

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ф.В. Винокурова, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова,
В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык,
М.М. Костик

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.01

УДК 616.72-002-053.2(571.56)

Данное исследование проведено с целью изучения распространенности и структуры ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) в Республике Саха (Якутия) и выявления некоторых особенностей данной нозологии у детей коренного населения. В результате выявлено, что в разных районах РС(Я) частота вариантов ЮИА различна, наиболее встречаемый - энтезит-ассоциированный артрит. Из особенностей ЮИА у детей коренного населения отмечено преобладание пациентов мужского пола, а также значительно высокая наследственная отягощенность. Высокая частота антигена HLAB27 ассоциируется с ЮИА у детей коренного населения вдвое чаще, чем у детей-европеоидов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, энтезит-ассоциированный вариант, антиген HLAB27, частота.

This study was conducted to study the prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the Republic of Sakha (Yakutia) and to identify some features of this nosology in indigenous children. As a result, the frequency of JIA variants varies in different regions of the RS(Ya), enteritis - associated arthritis being the most commonly noted. Among the features of JIA in indigenous children, there is predominance of male patients, as well as a significantly high hereditary family history. The high frequency of the HLAB27 antigen is associated with JIA in indigenous children twice frequently in Caucasian children.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, enteritis-associated variant of JIA, HLA B27 antigen, frequency.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым частым хроническим ревматическим заболеванием детского возраста [1,4]. Распространенность его составляет от 2 до 19 случаев в год на 100 тыс. населения, и в последние десятилетия отмечается нарастание данной патологии [3]. Отмечаются существенные этнические и географические различия в частоте распространенности ЮИА и его категорий, так, распространенность всех ювенильных артритов в разных странах составляет от 0,05 % до 0,6 %. В Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 случая на 100 000 населения [2], в г. Москве в 2016 г. она составила 52,2 на 100 000 детей (0–14

лет) и 99,8 на 100 000 подростков (15–17 лет) [6]. В Башкортостане, по данным 2006 г., распространенность ЮИА - 83,8, высокая распространенность в Кушнаревском районе - 132,3, низкая в г.Уфа - 57,6 случая на 100 000 детского населения [5].

Как правило, основные различия в структуре ЮИА определяются разной частотой олигоартикулярного, энтезит-ассоциированного и системного вариантов ЮИА. Так, в Европе и Северной Америке преобладающим вариантом является олигоартикулярный вариант ЮИА, в Японии - системный вариант, а в азиатских популяциях (Китай, Индия, Южная Корея) преобладающим является энтезит-ассоциированный вариант ЮИА. Одним из факторов риска реализации энтезит-ассоциированного артрита является антиген HLAB27, а его частота в здоровой популяции определяет частоту данного подвида артрита и саму распространенность ЮИА в популяции. Предыдущие исследования показали достаточно высокую частоту распространенности антигена HLAB27 среди коренного населения РС(Я), что могло оказать влияние на структуру ЮИА в регионе.

Цель исследования - изучить распространенность и структуру ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В ретроспективное исследование были включены данные из историй болезни 170 пациентов детского возраста

(младше 18 лет), проходивших лечение в отделении кардиоревматологии Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» с 2010 по 2019 г. Диагноз ЮИА устанавливался на основании критериев ILAR, 1997 [16]. Из истории болезни была взята информация о демографической характеристике пациентов, типе артрита, провоцирующем факторе, характеристиках артрита, таких как показатели воспалительной активности, наличие антигена HLAB27, серопозитивность по фактору антинуклеарному (АНФ) и ревматоидному (РФ), число активных суставов, наличие коморбидной патологии, проводимая терапия и регион проживания пациента. Этническая принадлежность определялась методом самоидентификации родителей пациента. В исследование были включены дети коренного населения (саха, коренные малочисленные народы Севера) и европеоидов (русские, украинцы), проживающие на территории РС (Я). Распространенность ЮИА вычислена по следующей формуле:

Число первичных обращений по поводу заболеваний, выявленных в данном году и в предыдущие годы

• 100 000.

