,14-2,39		
rs1946518 IL18 -656	RF+		n = 78	n = 237		
		TT/GT/GG	7/44/27	33/105/99	0,157	
		Dominantais (TT+GT/GG)	51/27	138/99	0,288	1,26, 0,84-1,89
		Kodominantais (GT/TT+GG)	44/34	105/132	0,068	1,44, 0,98-2,13
	Recesīvais (TT/GT+GG)	7/71	33/204	0,328	0,68, 0,34-1,37	
	RF-		n = 24	n = 237		
		TT/GT/GG	2/13/9	33/105/99	0,585	
		Dominantais (TT+GT/GG)	15/9	138/99	0,829	1,18, 0,54-2,59
Kodominantais (GT/TT+GG)		13/11	105/132	0,394	1,43, 0,67-3,08	
Recesīvais (TT/GT+GG)	2/22	33/204	0,752	0,59, 0,14-2,39		

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607, -656 genotipu iedalījumā RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF. RF+ RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,140$  un  $0,157$ , RF- RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,566$  un  $0,585$ . Izskatot kodominanto ģenētisko modeli, novērota statistiskās atšķirības tendence IL18 -607, -656 genotipu izplatībā RF+ RA gadījumā,  $p = 0,067$  un  $p = 0,068$ .

IL10 -592 C/A, -819C/T, -1082G/A genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RF statusa sniegta 3.26. tabulā. Nav statistiski būtiskas

atšķirības IL10 -592, -819, -1082 gēnu genotipu iedalījumā RA slimniekiem atkarībā no pozitīva/negatīva RF. RF+ RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,859$ ,  $p = 0,918$  un  $0,622$ , RF- RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,717$ ,  $p = 0,708$  un  $0,356$ .

3.26. tabula

IL10 -592, -819, -1082 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā  
no pozitīva/negatīva RF

SNP	RF	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95% TI	
rs1800872 IL10 -592	RF+		n = 79	n = 240			
		AA/CA/CC	7/30/42	19/85/136	0,859		
		Dominantais (AA+CA/CC)	37/42	104/136	0,603	1,11, 0,76-1,63	
			Recesīvais (AA/CA+CC)	7/72	19/221	0,814	1,10, 0,56-2,13
	RF-			n = 24	n = 240		
		AA/CA/CC	1/10/13	19/85/136	0,717		
Dominantais (AA+CA/CC)		11/13	104/136	0,832	1,10, 0,51-2,36		
		Recesīvais (AA/CA+CC)	1/23	19/221	1,000	0,53, 0,08-3,73	
rs1800871 IL10 -819	RF+		n = 79	n = 240			
		TT/CT/CC	7/30/42	20/86/134	0,918		
		Dominantais (TT+CT/CC)	37/42	106/134	0,697	1,08, 0,74-1,59	
			Recesīvais (TT/CT+CC)	7/72	20/120	0,820	1,05, 0,54-2,05
	RF-			n = 24	n = 240		
		TT/CT/CC	1/10/13	20/86/134	0,708		
Dominantais (TT+CT/CC)		11/13	106/134	1,000	1,06, 0,50-2,29		
		Recesīvais (TT/CT+CC)	1/23	20/120	0,704	0,50, 0,07-3,54	
rs1800896 IL10 -1082	RF+		n = 79	n = 239			
		AA/GA/GG	12/41/26	48/115/76	0,622		
		Dominantais (AA+GA/GG)	53/26	163/76	0,890	0,96, 0,64-1,45	
			Recesīvais (AA/GA+GG)	12/67	48/191	0,408	0,77, 0,45-1,33
	RF-			n = 24	n = 239		
		AA/GA/GG	2/14/8	48/115/76	0,356		
Dominantais (AA+GA/GG)		16/8	163/76	1,000	0,94, 0,42-2,11		
		Recesīvais (AA/GA+GG)	2/22	48/191	0,272	0,39, 0,09-1,59	

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n – cilvēku skaits

Genotipu iedalījums RF+ un RF- RA slimniekiem sniegts 3.27. tabulā.

3.27. tabula

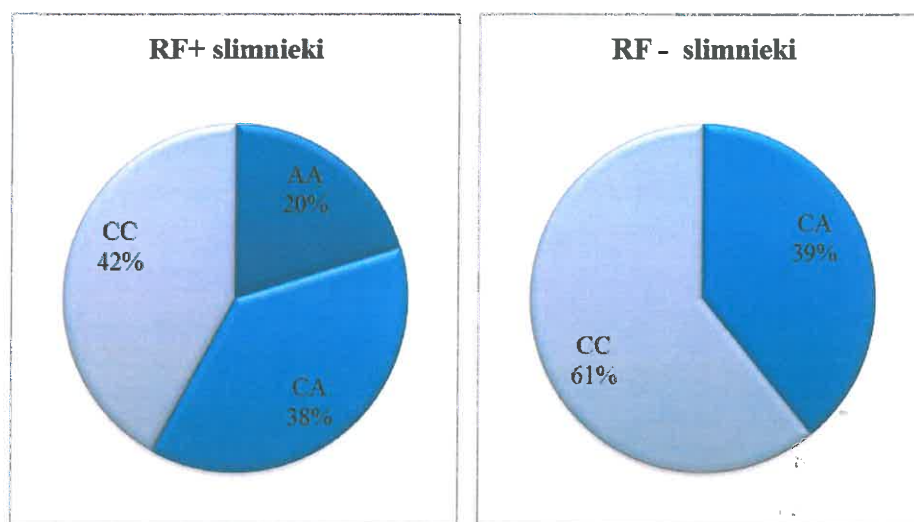
Genotipu asociācija ar pozitīvu/negatīvu RF RA slimniekiem

SNP	Ģenētiskais modelis	RF+	RF-	p	OR; 95% TI
rs2476601 PTPN22	TT/CT/CC	4/26/39	1/9/13	0,963	
	Dominantais (TT+CT/CC)	30/39	10/13	1,000	1,00; 0,79-1,27
	Recesīvais (TT/CT+CC)	4/65	1/22	1,000	1,07; 0,68-1,69
rs1324913 KLF12	AA/CA/CC	14/26/29	0/9/14	0,05	
	Dominantais AA+CA/CC	40/29	9/14	0,15	1,21; 0,95-1,56
	Recesīvais AA/CA+CC	14/55	0/23	0,018*	1,41; 1,23-1,63
rs1800629 TNF-308G/A	AA/GA/GG	2/14/63	0/6/18	0,559	
	Dominantais AA+AG/GG	16/63	6/18	0,584	0,94; 0,71-1,24
	Recesīvais AA/AG+GG	2/77	0/24	1,000	1,31; 1,18-1,46
rs1800795 IL6 -174C/G	GG/CG/CC	11/42/26	6/7/11	0,108	
	Dominantais GG+CG/CC	53/26	13/11	0,331	1,14; 0,90-1,46
	Recesīvais GG/CG+CC	11/68	6/18	0,218	0,82; 0,57-1,18
rs1946519 IL18 -607C/A	AA/CA/CC	7/44/27	2/13/9	0,966	
	Kodominantais CA/AA+CC	44/34	13/11	1,000	1,02; 0,82-1,27
rs1946518 IL18 -656G/T	TT/GT/GG	7/44/27	2/13/9	0,966	
	Kodominantais GT/TT+GG	44/34	13/11	1,000	1,02; 0,82-1,27
rs1800872 IL10 -592C/A	AA/CA/CC	7/30/42	1/10/13	0,744	
	Dominantais AA+CA/CC	37/42	11/13	1,000	1,01; 0,82-1,25
	Recesīvais AA/AC+CC	7/72	1/23	0,677	1,16; 0,87-1,54
rs1800871 IL10 -819C/T	TT/CT/CC	7/30/42	1/10/13	0,744	
	Dominantais TT+CT/CC	37/42	11/13	1,000	1,01; 0,82-1,25
	Recesīvais TT/CT+CC	7/72	1/23	0,677	1,16; 0,87-1,54
rs1800896 IL10 -1082A/G	GG/AG/AA	12/41/26	2/14/8	0,677	
	Dominantais GG+AG/AA	53/26	16/8	1,000	1,00; 0,80-1,26
	Recesīvais GG/AG+AA	12/67	2/22	0,512	1,14; 0,89-1,45

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  un divpusējā Fišera testa

\*AA/CC p = 0,013, OR = 1,48, 95% TI = 1,20-1,83

Pastāv lielas atšķirības starp KLF12 genotipu izplatību RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem. AA, CA, CC genotipi sastopami RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem 14 (20,3%), 26 (37,7%), 29 (42,0%) un 0 (0,0%), 9 (39,1%), 14 (60,9%), attiecīgi,  $p = 0,05$ , kur AA genotips sastopams tikai slimniekiem ar pozitīvu RF (sk. 3.15. att.). Salīdzinot recesīvu ģenētisko modeli starp RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem, arī novērotas statistiski būtiskas atšķirības. AA, CA+CC genotipi sastopami RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem 14 (20,3%), 55 (79,7%) un 0 (0%), 23 (100%),  $OR = 1,41$ , 95% TI = 1,23-1,64,  $p = 0,018$ . Salīdzinot homozigotiskus AA un CC genotipus, arī novērotas statistiski būtiskas atšķirības,  $OR = 1,48$ , 95% TI 1,20-1,83,  $p = 0,013$ .



3.15. att. **KLF12 C/A genotipu asociācija ar pozitīvu/negatīvu RF RA slimniekiem**  
 Homozigotisks AA genotips sastopams tikai slimniekiem ar pozitīvu RF,  $OR = 1,41$ , 95%TI 1,23–1,63,  $p = 0,018$  (Fišera precīzs tests). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits.

Nav atrastas statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T, TNFA-308 G/A, IL6 -174 C/G, IL18 -607 C/A, IL18 -656 G/T, IL10 -592 C/A, -819C/T, -1082A/G SNP genotipu izplatībā starp RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem,  $p = 0,963$ ,  $p = 0,559$ ,  $p = 0,108$ ,  $p = 0,966$ ,  $p = 0,966$ ,  $p = 0,744$ ,  $p = 0,744$ ,  $p = 0,677$ .

### 3.5.2. Genotipu asociācija ar antiCCP antivielām

Analizētas genotipu izplatības atšķirības starp antiCCP pozitīviem (antiCCP+) un AntiCCP negatīviem (antiCCP-) RA slimniekiem un kontrolgrupu. Kā jau minēts iepriekš, antiCCP noteikts 73 slimniekiem, no kuriem 58 (79,45%) bija antiCCP+ un 15 (20,55%) antiCCP-. PTPN22 C1858T genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no antiCCP esamības sniegta 3.28. tabulā. Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu iedalījumā novērotas gan antiCCP+, gan antiCCP- RA slimniekiem ( $p = 0,023$  un  $p = 0,003$ ). Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 1858T alēles nesošiem genotipiem novērotas starp antiCCP+ un antiCCP- RA slimniekiem un kontrolgrupu ( $p = 0,013$  un  $p = 0,004$ ).

3.28. tabula

**PTPN22 C1858T genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām**

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95%TI
rs2476601 PTPN22C1858T	AntiCCP+		n = 49	n = 238		
		TT/CT/CC	1/17/31	3/42/193	0,023	
		Dominantais (TT+CT/CC)	18/31	45/193	0,013	2,07, 1,24-3,43
		Recesīvais (TT/CT+CC)	1/48	3/235	0,529	1,47, 0,27-8,21
	AntiCCP-		n = 15	n = 238		
		TT/CT/CC	0/8/7	3/42/193	0,003	
Dominantais (TT+CT/CC)		8/7	45/193	0,004	4,31, 1,64-11,36	
	Recesīvais (TT/CT+CC)	1/48	3/235	1,000	---	

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n—cilvēku skaits

KLF12 C/A genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no antiCCP statusa sniegta 3.29. tabulā.

**KLF12 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no  
pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām**

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR , 95% TI
rs1324913 KLF12	AntiCCP+	AA/AC/CC	n = 49 7/18/24	n = 242 18/120/104	0,137	
		Dominantais (AA+AC/CC)	25/24	138/104	0,528	0,82, 0,49-1,36
		Recesīvais (AA/AC+CC)	7/42	18/224	0,157	1,78, 0,89-3,53
	AntiCCP-	AA/AC/CC	n = 15 1/6/8	n = 242 18/120/104	0,732	
		Dominantais (AA+AC/CC)	7/8	138/104	0,437	0,68, 0,25-1,81
		Recesīvais (AA/AC+CC)	1/14	18/224	1,000	0,90, 0,12-6,44

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n–cilvēku skaits

Nav statistiski būtiskas atšķirības KLF12 genotipu izplatībā antiCCP+ un antiCCP- RA slimniekiem. AntiCCP+ gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,137$ , un antiCCP- gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,732$ .

TNFA-308 G/A polimorfisma genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no antiCCP esamības sniegta 3.30. tabulā.

Nav statistiski būtiskas atšķirības TNFA-308 polimorfisma genotipu izplatībā slimniekiem ar antiCCP+ un antiCCP- RA. AntiCCP+ gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,790$ , antiCCP- gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,805$ .

**TNFA-308 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām**

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95% TI
rs1800629 TNFA-308	AntiCCP+	(AA/AG/GG)	n = 58 2/8/48	n = 230 5/37/188	0,790	
		Dominantais (AA+AG/GG)	10/48	42/188	1,000	0,95, 0,51-1,74
		Recesīvais (AA/AG+GG)	2/56	5/225	0,631	1,43, 0,43-4,73
	AntiCCP-	(AA/AG/GG)	n = 15 0/2/13	n = 230 5/37/188	0,805	
		Dominantais (AA+AG/GG)	2/13	42/188	1,000	0,70, 0,16-3,00
		Recesīvais (AA/AG+GG)	0/15	5/225	1,000	---

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precizā testa, n – cilvēku skaits

IL6 -174 G/C polimorfisma genotipu asociācija RA slimniekiem atkarībā no antiCCP esamības sniegta 3.31. tabulā.

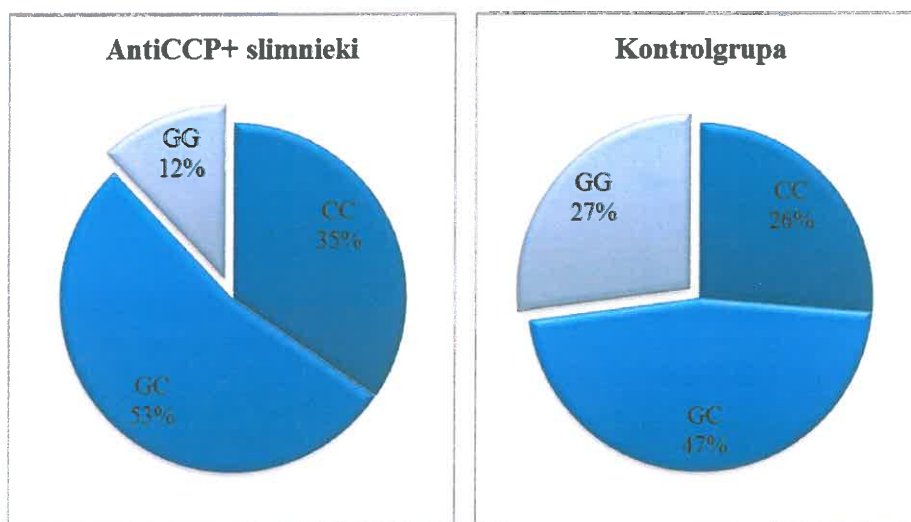
**IL6 -174 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām**

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR, 95% TI
rs1800795 IL6 -174	AntiCCP+	(CC/GC/GG)	n = 58 20/31/7	n = 240 63/112/65	0,051	
		Dominantais CC+GC/GG	51/7	175/65	0,017	2,32, 1,10-4,89
		Recesīvais CC/GC+GG	20/38	63/177	0,253	1,36, 0,85-2,20
	AntiCCP-	(CC/GC/GG)	n = 15 6/6/3	n = 240 63/112/65	0,500	
		Dominantais CC+GC/GG	12/3	175/65	0,765	1,46, 0,42-5,00
		Recesīvais CC/GC+GG	6/9	63/177	0,244	1,80, 0,66-4,86

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precizā testa, n – cilvēku skaits



Statistiskās atšķirības tendences novērotas starp IL6 -174 genotipu iedalījuma antiCCP+ RA slimniekiem ( $p = 0,051$ ). Statistiski būtiskas atšķirības novēroja IL6 -174C alēles nesošu genotipu iedalījumu antiCCP+ RA slimniekiem. Genotipu iedalījums slimnieku grupā ir CC+GC 51 (87,9%), GG 7 (12,1%), kontrolgrupā ir CC+GC 175 (72,9%), GG 65 (27,1%), OR = 2,32, 95%TI = 1,10-4,89,  $p = 0,017$  (sk. 3.16. att.).



3.16. att. IL6 -174 G/C genotipu asociācija antiCCP+ RA slimniekiem

C alēli nesošie genotipi sastopami biežāk antiCCP+ RA slimnieku grupā,  $n = 51$  (87,9%) nekā kontrolgrupā,  $n = 175$  (72,9%), OR = 2,32, 95%TI 1,10-4,89,  $p = 0,017$  (Fišera precīzs tests). CC – homozigotisks CC genotips, CG – heterozigotisks CG genotips, GG – homozigotisks CC genotips,  $n$  – genotipu skaits.

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL6 -174 genotipu izplatībā slimniekiem ar antiCCP- RA. AntiCCP- gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,500$ .

IL18 -607 C/A, -656 G/T genotipu asociācija starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no antiCCP statusa sniegta 3.32. tabulā.

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607, -656 genotipu iedalījumā RA slimniekiem atkarībā no antiCCP esamības. AntiCCP+ RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,204$  un  $0,226$ , antiCCP- RA gadījumā genotipu iedalījumam  $p = 0,295$  un  $0,297$ . Izskatot kodominanto ģenētisko modeli, novērota statistiskās atšķirības tendence IL18 -607 genotipu izplatībā antiCCP+ RA gadījumā,  $p = 0,080$ .

**IL18 -607, -656 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no  
pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām**

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrup a	p	OR , 95% TI
rs1946519 IL18 -607	AntiCCP+	(AA/CA/CC)	n = 58 6/33/19	n = 237 33/104/100	0,204	
		Dominantais (AA+CA/CC)	39/19	137/100	0,232	1,39, 0,85-2,28
		Kodominantais CA/AA+CC	33/25	104/133	0,080	1,52, 0,96-2,42
		Recesīvais (AA/CA+CC)	6/52	33/204	0,665	0,76, 0,35-1,64
	AntiCCP-	(AA/CA/CC)	n = 15 0/8/7	n = 237 33/104/100	0,295	
		Dominantais (AA+CA/CC)	8/7	137/100	0,791	0,84, 0,32-2,25
		Kodominantais (CA/AA+CC)	8/7	104/133	0,594	1,43, 0,53-3,82
		Recesīvais (AA/GA+GG)	0/15	33/204	0,231	---
rs1946518 IL18 -656	AntiCCP+	(TT/GT/GG)	n = 58 6/33/19	n = 237 33/105/99	0,226	
		Dominantais (TT+GT/GG)	39/19	138/99	0,234	1,37, 0,83-2,45
		Kodominantais (GT/TT+GG)	33/25	105/132	0,106	1,5, 0,94-2,40
		Recesīvais (TT/GT+GG)	6/52	33/204	0,665	0,76, 0,35-1,64
	AntiCCP-	(TT/GT/GG)	n = 15 0/8/7	n = 237 33/105/99	0,297	
		Dominantais (TT+GT/GG)	8/7	138/99	0,790	0,83, 0,31-2,22
		Kodominantais (GT/TT+GG)	8/7	105/132	0,596	1,41, 0,53-3,76
		Recesīvais (TT/GT+GG)	0/15	33/204	0,231	---

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n-cilvēku skaits

IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 G/A genotipu asociācija RA slimniekiem atkarībā no antiCCP antivielu esamības sniegta 3.33. tabulā.

