

Jūlija Zepa

ORCID 0000-0003-3848-797X

Kandidātģēnu polimorfismu saistība ar
ankilozējošo spondilītu un tā klīnisko gaitu

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – reimatoloģija

Promocijas darba vadītāji:

Dr. habil. med. profesore **Daina Andersone**,

Latvijas Universitāte

Dr. med. profesors, LZA īstenais loceklis **Aivars Lejnīks**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. **Liene Ņikitina-Zaķe**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2020

Anotācija

Ankilozējošais spondilīts (AS) ir sistēmisks, hronisks, ar imūno sistēmu saistīts iekaisuma artrīts, kas galvenokārt skar sakroileālās locītavas, aksiālo skeletu ar vai bez ārpusmugurkaula izpausmēm (kā, piemēram, perifērs artrīts, uveīts utt.). Agresīva un ilgstoša slimība rada sakroileālo locītavu ankilozi un “bambusam” līdzīgas izmaiņas mugurkaulā (kaulu tiltiņu veidošanās sindesmofītu savienošanās un saišu pārkaulošanās rezultātā), kas izraisa ievērojamu mugurkaula kustīguma samazināšanos, radot ikdienas aktivitāšu veikšanas traucējumus un invalidizācijas risku. Tā kā AS ir poligēna slimība, kandidātģēnu (ģēni, kuri var būt iesaistīti slimības patoģenēzē) pētījumi ir būtiski, lai noteiktu slimības attīstības risku, paredzētu tās gaitu, tādējādi novēršot neatgriezenisku bojājumu.

Pētījuma mērķis ir noteikt kandidātģēnu polimorfismu (*ERAP1* rs10050860 G/A, rs30187 G/A, rs26653 G/C, *IL23R* rs10889677 C/A, rs11209026 G/A, rs2201841 A/G, *TNFA* rs1800629 G/A, *CD40* rs4810485 G/T, *IL10* rs1800896 A/G, *TGFβ1* rs1800469 C/T, rs1800470 T/C, *IRF5* rs10954213 A/G, rs2004640 T/G, rs3757385 G/T, *PTPN22* rs2476601 C/T) un to dažādu kombināciju haplotipu saistību un tās nozīmīgumu ar AS un tā klīnisko gaitu, audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoru terapijas efektivitāti.

Promocijas darba ietvaros tika salīdzināti 98 AS pacientu un 154 kontroles grupas personu dati. No piecpadsmi analizētajiem kandidātģēnu polimorfismiem, kas atrodas astoņos ģēnos, septiņiem viena nukleotīda polimorfismiem (SNPs) individuāli tika noteikta saistība alēļu un/vai genotipu sadalījumā ar AS (*CD40* rs4810485, *TNFA* rs1800629, *PTPN22* rs2476601), tā ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu (*IRF5* rs3757385, *IL10* rs1800496) un perifēro artrītu (*ERAP1* rs10050860, *TGFβ1* rs1800469). Papildus novērtējot saistību starp kandidātģēnu polimorfismiem un darbā izvēlētajiem biomarķieriem (mugurkaula bojājuma strukturālo progresiju atkarībā no slimības ilguma, slimības aktivitātes izmaiņām terapijas laikā ar TNFα inhibitoriem), statistiski ticama saistība tika konstatēta pieciem SNPs.

Haplotipu gadījumā saistību konstatējām *CD40*, *TNFA* un *PTPN22* ģēnu SNPs kombinācijām ar AS, *IRF5* ģēna SNPs kombinācijām uveīta gadījumā, kā arī *IL10/TGFβ1* ģēnu SNPs kombinācijām uveīta un perifērā artrīta gadījumā.

Iegūtie rezultāti sniedz papildus informāciju par AS attīstības risku pacientiem ar iekaisuma muguras sāpēm, kā arī par AS slimības gaitu, analizējot biežāk sastopamo ārpusmugurkaula izpausmju – uveīta un perifērā artrīta - attīstības risku, mugurkaula kakla un jostas daļas rentgenoloģiski vērtēto strukturālo izmaiņu progresijas risku un TNFα inhibitoru terapijas efektivitātes prognozēšanu.

Annotation

Ankylosing spondylitis (AS) is a systemic, chronic, immune system mediated inflammatory arthritis which mainly affects sacroiliac joints, axial skeleton with or without the involvement of extraspinal manifestations such as peripheral arthritis, uveitis etc. An aggressive and long-standing disease results in ankylosis of the sacroiliac joints and a bamboo-like spine (bony bridges made from fusion of syndesmophytes and ossification of ligaments) manifested as a significant restriction of spinal mobility and thus causing functional disability. AS is a polygenic disease. Therefore, candidate genes (genes which can be involved in the pathogenesis of the disease) studies are significant to calculate the risk of the development of the disease in order to make a prognosis for the clinical course and thus preventing an irreversible damage.

The aim of the study is to investigate the association and its clinical significance between the polymorphisms of candidate genes (*ERAP1* rs10050860 G/A, rs30187 G/A, rs26653 G/C, *IL23R* rs10889677 C/A, rs11209026 G/A, rs2201841 A/G, *TNFA* rs1800629 G/A, *CD40* rs4810485 G/T, *IL10* rs1800896 A/G, *TGFβ1* rs1800469 C/T, rs1800470 T/C, *IRF5* rs10954213 A/G, rs2004640 T/G, rs3757385 G/T, *PTPN22* rs2476601 C/T) and the haplotypes of different combinations of these SNPs and AS as well as its clinical course and the treatment efficacy with tumor necrosis factor alpha inhibitors.

The association between the seven single nucleotide polymorphisms (SNPs) out of 15 analysed SNPs located in eight genes and the disease (*CD40* rs4810485, *TNFA* rs1800629, *PTPN22* rs2476601) and its clinical manifestations, such as uveitis (*IRF5* rs3757385, *IL10* rs1800496) and peripheral arthritis (*ERAP1* rs10050860, *TGFβ1* rs1800469), was found based on the differences of the frequencies in the distribution of alleles and/or genotypes in 98 AS patients and 154 healthy controls. Additionally, the association between the polymorphisms of the candidate genes and the chosen biomarkers, such as the spinal structural damage progression dependent on the duration of the disease and the activity changes in the disease during the treatment period with TNFα inhibitors, was found for five SNPs.

An analysis of haplotypes showed an association between combinations of SNPs of *CD40*, *TNFA* and *PTPN22* genes and AS, combinations of *IRF5* SNPs and uveitis as well as combinations of *IL10/TGFβ1* SNPs and peripheral arthritis.

The results of the study offer an additional information for the evaluation of the possible risk of developing AS in patients with inflammatory back pain as well as for the prognosis of the clinical course of AS by analysis of the most frequent extraspinal manifestations, such as uveitis and peripheral arthritis, the risk of progression of radiographic damage in the cervical and lumbar spine and the prognosis of the treatment efficacy with TNFα inhibitors.

Satura rādītājs

Darbā lietoto saīsinājumu skaidrojums	6
Ievads.....	9
1.Literatūras apskats.....	14
1.1. Spondiloartrītu koncepcija	14
1.2. Ankilozējošā spondilīta epidemioloģija.....	15
1.3. Ankilozējošā spondilīta etiopatogēnēze.....	17
1.4. Ankilozējošā spondilīta klīniskā aina	26
1.5. Ankilozējošā spondilīta diagnostika – klasifikācijas kritēriji, radioloģiskie un laboratoriskie dati	30
1.6. Ankilozējošā spondilīta aktivitātes, funkcionālo un metroloģisko datu novērtējuma indeksi un prognoze.....	34
1.7. Ankilozējošā spondilīta terapijas principi.....	37
1.8. Ankilozējošā spondilīta proteomikas un genomikas jeb ģenētiskie aspekti	40
1.8.1. <i>ERAP1</i> – M1-aminopeptidāzi kodējošais gēns.....	46
1.8.2. <i>IL23R</i> – IL-23 signālu ceļš	48
1.8.3. <i>TNFA</i> , <i>CD40</i> – TNF saimes signālu ceļš	49
1.8.4. <i>IL10</i> , <i>TGFβ1</i> , <i>IRF5</i> un <i>PTPN22</i> – gēni, kas kodē proteīnus TNFα, T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā	51
2.Materiāls un metodes	56
2.1. Iekļautās personas, iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	56
2.1.1. Ankilozējošā spondilīta pacientu un kontroles grupas demogrāfiskais raksturojums.....	56
2.1.2. Pētījumā izmantotais bioloģiskais materiāls (perifērās asinis).....	57
2.2. Lietotās klīniskās, laboratoriskās un radioloģiskās izmeklēšanas metodes	57
2.2.1. Anamnēzes aspekti	57
2.2.2. Fizikālā izmeklēšana.....	58
2.2.3. Ankilozējošā spondilīta funkcionālo spēju novērtējums	59
2.2.4. Ankilozējošā spondilīta aktivitātes un terapijas efektivitātes ar bSMARM noteikšana	59
2.2.5. Radioloģiskie izmeklējumi	60
2.3. Darbā izvēlētie ankilozējošā spondilīta biomarkšieri.....	60
2.4. Ģenētiskā polimorfisma noteikšana	61
2.5. Datu statistiskā analīze.....	62
3.Rezultāti	67
3.1. Ankilozējošā spondilīta pacientu raksturojums	67
3.1.1. Visas ankilozējošā spondilīta pacientu grupas demogrāfisko un klīnisko parametru analīze	67
3.1.2. Ankilozējošā spondilīta grupas raksturojums atkarībā no ārpusmugurkaula izpausmēm – uveīta un/vai perifērā artrīta esības	69
Ankilozējošā spondilīta pacienti ar uveītu	69
Ankilozējošā spondilīta pacienti ar perifēro artrītu	72
Ankilozējošā spondilīta pacienti ar uveītu un perifēro artrītu	74
3.2. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismi	78
3.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimību	80
3.3.1. Alēļu sadalījums.....	80
3.3.2. Genotipu sadalījums.....	82
3.4. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimības ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu.....	84
3.4.1. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar uveītu	84