Средняя численность населения

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ получен-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна** – н.с., vfekla@gmail.com, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., в.н.с.-зав. лаб.; проф. Медицинского института Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова; Педиатрический центр РБ №1 – Национального центра медицины: **АРГУНОВА Вера Маична** – врач кардиоревматолог, зав. отделением, **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., врач кардиоревматолог; Санкт-Петербургский государственный педиатрич. медицин. ун-т: **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., зав. кафедрой, **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф.

ных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v. 10.0 («StatSoft Inc.», США) и MedCalc («MedCalc Software», Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й, 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, качественных показателей — с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5 . Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Данная научно-исследовательская работа прошла экспертизу локального комитета по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №18 от 16 июня 2009 г.).

Результаты и обсуждение. Распространенность ЮИА у детей до 18 лет в Якутии составила 64,3 на 100 000 населения (0-17 лет), так, у детей до 14 лет распространенность составила 67,2, у подростков — 47,3 на 100 000 населения. Среди заболевших ЮИА на долю коренного населения пришлось 30,9% случаев, тогда как на европеоидов — 7,4%. Средняя распространенность ЮИА в Республике Саха (Якутия) сопоставима с общероссийским показателем, однако есть существенные различия по районам. В 14 районах и г. Якутске показатель распространенности ЮИА выше общереспубликанского показателя. В 9 районах Якутии не выявлено детей с ЮИА (рисунок).

Из особенностей следует отметить преобладание среди пациентов коренного населения детей мужского пола, а также более поздний возраст дебюта артрита. Среди детей коренного населения с ЮИА существенно преобладали пациенты с энтезит-ассоциированным вариантом, при сравнительно низком удельном весе псориатического артрита и редкой частоте встре-

чаемости системного артрита, РФ (+) полиартрита. Наследственность,отягощенную по ревматическим заболеваниям, имели более половины пациентов коренного населения, тогда как у европеоидов — только треть пациентов. Энтезит-ассоциированный вариант ЮИА у детей коренного населения был в два раза чаще по сравнению с европеоидами. При изучении особенностей суставного поражения отмечено, что дети коренного населения несколько чаще имели поражение тазобедренных и коленных суставов и крестцово-подвздошных сочленений и относительно реже — вовлечение мелких суставов стоп. Подробная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. В лабораторных тестах дети коренного населения имели тенденцию к более высокой степени лабораторной активности, более высокие цифры СРБ, тромбоцитов. Не было выявлено существенных различий по частоте детей, имеющих положительные реакции по антинуклеарному и ревматоидному фактору. Принципиальное отличие было в преобладающем числе детей коренного населения, имеющих антиген HLAB27. Различий в провоцирующих факторах между исследуемыми группами не было.

При изучении социального статуса установлено, что дети коренного населения чаще жили в сельской местности и имели более высокую частоту инфицированности микобактерией туберкулеза.

При изучении особенностей терапии установлено, что дети коренного населения чаще получали сульфасалазин и реже — метотрексат. Потребность в терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) была выше у европейских детей, при этом дети-европеоиды в 1,5 раза чаще получали адалимумаб, чем дети коренного населения.

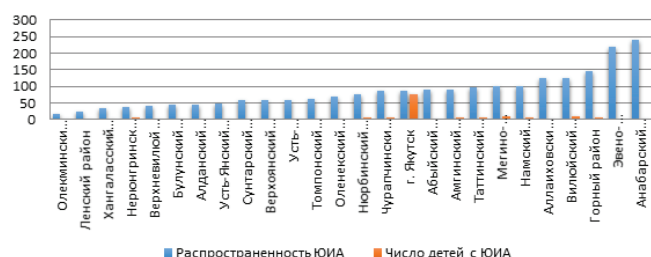
Обсуждение. В данном исследовании представлены данные по распространенности ЮИА в РС(Я). Основные отличия связаны с более высокой частотой встречаемости антигена HLAB27 и связанным с ним энтезит-ассоциированным вариантом ЮИА среди детей коренного населения Якутии. Влияние HLA на возникновение и развитие ар-