IL10 -592, -819, -1082 genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām

SNP	AntiCCP antivielas	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p	OR , 95% TI
rs1800872 IL10 -592	AntiCCP+	(AA/CA/CC)	n = 58 6/20/32	n = 240 19/85/136	0,836	
		Dominantais (AA+CA/CC)	26/32	104/136	0,883	1,05, 0,66-1,67
		Recesīvais (AA/CA+CC)	6/52	19/221	0,597	1,26, 0,60-2,64
	AntiCCP-	(AA/CA/CC)	n = 15 1/5/9	n = 240 19/85/136	0,964	
		dominante (AA+CA/CC)	6/9	104/136	1,000	0,88, 0,32-2,40
		Recesīvais (AA/CA+CC)	1/14	19/221	1,000	0,84, 0,12-6,06
rs1800871 IL10 -819	AntiCCP+	(TT/CT/CC)	n = 58 6/20/32	n = 240 20/86/134	0,885	
		Dominantais (TT+CT/CC)	26/32	106/134	1,000	1,02, 0,64-1,63
		Recesīvais (TT/CT+CC)	6/52	20/220	0,608	1,21, 0,57-2,54
	AntiCCP-	(TT/CT/CC)	n = 15 1/5/9	n = 240 20/86/134	0,944	
		Dominantais (TT+CT/CC)	6/9	106/134	0,796	0,85, 0,31-2,32
		Recesīvais (TT/CT+CC)	1/14	20/220	1,000	0,80, 0,11-5,76
rs1800896 IL10 -1082	AntiCCP+	(AA/GA/GG)	n = 58 12/26/20	n = 239 48/115/76	0,896	
		Dominantais (AA+GA/GG)	38/20	163/76	0,755	0,91, 0,56-1,47
		Recesīvais (AA/GA+GG)	12/46	48/191	1,000	1,03, 0,58-1,82
	AntiCCP-	(AA/GA/GG)	n = 15 1/8/6	n = 239 48/115/76	0,429	
		Dominantais (AA+GA/GG)	9/6	163/76	0,572	0,72, 0,26-1,94
		Recesīvais (AA/GA+GG)	1/14	48/191	0,316	0,30, 0,04-2,22

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa, n-cilvēku skaits

Nav statistiski būtiskas atšķirības IL10 -592, -819, -1082 gēnu genotipu izplatībā RA slimniekiem atkarībā no antiCCP esamības. AntiCCP+ RA gadījumā genotipu sadalījumam  $p = 0,836$ ,  $p = 0,885$  un  $p = 0,896$ , antiCCP- RA gadījumā genotipu sadalījumam  $p = 0,964$ ,  $p = 0,944$  un  $p = 0,429$ .

Genotipu iedalījums starp antiCCP+ un antiCCP- RA slimniekiem sniegts 3.34. tabulā.

3.34. tabula

**Genotipu asociācija ar pozitīvām/negatīvām antiCCP antivielām RA slimniekiem**

SNP	Ģenētiskais modelis	AntiCCP+	AntiCCP-	p	OR; 95% TI
rs2476601	TT/CT/CC	1/17/31	0/8/7	0,394	
PTPN22	Dominantais	18/31	8/7	0,368	0,85; 0,63-1,14
C1858T	(TT+CT/CC)				
	Recesīvais	1/48	0/15	1,000	1,31; 1,14-1,51
	(TT/CT+CC)				
rs1324913	AA/CA/CC	7/18/24	1/6/8	0,737	
KLF12	Dominantais	15/24	7/8	1,000	1,04; 0,79-1,37
	AA+CA/CC				
	Recesīvais	7/42	1/14	0,668	1,17; 0,86-1,58
	AA/CA+CC				
rs1800629	AA/GA/GG	2/8/48	0/2/13	0,763	
TNF -308G/A	Dominantais	10/48	2/13	1,000	1,06; 0,80-1,41
	AA+AG/GG				
	Recesīvais	2/56	0/15	1,000	1,27; 1,12-1,43
	AA/AG+GG				
rs1800795	GG/CG/CC	7/31/20	3/6/6	0,584	
IL6 -174C/G	Dominantais	38/20	9/6	0,766	1,05; 0,82-1,35
	GG+CG/CC				
	Recesīvais	7/51	3/12	0,419	0,87; 0,57-1,32
	GG/CG+CC				
rs1946519	AA/CA/CC	6/33/19	0/8/7	0,329	
IL18 -607C/A	Kodominantais	33/25	8/7	1,000	1,03; 0,81-1,31
	CA/AA+CC				
rs1946518	TT/GT/GG	6/33/19	0/8/7	0,329	
IL18 -656G/T	Kodominantais	33/25	8/7	1,000	1,03; 0,81-1,31
	GT/TT+GG				
rs1800872	AA/CA/CC	6/20/32	1/5/9	0,895	
IL10 -592C/A	Dominantais	26/32	6/9	0,779	1,04; 0,83-1,31
	AA+CA/CC				
	Recesīvais	6/52	1/14	1,000	1,09; 0,78-1,51
	AA/AC+CC				
rs1800871	TT/CT/CC	6/20/32	1/5/9	0,895	
IL10 -819C/T	Dominantais	26/32	6/9	0,779	1,04; 0,83-1,31
	TT+CT/CC				
	Recesīvais	6/52	1/14	1,000	1,09; 0,78-1,51
	TT/CT+CC				
rs1800896	GG/AG/AA	12/26/20	1/8/6	0,449	
IL10 -1082A/G	Dominantais	38/20	9/6	0,766	1,05; 0,82-1,35
	GG+AG/AA				
	Recesīvais	12/46	1/14	0,279	1,20; 0,98-1,49
	GG/AG+AA				

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  un divpusīga Fišera testa

Izskatot genotipu izplatību RA slimnieku grupā atkarībā no pozitīvām / negatīvām antiCCP antivielām, nav atrastas statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T, KLF12 C/A, TNFA-308 G/A, IL6 -174 C/G, IL18 -607 C/A, IL18 -656 G/T, IL10 -592 C/A, -819C/T, -1082A/G polimorfismiem genotipu iedalījumā starp antiCCP+ un antiCCP-slimniekiem,  $p = 0,394$ ,  $p = 0,737$ ,  $p = 0,763$ ,  $p = 0,584$ ,  $p = 0,329$ ,  $p = 0,329$ ,  $p = 0,895$ ,  $p = 0,895$ ,  $p = 0,449$ .

### 3.6. Medikamentozās terapijas atšķirības slimniekiem ar dažādu reimatoīdā artrīta aktivitāti

Analizējot RA slimnieku ārstēšanā izmantotos medikamentus, no 105 RA slimniekiem:

1. 10 slimnieki netika ārstēti ar glikokortikoīdiem un netika izmantota arī RA bāzes terapija (tie bija slimnieki, kam pirmo reizi tika konstatēts RA, kas nepanesa preparātus un citu faktoru dēļ);
2. 26 slimnieku ārstēšanā tika pielietota **monoterapija**, no tiem 11 slimnieki tika ārstēti ar glikokortikoīdiem, 1 – ar metotreksātu, 5 – ar sulfasalazīnu, 5 – ar plakvenīlu un 5 – ar leflunomīdu;
3. 39 slimnieku ārstēšanā tika izmantoti **divi preparāti**, no tiem
  - 25 tika ārstēti ar glikokortikoīdiem kombinācijā ar metotreksātu (2 slimnieki) vai sulfasalazīnu (3), vai plakvenīlu (4), vai leflunomīdu (5);
  - 9 – ar metotreksātu kombinācijā ar sulfasalazīnu (1) vai plakvenīlu (2), vai leflunomīdu (1), vai bioloģisku preparātu (golimumabu vai certolizumabu) (5);
  - 4 – ar sulfasalazīnu kombinācijā ar plakvenīlu (3) vai leflunomīdu (1);
  - viens slimnieks – plakvenīlu kombinācijā ar leflunomīdu;
4. 30 RA slimnieku ārstēšanā tika pielietoti **trīs preparāti**, no tiem
  - 18 slimnieki tika ārstēti ar glikokortikoīdiem un metotreksātu kombinācijā ar sulfasalazīnu (2) vai plakvenīlu (4), vai leflunomīdu (6), vai bioloģisku preparātu (golimumābu vai certolizumabu) (11);
  - septiņi – ar glikokortikoīdiem un sulfasalazīnu kombinācijā ar plakvenīlu (6) vai leflunomīdu (1);

- viens – ar glikokortikoīdiem, plakvenīlu un leflunomīdu;
- trīs – ar plakvenīlu un leflunomīdu kombinācijā ar metotreksātu (1) vai sulfasalazīnu (2);
- viens – ar metotreksātu, sulfasalazīnu un plakvenīlu.

Lai atrastu imūnsupresīvās terapijas atšķirības slimniekiem ar dažādām slimības aktivitātes pakāpēm, izdalītas divas imunosupresīvās terapijas grupas:

- **grupa A:** nesaņem terapiju, saņem monoterapiju, saņem divus un trīs preparātus;
- **grupa B:** nesaņem terapiju, saņem glikokortikoīdus mono vai kombinētā terapijā un saņem citus imunosupresīvos medikamentus.

Imūnsupresīvās terapijas atšķirības slimniekiem ar dažādām slimības aktivitātes pakāpēm pēc DAS28 A un B grupas slimniekiem sniegti 3.35. un 3.36. tabulā.

3.35. tabula

**Imunosupresīvās terapijas grupas (A) slimniekiem ar dažādām slimības aktivitātes pakāpēm**

Slimības aktivitātes rādītājs	Slimības aktivitātes pakāpe	Imunosupresīvās terapijas grupas				p
		Nesaņem terapiju n = 10	Viens medikaments n = 26	Divi medikamenti n = 39	Trīs medikamenti n = 30	
DAS28 (EGĀ)	remisija	1 (10,0)	1 (3,8)	3 (7,7)	0 (0)	0,779
	viegla	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
	vidēja	4 (40,0)	12 (46,2)	19 (48,7)	14 (46,7)	
	smaga	5 (50,0)	13 (50,0)	17 (43,6)	15 (50,0)	
DAS28 (CRO)	remisija	1 (10,0)	1 (4,0)	4 (10,3)	2 (6,7)	0,981
	viegla	0 (0)	1 (4,0)	1 (2,6)	0 (0)	
	vidēja	5 (50,0)	14 (56,0)	21 (53,8)	17 (56,7)	
	smaga	4 (40,0)	9 (36,0)	13 (33,3)	11 (36,7)	

Dati parādīti kā n (%)

**Imunosupresīvās terapijas grupas (B) slimniekiem ar dažādām  
slimības aktivitātes pakāpēm**

Slimības aktivitātes rādītājs	Slimības aktivitātes pakāpe	Imunosupresīvās terapijas grupas			p
		Nesaņem terapiju	Glikokortikoīdi	Citi	
DAS28 (EGĀ)	remisija	n = 10 1 (10,0)	n = 62 3 (4,8)	n = 33 1 (3,0)	0,935
	viegla	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	
	vidēja	4 (40,0)	28 (45,2)	17 (51,5)	
	smaga	5 (50,0)	30 (48,4)	15 (45,5)	
DAS28 (CRO)	remisija	n = 10 1 (10,0)	n = 62 6 (9,7)	n = 32 1 (3,1)	0,922
	viegla	0 (0)	1 (1,6)	1 (3,1)	
	vidēja	5 (50,0)	33 (53,2)	19 (59,4)	
	smaga	4 (40,0)	22 (35,5)	11 (34,4)	

Dati parādīti kā n (%)

Neskatoties uz to, ka kombinētā terapija (grupa A) un glikokortikoīdi (grupa B) var aktīvi ietekmēt slimības aktivitāti, Hī kvadrāta tests parāda, ka imunosupresīvās terapijas grupas starp noteiktām RA aktivitātes grupām statistiski ticami neatšķiras. Tādēļ turpmākajā analīzē šīs slimnieku grupas pēc saņemtajiem medikamentiem netiks dalītas.

### 3.7. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta aktivitāti

Darbā salīdzināti RA aktivitātes raksturlielumi – JLS28, PLS28, slimnieka VAS sāpju un slimības aktivitāte, VAS ārsta vērtēta slimības aktivitāte, EGĀ un CRO, modificēts slimības aktivitātes rādītājs DAS28 ar pētāmo SNP genotipu izplatību. Ņemot vērā, ka CRO raksturlielumiem ir nepareizs sadalījums, salīdzinājums ar pētāmiem SNP genotipiem veikts atsevišķi.

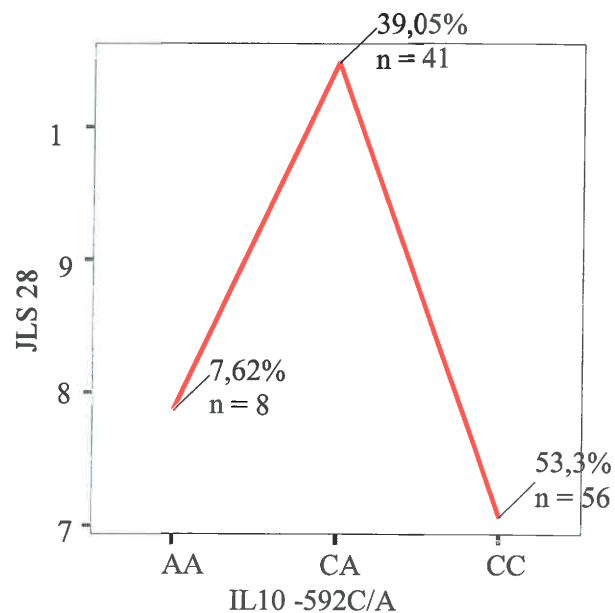
Pastāv būtiskas atšķirības starp IL10 -592 C/A genotipu izplatību un RA aktivitāti (sk. 3.37. tab.): JLS28 ( $p = 0,009$ ), VAS ārsta vērtēta slimības aktivitāte ( $p = 0,025$ ), EGĀ ( $p = 0,049$ ), DAS28 EGĀ ( $p = 0,018$ ) (sk. 3.17. – 3.20. att.).

## IL10 -592 genotipu asociācija ar RA aktivitāti

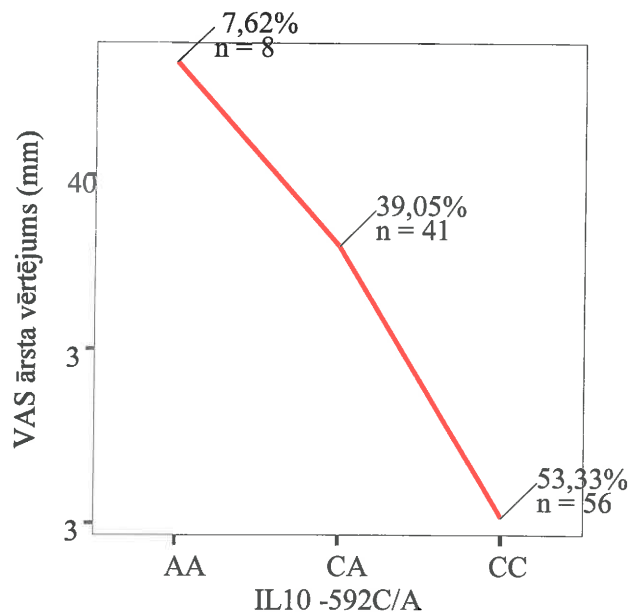
	Genotips	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	AA(8)	7,88±3,83	4,67-11,08	0,009
	CA(41)	10,49±5,97	8,60-12,37	
	CC(56)	7,07±5,02	5,73-8,42	
PLS28	AA(8)	7,00±2,98	4,51-9,49	0,313
	CA(41)	7,61±4,97	6,04-9,18	
	CC(56)	6,21±4,19	5,09-7,34	
VAS sāpju vērtējums	AA(8)	48,63±31,04	22,67-74,58	0,181
	CA(41)	51,63±27,12	43,07-60,20	
	CC(56)	42,57±19,96	37,23-47,92	
VAS slimības aktivitāte	AA(8)	54,00±30,45	28,54-79,46	0,565
	CA(41)	49,68±25,17	41,74-57,63	
	CC(56)	45,88±21,99	39,99-51,76	
VAS ārsta vērtējumā	AA(8)	43,25±18,38	27,88-58,62	0,025
	CA(41)	37,98±19,53	31,81-44,14	
	CC(56)	30,16±14,17	26,37-33,96	
EGA	AA(8)	39,88±15,20	27,17-52,57	0,049
	CA(41)	31,56±18,07	25,86-37,26	
	CC(56)	25,61±17,02	21,05-30,16	
DAS28 (EGĀ)	AA(8)	5,54±1,04	4,67-6,41	0,018
	CA(41)	5,40±1,14	5,04-5,75	
	CC(56)	4,74±1,29	4,39-5,08	
DAS28(CRO)	AA(8)	4,96±1,08	4,06-5,86	0,063
	CA(41)	4,87±1,52	4,50-5,23	
	CC(55)	4,34±1,18	4,02-4,66	

p vērtība iegūta no ANOVA testa, n – genotipu skaits

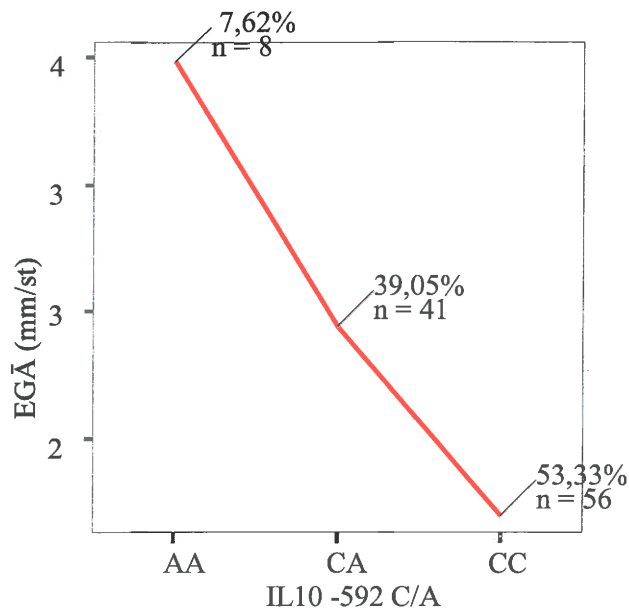




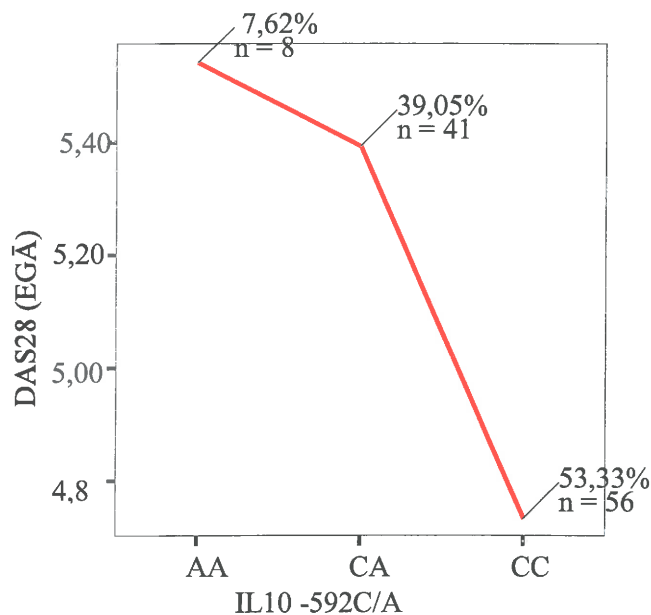
3.17. att. **IL10 -592 genotipu asociācija ar vidējo JLS28**  
 A alēli nesošie genotipi sastopami biežāk ar lielāku JLS28 skaitu,  $p = 0,009$  (ANOVA). JLS – jutīgo locītavu skaits, n – genotipu skaits