3.4.2. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar perifēro artrītu.....	86
3.4.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar uveītu un perifēro artrītu	87
3.5. Multilokusu haplotipu saistība ar ankilozējošo spondilītu un tā ārpusmugurkaula izpausmēm	89
3.5.1. Haplotipi viena gēna ietvaros.....	90
3.5.2. Haplotipi starp TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēniem	91
3.5.3. Haplotipi starp gēniem, kas kodē proteīnus TNF α , T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā	92
3.5.4. Haplotipi starp saistītajiem SNPs.....	94
3.6. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimības biomarkšiem	97
3.6.1. Pirmo simptomu parādīšanās vecums	97
3.6.2. Mugurkaula strukturālā bojājuma (mSASSS) novērtējums.....	97
3.6.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība un iespējamā ietekme uz TNF α inhibitoru terapijas efektivitāti.....	100
4. Diskusija.....	105
Secinājumi	132
Rekomendācijas.....	134
Literatūras saraksts	135
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	150
Pateicības	152
Pielikumi.....	153

Darbā lietoto saīsinājumu skaidrojums

A	adenīns
ACR	Amerikas reimatoloģijas kolēģija (angļu val. – <i>American College of Rheumatology</i>)
AS	ankilozējošais spondilīts
ASAS	Spondiloartrītu novērtējuma starptautiskā biedrība (angļu val. – <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>)
ASDAS	ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala (angļu val. – <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>)
BASDAI	Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (angļu val. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)
BASFI	Bātas ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss (angļu val. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>)
BASMI	Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģiskais indekss (angļu val. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index</i>)
bSMARM	bioloģiskais slimību modificējošais antireimatisks medikaments
C	citozīns
CD4+	T līdzētājšūna
CD8+	T galētājšūna
CD40	diferenciācijas klasteris 40 (angļu val. – <i>cluster of differentiation 40</i>)
CI	ticamības intervāls (angļu val. – <i>confidence interval</i>)
CRP	C reaktīvais proteīns
dbSNP	viena nukleotīda polimorfisma datu bāze (angļu val. – <i>data base of single nucleotide polymorphism</i>)
DŠ	dendrītiskā šūna
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EGĀ	eritrocītu grimšanas ātrums
ERAP1	endoplazmatiskā tīkla aminopeptidāze 1 (angļu val. – <i>endoplasmic reticulum aminopeptidase 1</i>)
EULAR	Eiropas līga pret reimatismu (angļu val. – <i>European League against Rheumatism</i>)
G	guanīns
GWAS	genoma mēroga asociācijas pētījums (angļu val. – <i>genome wide association study</i>)

HLA	cilvēka leikocītu antigēns (angļu val. – <i>human leukocyte antigen</i>)
Ig	imūnglobulīns
IGAS	Ankilozējošā spondilīta starptautiskais ģenētikas konsorcijs (angļu val. – <i>International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium</i>)
IFN	interferons
IL	interleikīns
ILC3	iedzimtās jeb nespecifiskās limfoīdās šūnas 3. tips (angļu val. – <i>innate lymphoid cells type 3</i>)
IL23R	interleikīna 23 receptors
IRF5	interferonu regulējošais faktors 5 (angļu val. – <i>interferon regulatory factor 5</i>)
IZS	iekaisīga zarnu slimība
K α	Kronbaha alfa (angļu val. – <i>Cronbach's alpha</i>)
KIR	galētājšūnu imūnglobulīniem līdzīgais receptors (angļu val. – <i>killer-cell immunoglobulin-like receptor</i>)
ksSMARM	konvencionālais sintētiskais slimību modificējošais antireimatisks medikaments
KUS	klīniskā universitātes slimnīca
LYP	limfoīdspecifiskā tirozīnfosfatāze (angļu val. – <i>lymphoid specific tyrosine phosphatase</i>)
MAF	retās alēles biežums (angļu val. – <i>minor allele frequency</i>)
MAIT	gļotādas asociētās invariantās T šūnas (angļu val. – <i>mucosal-associated invariant T cell</i>)
MHC	galvenais audu saderības komplekss (angļu val. – <i>major histocompatibility complex</i>)
MIF	makrofāgu migrāciju inhibējošais faktors (angļu val. – <i>macrophage migration inhibitory factor</i>)
miRNS	mikroribonukleīnskābe
MMP	matrices metalloproteināze
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
mRNS	matrices jeb informācijas ribonukleīnskābe (angļu val. – <i>messenger ribonucleic acid</i>)
mSASSS	modificēta Stokas ankilozējošā spondilīta spinālā skala (angļu val. – <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i>)
NCBI dbSNP	Biotehnoloģiju nacionālā centra viena nukleotīda polimorfisma datubāze (angļu val. – <i>National Center for Biotechnology Single Nucleotide Polymorphism database</i>)

NK	dabīgās galētājšūnas (angļu val. – <i>natural killer</i>)
NFKB1	kodola faktora kappa B apakšvienība 1 (angļu val. – <i>nuclear factor kappa B subunit 1</i>)
NSPIL	nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis
OR	izredžu attiecība (angļu val. – <i>odds ratio</i>)
OR _A	izredžu attiecība adaptīvajā modelī (angļu val. – <i>adaptive model</i>)
OR _M	izredžu attiecība multiplikatīvajā modelī (angļu val. – <i>multiplicative model</i>)
P	statistiskā ticamība jeb nozīmīgums
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija (angļu val. – <i>polymerase chain reaction</i>)
PGE2	prostaglandīns E2
PTPN22	olbaltuma tirozīnfosfatāzes ne-receptora tips 22 (limfocīds) (angļu val. – <i>protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)</i>)
RA	reimatoīdais artrīts
RR	relatīvais risks
RTG	rentgenogramma
SAA	Amerikas spondilīta asociācija (angļu val. – <i>Spondylitis Association of America</i>)
SMARM	slimību modificējošais antireimatisks medikaments
SNP	viena nukleotīda polimorfisms (angļu val. – <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SpA	spondiloartrīts
SPARTAN	Spondiloartrīta izpētes un terapijas tīkls (angļu val. – <i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i>)
SSV	sistēmas sarkanā vilkēde
T	timīns
TGFβ	transformējošais augšanas faktors β (angļu val. – <i>transforming growth factor β</i>)
Th17	T līdzētājlīmfoцитi 17 (angļu val. – <i>T helper lymphocyte 17</i>)
Tc17	T galētājlīmfoцитi 17 (angļu val. – <i>T cytotoxic lymphocyte 17</i>)
TNF	audzēja nekrozes faktors (angļu val. – <i>tumor necrosis factor</i>)
TNFA	audzēja nekrozes faktors A (angļu val. – <i>tumor necrosis factor A</i>)
TNFRSF1A	TNF receptora virssaimes loceklis 1A (angļu val. – <i>TNF Receptor Superfamily Member 1A</i>)
UTR	netranslējamais rajons (angļu val. – <i>untranslated region</i>)