тритов связано с такими биологическими внутриклеточными феноменами, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и аутофагия. Важнейшей функцией ЭПР является фолдинг (сворачивание) протеинов. Нарушение нормального фолдинга под влиянием различных «триггеров» (воспаление, вирусная и бактериальная инфекции и др.) и накопление в просвете ЭПР измененных или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией получило название «стресс ЭПР», а система контроля над качеством сворачивания белков — UPR (unfolded protein response) [20, 13, 9]

При артритах под влиянием избыточной продукции ИЛ23 процесс фолдинга тяжелой цепи HLA-B27 происходит медленнее, чем у других HLA-аллелей, что приводит к образованию неправильно свернутых цепей (misfolding) [17, 13]. При ЭПР-стрессе происходит их избыточное накопление, приводя к активации не только UPR, но и ядерного фактора NF- κ B, ключевого транскрипционного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ17 и ФНО α , которые также играют важную роль в развитии воспаления [18, 19].

Результаты наших исследований показывают, что частота распространенности антигена HLAB27 среди коренного населения РС(Я) составляет 32,9%. Распространенность антигена HLA B27 в разных популяциях различна (табл. 2).

Энтезит-ассоциированный вариант ЮИА является единственной формой, ассоциированной с мужским полом. Благодаря высокой частоте энтезит-ассоциированного артрита, среди коренного населения преобладают мальчики с ЮИА, тогда как в большинстве известных популяций ЮИА болеют девочки. Особенностью широкого распространения антигена HLAB27 является тот факт, что данный антиген присутствует при всех подтипах ЮИА у детей коренного населения Якутии, чего не встречается в других популяциях. Так, антиген HLAB27 встречается у 70% детей с энтезит-ассоциированным вариантом ЮИА, 44 - с олигоартритом, 60 - с системным артритом, 33 - с псориатическим артритом и у 39% детей с полиартритом, что приводит к невозможности применения классификации ILAR к популяциям с высокой частотой антигена HLAB27, поскольку антиген HLAB27 является критерием исключения нескольких подтипов ЮИА, таких как системный артрит и псориатический артрит. Преобладание