3.18. att. **IL10 -592 genotipu asociācija ar vidējo ārsta vērtējumu (VAS)**  
 A alēli nesošie genotipi sastopami biežāk ar lielāku vidējo ārsta vērtējumu (VAS),  $p = 0,025$  (ANOVA). VAS – vizuālā analogā skala (mm), n – genotipu skaits



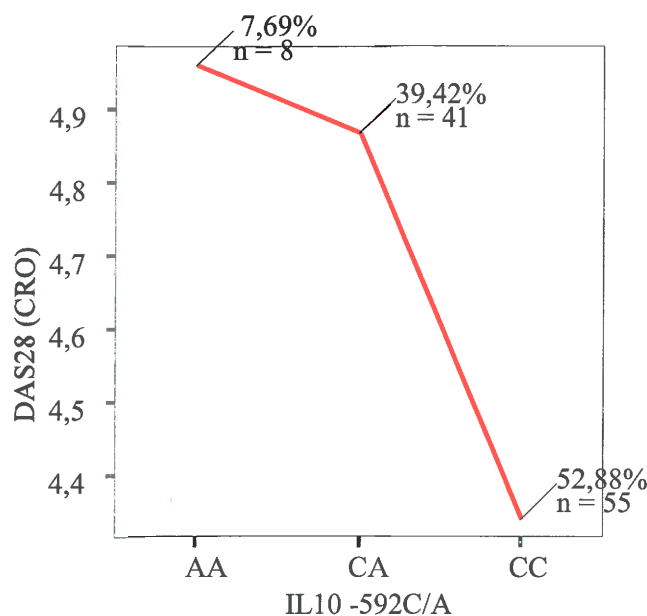
3.19. att. **IL10 -592 C/A genotipu asociācija ar vidējo EGĀ**  
 A alēle nesošie genotipi sastopami biežāk ar lielāku vidējo EGĀ,  $p = 0,049$  (ANOVA). EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (mm/st), n – genotipu skaits



3.20. att. **IL10 -592 C/A genotipu asociācija ar vidējo DAS28 (EGĀ)**  
 A alēli nesošie genotipi sastopami biežāk ar lielāku vidējo DAS28 (EGĀ),  $p = 0,018$  (ANOVA). DAS28 (EGĀ) – slimības aktivitātes rādītājs, aprēķināts, izmantojot EGĀ raksturlielumus, EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (mm/st), n – genotipu skaits

Pastāv statistiskās atšķirības tendence starp IL10 -592 C/A genotipu izplatību un DAS28 CRO ( $p = 0,063$ ) (sk. 3.21. att.). AA genotips sastopams biežāk ar lielāku vidējo

vērtību. Nav atrasta saistība starp šo genotipu izplatību un EGĀ, slimnieka VAS sāpju un slimības aktivitātes raksturlielumiem.



### 3.21. att. IL10 -592 C/A genotipu asociācija ar vidējo DAS28 (CRO)

A alēli nesošie genotipi sastopami biežāk ar lielāku vidējo DAS28 (CRO),  $p = 0,063$  (ANOVA). DAS28 (CRO) – slimības aktivitātes rādītājs, aprēķināts, izmantojot CRO raksturlielumus, CRO – C reaktīvais olbaltums (mg/l), n – genotipu skaits

Līdzīgas statistiski būtiskas atšķirības novērotas arī starp IL10 -819 C/T genotipu izplatību un RA aktivitāti (sk. 3.38. tab.), kur DAS28(EGĀ)  $p = 0,018$ , JLS28  $p = 0,009$ , VAS ārsta vērtēta slimības aktivitāte  $p = 0,025$ . Vērojama statistiskās atšķirības tendence starp IL10 -819C/T genotipu izplatību un DAS28(CRO),  $p = 0,063$ . TT genotips sastopams biežāk ar lielāku vidējo vērtību. Nav atrasta saistība starp šo genotipu izplatību un EGĀ, slimnieka VAS sāpju un slimības aktivitāti.

3.38. tabula

### IL10 -819 genotipu asociācija ar RA aktivitāti

	Genotips	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	TT(8)	7,88±3,83	4,67-11,08	0,009
	CT(41)	10,49±5,97	8,60-12,37	
	CC(56)	7,07±5,02	5,73-8,42	
PLS28	TT(8)	7,00±2,98	4,51-9,49	0,313
	CT(41)	7,61±4,97	6,04-9,18	
	CC(56)	6,21±4,19	5,09-7,34	

	Genotips	Vidējais ± SD	95% TI	p
VAS sāpju vērtējums	TT(8)	48,63±31,04	22,67-74,58	0,181
	CT(41)	51,63±27,12	43,07-60,20	
	CC(56)	42,57±19,96	37,23-47,92	
VAS slimības aktivitāte	TT(8)	54,00±30,45	28,54-79,46	0,565
	CT(41)	49,68±25,17	41,74-57,63	
	CC(56)	45,88±21,99	39,99-51,76	
VAS ārsta vērtējumā	TT(8)	43,25±18,38	27,88-58,62	0,025
	CT(41)	37,98±19,53	31,81-44,14	
	CC(56)	30,16±14,17	26,37-33,96	
EGA	TT(8)	39,88±15,20	27,17-52,57	0,049
	CT(41)	31,56±18,07	25,86-37,26	
	CC(56)	25,61±17,02	21,05-30,16	
DAS28 (EGĀ)	TT(8)	5,54±1,04	4,67-6,41	0,018
	CT(41)	5,40±1,14	5,04-5,75	
	CC(56)	4,74±1,29	4,39-5,08	
DAS28 (CRO)	TT(8)	4,96±1,08	4,06-5,86	0,063
	CT(41)	4,87±1,52	4,50-5,23	
	CC(55)	4,34±1,18	4,02-4,66	

p vērtība iegūta no ANOVA testa, n – genotipu skaits

Nav atrastas statistiski būtiskas atšķirības un asociācijas starp TNFA, IL18, IL6, IL10-1082, PTPN22, KLF12 pētāmo SNP genotipu izplatībā un RA aktivitāti (sk. pielikumu 8.1. – 8.7. tab.). Nav arī atrastas statistiski būtiskas atšķirības starp visiem pētāmajiem SNP genotipiem un CRO vidējiem rangiem ( $p > 0,05$ ) (sk. pielikumu 8.8. tab.).

### 3.8. Genotipu asociācija ar reimatoīdā artrīta smagumu

Analizēti genotipu izplatības atšķirības starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas. Kā minēts jau iepriekš, I rentgenstadija ir 8 (7,6%), II 19 (18,1%), III 75 (71,4%) un IV 3 (2,9%) slimniekiem. Slimnieki ar erozīvu artrītu III un IV stadijā apvienoti vienā grupā un pārējie slimnieki ar I un II stadiju citā grupā.

PTPN22 C1858T genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontrolgrupu atkarībā no RTG stadijas sniegts 3.39. tabulā.

**PTPN22 C1858T (rs2476601) genotipu sadalījums RA slimniekiem atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas**

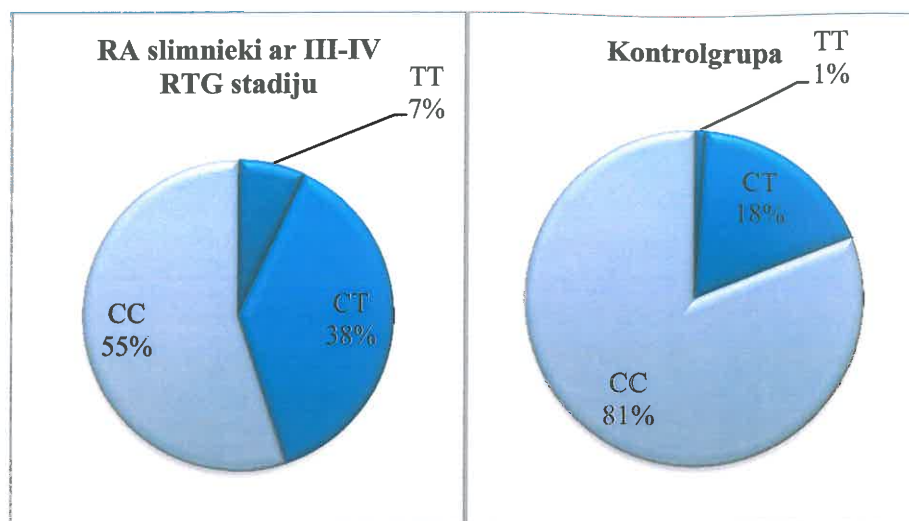
RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
I – II		n = 25	n = 238			
	(TT/CT/CC)	0/10/15	3/42/193	0,026	0,017	1,11, 1,02-1,22
	Dominantais (TT+CT/CC)	10/15	45/193	0,020	0,016	3,00, 1,23-7,31
	Recesīvais (TT/CT+CC)	0/25	3/235	1,000	0,999	--
III – IV		n = 69	n = 238			
	(TT/CT/CC)	5/26/38	3/42/193	0,00002	0,00006	1,28, 1,06-1,20
	Dominantais (TT+CT/CC)	31/38	45/193	0,00003	0,00008	3,35, 1,84-6,10
	Recesīvais (TT/CT+CC)	5/64	3/235	0,016	0,023	5,8, 1,28-26,07

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Vairākumu attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas

Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 genotipu iedalījumā novērotas RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas. TT, CT, CC genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 0 (0%), 10 (40,0%), 15 (60,0%), ar III – IV RTG stadiju ir 5 (7,2%), 26 (37,7%), 38 (55,1%), kontrolgrupa ir 3 (1,3%), 42 (17,6%), 193 (81,1%), p = 0,026 un p = 0,00005. T alēli nesošie genotipi sastopami 10 (40,0%) slimniekiem ar I – II RTG stadiju un 31 (44,9%) slimniekam ar III – IV RTG stadiju, salīdzinot ar 45 (18,9%) cilvēkiem kontrolgrupā.

Statistiski būtiskas atšķirības saglabājas arī pēc loģistikas regresijas lietošanas ar koriģēšanu pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa (OR = 1,11, 95% TI = 1,02-1,22, p = 0,017 un OR = 1,28, 95% TI = 1,06-1,20, p = 0,00006) (sk. 3.22. att.). Dominantiem un recesīviem PTPN22 1858T ģenētiskiem modeļiem arī novērotas statistiski būtiskas atšķirības.



3.22. att. PTPN22 C1858T genotipu asociācija RA slimniekiem ar III – IV RTG stadiju  
T alēli nesošie genotipi sastopami biežāk RA slimniekiem ar III – IV RTG stadiju, OR = 3,35, 95%TI RA slimnieki 1,84 – 6,10, p = 0,00008 (loģistiska regresija). TT – homozigotisks TT genotips, CT – heterozigotisks CT genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits

KLF12 C/A genotipu iedalījums starp RA slimniekiem un kontroli atkarībā no RTG stadijām parādīts 3.40. tabulā.

3.40. tabula

KLF12 C/A (rs1324913) genotipu sadalījums RA slimniekiem atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas

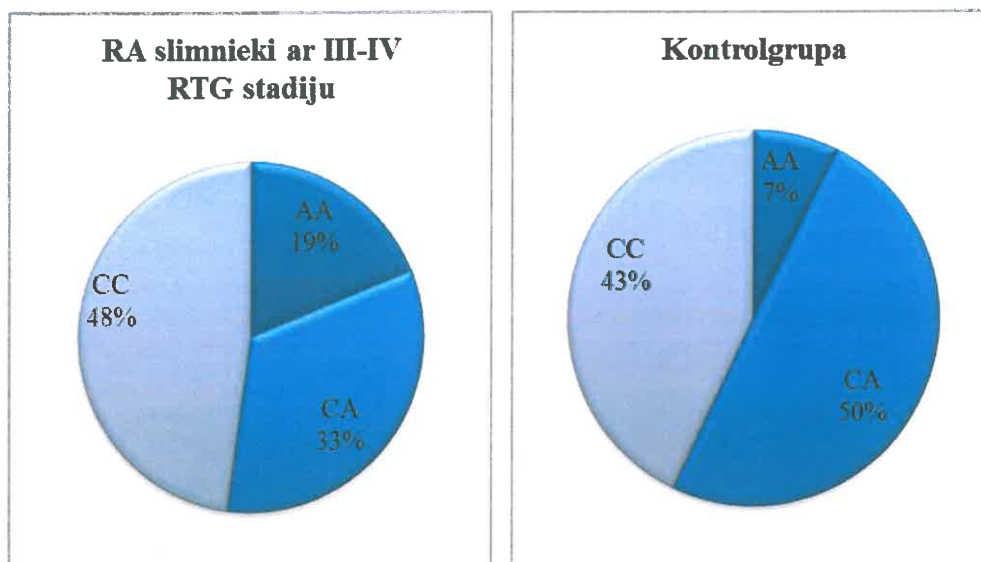
RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
I – II	(AA/AC/CC)	n = 25 2/12/11	n = 242 18/120/104	0,987	0,841	0,99, 0,91-1,08
	Dominantais (AA+AC/CC)	14/11	138/104	1,000	0,834	0,91, 0,39-2,13
	Recesīvais (AA/AC+CC)	2/23	18/224	1,000	0,911	1,09, 0,23-5,10
III– IV	(AA/AC/CC)	n = 69 13/23/33	n = 242 18/120/104	0,481	0,629	0,99, 0,93-1,04
	Dominantais (AA+AC/CC)	36/33	138/104	0,492	0,512	0,83, 0,47-1,45
	Recesīvais (AA/AC+CC)	13/56	18/224	0,010	0,010	2,93, 1,29-6,66

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Varbūtību attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas

Nav statistiski būtiskas atšķirības starp KLF12 polimorfisma genotipu izplatību RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas. AA, CA, CC genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 2 (8,0%), 12 (48,0%), 11 (44,0%), ar III – IV RTG stadiju 13 (18,8%),

23 (33,3%), 33 (47,8%) un kontrolgrupu 18 (7,4%), 120 (49,6%), 104 (43,0%). Izskatot recesīvu alēļu ģenētisko modeli III – IV RTG grupā, pastāv statistiski būtiskas atšķirības AA genotipa izplatībā RA slimniekiem. AA genotips sastopams 13 (18,8%) slimniekiem un 18 (7,4%) gadījumiem kontrolgrupā, salīdzinot ar AC+CC genotipiem slimniekiem un kontrolgrupā 56 (81,2%) un 224 (92,6%) (sk. 3.23. att.). Statistiski būtiskas atšķirības saglabājas arī pēc loģistikas regresijas lietošanas ar koriģēšanu pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa, OR = 2,93, 95% TI = 1,29-6,66, p = 0,01.



3.23. att. **KLF12 C/A genotipu asociācija RA slimniekiem ar III-IV RTG stadiju**  
 Homozigotisks AA genotips sastopams biežāk RA slimniekiem ar III-IV RTG stadiju, OR = 2,93, 95%TI 1,29-6,66, p = 0,010 (loģistiska regresija). AA – homozigotisks AA genotips, CA – heterozigotisks CA genotips, CC – homozigotisks CC genotips, n – genotipu skaits.

TNFA -308 G/A genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas sniegts 3.41. tabulā.

Netika novērotas statistiski būtiskas atšķirības starp TNF-308 G/A genotipu izplatību RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas. AA, GA, GG genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 1 (16,7%), 5 (18,5%), 21 (77,8%), ar III – IV RTG stadiju 1 (1,3%), 15 (19,2%), 62 (79,5%) un kontrolgrupā 5(2,2%), 37 (16,1%), 188 (81,7%), p = 0,829 un p = 0,735.

**TNFA -308 G/A (rs1800629) genotipu sadalījums RA slimniekiem atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas**

RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
		n = 27	n = 230			
I – II	(AA/AG/GG)	1/5/21	5/37/188	0,829	0,618	1,03, 0,93-1,13
	Dominantais (AA+AG/GG)	6/21	42/188	0,605	0,627	1,28, 0,48-3,42
	Recesīvais (AA/AG+GG)	1/26	5/225	0,490	0,611	1,80, 0,19-17,17
		n = 78	n = 230			
III–IV	(AA/AG/GG)	1/15/62	5/37/188	0,735	0,743	1,01, 0,95-1,08
	Dominantais (AA+AG/GG)	16/62	42/188	0,738	0,731	1,13, 0,57-2,21
	Recesīvais (AA/AG+GG)	1/77	2/225	1,000	0,711	0,66, 0,07-6,04

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Varbūtību attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas

IL6 -174 G/C genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas sniegts 3.42. tabulā.

**IL6 -174 G/C (rs1800795) genotipu sadalījums RA slimniekiem atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas**

RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
		n = 27	n = 240			
I – II	(CC/GC/GG)	9/16/2	63/112/65	0,082	0,028	1,17, 1,02-1,34
	Dominantais CC+GC/GG	25/2	175/65	0,033	0,028	5,19, 1,19-22,64
	Recesīvais CC/GC+GG	9/18	63/177	0,493	0,458	1,39, 0,59-3,28
		n = 78	n = 240			
III – IV	(CC/GC/GG)	29/34/15	63/112/65	0,136	0,050	1,07, 1,00-1,13
	Dominantais CC+GC/GG	63/15	175/65	0,179	0,064	1,85, 0,97-3,55
	Recesīvais CC/GC+GG	29/49	63/177	0,084	0,059	1,78, 0,98-3,05

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Varbūtību attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas



Statistiski būtiskas atšķirības IL6 -174 G/C genotipu iedalījumā novērotas starp RA slimniekiem ar I – II RTG stadiju un kontrolgrupu. C alēli nesošie genotipi sastopami 25 (92,6%) slimniekiem ar I – II RTG stadiju, salīdzinot ar 175 (72,9%) cilvēkiem kontrolgrupā,  $p = 0,033$ . Statistiski būtiskas atšķirības saglabājas arī pēc loģistikas regresijas pielietošanas ar koriģēšanu pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa (OR = 5,19, 95% TI = 1,19-22,64,  $p = 0,028$ ). Statistiski nozīmīga tendence IL6 -174 G/C genotipu iedalījumā novērota arī slimniekiem ar III – IV RTG stadiju un kontrolgrupā, CC, GC, GG genotipi sastopami 29 (37,2%), 34(43,6%), 15(19,2%) slimniekiem un 63(26,3%), 112(46,7%), 65(27,1%) kontrolgrupā.

IL18 -607 C/A, -656 G/T genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas sniegts 3.43. tabulā.