Ievads

Zinātniskā darba aktualitāte

Ankilozējošais spondilīts (AS) ir sistēmiskā, hroniskā, ar imūnsistēmu saistītā iekaisuma artrīta – spondiloartrīta (SpA) – forma, kas galvenokārt skar sakroileālās locītavas, aksiālo skeletu ar vai bez ārpusmugurkaula izpausmēm (kā, piemēram, perifērais artrīts, uveīts, daktilīts utt.), radot iekaisumu un entēžu, locītavu, kaulu un iesaistīto iekšējo orgānu strukturālo bojājumu (*de Winter et al.*, 2016). Klīniski visnozīmīgākais simptoms ir iekaisuma muguras sāpes, kas izpaužas galvenokārt naktī un agri no rīta, kam seko ikdienas aktivitāšu veikšanu traucējošs rīta stīvums. Iekaisuma sekas ir strukturāls bojājums: agresīva un ilgstoša slimība rada sakroileālo locītavu ankilozi un “bambusam” līdzīgas izmaiņas mugurkaulā (kaulu tiltiņu veidošanās sindesmofītu savienošanās un saišu pārkaulošanās rezultātā), kas izraisa ievērojamu mugurkaula kustīguma samazināšanos un tam sekojošu invalidizāciju. Nespēks ir viens no galvenajiem AS simptomiem, kas ieņem trešo vietu pēc stīvuma un sāpju izraisīto traucējumu nozīmīguma ikdienas aktivitāšu un darba veikšanā (*Ulus et al.*, 2018).

AS pirmo klīnisko simptomu izpausmi parasti novēro 20 līdz 30 gadu vecumā (*Rudwaleit, Haibel et al.*, 2009). Pamatojoties uz Eiropas reģiona epidemioloģisko pētījumu datiem, AS prevalence ir no 0,2 % līdz 1,2 % (*Sieper et al.*, 2006). Precīzu datu par AS pacientu skaitu Latvijā nav. Pārrēķinot Latvijas populācijā, Latvijā vidēji varētu būt aptuveni 3 800–23 000 AS gadījumi, ņemot vērā 2017. gada populācijas datus (Centrālās statistikas pārvaldes dati).

Aptuveni 30 % AS pacientu var attīstīties uveīts, 3–10 % – iekaisīga zarnu slimība (IZS), 10 % pacientu – psoriāze (*de Winter et al.*, 2016). Daļai AS pacientu var būt skarta sirds-asinsvadu sistēma, plaušas un nieres (*Elewaut, Matucci-Cerinic*, 2009). Pacienti ar AS ir augstāks kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro notikumu (*Bengtsson et al.*, 2017) un mirstības risks, salīdzinot ar vispārējo populāciju (*Haroon et al.*, 2015). Vairāku epidemioloģisko pētījumu dati liecina, ka augstāka ārpuslocītavu izpausmju incidence ir nekontrolētā sistēmiskā iekaisuma sekas (*el Maghraoui*, 2011). Hroniskās sistēmiskās reimatiskās slimības agrīna diagnostika un savlaicīga efektīva terapija ir ļoti būtiska, lai novērstu sistēmiskā iekaisuma izraisītā neatgriezeniskā bojājuma rašanos un ilgtermiņā uzlabotu iznākumu.

AS negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti, kas ir saistīta ar slimības aktivitāti un tās izraisītiem ikdienas aktivitāšu veikšanas funkcionāliem traucējumiem (*López-Medina et al.*, 2017). Būtiski, ka šobrīd vēl joprojām AS diagnoze tiek noteikta ar 8–10 gadu aizkavēšanos, kas liecina par jaunu diagnostisko testu nepieciešamību (*Costantino et al.*, 2018). Šīs aizkavēšanās iemesli ir vairāki: hroniskas muguras sāpes ir izplatītas sūdzības sabiedrībā,

zema aksiālā (t. i., galvenokārt mugurkaula simptomu) SpA prevalence, ilgstošs periods starp simptomu parādīšanos un rentgenā redzamām strukturālām izmaiņām, slimības viļņveidīga gaita (Thomas et al., 2017).

Nemot vērā slimības epidemioloģiskos datus – tipisko AS pacientu vecumu, kā arī klīniskās izpausmes –, ir būtisks jautājums par ekonomiskiem aspektiem – ar slimību saistītām tiešām un netiešām izmaksām (Malinowski, Kawalec, 2015). Šajā gadījumā savlaicīga diagnostika un mērķtiecīga efektīva terapija ievērojami samazinātu netiešās izmaksas, kas saistītas ar darbspēju traucējumiem vai zudumu.

Šī gadsimta sākumā AS terapijas iespējas ir progresējušas no simptomu mazināšanas līdz patoģenētiskai terapijai, lietojot slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus (SMARM), jo sevišķi audzēja nekrozes faktora alfa (*tumor necrosis factor alpha*; TNF α) inhibitorus. Agrīna un efektīva AS terapija, mazinot slimības aktivitāti – iekaisumu –, novērš locītavu, kaulu strukturālā bojājuma progresiju (Baraliakos et al., 2014; Haroon et al., 2013; Molnar et al., 2018). Tomēr ne visiem pacientiem terapijas rezultātā attīstās remisija, un tas ir iemesls papildu pētījumu nepieciešamībai. Piemēram, līdz pat 40 % pacientu, kuri lieto TNF α inhibitorus, nav efektīva terapija vai ir terapijas nepanesība, kā arī ar laiku daļai pacientu terapijas efektivitāte var mazināties (Braun et al., 2015; Braun et al., 2017). Kā zināms, daļa (vairāk nekā ceturtdaļa) medikamentu, kas tiek iekļauti klīniskajos pētījumos, netiek reģistrēti efektivitātes trūkuma dēļ (Nelson et al., 2015). Ģenētisko pētījumu atbalstītā zāļu izstrāde palīdz novērst ārstēšanas neefektivitātes risku. Šo apgalvojumu apstiprina Nelsona (Nelson) un kolēģu 2015. gada apkopojuma dati, kas liecina, ka ģenētiski atbalstītā terapijas mērķa izvēle dubulto zāļu klīniskās attīstības veiksmi (Nelson et al., 2015). Nākamais AS ārstēšanas līmenis ir izārstēšana un, kas ir vēl svarīgāk, slimības attīstības novēršana. Viens no veidiem, kā sasniegt šos slimības pārvaldīšanas mērķus, ir slimības ģenētiskās bāzes izziņāšana un izpratne.

Pamatojoties uz ģimeņu un dvīņu pētījumu datiem, var apgalvot, ka AS ir bieži pārmantojama slimība ar vairāk nekā 90 % risku ģenētiski noteiktai attīstībai (Brown, 2008). Dati par cilvēka leukocītu antigēnu B27 (*human leukocyte antigen B27*; HLA-B*27), vienu no galvenā audu saderības kompleksa (*major histocompatibility complex*; MHC) gēniem, ir būtiski, bet nav pietiekami, lai pilnībā izskaidrotu AS ģenētisko epidemioloģiju (Brown et al., 2000). HLA-B27 ir nosakāms 90–95 % pacientu ar AS (Khan, 2000). Vienā no Eiropā veiktiem pētījumiem AS ir konstatēts 1,3 % HLA-B27 pozitīvu indivīdu kopumā un 21 % HLA-B27 pozitīvu AS pacientu HLA-B27 pozitīviem radiniekiem, tādējādi uzrādot 16 reizes paaugstinātu AS risku HLA-B27 pozitīviem radiniekiem, salīdzinot ar HLA-B27 pozitīviem indivīdiem vispārējā populācijā (van der Linden, Valkenburg, de Jongh, 1984). Tātad tikai nelielai daļai indivīdu ar pozitīvu HLA-B27 vispārējā populācijā attīstās AS, un tas liecina, ka pastāv citi

riska faktori, un apstiprina to, ka AS nav monogēna slimība. Šobrīd ir identificēti 115 ne-MHC lokusi, saistīti ar 28 % slimības ģenētisko variāciju (Brown, Wordsworth, 2018). Šie lokusi ir saistīti ar vairākiem faktoriem: citokīniem un citokīnu receptoriem (galvenokārt interleikīnu 23 (IL-23) un TNF α ceļiem), gļotādas imunitātes faktoriem, M1-aminopeptidāzēm, transkripcijas faktoriem un interģeniskajiem reģioniem (Brown, Wordsworth, 2018), tādējādi apliecinot AS multifaktoriālu patoģenēzi.