Распространённость ЮИА в районах Республики Саха (Якутия), на 100 тыс. населения

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Коренные, n=144	Европеоиды, n=26	p
Пол, мужской, n (%)	85 (59,0)	11 (42,3)	0,114
Возраст дебюта, лет	10,6 (6,0; 13,4)	7,8 (4,6; 11,6)	0,174
Субтип ЮИА, n (%)			
Олигоартрит	36 (25,0)	5 (19,2)	0,292
Полиартрит, РФ (-)	21 (14,6)	6 (23,1)	
Полиартрит, РФ (+)	1 (0,7)	1 (3,9)	
Системный артрит	4 (2,8)	2 (7,7)	
Энтезит-ассоциированный артрит	76 (52,8)	10 (38,5)	
Псориатический артрит	6 (4,2)	2 (7,7)	
ЧАС	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 6,0)	0,412
Энтезит	36 (25,0)	3/26 (11,5)	0,133
Увеит	16 (11,1)	2/25 (8,0)	0,642
Псориаз	3/143 (2,1)	2/25 (8,0)	0,109
Семейный анамнез	75/136 (55,2)	8/22 (36,4)	0,102
Лабораторная характеристика			
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	26,0 (15,0; 52,0)	23,0 (13,0; 38,0)	0,327
С-реактивный белок, мг/л	33,0 (10,0; 58,0)	22,0 (10,0; 26,0)	0,262
Гемоглобин, г/л	116,0 (107,0; 128,0)	119,0 (108,0; 129,0)	0,570
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	7,7 (5,8; 10,0)	7,2 (6,4; 10,0)	0,787
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	339,0 (279,0; 455,0)	310,0 (254,0; 365,0)	0,077
Позитивность по HLA B27, n (%)	76/131 (58,0)	8/24 (33,3)	0,026
Серопозитивность по АНФ, n (%)	4/46 (8,7)	0/16 (0,0)	0,223
Серопозитивность по РФ, n (%)	3/141 (2,1)	1/25 (4,0)	0,574
Провоцирующий фактор, n (%)			
Не установлен	36 (25,7)	8 (34,8)	0,393
Острая кишечная инфекция	48 (34,3)	10 (43,5)	
Острая респираторная инфекция	29 (20,7)	2 (8,7)	
Травма сустава	17 (19,3)	3 (13,0)	
Социально-бытовой фактор, n (%)			
Городские жители	69/142 (48,6)	21/25 (84,0)	0,001
Сельские жители	73/142 (51,4)	4/25 (16,0)	0,001
Инфицированность микобактерией туберкулеза	16/141 (11,4)	1/24 (4,2)	0,285
Пассивное курение	23/66 (34,9)	7/16 (43,8)	0,507
Терапия, n (%)			
Нестероидные противовоспалительные препараты	117/134 (87,3)	21/23 (91,3)	0,588
Сульфасалазин	25 (17,4)	2/25 (8,0)	0,238
Глюкокортикостероиды	9/143 (6,3)	1/25 (4,0)	0,655
Метотрексат	97/142 (68,3)	21/24 (87,5)	0,055
Лефлюномид	5/143 (3,5)	0/25 (0,0)	0,343
Циклоспорин А	3/144 (2,1)	0/25 (0,0)	0,467
ГИБП (первичное назначение), n (%):	70/144 (48,6)	20/26 (76,9)	0,101
Этанерцепт	49 (70,0)	14 (70,0)	
Адалimumаб	4 (5,7)	3 (15,0)	
Тоцилизумаб	9 (12,9)	2 (10,0)	
Инфликсимаб	6 (8,6)	1 (5,0)	
Голimumаб	1 (1,4)	0 (0,0)	
Абатацепт	1 (1,4)	0 (0,0)	
ГИБП (вторая линия терапии), n (%):	8 (5,6)	1 (3,9)	0,720
Адалimumаб	4 (50,0)	1 (100,0)	0,936
Голimumаб	2 (25,0)	0 (0,0)	
Инфликсимаб	1 (12,5)	0 (0,0)	
Этанерцепт	1 (12,5)	0 (0,0)	
Время до первого ГИБП, год	0,6 (0,3; 1,4)	1,0 (0,3; 1,9)	0,857

Примечание. Сокращения: АНФ - антинуклеарный фактор, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, РФ - ревматоидный фактор.

антигена HLAB27 среди якутских детей с ЮИА объясняет более поздний возраст дебюта, высокую частоту энтезитов и семейный анамнез по артритам из группы HLA B27, поскольку данный антиген может передаваться из поколения в поколение. Интересно, что при носительстве антигена HLAB27 риски развития болезни Бехтерева повышаются в два раза при наличии родственника с заболеванием из круга антигена HLAB27 [21]. Интересным является тот факт, что псориаз и псориатический артрит, являясь заболеваниями из «круга HLAB27», очень редко встречаются в популяции детей коренного населения Якутии, имеющих высокую частоту встречаемости данного антигена. Высокая распространенность энтезит-ассоциированного артрита объясняет более высокую частоту применения сульфасалазина и меньшую частоту применения метотрексата у детей коренного населения Якутии, так как метотрексат лучше зарекомендовал себя для терапии суставных форм ЮИА [12]. Из особенностей применения ГИБП следует отметить меньшую частоту применения адалимумаба у детей коренного населения, что связано с меньшей частотой тяжелых увеитов, ассоциированных с олигоарткулярным вариантом ЮИА, так как увеит у пациентов с HLAB27 чаще является острым, симптоматическим и не всегда требует агрессивной ГИБТ [18]. Вторым фактором, ограничивающим применение моноклональных антител, является более высокая частота инфицированности микобактерией туберкулеза, что повышает риски реактивации латентной туберкулезной инфекции в активную под влиянием моноклональных антител, связывающих фактор некроза, опухолей-а [12,10]. Отсутствие тяжелых форм увеитов и распространенность инфицирования микобактерией туберкулеза делает этанерцепт препаратом выбора у детей коренного населения с ЮИА, что связано с его безопасным применением у детей данной группы, а эффективность его показана при разных формах ЮИА [11].