3.43. tabula

**IL18 -607C/A (rs1946519), -656G/T (rs1946518) genotipu sadalījums RA slimniekiem atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas**

RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki n = 27	Kontrolgrupa n = 237	$p^a$	$p^b$	OR, 95%TI
I – II	(AA/CA/CC)	3/15/9	33/104/100	0,513	0,308	1,04, 0,96-1,14
	Dominantais (AA+CA/CC)	18/9	137/100	0,416	0,296	1,58, 0,67-3,70
	Kodominantais CA/AA+CC	15/12	104/133	0,308	0,287	1,56, 0,69-3,51
	Recesīvais (AA/CA+CC)	3/24	33/204	1,000	0,965	0,97, 0,27-3,50
III – IV	(AA/CA/CC)	6/43/28	33/104/100	0,134	0,333	1,03, 0,97-1,08
	Dominantais (AA+CA/CC)	49/28	137/100	0,424	0,294	1,34, 0,77-2,33
	Kodominantais (CA/AA+CC)	43/34	104/133	0,087	0,101	1,57, 0,92-2,69
	Recesīvais (AA/GA+GG)	6/71	33/204	0,231	0,329	0,62, 0,24-1,61

3.43. tabulas turpinājums

RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
		n = 27	n = 237			
I – II	(TT/GT/GG)	3/15/9	33/105/99	0,539	0,331	1,04, 0,96-1,13
	Dominantais (TT+GT/GG)	18/9	138/99	0,536	0,319	1,54, 0,66-3,63
	Kodominantais (GT/TT+GG)	15/12	104/133	0,310	0,311	1,52, 0,68-3,44
	Recesīvais (TT/GT+GG)	3/24	33/204	1,000	0,965	0,97, 0,27-3,50
		n = 77	n = 237			
III – IV	(TT/GT/GG)	6/43/28	33/105/99	0,148	0,371	1,03, 0,97-1,08
	Dominantais (TT+GT/GG)	49/28	138/99	0,425	0,330	1,32, 0,76-2,28
	Kodominantais (GT/TT+GG)	43/34	104/133	0,088	0,118	1,54, 0,90-2,64
	Recesīvais (TT/GT+GG)	6/71	33/204	0,231	0,325	0,62, 0,24-1,61

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Varbūtību attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas

Nav novērotas statistiski būtiskas atšķirības starp IL18 -607 C/A, -656 G/T genotipu izplatību RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas. IL18 -607 AA, CA, CC genotipi slimniekiem ar I–II RTG stadija ir 3 (11,1%), 15 (55,6%), 9 (33,3%), ar III–IV RTG stadiju 6 (7,8%), 43 (55,8%), 28 (36,4%), kontrolgrupā 33 (13,9%), 104 (43,9%), 100 (42,2%), p = 0,513 un p = 0,134. IL18 -656 TT, GT, GG genotipi slimniekiem ar I–II RTG stadiju ir 3 (11,1%), 15 (55,6%), 9 (33,3%), ar III–IV RTG stadiju 6 (7,8%), 43 (55,8%), 28 (36,4%) un kontrolgrupā 33 (13,9%), 105 (44,3%), 99 (41,8%), p = 0,539 un p = 0,148.

Izskatot kodominanto alēļu ģenētisko modeli abiem IL18 SNP, III – IV RTG grupā pastāv statistiskas atšķirības tendence heterozigotisko genotipu izplatībā RA slimniekiem. IL18 -607C/A CA genotips sastopams 43 (55,8%) slimniekiem un 34 (44,2%) cilvēkiem kontrolgrupā, salīdzinot ar AA+CC genotipiem 104 (43,9%) slimniekiem un 133 (56,1%) kontrolgrupā, p = 0,087. IL18 -656G/T GT genotips sastopams 43 (55,8%) slimniekiem un 34 (44,2%) cilvēkiem kontrolgrupā, salīdzinot ar AA+CC genotipiem 105 (44,3%) slimniekiem un 132 (55,7%) kontrolgrupā, p = 0,088. Statistiskas atšķirības tendence zūd pēc loģistikas regresijas lietošanas, koriģējot pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa, p = 0,101 un p = 118, IL18 -607 un -656 SNP.

IL10 -592 C/A, -819 C/T, -1082 G/A genotipu iedalījums RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijām sniegts 3.44. tabulā.

**IL10 -592C/A, -819C/T, -1082G/A genotipu sadalījums RA slimniekiem  
atkarībā no rentgenoloģiskās stadijas**

SNP	RTG stadija	Ģenētiskais modelis	Slimnieki	Kontrolgrupa	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	OR, 95%TI
rs1800872 IL10 -592	I – II	(AA/CA/CC)	n = 27 2/12/13	n = 240 19/85/136	0,648	0,477	1,03, 0,95-1,12
		Dominantais (AA+CA/CC)	14/13	104/136	0,420	0,469	1,35, 0,60-3,04
		Recesīvais (AA/CA+CC)	2/25	19/221	1,000	0,993	0,99, 0,21-4,67
	III – IV	(AA/CA/CC)	n = 78 6/29/43	n = 240 19/85/136	0,961	0,895	1,00, 0,95-1,05
		Dominantais (AA+CA/CC)	35/43	104/136	0,896	0,892	0,96, 0,56-1,65
		Recesīvais (AA/CA+CC)	6/72	19/221	1,000	0,988	1,01, 0,37-2,76
rs1800871 IL10 -819	I – II	(TT/CT/CC)	n = 27 2/12/13	n = 240 20/86/134	0,678	0,483	1,03, 0,95-1,11
		Dominantais (TT+CT/CC)	14/13	106/134	0,541	0,471	1,35, 0,60-3,04
		Recesīvais (TT/CT+CC)	2/25	20/220	1,000	0,913	0,92, 0,20-4,28
	III – IV	(TT/CT/CC)	n = 78 6/29/43	n = 240 20/86/134	0,968	0,874	1,00, 0,96-1,05
		Dominantais (TT+CT/CC)	35/43	106/134	1,000	0,878	0,96, 0,56-1,64
		Recesīvais (TT/CT+CC)	6/72	20/220	1,000	0,878	0,93, 0,34-2,51
rs1800896 IL10 -1082	I – II	(AA/GA/GG)	n = 27 9/16/2	n = 239 76/115/48	0,259	0,719	0,99, 0,91-1,07
		Dominantais (AA+GA/GG)	25/2	119/48	0,832	0,819	0,90, 0,38-2,15
		Recesīvais (AA/GA+GG)	9/18	76/163	0,126	0,114	0,30, 0,07-1,33
	III – IV	(AA/GA/GG)	n = 78 27/39/12	n = 239 76/115/48	0,646	0,515	0,98, 0,93-1,04
		Dominantais (AA+GA/GG)	66/12	119/48	0,677	0,550	0,84, 0,48-1,48
		Recesīvais (AA/GA+GG)	27/51	76/163	0,408	0,382	0,73, 0,36-1,49

p<sup>a</sup> vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

p<sup>b</sup> vērtība iegūta no loģistikas regresijas ar korekciju pēc dzimuma, vecuma un smēķēšanas statusa. Vairāku attiecība (OR) atbilst Exp (B) vērtībai no loģistikas regresijas

Nav statistiski būtiskas atšķirības starp IL10 -592C/A, -819C/T, -1082G/A genotipu izplatībā RA slimniekiem atkarībā no RTG stadijas. IL10 -592C/A AA, CA, CC genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 2 (7,4%), 12 (44,4%), 13 (48,1%), ar III – IV

RTG stadiju 6 (7,7%), 29 (37,2%), 43 (55,1%), kontrolgrupā 19 (7,9%), 85 (35,4%), 136 (56,7%),  $p = 0,648$  un  $p = 0,961$ . IL10 -819C/T TT, CT, CC genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 2 (7,4%), 12 (44,4%), 13 (48,1%), ar III – IV RTG stadiju 6 (7,7%), 29 (37,2%), 43 (55,1%), kontrolgrupā 20 (8,3%), 86 (35,8%), 134 (55,8%),  $p = 0,678$  un  $p = 0,968$ . IL10 -1082G/A AA, GA, GG genotipi slimniekiem ar I – II RTG stadiju ir 2 (7,4%), 16 (53,9%), 9 (33,3%), ar III – IV RTG stadiju 12 (15,4%), 39 (50,0%), 27 (34,6%), kontrolgrupā 48 (20,1%), 115 (48,1%), 76 (31,8%),  $p = 0,259$  un  $p = 0,646$ .

Analizējot genotipu saistību ar RTG stadijām, RA slimnieku grupā nav vērojamas statistiski būtiskas atšķirības starp genotipu izplatību visiem pētāmiem polimorfismiem (sk. 3.45. tab.). PTPN22 1858C/T  $p = 0,384$ , KLF12 C/A  $p = 0,291$ , TNF-308 G/A  $p = 0,730$ , IL6 -174 G/C  $p = 0,241$ , IL18 -607 C/A  $p = 0,858$ , IL18 -656 G/T  $p = 0,858$ , IL10 -592 C/A  $p = 0,796$ , IL10 -819 C/T  $p = 0,796$ , IL10 -1082 A/G  $p = 0,523$ .

3.45. tabula

**PTPN22, KLF12, TNFA-308, IL6 -174, IL18 -607, -656, IL10 -592, -819, -1082 genotipu asociācija ar rentgenoloģiskām stadijām RA slimniekiem**

SNP	Ģenētiskais modelis	RTG I+II	RTG III+IV	p	OR, 95% TI
rs2476601	AA/GA/GG	0/10/15	5/26/38	0,384	
PTPN22	Dominantais AA+GA/GG	10/15	31/38	0,815	1,06, 0,82-1,34
	Recesīvais AA/AG+GG	0/25	5/64	0,320	1,39, 1,22-1,58
rs1324913	AA/CA/CC	2/12/11	13/23/33	0,291	
KLF12C/A	Dominantais AA+CA/CC	14/11	36/33	0,817	0,96, 0,75-1,22
	Recesīvais AA/CA+CC	2/23	13/56	0,339	1,22, 0,96-1,56
rs1800629	AA/GA/GG	1/5/21	1/15/62	0,730	
TNFA -308G/A	Dominantais AA+AG/GG	6/21	16/62	1,000	0,97; 0,73-1,3
	Recesīvais AA/AG+GG	1/26	1/77	0,450	0,70; 0,17-2,69
rs1800795	GG/CG/CC	2/16/9	15/34/29	0,241	
IL6 -174C/G	Dominantais GG+CG/CC	18/9	49/29	0,818	0,96, 0,76-1,21
	Recesīvais GG/CG+CC	2/25	15/63	0,227	1,23, 0,99-1,53
rs1946519	AA/CA/CC	3/15/9	6/43/28	0,858	
IL18 -607C/A	Kodominantais CA/AA+CC	15/12	43/34	1,000	1,00, 0,80-1,26

3.45. tabulas turpinājums

SNP	Ģenētiskais modelis	RTG I+II	RTG III+IV	p	OR, 95% TI
rs1946518	TT/GT/GG	3/15/9	6/43/28	0,858	
IL18 -656G/T	Kodominantais GT/TT+GG	15/12	43/34	1,000	1,00, 0,80-1,26
rs1800872	AA/CA/CC	2/12/13	6/29/43	0,796	
IL10 -592C/A	Dominantais AA+CA/CC	14/13	35/43	0,655	0,93, 0,74-1,17
	Recesīvais AA/AC+CC	2/25	6/72	1,000	1,01, 0,67-1,53
rs1800871	TT/CT/CC	2/12/13	6/29/43	0,796	
IL10 -819C/T	Dominantais TT+CT/CC	14/13	35/43	0,655	0,93, 0,74-1,17
	Recesīvais TT/CT+CC	2/25	6/72	1,000	1,01, 0,67-1,53
rs1800896	GG/AG/AA	2/16/9	12/39/27	0,523	
IL10 -1082A/G	Dominantais GG+AG/AA	18/9	51/27	1,000	0,99, 0,78-1,25
	Recesīvais GG/AG+AA	2/25	12/66	0,51	1,18, 0,92-1,52

p vērtība iegūta no  $\chi^2$  vai Fišera precīzā testa

Ņemot vērā, ka RA ilgums ietekmē eroziju attīstību, darbā analizēta arī genotipu saistība ar RTG stadijām, atkarībā no slimības ilguma līdz pieciem gadiem, pieciem un vairāk gadiem (sk. 3.46. tab.). Nav atrastas atšķirības starp genotipu izplatību visiem pētāmajiem polimorfismiem.

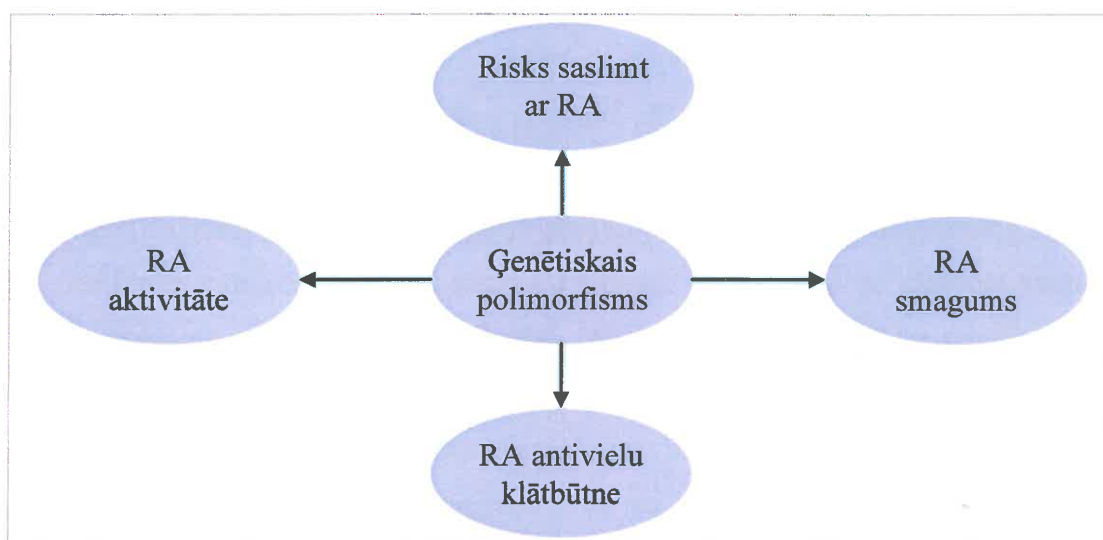
**PTPN22, KLF12, TNFA-308, IL6 -174, IL18 -607, -656, IL10 -592, -819, -1082 genotipu asociācija ar rentgenoloģiskām stadijām RA slimniekiem atkarībā no slimības ilguma**

SNP	Slimības ilgums (n)	Genotipi	I – II RTG stadija	III – IV RTG stadija	p
PTPN22	<5 (48)	CT/CC	10/11	10/17	0,560
C1858T	≥5(46)	TT/CT/CC	0/0/4	5/16/21	0,159
KLF12	<5(48)	AA/CA/CC	1/9/11	4/6/17	0,225
C/A	≥5(46)	AA/CA/CC	1/3/0	9/17/16	0,280
TNFA-308	<5(54)	AA/GA/GG	1/2/19	1/2/29	0,887
G/A	≥5(51)	GA/GG	3/2	13/33	0,309
IL6 -174	<5(54)	CC/GC/GG	8/12/2	11/16/5	0,780
G/C	≥5(51)	CC/GC/GG	1/4/0	18/18/10	0,194
IL18 -607	<5(54)	AA/CA/CC	2/12/8	1/19/12	0,640
C/A	≥5(50)	AA/CA/CC	1/3/1	5/24/16	0,721
IL18 -656	<5(54)	TT/GT/GG	2/12/8	1/19/12	0,640
G/T	≥5(50)	TT/GT/GG	1/3/1	5/24/16	0,721
IL10 -592	<5(54)	AA/CA/CC	2/9/11	3/14/15	0,974
C/A	≥5(51)	AA/CA/CC	0/3/2	3/15/28	0,445
IL10 -819	<5(54)	TT/CT/CC	2/9/11	3/14/15	0,974
C/T	≥5(51)	TT/CT/CC	0/3/2	3/15/28	0,445
IL10 -1082	<5(54)	GG/AG/AA	2/13/7	4/15/13	0,676
A/G	≥5(51)	GG/AG/AA	0/3/2	8/24/14	0,591

Dati parādīti kā n, <5 – slimības ilgums līdz 5 gadiem, ≥5 – slimības ilgums 5 gadi un vairāk

## 4. DISKUSIJA

Šī darba galvenais mērķis bija izpētīt ģenētisko faktoru ietekmi uz reimatoīdā artrīta izpausmēm Latvijas populācijā. Darbā apkopoti dati par RA slimniekiem. Tika ievākta informācija par slimības stadiju, aktivitāti un smaguma pakāpi saskaņā ar aktuāliem RA vērtēšanas kritērijiem. Izveidota fenotipu un genotipu datu bāze, analizēta izvēlēto polimorfismu asociācija ar risku saslimt ar RA, slimības aktivitāti un smagumu (sk. 4.1. att.).



4.1. att. Vienkāršots pētījuma hipotēzes modelis

Šim pētījumam izvēlēto gēnu un citokīnu svarīgā loma RA patoģenēzē ir aprakstīta vairākos līdzšinējos pētījumos. PTPN22 (rs2476601) ir pierādīts RA riska faktors, kurš aprakstīts dažādās populācijās. Parādot šo polimorfismu saistību ar RA, mēs pierādām, ka RA Latvijas populācijā ir ģenētiski līdzīgs RA citās baltās rases Eiropas populācijās. KLF12 ir nesēn aprakstītais gēns ar samērā pretrunīgu saistību ar RA, bet ar polimorfismu, kurš var izskaidrot parvovīrusa B19 ietekmes mehānismu uz RA attīstību, parādot ar to ģenētiskā un vides faktora saistību. Ņemot vērā, ka tagad RA ārstēšanā liela uzmanība pievērsta jauniem bioloģiskiem medikamentiem, no tiem TNF $\alpha$  un IL6 inhibitori, izvēlējamies pēc literatūras datiem nozīmīgākos viena nukleotīda kandidātu polimorfismus TNFA gēna promotera -308. pozīcijā (rs1800629) un IL6 gēna promotera -174. pozīcijā (rs1800795). IL18 ir citokīns ar daudzām bioloģiskām funkcijām, var pārstāvēt potenciālu terapeitisku mērķi, tāpēc izvēlējamies

divus polimorfismus IL18 gēna promotera -607. un -656. pozīcijā (rs1946519, rs1946518). IL10 ir pretiekaisuma citokīns, lai precizētu ģenētiskā faktora saistību ar RA, pētīti SNP IL10 gēna promotera -592, -819, -1082. pozīcijā (rs1800872, rs1800871, rs1800896).

Saskaņā ar darba uzdevumiem, pētījuma rezultātā ir iegūti, sistematizēti un statistiski apstrādāti 105 pieaugušo RA pacientu demogrāfiskie, klīniskie un laboratoriskie (tajā skaitā arī ģenētiskie) dati. Pirmo reizi Latvijā šai slimnieku populācijai ir tipizēti gēnu un citokīnu gēnu polimorfismi un iegūtā informācija attiecināta uz slimības fenotipiskām izpausmēm. Salīdzinot pētījumā iegūtos demogrāfiskos un klīniskos raksturlielumus ar literatūrā ziņotajiem, būtiskas atšķirības nav novērotas, kas liecina par zināmo pētāmās populācijas metožu līdzību un sniedz iespēju salīdzināt pētījumā iegūtos datus ar citiem autoriem.