AS slimības gaita var būt dažāda – tikai aksiālā forma, aksiālā un perifērā forma, aksiālā forma ar ārpusmugurkaula izpausmēm un strauju progresiju u. tml. Klīniskajā praksē šobrīd nav viennozīmīgu marķieru, kas var paredzēt slimības izpausmes, piemēram, uveīta vai gūžu locītavu izteikta bojājuma attīstību konkrētam indivīdam ar AS. Arī šī jautājuma izziņāšanā ir būtiska AS ģenētiskā bāze, kas veidota, analizējot AS un tā klīnisko izpausmju patoģenēzē iesaistītos kandidātģēnus un to kodētos proteīnus.

Genoma mēroga asociācijas pētījumi (*genome wide association study*; GWAS) liecina par pleiotropijas plašumu starp dažādām slimībām – kur viens variants var ietekmēt vairāku slimību attīstības risku; reizēm šis efekts var būt pretējs, t. i., veicinot vienas slimības attīstību, bet tajā pašā laikā pasargājot no citas slimības izpausmes riska (Brown, Wordsworth, 2018). Kā piemēru var minēt *TNFRSF1A* (*TNF Receptor Superfamily Member 1A*; TNF receptora virssaimes loceklis 1A) gēna (kodē 1. tipa TNF receptoru) rs1800693 polimorfismu – tas aizsargā no AS attīstības un vienlaicīgi ir multiplās sklerozes riska variants. Klīniski šis ģenētiskais aspekts ir pamatā vienam no izskaidrojumiem, kāpēc pastāv multiplās sklerozes attīstības risks, lietojot TNF α inhibitoru (medikamenta darbība ir līdzīga gēna kodētā proteīna darbībai, kas bloķē TNF) (Gregory *et al.*, 2012).

Līdz ar to zināšanas par slimības ģenētiskajiem datiem personalizētās medicīnas ietvaros ir būtisks drošuma aspekts mērķtiecīgai zāļu izstrādei, lai novērstu nevēlamo blakusparādību rašanās risku. Gēnu polimorfisms atšķiras starp dažādām populācijām un reģioniem, un vienas populācijas ģenētiskā karte dažādos reģionos nav pilnīgi identiska, tādējādi daļēji izskaidrojot AS prevalences atšķirības starp ģeogrāfiskiem reģioniem un variācijas starp valstīm (piemēram, *IL23R* gēna polimorfismu atšķirības Eiropas izcelsmes un Austrumāzijas indivīdiem) (Brown, Wordsworth, 2018; Xu *et al.*, 2015). Tas pamato veikto pētījumu rezultātu iespējamās atšķirības un liecina par nepieciešamību veikt turpmākus plašākus un ģeogrāfiski mērķtiecīgus pētījumus, īpaši analizējot mazas populācijas.

Saskaņā ar SpA mūsdienu klasifikāciju AS ietilpst aksiālā SpA grupā. Aksiālā SpA grupa ietver neradiogrāfisko aksiālo SpA un radiogrāfisko aksiālo SpA – atšķirība starp šīm grupām pamatojas uz strukturālā bojājuma neesību (neradiogrāfiskās aksiālās SpA gadījumā) vai esību (radiogrāfiskās aksiālās SpA gadījumā) sakroileālo locītavu rentgenattēlos

(Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009). Pētījumu dati par to, vai šie stāvokļi ir vienas slimības divi posmi, vai tās ir dažādas slimības, ir pretrunīgi (Mease et al., 2018; Proft, Poddubnyy, 2018; Robinson et al., 2013). Tādēļ jo sevišķi ir būtiska salīdzinoši homogēnās modificētajiem Ņujorkas kritērijiem (van der Linden, Valkenburg, Cats, 1984) atbilstošās AS pacientu grupas klīniskā un ģenētiskā analīze, kas perspektīvā ļautu identificēt tos pacientus ar iekaisuma muguras sāpēm, kuriem nākotnē neattīstīsies AS. Slimības attīstības riska izpratne ļauj objektīvi novērtēt ieguvuma un riska attiecību, izvēloties nogaidošu taktiku vai noteiktas terapijas uzsākšanu un tās veidu.

Nemot vērā AS slimības epidemioloģiskos un klīniskos datus, slimības norises variantus un mūsdienu personalizētās medicīnas pieejas tendences, ir ļoti būtiski savlaicīgi diagnosticēt slimību, kā arī mērķtiecīgi un efektīvi to ārstēt, t. i., pārzināt AS ģenētisko bāzi un paredzēt tās iespējamo gaitu, modulējot vides faktoru ietekmi un izvēloties atbilstošu drošu medikamentu. Ģenētiskie pētījumi ir svarīgi, lai noteiktu slimības attīstības risku, paredzētu tās gaitu un tādējādi novērstu neatgriezeniskā bojājuma iespēju. Lai veicinātu AS pacienta pilnvērtīgas aprūpes pieejas izveidošanu, tika veikts pētījums par AS dažu ģenētisko aspektu noteikšanu un to saistību ar klīniskajām izpausmēm, t. sk. biežākajām ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu.

Zinātniskā darba hipotēze

Kandidātgēnu polimorfismi ir saistīti ar ankilozējošo spondilītu un tā klīniskajām izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu, audzēja nekrozes faktora α inhibitoru terapijas efektivitāti.

Zinātniskā darba mērķis

Noteikt kandidātgēnu polimorfismu un to dažādu kombināciju haplotipu saistību un šīs saistības nozīmīgumu ar ankilozējošo spondilītu, tā klīnisko gaitu un audzēja nekrozes faktora α inhibitoru terapijas efektivitāti.

Zinātniskā darba uzdevumi

1. Atlasīt ankilozējošā spondilīta pacientus pēc oriģināli izstrādātās anketas un klīniski raksturot ankilozējošā spondilīta pacientu profilu, kā arī slimības klīniskās izpausmes – uveītu un perifēro artrītu.
2. Noteikt kandidātgēnu polimorfismu saistību ar ankilozējošo spondilītu, salīdzinot alēļu un genotipu biežumu pacientu un kontroles grupās.

3. Noteikt kandidātgēnu polimorfismu dažādu kombināciju haplotipu saistību ar ankilozējošo spondilītu, salīdzinot pacientu un kontroles grupas.
4. Noteikt kandidātgēnu polimorfismu alēļu un genotipu saistību ar ankilozējošā spondilīta klīniskajām izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu.
5. Noteikt kandidātgēnu polimorfismu haplotipu saistību ar ankilozējošā spondilīta klīniskajām izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu.
6. Noteikt kandidātgēnu alēļu un/vai genotipu saistību ar darbā izvēlētajiem ankilozējošā spondilīta biomarkšiem (pirmo slimības simptomu parādīšanās vecumu, mugurkaula kakla un jostas daļas rentgenoloģisko izmaiņu novērtējumu, audzēja nekrozes faktora α inhibitoru lietošanas efektivitātes novērtējumu pirmajā terapijas gadā) atbilstoši oriģināli izstrādātās anketas parametriem.

1. Literatūras apskats

1.1. Spondiloartrītu koncepcija

Ankilozējošais spondilīts (AS) ir viens no biežākajiem un smagākajiem spondiloartrītu (SpA) apakštipiem, kas var būt iznākums jebkurai citai SpA formai (*el Maghraoui*, 2011). Klasiskā SpA grupas koncepcija ietver iedalījumu pēc slimībām (sk. 1.1. tab.) (*Khan, van der Linden*, 1990). Visām grupā ietvertajām slimībām ir līdzīgas klīniskās, ģenētiskās un patofizioloģiskās pazīmes, tādas kā aksiālā skeleta iesaiste (sakroileālās locītavas un mugurkauls), raksturīgās perifērās izpausmes (daktiļi, entezīti, prevalējoši apakšējo ekstremitāšu asimetrisks mono- vai oligoartrīts) un noteiktās ārpuslocītavu izpausmes – uveīts, psoriāze un iekaisīga zarnu slimība (IZS), kā arī saistība ar cilvēka leikocītu antigēnu B27 (*human leukocyte antigen B27*; HLA-B27) (*Proft, Poddubnyy*, 2018).