Ограничение исследования: основными недостатками данного исследования были – ретроспективный характер исследования, что повлияло на полноценность информации, имеющейся в медицинской документации. Деление пациентов по национальному признаку было условным, особенно группа детей европеоидного происхождения, которые по сути были мультинациональной группой. Отсутствие возможности определения антигена

Таблица 2

Частота HLAB27 в разных популяциях и при ассоциированных артритах, %

Популяция	Частота HLA B27	Частота HLA B27 при ассоциированных артритах	Литературный источник
Коряки	39,6	38,5	[7]
Эскимосы (США)	39	25	[7]
Русские (Челябинская область)	9,6	22,4	[8]
Бенгалыцы	10,7	49,2	[15]
Китайцы	2,4	36,6	[14]

HLAB27 всем пациентам привело к тому, что в первую очередь данный антиген определялся у пациентов с клиническими признаками энтезит-ассоциированного артрита, что могло приводить к искусственному завышению частоты антигена HLAB27 среди пациентов с ЮИА.

Выводы:

1. Распространенность ЮИА у детей (0-17 лет) в Республике Саха (Якутия) сопоставима с общероссийским показателем и составила 64,3 на 100 000 населения. В 14 районах и г. Якутске показатель распространенности ЮИА выше общереспубликанского показателя.

2. Впервые в Республике Саха (Якутия) проведено изучение структуры ювенильного идиопатического артрита. Наиболее часто встречающейся формой ювенильного идиопатического артрита является энтезит-ассоциированный артрит.

3. Ассоциация антигена HLAB27 с ювенильным идиопатическим артритом выше у детей коренного населения, чем у детей европеоидов.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

1. Алексеева Е.И. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова // Вопрос современной педиатрии. - 2017;15(1):18-23 с.

Alekseeva E.I. Review of international registers of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis / E.I. Alekseeva, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova // Problems of modern Pediatrics. - 2017; 15(1): P.18-23.

2. Баранов А.А. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. / А.А. Баранов // Детская ревматология / Под ред. А.А.Баранова, Е.И.Алексеевой. - М.: Педитр, 2013. 5-18с.

Baranov A.A. Juvenile arthritis: clinical recommendations for pediatricians. / A.A. Baranov // Pediatric rheumatology / Ed. by A.A. Baranov, E.I. Alekseeva. - M.: Peditr, 2013. P. 5-18.

3. Криволапова И.М. Концентрация противовоспалительных цитокинов в супернатантах культур цельной крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом / И.М. Криволапова, И.А. Пашнина, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. - 2019; 21(4): 725-736 с. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-725-736

Krivolapova I.M. Concentration of anti-inflammatory cytokines in supernatants of whole blood cultures in children with juvenile idiopathic arthritis / I.M. Krivolapova, I.A. Pashnina, V.A. Chereshevnev // Medical immunology. - 2019; 21(4): P.725-736 doi: 10.15789 / 1563-0625-2019-4-725-736

4. Ломакина О.Л. «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи: автореф.дисс... канд.мед. наук / О.Л. Ломакина. - М., 2017.-24с.