Slimnieku demogrāfiskās īpatnības analizētas gan kopējā pētījuma grupā, gan salīdzinātas izdalītās apakšgrupās. Kopējā pētījuma populācijā vidējais vecums bija 58 gadi (sievietēm vidēji 58 gadi, vīriešiem 60,5 gadi). Vidēji slimības sākšanās vecums bija 50 gadi (sievietēm 51 gadi, vīriešiem 48 gadi). Smēķētāji vai bijušie smēķētāji bija 30,5% (21,3% no visām sievietēm un 81,3% no vīriešiem). Analizējot dzimumu, kopējā populācijā dominē sievietes (84,8%) ar sieviešu un vīriešu attiecību 6:1. Šie novērojumi daļēji apstiprina iepriekšējās publikācijās ziņoto par RA incidences pozitīvo korelāciju ar vecumu, kā arī ar sieviešu dzimumu [15]. RA ir viena no daudzām autoimūnām slimībām, kas dominē sievietēm ar sieviešu un vīriešu attiecību 2:1 līdz 3:1. Dzimuhormoni var būtiski ietekmēt šūnas, kas piedalās RA patoģenēzē. Tomēr specifiskie mehānismi, kas atbild par palielinātu RA uzņēmību sievietēm, ir neskaidri. Analizējot ģenētisku asociāciju ar RA, *Padyukov L.* u. c. [190] pierādīja IL10 -1087 genotipu asociāciju sievietēm ar RA, salīdzinot ar vīriešiem un kontrolgrupu. Mēs atradām saistību genotipu izplatībā RA sievietēm PTPN22 1858C/T, KLF12 C/A un IL18 -607 C/A, -656 G/T polimorfismiem. Pamatojoties uz izmeklētiem polimorfismiem, sieviešu RA, šķiet, pārstāv atsevišķu slimību apakšgrupu. Nepieciešami turpmāki pētījumi – iespējams, lielākās pacientu grupās.

AntiCCP antivielas noteiktas 70% slimniekiem, no tiem antiCCP antivielu pozitivitāte noteikta 80% gadījumos (kopā 58 slimniekiem). Pēdējā laikā padziļināti pētīta HLA-DRB1 SE alēļu un ACPA nozīme RA predispozīcijā un ir novērots, ka SE alēles rada ACPA risku un ka šīs antivielas izskaidro SE alēļu saistību ar RA. Turklāt šie novērojumi ir pirmais pierādījums, ka ACPA-pozitīva RA un ACPA-negatīva RA



etiopatoloģija atšķiras [104, 191, 192]. Nesen GWAS *Padyukov L.* u. c. [193], veicot analīzi 1147 ACPA-pozitīviem un 774 ACPA-negatīviem slimniekiem ar RA, pierādīja atšķirību riska alēļu starpībā, kas īstenībā uztur hipotēzi par dažādu etiopatogēni ACPA pozitīvam un ACPA negatīvam RA. Promocijas darbā ir analizēta pētāmo polimorfismu saistība ar risku saslimt ar antiCCP pozitīvu un antiCCP negatīvu RA, bet citas fenotipiskās īpatnības analizētas kopējā RA slimnieku grupā, nedalot pēc antiCCP esamības salīdzinoši nelielas slimnieku grupas dēļ.

Slimības aktivitāte novērtēta pēc DAS28, izmantojot CRO vai EGĀ raksturlielumus. Lielākajai daļai slimnieku bija vidēja (55 – 47%) un izteikta slimības aktivitāte (36 – 48%). Pēc stadijas, lielākā daļa bija slimnieki ar III rentgenoloģisko stadiju (71%). Tas nozīmē, ka pētāmajā grupā novēroti slimnieki pārsvarā ar aktīvu smagu RA. Analizējot medikamentozās terapijas iespējamo ietekmi uz slimības aktivitāti, nav atrastas RA aktivitātes atšķirības starp dažādām imunosupresīvās terapijas grupām. Tādēļ turpmākajā analīzē šīs slimnieku grupas pēc saņemtas ārstēšanas netiks dalītas un novērotās atšķirības pētāmās apakšgrupās (analizējot genotipu saistību ar slimības aktivitātes rādītājiem) attiecināti uz testējamo polimorfismu efektiem.

Saskaņā ar korelācijas analīzi, jo lielāka ir slimības aktivitāte, jo lielāka rentgenoloģiskā stadija (smagāks ir RA); jo lielāka ir rentgenoloģiskā stadija, jo izteiktāka ir funkcionālā nepietiekamība; jo lielāks ir slimības ilgums, jo lielāka rentgenoloģiskā stadija un funkcionālās nepietiekamības pakāpe. Tā kā slimības ilgums ietekmē rentgenoloģisko stadiju, darbā tika analizēta genotipu saistība ar rentgenoloģiskām stadijām atkarībā no slimības ilguma, un atšķirības genotipu izplatībā visiem pētāmiem polimorfismiem netika atrastas. Tādēļ turpmākajā analīzē šīs slimnieku grupas pēc slimības ilguma netiks dalītas un novērotās atšķirības pētāmās apakšgrupās (analizējot genotipu saistību ar rentgenoloģiskām stadijām) attiecināti uz testējamo polimorfismu efektiem.

Darbā parādīts, ka **PTPN22** 1858T alēle biežāk novērota slimniekiem nekā kontrolgrupā ( $p = 0,000006$ ). Būtiskas atšķirības novērotas PTPN22 C1858T genotipu izplatībā ( $p = 0,00001$ ), kur TT un CT genotipi prevalē slimnieku grupā. Būtiskas atšķirības genotipu izplatībā ir arī sieviešu grupā ( $p = 0,00002$ ). Spēcīga asociācija starp PTPN22 C1858T genotipu biežumu konstatēta slimniekiem ar erozīvu RA, salīdzinot ar kontrolgrupu ( $p = 0,000041$ ).

Šobrīd saistība starp PTPN22 C1858T un RA demonstrēta dažādās populācijās, arī angļu [194], vācu [195], somu [196], zviedru [197], holandiešu [198], spāņu [199] un kanādiešu [200] populācijā, kā arī Lielbritānijā dzīvojošiem dienvidaziātiem [201]. Tā kā Japānā PTPN22 1858T alēle ir ļoti reti sastopama [202], visticamāk, ka PTPN22 ir gēns, kura loma RA predispozīcijā ir specifiska noteiktām etniskām un rasu grupām. PTPN22 1858T alēle saistīta ne vien ar RA [83, 194, 196, 198, 200, 203 – 207], bet arī ar sistēmisko sarkano vilkēdi [199, 208, 209], 1. tipa cukura diabētu [86, 210, 211] un Greivsa slimību [212, 213]. Tādējādi PTPN22 ir vispārsteidzošākā ģenētiskā saistība, kas nozīmē, ka viens un tas pats gēns piedalās dažādu autoimūnu slimību izraisīšanā, un dažādās rasu grupās attiecībā uz predispozīcijas vietām var pastāvēt nozīmīga ģenētiskā heterogenitāte.

Arī Latvijas populācijas pētījumā ir pierādīta asociācija starp PTPN22 gēnu 1858C/T polimorfismu un palielinātu risku saslimt ar RA. PTPN22 1858T alēle biežāk ir RA slimniekiem nekā kontrolgrupā (23,6% un 10,1%), kas liecina, ka PTPN22 1858T alēle var paaugstināt risku saslimt ar RA. Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu iedalījumā starp RA slimniekiem un kontrolgrupu novērotas arī sievietes grupā.

Statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu iedalījumā novērotas starp RA slimniekiem ar slimības sākumu gan pirms, gan pēc 50 gadu vecuma un kontrolgrupu. Tā kā nav atrastas statistiski būtiskas atšķirības PTPN22 C1858T genotipu izplatībā RA slimniekiem atkarībā no slimības sākšanās vecuma līdz vai pēc 50 gadiem, minētie dati attiecas uz T alēles asociāciju un risku saslimt ar RA.

PTPN22 1858T alēles asociācija ar risku saslimt ar RA apstiprināta vairākos pētījumos. Daži autori pierādījuši arī asociāciju ar antivielām (RF, antiCCP) un dzimumu. *Begovich A.* u. c. [83] novēroja biežāku 1858T alēles frekvenci starp RA slimniekiem ( $n = 475$ ) 13,8%, salīdzinot ar kontrolgrupu ( $n = 475$ ) 8,8%, Ziemeļamerikas iedzīvotājiem un replicēja iegūtos datus, izmantojot cita kohorta pētījuma cilvēkus. Autori ziņojuši arī par asociāciju starp PTPN22 polimorfismu un RF pozitīvu slimību. *Orozco G.* u. c. [199] pētījis PTPN22 genotipu izplatību Spānijas iedzīvotājiem starp RA slimniekiem ( $n = 826$ ) un kontrolgrupu ( $n = 1036$ ) un konstatējis A alēles biežumu 10,4% RA gadījumā, salīdzinot ar 7,4% kontrolgrupā. Netika atrasta saistība ar RF pozitivitāti, bet novērota biežāka 1858T nesošo genotipu frekvence slimniekiem vīriešiem un slimniekiem bez ekstraartikulārām slimības izpausmēm, lai gan tās nerasniedz statistisku nozīmīgumu pēc korekcijas ar vairākiem testiem.

*Oene M.* u.c. [200] apstiprināja risku saslimt ar RA ar PTPN22 1858T alēli Kanādas iedzīvotājiem. *Johansson M.* u. c. [214] konstatēja, ka pastāv asociācija starp PTPN22 1858T un antiCCP antivielām un kombinācija dod 100% specifitāti RA diagnosticēšanā. *Pierer M.* u. c. [195] konstatēja, ka PTPN22 1858T polimorfisma biežums vāciešiem bija lielāks RA vīriešiem, salīdzinot ar RA sievietēm, kas norāda, ka šī ģenētiskā ietekme patoģenēzē varētu būt lielāka vīriešiem.

Mūsu pētījumā T alēles biežums bija 23,6% RA slimnieku un 10,1% kontrolgrupā. Šīs alēļu frekvences PTPN22 C1858T polimorfismam slimnieku un kontrolgrupā mūsu pētījumā ir lielākas nekā dažās citās populācijās, piemēram, spāņu [83, 199], vācu [195], angļu [194] un mazākas nekā zviedru populācijā [215]. Tādēļ mūsu rezultāti saskan ar iepriekš ziņoto 1858T alēles dienvidziemeļu gradienta pieaugumu Eiropas baltās rases populācijās [215, 216].

Pētījumā tika konstatēta gēna devas ietekme, kad homozigotiskais AA genotips saistīts ar lielāku risku nekā heterozigotiskais GA genotips (2,90 pret 2,14) [82, 83, 207], bet mums bija samērā neliela pētāmā grupa un relatīvi neliels AA homozigotu skaits ( $n = 5$ ).

Atšķirībā no *Pierer M.* u. c. pētījuma [195], mēs konstatējām PTPN22 1858T alēli nesošo genotipu iedalījumu sievietēm. Viens no iespējamiem paskaidrojumiem par šiem atklājumiem ir tāds, ka vīriešu un sieviešu RA ir daļēji atšķirīgas slimības formas, kas bija noteiktas iepriekš, pamatojoties uz klīniskiem novērojumiem [217].

Iedalot slimniekus pēc RF un antiCCP statusa, atrasta PTPN22 C1858T saistība ar slimību abās RF+ un RF- grupās, ka arī antiCCP+ un antiCCP- grupā. Līdzīgu ainu aprakstījis *Simkins H.* u. c. [205], pētot PTPN22 C1858T polimorfismu RA slimniekiem ( $n = 869$ ) Jaunzēlandē, un skaidrojis to ar klīniskām, ģenētiskām un vides atšķirībām starp populācijām. No otras puses, Jaunzēlandes pētījumā antivielas statuss nebija precizēts kontrolgrupā un salīdzināšana veikta ar visu kontrolgrupu ( $n = 563$ ). Tā kā attiecībā uz antivielu esamību pētījumā nav atrastas atšķirības starp genotipu izplatību un RF vai antiCCP antivielu esamību slimnieku grupā, minētās asociācijas mūsu pētījumā saistītas ar 1858T alēles ietekmi uz risku saslimt ar RA.

Nedaudz zināms par PTPN22 1858T alēles ietekmi uz slimības smagumu un aktivitāti [218]. Vairumā pētījumu par PTPN22 1858T ietekmi uz RA klīniskiem raksturlielumiem mēs neatradām 1858T saistību ar slimības aktivitāti un smagumu [195, 219]. Neatradām arī PTPN22 1858T saistību ar slimības aktivitāti, taču spēcīga asociācija konstatēta starp PTPN22 1858T genotipu izplatību slimniekiem ar erozīvu

RA, salīdzinot ar kontrolgrupu, kur asociācijas saglabājas arī pēc korekcijas ar dzimumu, vecumu un smēķēšanas statusu. Interesanti, ka *Marinou I.* u. c. [220] ziņojis, ka RA slimniekiem ( $n = 964$ ) ar PTPN22 1858T riska alēli ir stiprāks ar rentgenoloģiskās metodes konstatēts bojājums nekā slimniekiem bez 1858T alēles. Kaut gan, novērojot dinamiku, *Wesoly J.* u. c. [207] pārbaudīja locītavu destrukcijas ātrumu, izmantojot vidējo sākumā un katru nākamo gadu Šarpa rādītājus (*Sharp van der Heijde*) [221] roku un kāju rentgenogrammām RA slimniekiem ar dažādiem PTPN22 genotipiem, un konstatēja, ka nav atšķirības starp riska alēles nēsātājiem un nenēsātājiem. Iespējams, ka ar 1858T alēli varētu prognozēt erozīvu slimību, bet ne slimības progresēšanu.

Mēs atrodam būtiskas atšķirības **KLF12** genotipu izplatībā ( $p = 0,024$ ) ar AA genotipu pārsvaru slimnieku grupā. Līdzīgi rezultāti novēroti sievietes grupā ( $p = 0,040$ ). Tendence uz asociāciju KLF12 genotipu izplatībā ir slimniekiem līdz 50 gadu vecumam ar AA genotipa pārsvaru ( $p = 0,067$ ). Pastāv būtiskas atšķirības starp KLF12 recesīvu genotipu izplatību starp RF pozitīviem slimniekiem un kontrolgrupu ( $p = 0,006$ ), kā arī RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem RA slimnieku grupā ( $p = 0,018$ ). Spēcīgas asociācijas starp KLF12 genotipu biežumu konstatētas slimniekiem ar erozīvu RA, salīdzinot ar kontrolgrupu ( $p = 0,010$ ).

Atšķirībā no pētījuma, ko veikuši *Julia A.* u. c. [107], pierādot aizsargājošu efektu no KLF12 C/A polimorfisma (GWAS un replikācijas pētījumos OR bija 0,73 un 0,77), mēs savukārt atradām saistību starp KLF12 C/A gēnu polimorfismu un risku saslimt ar RA, kur AA genotips biežāk ir RA slimniekiem nekā kontrolgrupā, kas liecina, ka šis genotips var predisponēt RA attīstību. Līdzīga asociācija novērota arī sievietes grupā.

Mēs salīdzinājām alēļu ietekmi starp varianta A alēli un kopējo C alēli ( $p = 0,584$ ), kā arī AA genotipu ar AC + CC genotipiem ( $p = 0,024$ ) un AA + CA genotipus ar CC genotipu ( $p = 0,542$ ). Šie kontrasti atbilst recesīvai un dominantai A alēles ietekmei. Balstoties uz rezultātiem, mēs secinājām par A alēles recesīvu pārmantošanas veidu.

RF ir vairumam RA slimniekiem un tā nozīme RA etioloģijā joprojām ir neskaidra. Noskaidrojot jebkuras ģenētiskās atšķirības starp RF pozitīviem un RF negatīviem slimniekiem, var precizēt RF nozīmi slimības patoģenēzē. Mūsu pētījumā homozigoti pēc AA genotipa sastopami tikai RF pozitīviem slimniekiem,  $p = 0,018$ . Šie dati liecina, ka pastāv saistība starp KLF12 AA genotipu un RF producēšanu.

Asociācija konstatēta arī starp KLF12 genotipu izplatību recesīva ģenētiskā modeļa gadījumā starp slimniekiem ar erozīvu RA, salīdzinot ar kontrolgrupu. Iespējams, ka KLF12 AA genotips var ietekmēt eroziju attīstību.

No otras puses, nesēn *Eyre S.* u. c. [222] Lielbritānijas lielā kohorta pētījumā neatrada saistību KLF12 gēna polimorfismiem (rs1887346, rs9565072) ar RA, izskaidrojot to vai nu ar saistību ar citiem polimorfismiem gēnu ietvaros, vai ar citiem gēniem, vai ar iespējamām nelīdzsvarotības variācijām starp etniskām grupām.

Attiecībā uz IL6 -174 G/C polimorfismu, būtiskas atšķirības atrastas alēļu un genotipu izplatībā ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,047$ ) ar C alēles un C alēli nesošiem genotipiem prevalēšanu RA grupā. Novērota dominantā CC+GC genotipa modeļa saistība ar RA sākumu pēc 50 gadu vecuma ( $p = 0,041$ ), kā arī saistība ar RF pozitivitāti ( $p = 0,022$ ) un antiCCP pozitivitāti ( $p = 0,017$ ). No otras puses, pastāv recesīva CC genotipa modeļa saistība ar RA sākumu līdz 50 gadu vecumam ( $p = 0,034$ ) un RF negativitāti slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu ( $p = 0,055$ ). Attiecībā uz RA smagumu pastāv C alēles nesošu genotipu saistība ar neerozīvu vai mazerozīvu RA ( $p = 0,028$ ).

IL6 -174 G/C polimorfisms saistīts ar uzņēmību pret sistēmisku juvenila idiopātiska artrīta sākumu lielā gadījumu pētījumā [223] un uz ģimenēm balstītā asociācijas pētījumā [224], lai gan citi dati izslēdz jebkādu nozīmi šim polimorfismam uzņēmībā pret RA. *Pascual M.* u. c. [225] nav atradis atšķirības IL6 -174 genotipu vai alēļu frekvences izplatībā starp RA slimniekiem ( $n = 163$ ) un kontrolgrupu ( $n = 157$ ), tomēr ir novērojis būtisku atšķirību starp vidējo slimības sākšanās vecumu un IL6 genotipiem.

Pētījumā pierādīta saistība starp C-alēļu nesošiem genotipiem ar neerozīvām vai sākotnēji erozīvām RA stadijām, salīdzinot ar kontrolgrupu, kaut gan nav atrastas atšķirības IL6 -174 genotipu izplatībā starp neerozīvām/viegli erozīvām (I – II RTG stadijām) un erozīvām (III – IV RTG stadijām) stadijām. IL6 -174 polimorfisms attiecībā uz RA smagumu un slimības aktivitāti nav plaši pētīts. *Pawlik A.* u. c. [226], neatrodot atšķirības starp IL6 genotipu iedalījumu 98 RA slimniekiem un kontrolgrupā, atklāja, ka aktīvs RA ar augstāku DAS28, EGĀ un lielāku pietūkušo un jutīgo locītavu skaitu visbiežāk diagnosticēts slimniekiem ar GG genotipu, salīdzinot ar CC un GC genotipiem. *Marinou I.* u. c. [220] pierādījis, ka IL6 -174G alēle saistīta ar palielinātiem rentgenoloģisku metožu konstatētiem bojājumiem, Larsena indeksu, bet tikai RF pozitīviem vai antiCCP pozitīviem slimniekiem.

TNFA-308G/A promotera polimorfisms ir plaši pētīts attiecībā uz RA saslimstību un/vai smagumu, bet ar pretrunīgiem rezultātiem. Dažos pētījumos RA saslimstība bija saistīta ar A alēli [227, 228], citās ar G [229], bet lielākajā daļā iepriekšējo pētījumu nav varēts pierādīt saistību starp TNFA-308 promotera polimorfismu un saslimstību ar RA [230 –234]. Saskaņā ar vairākiem iepriekšējiem pētījumiem, nav atrasta saistība starp TNFA-308 promotera polimorfismu un RA saslimstību mūsu pētījumā.