1.1. tabula

Spondiloartrīta klasiskā un mūsdienu klasifikācija (<i>Taurog et al.</i> , 2016)	
Klasiskā klasifikācija	
Ankilozējošais spondilīts	
Reaktīvs artrīts	
Psoriātisks artrīts (prevalējoši perifērs vai prevalējoši aksiāls)	
Ar iekaisīgu zarnu slimību asociēts spondiloartrīts (prevalējoši perifērs vai prevalējoši aksiāls)	
Juvēnils spondiloartrīts (juvēnils idiopātisks artrīts ar entezītu)	
Nediferencēts spondiloartrīts	
Mūsdienu klasifikācija	
(adaptēts no ASAS (<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – Spondiloartrītu novērtējuma starptautiskā biedrība) klasifikācijas kritērijiem)	
Aksiāls spondiloartrīts:	
- ar radiogrāfisko (t. i., rentgenā redzamās izmaiņas) sakroileītu; - bez radiogrāfiskā sakroileīta (sakroileīts magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) vai pozitīvs HLA-B27 un kāds no klīniskajiem simptomiem)	
Perifērs spondiloartrīts:	
- ar psoriāzi; - ar iekaisīgu zarnu slimību (ulcerozais kolīts vai Krona slimība); - ar iepriekšējo infekciju; - bez iekaisīgas zarnu slimības, psoriāzes vai iepriekšējās infekcijas	

21. gadsimtā SpA klasifikācija tiek balstīta uz iedalījumu pēc dominējošo izpausmju formas, izšķirot aksiālo spondiloartrītu (kas ietver mugurkaulu, iegurni un krūškurvi) un perifēro spondiloartrītu (kas ietver ekstremitātes) (sk. 1.1. tab.) (*Rudwaleit, van der Heijde et al.*, 2009; *Rudwaleit et al.*, 2011).

Ņemot vērā, ka mūsdienu klasifikācija pieļauj heterogenitāti aksiālā SpA grupā, vēl joprojām ir aktuāli 1984. gadā modificētie Ņujorkas kritēriji (*van der Linden, Valkenburg, Cats*,

1984). Pamatojoties uz mūsdienu klasifikācijas pieeju, AS var būt definējams kā aksiāls radiogrāfisks SpA, saglabājot atbilstību modificētajiem Ņujorkas klasifikācijas kritērijiem AS diagnozes noteikšanai.

Šobrīd aktuāls ir jautājums, vai aksiāls neradiogrāfisks SpA un AS ir vienas slimības divi secīgi posmi. Pētījumu dati ir pretrunīgi. Vairāku pētījumu rezultāti, analizējot epidemioloģiskos, ģenētiskos un klīniskos datus, kā arī pielietotās terapijas efektivitāti, liecina, ka aksiāls neradiogrāfisks SpA un AS ir viena slimība (*Mease et al.*, 2018; *Proft, Poddubnyy*, 2018). No otras puses, ir pētījumu dati, kas liecina, ka šie stāvokļi ir dažādas slimības, jo pastāv demogrāfisko, ģenētisko, prognozes un terapijas efektivitātes datu atšķirības (*Robinson et al.*, 2013).

Pamatojoties uz 2015. gada apkopojuma datiem, iekaisuma objektīvie marķieri (C reaktīvais proteīns (CRP), magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI)), kā arī funkcionālie un mugurkaula kustīguma traucējumi ir biežāk novēroti pacientiem ar AS, savukārt aksiālā neradiogrāfiskā SpA pacientu vidū ir lielāks sieviešu īpatsvars (*Baraliakos, Braun*, 2015). Tikai daļai pacientu ar neradiogrāfisko aksiālo SpA gadu gaitā attīstīsies AS – piemēram, GESPIC (*German Spondyloarthritis Inception cohort* – Vācijas spondiloartrītu pirmsākuma kohorta) dati liecina, ka 10 % pacientu ar aksiālo neradiogrāfisko SpA divu gadu laikā kļūst atbilstīgi AS modificētajiem Ņujorkas kritērijiem (*Rudwaleit, Haibel et al.*, 2009). Pētījumu dati liecina, ka pēc divus gadus ilgušām iekaisuma muguras sāpēm 20–30 % pacientu ar aksiālo SpA sakroileālajās locītavās ir redzamas rentgenoloģiskas izmaiņas (*Braun, Baraliakos, Kiltz*, 2016). Pētījumos ir noteikti daži strukturālā bojājuma progresijas riska faktori. Piemēram, pēc 2017. gadā publicētā pētījuma datiem 18,40 % pacientu ar aksiālo neradiogrāfisko SpA progresē par AS, ja pacientam ir pozitīvs HLA-B27, paaugstināts CRP un redzama kaulu smadzeņu tūska sakroileālo locītavu MRI (*Dougados et al.*, 2017).

Zinātniskajā literatūrā tiek izvirzīti arī priekšlikumi ne visus aksiālā neradiogrāfiskā SpA pacientus uztvert kā pacientus, kuriem ir pirmsradiogrāfisks AS (*Kiltz et al.*, 2012). Lai viennozīmīgi atbildētu uz šo jautājumu, ir nepieciešami plašāki pētījumi ilgākā laika periodā.

1.2. Ankilozējošā spondilīta epidemioloģija

AS prevalence ir cieši saistīta ar HLA-B27 proteīna sastopamību populācijā: jo augstāka HLA-B27 prevalence, jo biežāka ir AS sastopamība (*Pedersen, Maksymowych*, 2018; *Sieper, Braun*, 2011). HLA-B27 izplatība pasaulē ir ar plašām etniskām un ģeogrāfiskām variācijām: tas vairāk ir sastopams ziemeļu valstīs un dažās ciltīs (sk. 1.2. tab.). Rietumeiropā, piemēram, Vācijā, kur HLA-B27 izplatība ir 9 %, AS prevalence ir 0,55 %. Skandināvijas ziemeļos, kur

HLA-B27 prevalence ir 15–25 %, AS sastopamība ir augstāka, sasniedzot 1,1–1,8 %. Visbiežākā HLA-B27 prevalence (40–50 %) ir noteikta Rietumkanādas, Aļaskas un Sibīrijas pamatiedzīvotāju mazās ciltīs ar attiecīgu AS sastopamību 6–10 % gadījumos. Savukārt viszemākā AS prevalence ir Japānā (0,0065 %). Līdz 2019. gadam nav precīzu datu par HLA-B27 izplatību Latvijā.

1.2. tabula

HLA-B27 un ankilozejošā spondilīta prevalence (Pedersen, Maksymowych, 2018)

Reģions	HLA-B27 prevalence	AS prevalence
Rietumkanādas, Aļaskas un Sibīrijas pamatiedzīvotāju mazās ciltis	40–50 %	6–10 %
Ziemeļskandināvija	15–25 %	1,1–1,8 %
Rietumeiropa	4–13 %	0,23–0,55 %
Vidusāzija un Ziemeļāfrika	2–5 %	0,07–0,14 %
Japāna	1 %	0,0065 %

Kopumā AS prevalence Eiropā ir 0,1 % līdz 1,4 % (Sieper, Braun, 2011). Izvērtējot globālo AS prevalenci uz 10 000 (36 pētījumu dati), Eiropā vidējā AS prevalence ir 23,8, Āzijā – 16,7, Ziemeļamerikā – 31,9, Latīņamerikā – 10,2 un Āfrikā 7,4 (Linda et al., 2014). SpA prevalence Lietuvā ir 0,84 % (Adomaviciute et al., 2008). Tā kā Latvijā nav vienota reimatisko slimību, t. sk. AS, pacientu datu reģistra, šobrīd nav precīzu datu par AS sastopamību Latvijā. Slimības profilakses un kontroles centra rīcībā ir dati par 2017. gada unikālu pacientu skaitu ar AS, novērtējot valsts apmaksāto ambulatoro apmeklējumu epizožu skaitu (informācija iegūta pēc speciāla pieprasījuma), kas bija 1274. Savukārt Latvijas iedzīvotāju skaits 2017. gada beigās saskaņā ar Centrālās statistikas pārvaldes datiem (www.csb.gov.lv/statistika) bija 1 934 379. Analizējot šo pieejamo informāciju, prevalences precīzs aprēķins nav iespējams, jo dati ir nepilnīgi, t. i., nav iekļauti dati no ambulatoriem maksas pakalpojumiem, trūkst valsts apmaksāto un maksas stacionāra apmeklējumu ar AS diagnozi unikālo epizožu skaits.

AS pirmie simptomi parasti izpaužas dzīves trešajā desmitgadē: 80 % pacientu simptomi parādās pirms 30 gadu vecuma un tikai mazāk nekā 5 % pēc 45 gadu vecuma, 20 % pacientu simptomi var sākt izpausties pirms 20 gadu vecuma (Feldtkeller et al., 2000). Pacienti ar pozitīvu HLA-B27 slimības sākums ir astoņus ar pusi gadus agrāk, salīdzinot ar HLA-B27 negatīviem pacientiem (Rudwaleit, Haibel et al., 2009).