Lomakina O.L. «All-Russian register of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis - an effective tool for monitoring the disease and medical care: thesis PhD(Medicine) abstract / O.L. Lomakina. - Moscow, 2017. P.25.

5. Малиевский В.А. Распространенность и структура ювенильных идиопатических артритов среди детей в Республике Башкортостан / В.А. Малиевский // Научно-практич. ревматология. - 2006:56-60 с.

Malievsky V.A. Prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis among children in the Republic of Bashkortostan / V.A. Malievsky // Scientific and practical rheumatology. - 2006: P. 56-60.

6. Севостьянов В.К. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, Д.В. Мелик-Гусейнов // РМЖ «Медицинское обозрение». -2017. - №1. -С.6-10.

Sevostyanov V.K. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow / V.K. Sevostyanov, E.S. Zholobova, D.V. Melik-Huseynov // RMJ "Medical review". -2017. - No. 1. - P.6-10.

7. Фефелова В.В. Антиген HLAB27и спондилоартропатии у арктических монголоидов / В.В. Фефелова // Бюл. СО РАМН. - 2010;30(6):2010.

Fefelova V.V. HLA Antigen in spondyloarthropathy In Arctic Mongoloids / V.V. Fefelova // Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. 2010;30(6):2010.

8. Ювенильный идиопатический артрит у детей Челябинской области. Клинико-генетическая характеристика / Т.В. Шилова, А.Ю. Писальников, Д.Н. Волосников [и др.] // Трудный пациент. -2018. - Т. 16. - С.58-62.

Shilova T. V. Juvenile idiopathic arthritis in children of the Chelyabinsk region. Clinical and genetic characteristics / T.V. Shilova, A.Y. Pishchalnikov, D.N. Volosnikov D [et al.] // Difficult patient. -2018. - Vol. 16. - P. 58-62.

9. Barrera, M.J., Aguilera, S., Castro, I., González, S., Carvajal, P., Molina, C., Hermoso. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases: Can altered protein quality control and/or unfolded protein response contribute to autoimmunity? A critical review on Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 2018 17(8), 796–808. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.009>

10. Carter JD, Hudson AP. Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):197-206. doi:10.1080/1744666X.2017.1233816. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27627462.

11. Duba AS, Mathew SD. The Sero-negative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):271-287. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.005. PMID: 29759124.

12. Giancane, G., Consolaro, et.al. A Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. - 2016. - Vol. 3. - № 2. - P. 187–207.

13. Liu Q, Körner, H, Wu, H., Wei W. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases. *Immunobiology*, 2020, 225(2), 151881. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.11.016>

14. Liu X, Li YR, Hu LH, Zhou ZM, Chen FH, Ning Y, Yao QF. High frequencies of HLA-B27 in Chinese patients with suspected of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1305-9. doi: 10.1007/s00296-009-1148-4. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19774380.

15. Nessa A, Tabassum S, Sultana S. HLA-B27 antigen frequency among suspected attaining a tertiary level hospital of Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2014; 40(3):102-106. <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v40i3.25231>

16. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-392.

17. Razumova IY, Godzenko AA, Guseva IA, Vorob'eva OK. Uveitis-associated HLA class 1 histocompatibility antigens. *Vestn Oftalmol*. 2017;133(5):11-15. Russian. doi: 10.17116/oftalma2017133511-15. PMID: 29165407.

18. Rehart S. Interdisziplinäre Rheumatologie [Interdisciplinary rheumatology]. *Orthopade*. 2018 Nov;47(11):889-890. German. doi: 10.1007/s00132-018-3653-1. PMID: 30421002.

19. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349–52.

20. So JS. Roles of Endoplasmic Reticulum Stress in Immune Responses. *Molecules and cells*, 2018, 41(8), 705-716. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0241>

21. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis Adolesc. *Health Med. Ther.* - 2012. - Vol. 12, № 3. - P. 67-74.