*Cuenca J.* u. c. [235] secināja, ka TNF2 alēļu izplatībā pēc etniskās piederības eksistē gradients. Arī TNF2 alēles klātbūtne ir saistīta ar autoimūnās un iekaisuma slimības smagākajiem gadījumiem, to starpā RA [236]. *Khanna D.* u. c. [237] pierādīja saistību starp AA/GA genotipiem un ar rentgenoloģiskas metodes konstatētu bojājumu progresēšanu slimniekiem ar agrīnu seropozitīvu RA. *Cvetkovic J.* u.c. [229] pierādīja, ka RA slimniekiem GA heterozigotiem pēc TNFA-308 bija smagāka slimības gaita. *Wilson A.* u.c. [230] liecināja par palielinātu eroziju skaitu slimniekiem ar GA genotipu. *Rodriguez-Carreón A.* u. c. [238] pierādīja palielinātu A alēles biežumu smaga RA gadījumā.

No otras puses, *Barton A.* u. c. [14] konstatēja, ka -308 G alēle sniedz sliktāku rentgenoloģisku iznākumu piecu gadu periodā, ņemot vērā eroziju esamību vai neesamību slimniekiem ar iekaisuma artrītu. *Nemec P.* u. c. [234] konstatēja pozitīvu asociāciju GG genotipam ar smagāku slimību. Turklāt pierādīts, ka -308G alēle saistīta ar sliktāku funkcionālo stāvokli RA slimniekiem. *Pawlik A.* u. c. [239] nav atradis saistību starp TNFA-308 genotipiem un slimības aktivitāti un smagumu. Mūsu iegūtie rezultāti saskan ar *Pawlik A.* u. c. pētījumu. Mēs neatradām saistību TNFA-308 polimorfismā ar slimības aktivitāti un erozijas esamību.

Šajā darbā minētie dati izslēdz TNFA-308 polimorfisma nozīmi attiecībā uz risku saslimt ar RA. Tomēr tas var sekmēt slimības patogēnēzi, ietekmējot slimības sākšanās vecumu. Interesanti, ka tas atkarīgs no A alēles esamības mūsu pētījumā. AA un GA genotipi biežāk sastopami slimniekiem, kas saslimuši līdz 50 gadu vecumam ( $p = 0,056$ ).

Attiecībā uz TNFA-308G/A polimorfismu A alēle cieši saistīta ar HLA-A1-B8-DR3 haplotipu, kas savukārt saistīts ar lielāku TNF- $\alpha$  producēšanu [133, 240]. No otras puses, HLA-DR3 alēles kā daļa no minētā haplotipa ir antiCCP negatīva RA riska faktors [104, 105].

Ziņojumi par IL18 promotera polimorfismu nozīmi RA slimniekiem ir dažādi. Dažādie polimorfismi pētīti ar dažādiem rezultātiem. *Sivalingam S.* u. c. [241] konstatēja, ka kontrolgrupā ir daudz augstākas frekvences IL18 -607 AA genotipam, salīdzinot ar RA slimniekiem, un secināja, ka IL18 -607 AA genotips saistīts ar aizsargājošu iedarbību uz RA attīstību Ķīnas iedzīvotājiem. *Rueda B.* u. c. [242] nenovēroja statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607 C/A un -137 C/G alēļu un genotipu frekvencēs starp RA slimniekiem un kontrolgrupu. RA slimnieki tika iedalīti pēc dzimuma, vecuma slimības sākumā, RF statusa, ekstraartikulārām izpausmēm, un nebija atrastas asociācijas ar minētiem polimorfismiem. Tāpēc secināts, ka nav lielas nozīmes pētīto polimorfismu IL18 -promotera reģionā RA predispozīcijā. *Gracie J.* u. c. [243] konstatējis, ka IL18 -607C/-137C haplotips biežāk sastopams baltās rases RA slimniekiem nekā kontrolgrupā un secināja, ka SNP abas pozīcijas ietekmē ģenētisko fonu RA patogēnēzē. *Lee C.* u. c. [244] ziņoja par krietni lielāku frekvenci IL18 -105A/C A alēles Ķīnas RA slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu. Relatīvais RA risks bija lielāks 105A homozigotiem. *Sugiura T.* u. c. [245] pierādīja, ka polimorfismi IL18 promotera reģionā saistīti ar risku saslimt ar JIA Japānas iedzīvotājiem. Spēcīga saistība pastāv starp IL18 diplotipu konfigurācijas S01/S01 un JIA. T alēle -656 pozīcijā, A alēle -607 pozīcijā un G alēle -137 pozīcijā pārstāv S01 haplotipa sastāvdaļas.

*Pawlik A.* u. c. [246], pētot septiņus IL18 gēna polimorfismus, konstatēja, ka nav būtiskas atšķirības genotipu (izņemot rs360722) un haplotipu izplatībā starp RA slimniekiem un kontrolgrupu. Vecums RA diagnostikas brīdī bija mazāks slimniekiem ar rs1946519 (IL18 -607) CC un rs187238 GG genotipiem. Erozīvā slimība biežāk diagnosticēta slimniekiem ar rs1946519 (IL18 -607) CC un AC genotipiem nekā AA homozigotiem. Mēs savukārt atradām statistiski būtiskas atšķirības IL18 -607 heterozigotiskā genotipā, salīdzinot ar homozigotu iedalījumu starp RA slimniekiem un kontrolgrupu ( $p = 0,046$ ), kā arī statistiskas atšķirības tendenci heterozigotiskā genotipā, salīdzinot ar homozigotu iedalījumu starp RA slimniekiem ar slimības sākšanās vecumu pēc 50 gadiem un kontrolgrupu ( $p = 0,056$ ). Nav atrasta būtiska saistība genotipiem ar erozīvu RA, antivielu statusu, slimības aktivitāti.

Iespējamais skaidrojums diskordantiem rezultātiem varētu būt saistība ar citiem polimorfismiem gēnu ietvaros vai citiem gēniem, cits skaidrojums varētu būt izmaiņas ģenētiskajā uzņēmībā starp etniskajām grupām [247]. Alēliska heterogenitāte starp etniskajām grupām un dažādas variācijas vienā un tajā pašā gēnā var veicināt slimības risku [248].

Ir labi zināms, ka gēna promotera polimorfismi var ietekmēt olbaltumvielu producēšanas līmeni. Gēna secība var saistīties ar citokīnu fenotipu. Tātad izšķir homozigoti pēc vienas alēles, kuras rezultātā producējas vairāk citokīnu, homozigoti pēc otras alēles, kuras rezultātā producējas mazāk citokīnu un heterozigoti ar, attiecīgi, vidēju citokīnu produkciju. Bet, no otras puses, ņemot vērā citus iespējamus ģenētiskos modeļus, mēs varam pieņemt, ka homozigoti pēc jebkuras alēles producē mazāku citokīnu daudzumu un heterozigoti ir vislielākie citokīnu producētāji. *Khripko O.* u.c. [249] pētījis IL18 -607 C/A un -137 G/C alēļu variantu izplatību veseliem Sibīrijas donoriem un šo alēļu ietekmi uz IL18 līmeni ar perifēro asiņu mononukleārām šūnām. Autori konstatējuši, ka ar lipopolisaharīdu stimulētas perifēro asiņu mononukleārās šūnas no veseliem donoriem producē daudz vairāk IL18 IL18-607CA heterozigotām nekā homozigotām pēc CC genotipa.

IL10 ir citokīns ar vairākiem pretiekaisuma efektiem, kam loma RA patoģenēzē ir saistīta ar sistēmiskās iekaisuma reakcijas inhibīciju. **IL10** promotera polimorfismi arī pētīti saistībā ar RA uzņēmību un/vai slimības smagumu. *Hee C.* u. c. [250] novērojuši būtisku atšķirību genotipu frekvencēs (IL10 -824 CT, TT, -597 AA, CA) starp RA slimniekiem (n = 84) un veseliem brīvprātīgajiem (n = 95) un pierādījuši, ka -1087A/-824T/-597A (ATA) haplotips, kas satur visas mutantu alēles, saistīts ar mazāku IL10 producēšanu, salīdzinot ar citiem haplotipiem. *Padyukov L.* u. c. [190] pierādīja IL10 -1087 genotipu saistību sievietēm ar RA. *Marinou I.* u. c. [220] secināja, ka IL10 -592 CC genotips saistīts ar smagāku rentgenoloģiskas metodes konstatētu bojājumu, bet tikai antiCCP un RF negatīviem slimniekiem. *Moreno O.* u. c. [251] secināja, ka IL10 promotera polimorfismi nav svarīgi uzņēmībai pret RA vai slimības gaitai Kolumbijas iedzīvotājiem. *Pawlik A.* u. c. [252] arī konstatēja, ka nav korelācijas starp IL10 polimorfismiem un slimības aktivitātes raksturlielumiem, tādiem kā EGĀ, CRO, pietūkušo un sāpīgo locītavu skaits.

Savukārt mēs atradām būtiskas atšķirības starp IL10 -592, -819 polimorfismu genotipu izplatību un slimības aktivitātes raksturlielumiem, kā JLS28 (p = 0,009), EGĀ (p = 0,049), DAS28 EGĀ (p = 0,018). IL10 -592 AA, CA un IL10 -819 TT, CT konstatēti slimniekiem ar aktīvāku slimību, salīdzinot ar CC genotipu abās pozīcijās. Tādēļ, mazas alēles IL10 -592, -819 polimorfismiem saistīts ar aktīvāku RA.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, ir redzams, ka viens noteikts polimorfisms ir saistāms ar dažādu slimības pazīmju attīstību. Tajā pašā laikā pie noteikta fenotipa formēšanas piedalās dažādi ģenētiski faktori. PTPN22 1858C/T, KLF12C/A, IL6 un



IL18 polimorfismu esamība Latvijas iedzīvotājiem ir saistīta ar risku saslimt ar RA. Antivielu esamību var ietekmēt KLF12C/A un IL6 polimorfismi. Iespējamie priekšvēstneši erozīvai slimībai ir PTPN22 1858T alēli nesošie genotipi un KLF12 A alēles homozigotiskais genotips. TNFA genotipi var iespaidot slimības patoģenēzi saistībā ar slimības sākšanās vecumu, savukārt IL10 promotera polimorfismi var ietekmēt slimības aktivitāti (sk. 4.1. tab.).

4.1. tabula

**Pētījumā novēroto saistību apkopojums**

	Risks saslimt ar RA	RA sākšanās vecums	Antivielu esamība	Slimības aktivitāte	Slimības smagums
PTPN221858C/T	+				+
KLF12C/A	+	+	+		+
TNF-308G/A		+			
IL6 -174G/C	+	+	+		
IL18 -607C/A	+	+			
IL18 -656G/T	+				
IL10 -592C/A				+	
IL10 -819C/T				+	
IL10 -1082A/G					

Palielinoties izpratnei par RA molekulāro patoģenēzi, ir izveidoti bioloģiskie medikamenti, kas darbojas pret specifiskiem imūnās sistēmas komponentiem. Mūsdienās RA slimniekiem ir pieejams plašs bioloģisko terapiju spektrs. Klīniskie pētījumi un dzīves pieredze liecina par ievērojamu ārstēšanas efektivitātes nevienādīgumu dažādiem slimniekiem, turklāt minētie preparāti izraisa nopietnus blaknes. Lai gan atbildes reakcija uz šīm zālēm ir pietiekoši liela, ievērojamai daļai slimnieku tā nav paredzama. Lai maksimāli palielinātu ieguvumu / riska attiecības un samazinātu locītavu bojājumus, ir jānosaka ārstēšanas prognozes radītājus un, ideālā gadījumā, arī medikamentu blakus efektu prognozes radītājus. Šo zāļu augstās izmaksas prasa individuālu pieeju katra pacienta ārstēšanā. Tā ir tā saucamā "personalizētā medicīna", kas ļauj optimāli pieskaņot pacientam ārstēšanu, maksimāli saīsināt slimības aktivitātes periodu, pasargāt pacientus no iespējamām neefektīvas terapijas blakusparādībām, paralēli nodrošinot ārstēšanas izmaksu samazināšanu. Nepieciešams turpināt pētīt ģenētisko ietekmi uz RA Latvijas populācijā, regulāri palielinot slimnieku datu bāzi, izmantojot iepriekšējās ieslēgšanas kritērijus un līdzīgus fenotipiskus datus, kas aprakstīti materiālu un metodes daļā. Būtu interesanti analizēt lielākā slimnieku

grupā fenotipiskas pazīmes saistību ar ģenētiskajiem marķieriem atsevišķās antiCCP pozitīvās un antiCCP negatīvās grupās; nosakot TNF $\alpha$  un IL6 koncentrāciju asinīs un sinoviālajā šķidrumā, izpētīt to korelāciju ar attiecīgiem ģenētiskiem polimorfismiem; novērtējot eroziju veidošanos dinamikā, noteikt ģenētiskā faktora ietekmi uz slimības, erozijas progresēšanu; izveidojot slimnieku grupas ar noteiktu imunosupresīvu terapiju, salīdzināt dinamikā ārstēšanas efektivitāti, kā arī noteikt saistību ar ģenētiskiem marķieriem.

RA ir multigēniska slimība ar plašu ģenētisku polimorfismu, kas ietekmē slimības uzņēmību un izpausmi. Ģenētisku polimorfismu identifikācija var, pirmkārt, palīdzēt RA agrīnā diagnostikā agrīna nediferencēta artrīta gadījumā, slimībai ar netipisku gaitu. To nav tik viegli noteikt, kad RA faktiski sākas klīniski, bet ir svarīgi atpazīt RA preklīniskajā stadijā, lai novērstu progresiju līdz pilnīgi nobriedušai klasificējamai slimībai, kura kļūst persistējoša un destruktīva. Otrkārt, kopā ar zināmiem bioloģiskajiem marķieriem var palīdzēt prognostiska algoritma izstrādāšanā, kas veicina ārstniecisku mērķtiecību, īpaši prognostiski sliktākajā slimības gadījumā, kad slimības kontrole sākota agrāk un ir mazāks locītavu bojājums. Treškārt, var sniegt ieskatu audu bojājuma mediatoros, kuri var potenciāli pārstāvēt jaunus terapeitiskus mērķus RA gadījumā.

Apkopojot esošās zināšanas par RA ģenētisko marķieru svarīgumu, kļūst skaidrs, ka atsevišķiem ģenētiskiem marķieriem ir neliela ietekme, un tas izskaidro tikai nelielu RA pārmantošanas daļu. Tādēļ pašreiz atsevišķu marķieru noteikšanai ir neliela nozīme klīniskajā praksē. Tomēr zināšanas par asociāciju starp ģenētiskajiem faktoriem un slimību, un īpaši bioloģisko procesu izpratne, kuri radušies no tiem faktoriem, palielina izpratni par slimības etioloģiju un patogēzi un nosaka ceļu jaunai terapijai. Turklāt, izpratnes uzlabošana par gēnu un vides faktoru savstarpējo ietekmi ir nozīmīgs faktors nākotnes atklājumiem.

## 5. SECINĀJUMI

- Promocijas darbā apkopoti dati par RA slimniekiem Latvijā.** Ir ievākta informācija par slimības stadiju, aktivitāti un smaguma pakāpi saskaņā ar aktuāliem RA vērtēšanas kritērijiem. Izveidota fenotipu un genotipu datu bāze turpmākiem pētījumiem.
- Precizēti reimatoīdā artrīta uzņēmībā iesaistītie ģenētiskie marķieri Latvijas populācijā.**
  - PTPN22 1858T alēle ir spēcīgs riska faktors saslimt ar RA.
  - KLF12 C/A polimorfisms homozigotiskā stāvoklī ietekmē risku saslimt ar RA.
  - IL6 -174G/C un IL18 -607C/A, -656G/T polimorfismi arī saistīti ar RA uzņēmību Latvijas iedzīvotājiem.
  - Sieviešu RA pārstāv atsevišķu slimību apakšgrupu.
- Novērota ģenētisko marķieru saistība ar RA sākšanās vecumu.**
  - KLF12 AA un IL6 -174 CC genotipi saistīti ar slimības sākumu līdz 50 gadu vecumam.
  - IL18 -607 heterozigotisks genotips saistīts ar slimības sākumu pēc 50 gadiem.
  - TNFA -308 polimorfismam A alēli nesošie genotipi biežāk ir slimniekiem, kas saslimuši līdz 50 gadu vecumam.
- Precizēta ģenētisku marķieru saistība ar autoantivielu esamību.**
  - Ar RF pozitīvu RA saistīts KLF12 AA genotips un IL6 -174 C alēli nesošie genotipi.
  - Ar antiCCP pozitīvu RA saistīti IL6 -174 C alēli nesošie genotipi.
- Pastāv ģenētisko marķieru korelācija ar reimatoīdā procesa aktivitāti.**
  - Aktīvāka slimība novērota mazas alēles nesošiem IL10 -592 C/A, -819 C/T genotipiem, analizējot JLS 28, slimības aktivitātes vērtējumu, EGĀ, DAS28.
- Novērota ģenētisko marķieru saistība ar RA smagumu.**
  - PTPN22 1858T alēli nesošie genotipi un KLF12 AA genotips saistīti ar smagu erozīvu RA.

## 6. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS

Praktizējošiem ārstiem, balstoties uz pētījumā iegūtajiem datiem, var ieteikt:

- 1) turpināt novērot un izmeklēt RA slimniekus, izmantojot aktuālos slimības vērtēšanas kritērijus par slimības aktivitāti, smaguma pakāpi, prognozi, lai precīzāk izvērtētu slimības izpausmi un gaitu;
- 2) identificēt ģenētiskos polimorfismus slimniekiem ar agrīnu, nediferencētu artrītu, artrītu ar netipisku gaitu, lai atpazītu RA agrīnāko stadiju un savlaicīgi uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu;
- 3) identificēt ģenētiskos polimorfismus RA slimniekiem slimības gaitas prognozēšanai un ārstēšanas taktikas izraudzīšanai.

## 7. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
2. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
3. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
4. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: Results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:88-93.
5. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, *et al.* Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: Five-year experience from the fin-raco study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
6. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, *et al.* Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:316-21.
7. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, *et al.* Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: A five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:55-62.
8. Bukhari M, Harrison B, Lunt M, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: Results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1248-53.
9. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, *et al.* Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.

10. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The leiden early arthritis clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S100-5.
11. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, *et al.* Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
12. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, *et al.* The premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
13. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1242-9.
14. Barton A, Platt H, Salway F, *et al.* Polymorphisms in the tumour necrosis factor gene are not associated with severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:280-4.
15. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
16. Silman AJ. Has the incidence of rheumatoid arthritis declined in the united kingdom? *Br J Rheumatol* 1988;27:77-9.
17. Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, *et al.* Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in pima indians over a twenty-five-year period. *Arthritis Rheum* 1994;37:1158-65.
18. Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Nikkarinen M. Regional differences in the incidence of rheumatoid arthritis in finland in 1995. *Ann Rheum Dis* 2001;60:128-32.
19. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in rochester, minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
20. Silman A, Davies P, Currey HL, Evans SJ. Is rheumatoid arthritis becoming less severe? *J Chronic Dis* 1983;36:891-7.
21. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.

22. Lawrence JS, Ball J. Genetic studies on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1958;17:160-8.
23. Lawrence JS. Heberden oration, 1969. Rheumatoid arthritis--nature or nurture? *Ann Rheum Dis* 1970;29:357-79.
24. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, *et al.* Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-7.
25. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
26. Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1071-9.
27. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* 2009;60:661-8.
28. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1976;57:1148-57.
29. Stastny P. Association of the b-cell alloantigen drw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869-71.
30. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
31. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of hla to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989;36:178-82.
32. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953;12:227-9.
33. Hazes JM, Dijkmans BC, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1990;33:173-9.
34. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:817-23.