Vīriešiem šī slimība ir sastopama nedaudz biežāk nekā sievietēm – 2:1 (Feldtkeller et al., 2000; Sieper, Braun, 2011). Tomēr sievietēm sakroileālo locītavu strukturālās izmaiņas attīstās vēlāk, salīdzinot ar vīriešiem (Rudwaleit, Haibel et al., 2009). Tas ir viens no izskaidrojumiem, kāpēc agrāk šī sastopamības attiecība bija ievērojami augstāka:

20. gadsimta 60. gados AS pacientu vidū tikai 10 % bija sievietes, turpmāk 90. gados – sieviešu īpatsvars veidoja 46% (*Feldtkeller et al.*, 2000).

Diagnozes noteikšanas aizkavēšanās periods, uzlabojoties diagnostikas metodēm, laika gaitā samazinās: 20. gadsimta 50. gados tas bija vidēji 15 gadi, 70. gados – vidēji 7,5 gadi (*Feldtkeller et al.*, 2000). Mūsdienā pētījumos ar AS pacientiem dati ir līdzīgi – diagnozes noteikšanas aizkavēšanās ir 8–11 gadi Eiropā un 14 gadi ASV (*Deodhar et al.*, 2016). Diagnozes noteikšanas aizkavēšanās iemesli ir vairāki. Pirmkārt, AS ir rets iemesls ļoti izplatītam simptomam – muguras sāpēm. Kopumā muguras sāpes ir sastopamas aptuveni 54–80 % cilvēku dzīves laikā (*Manchikanti et al.*, 2009), kā rezultātā lielākā daļa cilvēku nepievērš šim simptomam īpašu uzmanību un nevēršas pie ārsta, skaidrojot tā rašanos ar dažādiem sadzīves un darba aspektiem. Otrkārt, lielākā daļa pacientu ar muguras sāpēm vispirms nokļūst pie ģimenes ārsta, kas ne vienmēr uzreiz var atšķirt iekaisuma muguras sāpes no cita veida sāpēm (*Jois et al.*, 2008). Treškārt, AS diagnostika balstās uz modificētajiem Ņujorkas kritērijiem, kur ir iekļauti sakroileālo locītavu rentgenoloģiskie dati. Ir nepieciešami gadi, lai slimības radītās kaulu strukturālās izmaiņas būtu redzamas rentgenogrammā (RTG), turklāt tas ir atkarīgs no dzimuma – sievietēm šīs strukturālās izmaiņas notiek lēnāk (*Baraliakos et al.*, 2011). Ceturkārt, AS diagnostikā nav patognozo klīnisko vai laboratorisko marķieru (*O'Shea et al.*, 2007). Apkopojot pētījumu datus, var konstatēt, ka diagnoze tiek noteikta vēlāk: sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem (*Rusman et al.*, 2018); indivīdiem ar agrīnu simptomu parādīšanos, salīdzinot ar indivīdiem, kuriem simptomi parādījās pēc 16 gadu vecuma (*Stone et al.*, 2005); HLA-B27 negatīviem, salīdzinot ar HLA-B27 pozitīviem indivīdiem (*Akkoç et al.*, 2017; *Feldtkeller et al.*, 2003). Ņemot vērā, ka hroniskās muguras lejasdaļas sāpes ir sastopamas 13 % cilvēku (*Shmagel et al.*, 2016), savukārt AS ir sastopams tikai 5 % pacientu ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm (*Underwood, Dawes*, 1995; *O'Shea et al.*, 2007), agrīna AS diagnostika vēl joprojām ir liels izaicinājums klīniskajā praksē.

1.3. Ankilozējošā spondilīta etiopatogēnēze

Iekaisums un osteoprolifērācija jeb jaunu kaulaudu veidošanās ir divi pamatprocesi, kas notiek AS gadījumā (*Sieper, Braun*, 2011).

Definējot svarīgākos aspektus un jautājumus AS etiopatogēnēzē, ir jāmin *HLA-B*27* gēns un tā vēl joprojām pilnībā neizskaidrota loma AS norisē, citi ne-MHC (*major histocompatibility complex* – galvenais audu saderības komplekss) gēni un visu šo gēnu mijiedarbība, kas nosaka proteīnu veidošanos un antigēna prezentācijas procesu, iekaisumu, t. sk. entezītu ar IL-17 un IL-23 izraisīto reakciju kaskādi, TNF α signālu ceļu, dendrītisko šūnu

(DŠ) darbību, zarnu mikrobioma aspektus, kā arī jaunu kaulaudu veidošanos veicinošo citokīnu un šūnu sintēzi (Brown, Wordsworth, 2018; Lories et al., 2009; Slobodin et al., 2018). Jautājums, kas šobrīd paliek atklāts, kāda ir visu šo minēto faktoru saistība un to mijiedarbības sekas.

Antigēnu veidošanās un prezentācija

HLA-B27

HLA-B27 ir HLA I klases virsmas proteīns, kas kodēts MHC B lokusā 6. hromosomas īsajā plecā (Khan, 2013). Tas tika atklāts 1969. gadā (Khan, 2013). Pēc dažiem gadiem ziņots par AS un HLA-B27 ciešu saistību (Brewerton et al., 1973). Šis atklājums veicināja turpmāku izpēti vairāku gadu garumā, tomēr tās rezultāti vēl līdz šim neizskaidro pilnībā, kāda ir HLA-B27 molekulas funkcionālā loma AS un citu SpA patoģenēzē. Viens no diskusijas galvenajiem jautājumiem ir HLA-B27 un baktēriju mijiedarbība, ņemot vērā baktērijas kā veicinošo faktoru reaktīvā artrīta izpausmē (reaktīva artrīta attīstība pēc uroģenitālās vai gastrointestinālās infekcijas) un saistību ar IZS – imūnsistēmas mijiedarbību ar lokālo zarnu mikrofluoru gļotādas bojājuma dēļ (Sieper et al., 2000). Kā zināms, 10–50 % HLA-B27 pozitīvu pacientu ar reaktīvo artrītu vai IZS laika gaitā attīstās AS, atbalstot uzskatu par baktēriju un HLA-B27 nozīmi slimības patoģenēzē (Sieper, Braun, 2011).

Kā HLA-B27 ietekmē AS attīstību? Atbilde uz šo jautājumu kopš 20. gadsimta 70. gadu sākuma ir viens no lielākajiem izaicinājumiem zinātniekiem, kas nodarbojas ar AS izpēti. Šis jautājums vēl joprojām nav viennozīmīgi atbildēts, kaut gan ir veikti vairāki pētījumi un ir atklāti vairāki būtiski aspekti AS etiopatogēnēzē.

Pastāv vairākas hipotēzes, lai izskaidrotu mehānismu, kā HLA-B27 izraisa AS (Kenna, Brown, 2013; Khan, 2013; Brown, 2018):

1) artritogēniskā peptīda teorija – paša saimnieka HLA-B27-peptīdu kompleksa, kas veidojas endoplazmatiskajā tīklā, prezentācija CD8+ T limfocītiem (T galētājšūnām) atgādina mikrobu peptīdu struktūras, kas var izraisīt šūnu vadīto imūno reakciju, veicinot AS attīstību. Šobrīd vēl nav identificēts specifisks artritogēniskais peptīds, kā arī nav pilnīgi atklāta CD8+ T limfocītu loma AS patoģenēzē;

2) endoplazmatiskā tīkla stresa modelis, kas saistīts ar HLA-B27 struktūras izmaiņām (traucētu salocīšanos) un uzkrāšanos endoplazmatiskajā tīklā, izraisot intracelulāro reakciju kaskādi, kas rezultējas ar IL-23 sintēzi un tam sekojošu Th17 (*T helper lymphocyte 17*; T līdzētājlimfocīti 17) šūnu aktivāciju;

3) HLA-B27 homodimēru modelis. Šajā gadījumā HLA-B27 homodimēri, kas ir alēlei specifiski, mijiedarbojas ar dabīgo galētājšūnu (*natural killer*; NK) un CD4+ T limfocītiem

(T līdzētājšūna), kuru virsmā ir galētājšūnu imūnglobulīniem līdzīgie receptori (KIR; *killer-cell immunoglobulin-like receptor*), izraisot IL-17 sintēzi un iekaisumu;

4) gļotādu imūndeficīta teorija – HLA-B27 nespēja prezentēt baktēriju peptīdus, izraisot gļotādas palielinātu invāziju ar peptīdiem un saimnieka organismā aktivējot IL-23 reakciju kaskādi.

HLA-B27 ir cieša saistība ar AS, tomēr 15–20 % pacientu ar AS ir HLA-B27 negatīvi, un tikai 5 % no HLA-B27 pozitīviem indivīdiem attīstās slimība (Brown, 2018). Tas liecina, ka ir jābūt vēl kādiem citiem riska faktoriem, kas var ietekmēt HLA-B27 pozitīvus indivīdus un izraisīt slimību HLA-B27 negatīviem indivīdiem.

Aminopeptidāzes

Antigēnu veidošanās un prezentācijas defekti ir daži AS attīstības izskaidrojumi. Proteīni, kuri ir pakļauti sabrukšanas procesam, tiek sadalīti peptīdos ar proteasomu starpniecību (Ranganathan, Gracey et al., 2017). Peptīdi, kuru garums nav atbilstošs (pārāk liels aminoskābju skaits N-terminālā), lai tiktu izvietoti uz MHC I klases molekulām, nokļūst endoplazmatiskajā tīklā turpmākai sašķelšanai ar endoplazmatiskā tīkla aminopeptidāžu (*endoplasmic reticulum aminopeptidase*; ERAP) starpniecību (Ranganathan, Gracey et al., 2017). Atbilstošie peptīdi tiek izvietoti uz HLA-B27, veidojot peptīda-HLA-B27-beta2 mikroglobulīna kompleksu, un ar Goldži aparātu ar transporta proteīnu starpniecību tiek pārvietoti uz šūnas virsmu (Ranganathan, Gracey et al., 2017). Defekts jebkurā no šiem etapiem (t. sk. neatbilstošas struktūras peptīdu uzkrāšanās endoplazmatiskajā tīklā, transporta proteīnu defekts utt.) var izraisīt reakciju kaskādi, kas rezultējas ar AS attīstību (Brown et al., 2016; Ranganathan, Gracey et al., 2017).

Ir jāatzīmē, ka ERAP1 kodējošais gēns (*ERAP1*) ir viens no pirmajiem ne-MHC gēniem, kam tika noteikta saistība ar AS, un otrais nozīmīgākais gēns pēc *HLA-B*27*, kas asociēts ar AS attīstību (WTCCC et al., 2007). Šī saistība ir konstatēta tikai HLA-B27 pozitīviem pacientiem ar AS, tādējādi uzrādot pirmo apstiprināto mijiedarbību starp gēniem un līdz ar to arī šo gēnu kodētiem proteīniem, kas ir klīniski nozīmīgi (Evans et al., 2011).

Iekaisumā iesaistītie citokīni un šūnas

IL-23 un IL-17 signālu ceļš

IL-23 ir atslēgas citokīns IL-17 un IL-22 sekretējošo šūnu attīstībai (Duvall et al., 2011). IL-23 veicina Th17 šūnu diferenciāciju, kas sintezē IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNFα un GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošais faktors) (Duvall et al., 2011). Fizioloģiskos apstākļos IL-23, IL-17 un IL-22 sintezējošās šūnas koncentrējas zarnu gļotādā, regulējot to līdzsvara

stāvokli (Kenna, Brown, 2013). Pētījumos ar pelēm IL-23 signālu zudums padara tās neuzņēmīgas pret virkni autoimūno slimību, t. sk. autoimūno uveītu, kolagēna izraisīto artrītu (Kenna, Brown, 2013), savukārt IL-23 pārprodukcija ir pietiekama, lai izraisītu vairākas SpA raksturīgās pazīmes (Costantino et al., 2018).

IL-23 darbojas caur receptoru, kas sastāv no specifiskās IL-23 receptora (IL23R) apakšvienības un IL12Rb1 (kas ir kopīgs ar IL12R). Ir jāatzīmē, ka IL23R kodējošais gēns (IL23R) ir otrs nozīmīgs ne-MHC gēns saistībā ar AS, tā polimorfismi ir asociēti ar AS, psoriāzi un IZS (Brown, Wordsworth, 2018; Kenna, Brown, 2013).

IL-17, kas tika atklāts 1993. gadā, ir citokīns, kas nozīmīgs entezīta, sinovīta, kaulu strukturālā bojājuma un zarnu iekaisuma attīstībā AS gadījumā (Dubash et al., 2019; Taurog et al., 2016). Tā sintēzes avoti ir ne tikai CD4 (Th17) T limfocīti, bet arī citas imūnās sistēmas šūnas: $\gamma\delta$ T šūnas, KIR+ CD4 T šūnas, NK šūnas, tuklās šūnas un neitrofilie leukocīti, CD4–CD8– šūnas (Kenna, Brown, 2013), ILC3 (*innate lymphoid cells type 3*; iedzimtās jeb nespecifiskās limfoīdās šūnas 3. tips) šūnas un MAIT (*mucosal associated invariant T cell*; gļotādas asociētās invariantās T šūnas), kas atrodas zarnu gļotādā (Ranganathan, Gracey et al., 2017). IL-17 sintēzes regulēšanas traucējumi pacientiem ar AS nav šūnu specifisks process, bet, iespējams, atspoguļo vispārējos imūnās sistēmas 3. tipa atbildes reakcijas regulēšanas traucējumus IL-17 sintezējošās šūnās (Ranganathan, Gracey et al., 2017).

Šobrīd AS terapijā ir reģistrēts IL-17A inhibitors sekukinumabs (*secukinumab*), kura lietošana efektīvi mazina iekaisumu un aizkavē radiogrāfisko progresiju (Braun et al., 2017). Pretēji sekukinumaba efektivitātei AS gadījumā IL-17 inhibitora lietošana IZS pacientiem nemazināja tās aktivitāti, bet pat izraisīja kolīta paasinājumu (Hohenberger et al., 2017). Minētie dati, iespējams, liecina par audu specifisko IL-17 darbības efektu, t. i., zarnu traktu aizsargājošo un locītavu iekaisumu izraisīto, rosinot jautājums par IL-17 inhibitoru lietošanas drošumu pacientiem ar AS un subklīnisko zarnu iekaisumu (Ranganathan, Gracey et al., 2017).

TNF α inhibitori ir efektīvi medikamenti AS terapijā, bet to darbību nevar viennozīmīgi sasaistīt ar imūnsistēmas 3. tipa atbildes reakciju (Milanez et al., 2016; Ranganathan, Gracey et al., 2017). Pacientiem ar AS šie medikamenti mazina neitrofilo leukocītu skaitu akumulēšanos sinovijā, ILC3 skaitu zarnās, IL17R ekspresiju asins šūnās, bet tie neietekmē IL-23 un prostaglandīna E2 (PGE2) līmeni asinīs (Milanez et al., 2016).

Reimatologi vairākus gadu desmitus netīšām ir ietekmējuši imūnsistēmas 3. tipa atbildes reakciju, lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPIL). Viens no AS riska gēniem ir *PTGER4* (*prostaglandin E receptor 4*; prostaglandīna E receptors 4) – tas kodē PGE2 receptora EP4 apakštipu, kas tiek ekspresēts uz Th17 šūnām un nodrošina tā patogēno efektu (Yao et al., 2009). Daļai AS pacientu ir ļoti efektīva terapija ar kādu no NSPIL, kas mazina PG

sintēzi. Perspektīvā biomarķieris, tāds kā *PTGER4* polimorfisms, varētu kalpot par mērķtiecīgas terapijas izvēles kritēriju AS pacientiem (*Ranganathan, Gracey et al., 2017*).

Ņemot vērā preklīnisko un klīnisko pētījumu datus par imūnsistēmas 3. tipa atbildes reakcijā iesaistīto komponentu nozīmi (t. sk. IL-17, ILC3, MAIT šūnas), tiek veikti vairāki pētījumi mērķtiecīgai zāļu izstrādei (*Ranganathan, Gracey et al., 2017*).

TNF α ceļš

Ir pagājuši vairāk nekā 30 gadi, kad TNF molekula tika noteikta kā kaheksijas un drudža mediators, un aptuveni 20 gadi, kad TNF inhibitori tika ieviesti klīniskajā praksē ar imūnsistēmu saistīto iekaisuma artrītu terapijā, t. sk. AS (*Croft, Siegel, 2017*).