35. van Zeben D, Hazes JM, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA, Cats A. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum* 1990;33:1462-5.
36. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, *et al.* Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.
37. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:94-8.
38. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, *et al.* Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1456-63.
39. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: Analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the questra study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R7.
40. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, *et al.* Sex hormones influence on the immune system: Basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13:635-8.
41. Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Nieva DR, *et al.* Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast-like synoviocyte function in vitro: Implications in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1622-31.
42. Straub RH, Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: An alternative mode of antiinflammatory action. *Arthritis Rheum* 2006;54:2039-46.
43. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, *et al.* Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The research in active rheumatoid arthritis (react) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732-9.
44. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, *et al.* Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.
45. Bahr GM, Rook GA, al-Saffar M, Van Embden J, Stanford JL, Behbehani K. Antibody levels to mycobacteria in relation to hla type: Evidence for non-hla-linked high levels of antibody to the 65 kd heat shock protein of m. Bovis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1988;74:211-5.



46. Alspaugh MA, Henle G, Lennette ET, Henle W. Elevated levels of antibodies to epstein-barr virus antigens in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981;67:1134-40.
47. Ferrell PB, Aitcheson CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between epstein-barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981;67:681-7.
48. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus b19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:375-401.
49. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.
50. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:49-54.
51. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, *et al.* A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger hla-dr (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
52. Bartfai T, Waalen J, Buxbaum JN. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: Does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2007;34:488-92.
53. Sverdrup B, Kallberg H, Bengtsson C, *et al.* Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: Results from the swedish eira case-control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1296-303.
54. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 1997;81:29-55.
55. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (timp) and collagenase production by human chondrocytes and timp production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:145-9.
56. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:246-53.
57. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.

58. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
59. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
60. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2:97-9.
61. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
62. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, *et al.* The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999;162:585-94.
63. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: The emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005;175:5575-80.
64. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
65. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and iga rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
66. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, *et al.* Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-93.
67. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE. Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1728-35.
68. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated

- peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:53-60.
69. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R949-58.
  70. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, *et al.* Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
  71. Wiles N, Symmons DP, Harrison B, *et al.* Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: Trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999;42:1339-46.
  72. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*;62:2569-81.
  73. Odegard S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: A ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:68-75.
  74. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196-201.
  75. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, *et al.* High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: Results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.
  76. Brookes AJ. The essence of snps. *Gene* 1999;234:177-86.
  77. Stenson PD, Mort M, Ball EV, *et al.* The human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med* 2009;1:13.
  78. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, *et al.* A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet* 2001;68:927-36.
  79. Cornelis F, Faure S, Martinez M, *et al.* New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10746-50.

80. MacKay K, Eyre S, Myerscough A, *et al.* Whole-genome linkage analysis of rheumatoid arthritis susceptibility loci in 252 affected sibling pairs in the united kingdom. *Arthritis Rheum* 2002;46:632-9.
81. Siminovitch KA. Ptpn22 and autoimmune disease. *Nat Genet* 2004;36:1248-9.
82. Gregersen PK. Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: Ptpn22 and beyond. *Immunol Rev* 2005;204:74-86.
83. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, *et al.* A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (ptpn22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75:330-7.
84. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
85. Cohen S, Dadi H, Shaoul E, Sharfe N, Roifman CM. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase, lyp. *Blood* 1999;93:2013-24.
86. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, *et al.* A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type i diabetes. *Nat Genet* 2004;36:337-8.
87. Hasegawa K, Martin F, Huang G, Tumas D, Diehl L, Chan AC. Pest domain-enriched tyrosine phosphatase (pep) regulation of effector/memory t cells. *Science* 2004;303:685-9.
88. Vang T, Congia M, Macis MD, *et al.* Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005;37:1317-9.
89. Rodriguez MR, Nunez-Roldan A, Aguilar F, Valenzuela A, Garcia A, Gonzalez-Escribano MF. Association of the ctla4 3' untranslated region polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2002;63:76-81.
90. Vaidya B, Pearce SH, Charlton S, *et al.* An association between the ctla4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:180-3.
91. Sansom DM, Walker LS. The role of cd28 and cytotoxic t-lymphocyte antigen-4 (ctla-4) in regulatory t-cell biology. *Immunol Rev* 2006;212:131-48.
92. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, *et al.* Stat4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357:977-86.
93. Barton A, Thomson W, Ke X, *et al.* Re-evaluation of putative rheumatoid arthritis susceptibility genes in the post-genome wide association study era and

- hypothesis of a key pathway underlying susceptibility. *Hum Mol Genet* 2008;17:2274-9.
94. Becskei A, Grusby MJ. Contribution of IL12r mediated feedback loop to th1 cell differentiation. *FEBS Lett* 2007;581:5199-206.
  95. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, *et al.* A functional variant in *fcrl3*, encoding fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 2005;37:478-85.
  96. Ikari K, Momohara S, Nakamura T, *et al.* Supportive evidence for a genetic association of the *fcrl3* promoter polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:671-3.
  97. Begovich AB, Chang M, Schrodi SJ. Meta-analysis evidence of a differential risk of the *fcrl3* -169t-->c polymorphism in white and east asian rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3168-71.
  98. Takata Y, Inoue H, Sato A, *et al.* Replication of reported genetic associations of *padi4*, *fcrl3*, *slc22a4* and *runx1* genes with rheumatoid arthritis: Results of an independent japanese population and evidence from meta-analysis of east asian studies. *J Hum Genet* 2008;53:163-73.
  99. Suzuki A, Yamada R, Chang X, *et al.* Functional haplotypes of *padi4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395-402.
  100. Kang CP, Lee HS, Ju H, Cho H, Kang C, Bae SC. A functional haplotype of the *padi4* gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in koreans. *Arthritis Rheum* 2006;54:90-6.
  101. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:323-39.
  102. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, *et al.* *Traf1-c5* as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357:1199-209.
  103. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, *et al.* A candidate gene approach identifies the *traf1/c5* region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med* 2007;4:e278.
  104. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, *et al.* Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: Contrasting effects of *hla-dr3* and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2005;52:3813-8.

105. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, *et al.* Association of hla-dr3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3058-62.
106. Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis - a rapidly expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis*;68:179-82.
107. Julia A, Ballina J, Canete JD, *et al.* Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the spanish population: Klf12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2008;58:2275-86.
108. Bieker JJ. Kruppel-like factors: Three fingers in many pies. *J Biol Chem* 2001;276:34355-8.
109. Rozenblum E, Vahteristo P, Sandberg T, *et al.* A genomic map of a 6-mb region at 13q21-q22 implicated in cancer development: Identification and characterization of candidate genes. *Hum Genet* 2002;110:111-21.
110. Imhof A, Schuierer M, Werner O, *et al.* Transcriptional regulation of the ap-2alpha promoter by bteb-1 and ap-2rep, a novel wt-1/egr-related zinc finger repressor. *Mol Cell Biol* 1999;19:194-204.
111. Roth C, Schuierer M, Gunther K, Buettner R. Genomic structure and DNA binding properties of the human zinc finger transcriptional repressor ap-2rep (klf12). *Genomics* 2000;63:384-90.
112. Schuierer M, Hilger-Eversheim K, Dobner T, *et al.* Induction of ap-2alpha expression by adenoviral infection involves inactivation of the ap-2rep transcriptional corepressor ctbp1. *J Biol Chem* 2001;276:27944-9.
113. Wajapeyee N, Somasundaram K. Cell cycle arrest and apoptosis induction by activator protein 2alpha (ap-2alpha) and the role of p53 and p21waf1/cip1 in ap-2alpha-mediated growth inhibition. *J Biol Chem* 2003;278:52093-101.
114. Fu Y, Ishii KK, Munakata Y, Saitoh T, Kaku M, Sasaki T. Regulation of tumor necrosis factor alpha promoter by human parvovirus b19 ns1 through activation of ap-1 and ap-2. *J Virol* 2002;76:5395-403.
115. Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, Puttick AH, Jacoby RK. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:832-8.
116. Gran JT, Johnsen V, Myklebust G, Nordbo SA. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus b19. Report of seven adult cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1995;24:174-9.

117. Tyndall A, Jelk W, Hirsch HH. Parvovirus b19 and erosive polyarthritis. *Lancet* 1994;343:480-1.
118. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;1:419-21.
119. Simpson RW, McGinty L, Simon L, Smith CA, Godzeski CW, Boyd RJ. Association of parvoviruses with rheumatoid arthritis of humans. *Science* 1984;223:1425-8.
120. Takahashi Y, Murai C, Ishii T, Sugamura K, Sasaki T. Human parvovirus b19 in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998;17:309-21.
121. van der Helm-van Mil AH, Kern M, Gregersen PK, Huizinga TW. Variation in radiologic joint destruction in rheumatoid arthritis differs between monozygotic and dizygotic twins and pairs of unrelated patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2028-30.
122. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
123. Kinne RW, Stuhlmuller B, Burmester GR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. *Arthritis Res Ther* 2007;9:224.
124. Ruuls SR, Sedgwick JD. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: Lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet* 1999;65:294-301.
125. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
126. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537-45.
127. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (tnf alpha) gene detectable by ncoI restriction of pcr product. *Hum Mol Genet* 1992;1:353.
128. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3195-9.
129. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34:391-9.
130. Kaijzel EL, Bayley JP, van Krugten MV, *et al.* Allele-specific quantification of tumor necrosis factor alpha (tnf) transcription and the role of promoter

- polymorphisms in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals. *Genes Immun* 2001;2:135-44.
131. Bayley JP, de Rooij H, van den Elsen PJ, Huizinga TW, Verweij CL. Functional analysis of linker-scan mutants spanning the -376, -308, -244, and -238 polymorphic sites of the *tnf-alpha* promoter. *Cytokine* 2001;14:316-23.
  132. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with *hla a1*, *b8*, and *dr3* alleles. *J Exp Med* 1993;177:557-60.
  133. Legrand L, Lathrop GM, Bardin T, *et al.* Hla haplotypes in non-familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:395-7.
  134. Lee YH, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of *tnf-alpha* promoter -308 a/g polymorphism and *sle* susceptibility. *Eur J Hum Genet* 2006;14:364-71.
  135. Balding J, Kane D, Livingstone W, *et al.* Cytokine gene polymorphisms: Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003;48:1408-13.
  136. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
  137. Kishimoto T. Interleukin-6: From basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005;23:1-21.
  138. Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1992;87:183-9.
  139. Uson J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, *et al.* Soluble interleukin 6 (IL6) receptor and IL6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol* 1997;24:2069-75.
  140. Rooney T, Roux-Lombard P, Veale DJ, FitzGerald O, Dayer JM, Bresnihan B. Synovial tissue and serum biomarkers of disease activity, therapeutic response and radiographic progression: Analysis of a proof-of-concept randomised clinical trial of cytokine blockade. *Ann Rheum Dis*;69:706-14.
  141. Xing Z, Gauldie J, Cox G, *et al.* IL6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-20.



142. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL6) as an anti-inflammatory cytokine: Induction of circulating IL1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994;83:113-8.
143. Richards PJ, Nowell MA, Horiuchi S, *et al.* Functional characterization of a soluble gp130 isoform and its therapeutic capacity in an experimental model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1662-72.
144. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, *et al.* Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3143-50.
145. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
146. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (option study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
147. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, *et al.* The human "Interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" Gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics* 1988;3:8-16.
148. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, *et al.* In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174g>c polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2066-71.
149. Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J, *et al.* Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1458-63.
150. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, *et al.* Cloning of a new cytokine that induces ifn-gamma production by t cells. *Nature* 1995;378:88-91.
151. Dinarello CA, Novick D, Puren AJ, *et al.* Overview of interleukin-18: More than an interferon-gamma inducing factor. *J Leukoc Biol* 1998;63:658-64.
152. Gardella S, Andrei C, Costigliolo S, Poggi A, Zocchi MR, Rubartelli A. Interleukin-18 synthesis and secretion by dendritic cells are modulated by interaction with antigen-specific t cells. *J Leukoc Biol* 1999;66:237-41.

153. Westphal E, Herzberg M, Neumann I, *et al.* Neutrophils process interleukin-1beta and interleukin-18 precursors in a caspase-1-like fashion--processing is inhibited by human vascular smooth muscle cells. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:19-28.
154. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Masuda T, *et al.* C-reactive protein-induced production of interleukin-18 in human endothelial cells: A mechanism of orchestrating cytokine cascade in acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2003;18:183-7.
155. Dinarello CA. IL18: A th1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:11-24.
156. Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL, *et al.* A proinflammatory role for IL18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999;104:1393-401.
157. Morel JC, Park CC, Kumar P, Koch AE. Interleukin-18 induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast cxc chemokine production through nfkappab activation. *Lab Invest* 2001;81:1371-83.
158. Morel JC, Park CC, Zhu K, Kumar P, Ruth JH, Koch AE. Signal transduction pathways involved in rheumatoid arthritis synovial fibroblast interleukin-18-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression. *J Biol Chem* 2002;277:34679-91.
159. Park CC, Morel JC, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Evidence of IL18 as a novel angiogenic mediator. *J Immunol* 2001;167:1644-53.
160. Yamamura M, Kawashima M, Tani ai M, *et al.* Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:275-85.
161. Joosten LA, Radstake TR, Lubberts E, *et al.* Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:339-47.
162. Rooney T, Murphy E, Benito M, *et al.* Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1393-8.
163. Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL18, IL15, IL12 and tnf-alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:448-52.

164. Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H. The human interleukin 18 gene *il18* maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the *drd2* gene locus and distinct from mapped *iddm* loci. *Genomics* 1998;51:161-3.
165. Kalina U, Ballas K, Koyama N, *et al.* Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene. *Scand J Immunol* 2000;52:525-30.
166. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human *IL18* promoter: A possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol* 2001;112:146-52.
167. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
168. Burdin N, Peronne C, Banchereau J, Rousset F. Epstein-barr virus transformation induces b lymphocytes to produce human interleukin 10. *J Exp Med* 1993;177:295-304.
169. Rousset F, Garcia E, Defrance T, *et al.* Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human b lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:1890-3.
170. Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;179:1517-27.
171. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, *et al.* Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-3.
172. Kurtzhals JA, Adabayeri V, Goka BQ, *et al.* Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anaemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *Lancet* 1998;351:1768-72.
173. Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human *il10* gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics* 1997;46:120-8.
174. Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1101-8.
175. Huizinga TW, Keijsers V, Yanni G, *et al.* Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1180-8.

176. D'Alfonso S, Rampi M, Rolando V, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. New polymorphisms in the IL10 promoter region. *Genes Immun* 2000;1:231-3.
177. Eskdale J, Keijsers V, Huizinga T, Gallagher G. Microsatellite alleles and single nucleotide polymorphisms (snp) combine to form four major haplotype families at the human interleukin-10 (IL10) locus. *Genes Immun* 1999;1:151-5.
178. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
179. Rumba I, Denisova A, Sochnev A, Nilsson B, Sanjeevi CB. Hla class ii genes in latvian patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1997;49:56-60.
180. Nikitina Zake L, Cimdina I, Rumba I, Dabadghao P, Sanjeevi CB. Major histocompatibility complex class i chain related (mic) a gene, tnfa microsatellite alleles and tnfb alleles in juvenile idiopathic arthritis patients from latvia. *Hum Immunol* 2002;63:418-23.
181. Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, Sochnevs A, Shantere R, Gardovska D. Hla class ii dr and dq genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of latvian children. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R58.
182. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9-44, vii.
183. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
184. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary american college of rheumatology and the world health organization/international league against rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
185. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The american college of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of

- global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:498-502.
186. Pincus T, Larsen A, Brooks RH, Kaye J, Nance EP, Callahan LF. Comparison of 3 quantitative measures of hand radiographs in patients with rheumatoid arthritis: Steinbrocker stage, kaye modified sharp score, and larsen score. *J Rheumatol* 1997;24:2106-12.
187. Zijlstra TR, Bernelot Moens HJ, Bukhari MA. The rheumatoid arthritis articular damage score: First steps in developing a clinical index of long term damage in ra. *Ann Rheum Dis* 2002;61:20-3.
188. John SW, Weitzner G, Rozen R, Scriver CR. A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Res* 1991;19:408.
189. Livak KJ. Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal* 1999;14:143-9.
190. Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, *et al.* Polymorphism in promoter region of il10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol* 2004;31:422-5.
191. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, *et al.* Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the hla-drb1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.
192. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The hla-drb1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1117-21.
193. Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, *et al.* A genome-wide association study suggests contrasting associations in acpa-positive versus acpa-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;70:259-65.
194. Steer S, Lad B, Grumley JA, Kingsley GH, Fisher SA. Association of r602w in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a british population: Evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis Rheum* 2005;52:358-60.
195. Pierer M, Kaltenhauser S, Arnold S, *et al.* Association of ptpn22 1858 single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis in a german cohort: Higher

- frequency of the risk allele in male compared to female patients. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R75.
196. Seldin MF, Shigeta R, Laiho K, *et al.* Finnish case-control and family studies support ptpn22 r620w polymorphism as a risk factor in rheumatoid arthritis, but suggest only minimal or no effect in juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2005;6:720-2.
  197. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, *et al.* Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from north america and sweden: Association of susceptibility with ptpn22, ctla4, and padi4. *Am J Hum Genet* 2005;77:1044-60.
  198. Zhernakova A, Eerligh P, Wijmenga C, Barrera P, Roep BO, Koeleman BP. Differential association of the ptpn22 coding variant with autoimmune diseases in a dutch population. *Genes Immun* 2005;6:459-61.
  199. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, *et al.* Association of a functional single-nucleotide polymorphism of ptpn22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:219-24.
  200. van Oene M, Wintle RF, Liu X, *et al.* Association of the lymphoid tyrosine phosphatase r620w variant with rheumatoid arthritis, but not crohn's disease, in canadian populations. *Arthritis Rheum* 2005;52:1993-8.
  201. Mastana S, Gilmour A, Ghelani A, Smith H, Samanta A. Association of ptpn22 with rheumatoid arthritis among south asians in the uk. *J Rheumatol* 2007;34:1984-6.
  202. Ikari K, Momohara S, Inoue E, *et al.* Haplotype analysis revealed no association between the ptpn22 gene and ra in a japanese population. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1345-8.
  203. Hinks A, Barton A, John S, *et al.* Association between the ptpn22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a uk population: Further support that ptpn22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum* 2005;52:1694-9.
  204. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP, *et al.* Ptpn22 genetic variation: Evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2005;77:567-81.

205. Simkins HM, Merriman ME, Highton J, *et al.* Association of the ptpn22 locus with rheumatoid arthritis in a new zealand caucasian cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2222-5.
206. Gomez LM, Anaya JM, Gonzalez CI, *et al.* Ptpn22 c1858t polymorphism in colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005;6:628-31.
207. Wesoly J, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, *et al.* Association of the ptpn22 c1858t single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2948-50.
208. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, *et al.* Genetic association of the r620w polymorphism of protein tyrosine phosphatase ptpn22 with human sle. *Am J Hum Genet* 2004;75:504-7.
209. Reddy MV, Johansson M, Sturfelt G, *et al.* The r620w c/t polymorphism of the gene ptpn22 is associated with sle independently of the association of pdcd1. *Genes Immun* 2005;6:658-62.
210. Zheng W, She JX. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (ptpn22) and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54:906-8.
211. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, *et al.* Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (lyp/ptpn22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004;53:3020-3.
212. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, *et al.* The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (lyp) gene is a major determinant of graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5862-5.
213. Skorka A, Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Nauman J, Ploski R. Lymphoid tyrosine phosphatase (ptpn22/lyp) variant and graves' disease in a polish population: Association and gene dose-dependent correlation with age of onset. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:679-82.
214. Johansson M, Arlestig L, Hallmans G, Rantapaa-Dahlqvist S. Ptpn22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R19.
215. Kokkonen H, Johansson M, Innala L, Jidell E, Rantapaa-Dahlqvist S. The ptpn22 1858c/t polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern sweden. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R56.

216. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. Ptpn22: Setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 2006;18:214-23.
217. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:817-22.
218. Marinou I, Maxwell JR, Wilson AG. Genetic influences modulating the radiological severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;69:476-82.
219. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Brown MA, Wordsworth BP. Effects of ptpn22 c1858t polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of british caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1009-11.
220. Marinou I, Healy J, Mewar D, *et al.* Association of interleukin-6 and interleukin-10 genotypes with radiographic damage in rheumatoid arthritis is dependent on autoantibody status. *Arthritis Rheum* 2007;56:2549-56.
221. van der Heijde DM. Plain x-rays in rheumatoid arthritis: Overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:435-53.
222. Eyre S, Flynn E, Martin P, *et al.* No evidence for association of the klf12 gene with rheumatoid arthritis in a large uk cohort. *Ann Rheum Dis*;69:1407-8.
223. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, *et al.* The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL6) gene on IL6 transcription and plasma IL6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.
224. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, *et al.* 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* 2003;48:3202-6.
225. Pascual M, Nieto A, Mataran L, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martin J. IL6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2000;1:338-40.
226. Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M, Gawronska-Szklarz B, Herczynska M. IL6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:109-13.
227. Danis VA, Millington M, Hyland V, Lawford R, Huang Q, Grennan D. Increased frequency of the uncommon allele of a tumour necrosis factor alpha



- gene polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1995;12:127-33.
228. Waldron-Lynch F, Adams C, Amos C, *et al.* Tumour necrosis factor 5' promoter single nucleotide polymorphisms influence susceptibility to rheumatoid arthritis (ra) in immunogenetically defined multiplex ra families. *Genes Immun* 2001;2:82-7.
229. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Stegmayr B, Rantapaa-Dahlqvist S, Lefvert AK. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of the *tnf-alpha*, *IL1beta*, and *IL1ra* genes. *J Rheumatol* 2002;29:212-9.
230. Wilson AG, de Vries N, van de Putte LB, Duff GW. A tumour necrosis factor alpha polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:601-3.
231. Brinkman BM, Huizinga TW, Kurban SS, *et al.* Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: Association with susceptibility to, or severity of, disease? *Br J Rheumatol* 1997;36:516-21.
232. Vinasco J, Beraun Y, Nieto A, *et al.* Polymorphism at the *tnf* loci in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1997;49:74-8.
233. Yen JH, Chen CJ, Tsai WC, *et al.* Tumor necrosis factor promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis in taiwan. *J Rheumatol* 2001;28:1788-92.
234. Nemeč P, Pavkova-Goldbergova M, Stouracova M, Vasku A, Soucek M, Gatterova J. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the czech population. *Clin Rheumatol* 2008;27:59-65.
235. Cuenca J, Perez CA, Aguirre AJ, Schiattino I, Aguillon JC. Genetic polymorphism at position-308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (*tnf*): Implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in the chilean population. *Biol Res* 2001;34:237-41.
236. Aguillon JC, Cruzat A, Aravena O, Salazar L, Llanos C, Cuchacovich M. Could single-nucleotide polymorphisms (snps) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution? *Immunobiology* 2006;211:75-84.

237. Khanna D, Wu H, Park G, *et al.* Association of tumor necrosis factor alpha polymorphism, but not the shared epitope, with increased radiographic progression in a seropositive rheumatoid arthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2006;54:1105-16.
238. Rodriguez-Carreón AA, Zuniga J, Hernandez-Pacheco G, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter polymorphism contributes independently to hla alleles in the severity of rheumatoid arthritis in mexicans. *J Autoimmun* 2005;24:63-8.
239. Pawlik A, Florczak M, Ostanek L, Brzosko M, Brzosko I, Szklarz BG. Tnf-alpha -308 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:22-6.
240. Jawaheer D, Li W, Graham RR, *et al.* Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2002;71:585-94.
241. Sivalingam SP, Yoon KH, Koh DR, Fong KY. Single-nucleotide polymorphisms of the interleukin-18 gene promoter region in rheumatoid arthritis patients: Protective effect of aa genotype. *Tissue Antigens* 2003;62:498-504.
242. Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Mataran L, Lopez-Nevot MA, Martin J. Interleukin-18-promoter polymorphisms are not relevant in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2005;65:544-8.
243. Gracie JA, Koyama N, Murdoch J, *et al.* Disease association of two distinct interleukin-18 promoter polymorphisms in caucasian rheumatoid arthritis patients. *Genes Immun* 2005;6:211-6.
244. Lee CC, Lin WY, Wan L, *et al.* Interleukin-18 gene polymorphism, but not interleukin-2 gene polymorphism, is associated with rheumatoid arthritis. *Immunogenetics* 2007;59:433-9.
245. Sugiura T, Maeno N, Kawaguchi Y, *et al.* A promoter haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the japanese population. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R60.
246. Pawlik A, Kurzawski M, Drozdziak M, Dziedziejko V, Safranow K, Herczynska M. Interleukin-18 gene (il18) promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:159-65.

247. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, *et al.* The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:1170-5.
248. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361:865-72.
249. Khripko OP, Sennikova NS, Lopatnikova JA, *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in the IL18 gene with production of IL18 protein by mononuclear cells from healthy donors. *Mediators Inflamm* 2008;2008:309721.
250. Hee CS, Gun SC, Naidu R, Gupta E, Somnath SD, Radhakrishnan AK. Comparison of single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-10 gene promoter between rheumatoid arthritis patients and normal subjects in malaysia. *Mod Rheumatol* 2007;17:429-35.
251. Moreno OM, Gonzalez CI, Saaibi DL, *et al.* [polymorphisms of IL10 gene promoter and rheumatoid arthritis in a colombian population]. *Biomedica* 2007;27:56-65.
252. Pawlik A, Kurzawski M, Szklarz BG, Herczynska M, Drozdziak M. Interleukin-10 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24:480-4.
253. <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>

## 8. PIELIKUMS

### Genotipu saistība ar reimatoīdā artrīta aktivitāti

8.1. tabula

#### IL10 -1082 genotipu asociācija ar RA aktivitāti

	Genotips	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	GG (14)	6,07±3,87	3,84-8,31	0,221
	GA (55)	8,78±6,27	7,09-10,48	
	AA (36)	8,92± 4,72	7,32-10,51	
PLS28	GG (14)	5,86±4,26	3,40-8,32	0,639
	GA (55)	6,82±5,04	5,46-8,18	
	AA (36)	7,19±3,53	6,00-8,39	
VAS sāpju vērtējums	GG (14)	43,86±22,34	30,96-56,75	0,853
	GA (55)	46,29±25,19	39,48-53,10	
	AA (36)	48,06±23,38	40,14-55,97	
VAS slimības aktivitāte	GG (14)	45,43± 24,08	31,53-59,33	0,615
	GA (55)	46,56±23,20	40,29-52,84	
	AA (36)	51,14±25,02	42,67-59,61	
VAS ārsta vērtējumā	GG (14)	33,21±24,08	25,33-41,10	0,692
	GA (55)	33,15±23,20	28,35-37,94	
	AA (36)	36,22±25,02	30,17-42,27	
EGĀ	GG (14)	23,57±15,50	14,62-32,52	0,465
	GA (55)	30,04±19,37	24,80-35,27	
	AA (36)	29,58±15,67	24,28-34,88	
DAS28 (EGĀ)	GG (14)	4,57±1,35	3,79-5,35	0,174
	GA (55)	5,02±1,35	4,65-5,38	
	AA (36)	5,30±1,00	4,96-5,63	
DAS28 (CRO)	GG (14)	4,28±1,19	3,56-4,99	0,418
	GA (55)	4,56±1,31	4,20-4,90	
	AA (36)	4,77±0,97	4,44-5,09	

p vērtība iegūta no ANOVA testa, n – genotipu skaits

## IL6 -174 genotipu asociācija ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	CC (38)	9,08±6,24	7,03-11,13	0,685
	CG (50)	8,20±4,97	6,79-9,61	
	GG (17)	7,88±5,70	4,95-10,81	
PLS28	CC (38)	7,50±4,84	5,91-9,09	0,423
	CG (50)	6,62±4,25	5,41-7,83	
	GG (17)	5,88±4,15	3,75-8,02	
VAS sāpju vērtējums	CC (38)	49,03±25,38	40,69-57,37	0,272
	CG (50)	47,60±23,64	40,88-54,32	
	GG (17)	38,06±21,41	27,05-49,07	
VAS slimības aktivitātes	CC (38)	49,26±25,86	40,76-57,76	0,499
	CG (50)	49,14±22,85	42,65-55,63	
	GG (17)	41,71±22,32	30,23-53,18	
VAS ārsta vērtējumā	CC (38)	38,18±17,52	30,43-41,94	0,554
	CG (50)	33,88±18,07	28,75-39,01	
	GG (17)	30,76±13,96	23,59-37,94	
EGĀ	CC (38)	28,61±16,40	23,21-34,00	0,982
	CG (50)	29,34±17,56	24,35-34,33	
	GG (17)	29,00±21,47	17,96-40,04	
DAS28 (ESR)	CC (38)	5,17±1,28	4,75-5,59	0,586
	CG (50)	5,06±1,27	4,70-5,42	
	GG (17)	4,79±1,13	4,21-5,37	
DAS28 (CRO)	CC (38)	4,65±1,30	4,22-5,08	0,786
	CG (50)	4,61±1,16	4,28-4,94	
	GG (16)	4,41±1,02	3,87-4,95	

p vērtība iegūta no ANOVA testa, n – genotipu skaits

## TNFA-308 genotipu saistība ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	AA+GA(22)	9,50±6,72	6,52-12,48	0,328
	GG(83)	8,19±5,20	7,06-9,33	
PLS28	AA+GA(22)	7,50±5,60	5,02-9,98	0,422
	GG(83)	6,64±4,12	5,74-7,54	
VAS sāpju vērtējums	AA+GA(22)	51,68±26,11	40,11-63,26	0,264
	GG(83)	45,22±23,43	40,10-50,33	
VAS slimības aktivitātes	AA+GA(22)	49,91±24,90	38,87-60,95	0,672
	GG(83)	47,47±23,67	42,30-52,64	
VAS ārsta vērtējumā	AA+GA(22)	34,64±20,01	25,77-43,51	0,897
	GG(83)	34,10±16,53	30,49-37,71	
EGĀ	AA+GA(22)	31,09±20,25	22,11-40,07	0,539
	GG(83)	28,47±17,01	24,76-32,18	
DAS28 (EGĀ)	AA+GA(22)	5,22±1,26	4,67-5,78	0,478
	GG(83)	5,01±1,25	4,73-5,28	
DAS28 (CRO)	AA+GA(22)	4,78±1,25	4,23-5,33	0,222
	GG(83)	4,54±1,17	4,29-4,80	

p vērtība iegūta no ANOVA testa

## IL18 -607 genotipu saistība ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	AA(9)	8,78± 7,82	2,76-14,79	0,619
	CA(58)	8,79± 5,25	7,41-10,17	
	CC(37)	7,68±5,39	5,88-9,47	
PLS28	AA(9)	5,78± 6,72	0,61-10,95	0,728
	CA(58)	7,03±3,95	6,00-8,07	
	CC(37)	6,70±4,70	5,14-8,27	
VAS sāpju vērtējums	AA(9)	42,33± 28,70	20,27-64,39	0,461
	CA(58)	49,28± 25,48	42,58-55,97	
	CC(37)	43,59± 20,75	36,68-50,51	
VAS slimības aktivitātes	AA(9)	40,67± 26,49	20,31-61,03	0,617
	CA(58)	49,12± 25,05	42,53-55,71	
	CC(37)	48,38± 21,67	41,15-55,60	
VAS ārsta vērtējumā	AA(9)	26,56± 14,98	15,04-38,07	0,364
	CA(58)	35,38± 18,57	30,50-40,26	
	CC(37)	34,49± 15,52	29,31-39,66	
EGĀ	AA(9)	33,78± 17,02	20,55-47,00	0,627
	CA(58)	29,19±17,14	24,68-33,70	
	CC(37)	27,43±19,01	21,09-33,77	
DAS28 (EGĀ)	AA(9)	4,92±1,76	3,57-6,28	0,526
	CA(58)	5,17±1,14	4,87-5,47	
	CC(37)	4,88±1,30	4,44-5,31	
DAS28 (CRO)	AA(9)	4,31±1,70	3,00-5,62	0,479
	CA(58)	4,71±1,14	4,41-5,01	
	CC(36)	4,46±1,13	4,08-4,83	

p vērtība iegūta no ANOVA testa

## IL18 -656 genotipu saistība ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	TT(9)	8,78± 7,82	2,76-14,79	0,619
	GT(58)	8,79± 5,25	7,41-10,17	
	GG(37)	7,68±5,39	5,88-9,47	
PLS28	TT(9)	5,78± 6,72	0,61-10,95	0,728
	GT(58)	7,03±3,95	6,00-8,07	
	GG(37)	6,70±4,70	5,14-8,27	
VAS sāpju vērtējums	TT(9)	42,33± 28,70	20,27-64,39	0,461
	GT(58)	49,28± 25,48	42,58-55,97	
	GG(37)	43,59± 20,75	36,68-50,51	
VAS slimības aktivitātes	TT(9)	40,67± 26,49	20,31-61,03	0,617
	GT(58)	49,12± 25,05	42,53-55,71	
	GG(37)	48,38± 21,67	41,15-55,60	
VAS ārsta vērtējumā	TT(9)	26,56± 14,98	15,04-38,07	0,364
	GT(58)	35,38± 18,57	30,50-40,26	
	GG(37)	34,49± 15,52	29,31-39,66	
EGĀ	TT(9)	33,78± 17,02	20,55-47,00	0,627
	GT(58)	29,19±17,14	24,68-33,70	
	GG(37)	27,43±19,01	21,09-33,77	
DAS28 (EGĀ)	TT(9)	4,92±1,76	3,57-6,28	0,526
	GT(58)	5,17±1,14	4,87-5,47	
	GG(37)	4,88±1,30	4,44-5,31	
DAS28(CRO)	TT(9)	4,31±1,70	3,00-5,62	0,479
	GT(58)	4,71±1,14	4,41-5,01	
	GG(36)	4,46±1,13	4,08-4,83	

p vērtība iegūta no ANOVA testa

## PTPN22 genotipu saistība ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	Vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	TT(5)	7,60±3,91	2,74-12,46	0,700
	CT (36)	7,61±4,54	6,07-9,15	
	CC (53)	8,55±5,87	6,93-10,17	
PLS28	TT(5)	5,40±4,04	0,39-10,41	0,743
	CT (36)	6,56±3,67	5,38-7,73	
	CC (53)	6,92±5,06	5,53-8,32	
VAS sāpju vērtējums	TT(5)	41,00±17,64	19,10-62,90	0,118
	CT (36)	41,11±22,70	33,43-48,79	
	CC (53)	51,58±25,44	44,57-58,60	
VAS slimības aktivitātes	TT(5)	42,00±17,92	19,75-64,25	0,194
	CT (36)	41,94±22,74	34,25-49,64	
	CC (53)	51,04±25,04	44,14-57,94	
VAS ārsta vērtējumā	TT(5)	34,40±13,81	17,25-51,55	0,858
	CT (36)	32,75±14,42	27,87-37,63	
	CC (53)	34,79±19,00	29,56-40,03	
EGĀ	TT(5)	35,40±8,85	24,41-46,39	0,573
	CT (36)	27,14±17,78	21,12-33,15	
	CC (53)	29,62±18,11	24,63-34,62	
DAS28 (EGĀ)	TT(5)	5,16±0,71	4,28-6,04	0,525
	CT (36)	4,82±1,22	4,41-5,23	
	CC (53)	5,12±1,33	4,75-5,49	
DAS28 (CRO)	TT(5)	4,55±0,89	3,45-5,66	0,683
	CT (36)	4,41±1,11	4,03-4,79	
	CC (52)	4,64±1,25	4,29-4,98	

p vērtība iegūta no ANOVA testa



## KLF12 genotipu saistība ar RA aktivitāti

	Genotipi (n)	vidējais ± SD	95% TI	p
JLS28	AA(15)	8,07±4,15	5,77-10,36	0,959
	CA(35)	8,34±5,94	6,30-10,38	
	CC(44)	8,00±5,19	6,42-9,58	
PLS28	AA(15)	6,47±4,39	4,04-8,90	0,955
	CA(35)	6,63±4,92	4,94-8,32	
	CC(44)	6,84±4,13	5,58-8,10	
VAS sāpju novērtējums	AA(15)	50,13±23,12	37,33-62,94	0,589
	CA(35)	49,14±27,78	39,60-58,68	
	CC(44)	44,25±22,16	37,51-50,99	
VAS slimības aktivitātes	AA(15)	51,93±20,86	40,38-63,48	0,441
	CA(35)	49,09±25,32	40,39-57,78	
	CC(44)	43,82±24,14	36,48-51,16	
VAS ārsta novērtējums	AA(15)	36,07±16,48	26,94-45,19	0,556
	CA(35)	35,66±18,78	29,20-42,11	
	CC(44)	31,95±15,80	27,15-36,76	
EGA	AA(15)	31,27±13,02	24,06-38,48	0,736
	CA(35)	27,29±18,27	21,00-33,57	
	CC(44)	29,55±18,58	23,90-35,19	
DAS28 (EGĀ)	AA(15)	5,15±1,38	4,38-5,91	0,895
	CA(35)	4,97±1,38	4,49-5,44	
	CC(44)	4,99±1,14	4,64-5,33	
DAS28(CRO)	AA(15)	4,75±1,15	4,11-5,39	0,755
	CA(35)	4,52±1,27	4,09-4,96	
	CC(43)	4,49±1,13	4,14-4,84	

p vērtība iegūta no ANOVA testa

## Pētāmo SNP asociācija ar C reaktīva olbaltuma raksturlielumiem

SNP	Genotips (N)	Vidējais rangs	p
PTPN22	AA(5)	56,50	0,685
	GA(36)	45,36	
	GG(52)	47,22	
KLF12	AA(15)	55,60	0,391
	CA(35)	44,50	
	CC(43)	46,03	
TNF-308	AA(2)	56,00	0,908
	GA(20)	53,13	
	GG(82)	52,26	
IL6 -174	GG(16)	50,72	0,967
	CG(50)	52,85	
	CC(38)	52,79	
IL18 -607	AA(9)	57,56	0,522
	CA(58)	53,84	
	CC(36)	47,64	
IL18 -656	TT(9)	57,56	0,522
	GT(58)	53,84	
	TT(36)	47,64	
IL10 -592	AA(8)	63,81	0,492
	CA(41)	53,15	
	CC(55)	50,37	
IL10 -819	TT(8)	63,81	0,492
	CT(41)	53,15	
	CC(55)	50,37	
IL10 -1082	GG(13)	53,42	0,905
	AG(55)	53,47	
	AA(36)	50,68	

p vērtība iegūta no Kruskala Valisa testa, n – genotipu skaits