TNF molekula ir iesaistīta vairākos šūnu būtiskos procesos, tādos kā vairošanās, diferenciācija, augšana un imūnā atbildē, t. sk. veicinot fagocitozi, palielinot adhēzijas molekulu ekspresiju uz endotēlija šūnām un stimulējot makrofāgu un neitrofīlo leukocītu nokļūšanu infekcijas un audu bojājuma vietās (*El-Tahan et al., 2016*). Paaugstināts TNF α līmenis asinīs ir konstatēts pacientiem ar AS, korelējot ar slimības aktivitāti (*Bal et al., 2006*). AS attīstības risks ir asociēts ne tikai ar galvenā *TNFRSF1A* (*tumor necrosis receptor superfamily member 1A*; TNF receptora virssaimes loceklis 1A) gēna kodēto proteīnu, bet arī ar citām TNF signālu ceļa komponentēm, ieskaitot transkripcijas faktoru NF κ B1 (*nuclear factor kappa B subunit 1*; kodola faktora kapa B apakšvienība 1), kas iesaistās šūnas atbildes reakcijā uz stresa, citokīnu vai infekcijas stimuliem, t. sk. veicinot TNF α un IL-17 ekspresiju, NF κ BIA (*nuclear factor kappa B inhibitor alpha*; kodola faktora kapa B inhibitors alfa), kas ir NF κ B inhibējošais proteīns, TNFAIP3 (*tumor necrosis factor alpha induced protein 3*; audzēja nekrozes faktora alfa inducēts proteīns 3), kas nomāc NF κ B aktivitāti (*Brown, Wordsworth, 2018; Kenna, Brown, 2013; Sode et al., 2018*).

Dendrītisko šūnu darbība

Dendrītiskās šūnas (DŠ) ir būtiskas vairāku antigēna specifisko imūnās sistēmas atbilžu, kā arī nespecifiskās imūnās sistēmas atbilžu veidošanā, tās ir profesionālās antigēnu prezentējošās šūnas, turklāt līdzīgi kā citas imūnās sistēmas šūnas tās var mainīt savu fenotipu atkarībā no aktivācijas un pat migrācijas laikā (*Glatigny et al., 2012; Santos et al., 2008; Slobodin et al., 2018*).

DŠ mijiedarbība ar cilvēka mikrobiomu, ar izkropļoto mikrobiotu vai tās produktiem, iespējams, kalpo par sākotnējo etapu notikumu kaskādē, kas veicina klīniskā aksiālā SpA attīstību (*Slobodin et al., 2018*). Slimības izplatības mehānismu, kas ietver skeletu un citus audus – piemēram, uvea, iespējams, nosaka migrējošās DŠ (*Slobodin et al., 2018*). Tika izvirzīta hipotēze, kas balstās netiešajos pierādījumos par iespējamu aksiālā SpA transmisiju ar

DŠ starpniecību, kas satur neaktīvās vai nonāvētās baktērijas, no zarnu trakta caur mezenteriālo limfātisko sistēmu un limfmezgliem uz krūšu limfvadu un tad retrogādi uz sakroileālām locītavām un aksiālo skeletu, kur DŠ izraisa un uztur hronisko iekaisumu (*Berthelot et al.*, 2016). Turklāt ir pierādījumi DŠ lomai iekaisuma veicināšanā, aktivējot IL-17 asi, piemēram, caur aktivēto DŠ virsmas HLA-B27 homodimēru mijiedarbību ar KIR+ NK un CD4+ T limfocītiem (*Santos et al.*, 2008), veicinot Th17 diferenciāciju (*Glatigny et al.*, 2012). DŠ savu imūnsistēmas regulējošo funkciju aksiālā SpA gadījumā realizē zarnās, asinsritē, iekaisumā iesaistītajos audos – aksiālajā skeletā, entēzēs un *uvea* (*Slobodin et al.*, 2018). Ir dažu ģenētisko pētījumu dati, kas netieši liecina par iespējamo saistību starp DŠ un jaunu kaulaudu veidošanos aksiālā SpA gadījumā (*Slobodin et al.*, 2018).

Zarnu gļotādas šūnas, mikrobioms un mikrobiota

Subklīniskais zarnu iekaisums ir aprakstīts aptuveni 60 % pacientu ar SpA, ap 10 % no tiem attīstās klīniski nozīmīga Krona slimība (*Ciccio et al.*, 2016). Histoloģiski zarnu iekaisums SpA pacientiem tiek aprakstīts divējādi: akūts iekaisums, kas atgādina pašlimitējošo bakteriālo enterokolītu, un hronisks iekaisums ar zarnu arhitektonikas izmaiņām ar mononukleāro šūnu infiltrāciju un agregāciju limfoīdos foliķuļos, kas atgādina ileokolītu Krona slimības gadījumā (*de Vos et al.*, 1989).

Saistībai starp zarnu un locītavu iekaisumu ir ģenētisks pamatojums (*Kenna, Brown*, 2013). Islandē ģimeņu pētījums atklāja, ka AS pacientu 1. un 2. pakāpes radniekiem ir attiecīgi trīs un divas reizes lielāks risks IZS attīstībai, salīdzinot ar vispārējo populāciju (*Thjodleifsson et al.*, 2007). Eiropas izcelsmes AS pacientu pētījuma dati apstiprina kopīgo ģenētisko komponenti AS un Krona slimības patogēnēzē, akcentējot IL-23 signālu ceļa nozīmi (*STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*; signāla devējs un transkripcijas aktivators 3), *IL23R*, *IL12B* gēnu iesaiste) un Th17 lomu AS attīstībā (*Danoy et al.*, 2010).

Kā zināms, imūnsistēmas šūnu lokalizācija zarnu gļotādā kalpo kā vārti starp ārējo un iekšējo pasauli. Daudzu šūnu tipi, kas ir svarīgi AS patogēnēzē, ir iesaistīti zarnu gļotādas imunoloģijā – γδ T šūnas, NK, CD4–CD8– T šūnas (*Kenna, Brown*, 2013). Zarnās ir ļoti liels komensālo mikrobu skaits, kas veic pastāvīgu fizioloģisku zarnu imūnsistēmas stimulāciju, tās pastāvīgi tiek pakļautas uzņemto antigēnu un potenciālo patogēnu iedarbībai (*Mortha et al.*, 2014).

Zarnu tolerances regulēšana ir galvenā zarnu imūnsistēmas šūnu funkcija (*Mortha et al.*, 2014). Zarnu homeostāzes uzturēšanā ir būtiska ILC šūnu loma – limfoīdās līnijas šūnas bez rekombinēta antigēna specifiska receptora, kas veicina mieloīdās līnijas diferenciēšanos – audu mononukleāro fagocītu, t. i., makrofāgu un DŠ, veidošanos, un savstarpējās mijiedarbības

rezultātā ar citokīnu starpniecību nosaka regulatoro T limfocītu stāvokli (*Mortha et al.*, 2014). Atkarībā no sintezēto citokīnu profila ILC šūnas tiek iedalītas trijās grupās (*Ciccio et al.*, 2016). Pacienti ar AS, atbildot uz IL-23 un IL-17 signālu, notiek ILC3 šūnu diferencēšanās ar spēju sintezēt IL-22 un IL-17, tās tiek konstatētas zarnās, perifērajās asinīs, sinoviālajā šķidrumā un arī kaulu smadzenēs, norādot par to recirkulāciju starp zarnām un kaulu smadzenēm (*Ciccio et al.*, 2015).

Klīniskā līmenī, analizējot GIANT (*Gent Inflammatory Arthritis and spondylitis cohort*; Gentas iekaisuma artrīta un spondilīta kohorta), kur 66,1 % aksiālā SpA pacientu neatbilda modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem, pētījuma datus, konstatēts, ka histoloģiski apstiprināts hronisks zarnu iekaisums ir neatkarīgi asociēts ar kaulu smadzeņu tūskas plašumu sakroileālo locītavu MRI pacientiem ar aksiālo SpA, tādējādi norādot progresijas risku par klasisko AS (*van Praet et al.*, 2014).

Zarnās tiek producēts IL-23, kas ir aktīvs zarnu gļotādas virsmā, tā līmenis ir paaugstināts terminālajā ileumā pacientiem ar AS (*Ciccio et al.*, 2009). Viena no AS etiopatogēneses hipotēzēm ir IL-23 pārprodukcija ar tai sekojošu citokīnu reakciju kaskādi, kas rodas zarnu mikrobioma hronisko efektu dēļ (*Kenna, Brown*, 2013).

Šobrīd ir aktuāla gļotādas imūndeficīta sindroma teorija AS kontekstā (*Brown*, 2018). Ir apliecinājumi tam, ka HLA-B27 esība pieļauj dažu baktēriju persistenci, kas iesaistītas SpA attīstībā, un šī teorija ir saskaņā ar datiem par disbiozi AS pacientiem un HLA-B27 pozitīviem veseliem indivīdiem (*Brown*, 2018; *Costello et al.*, 2015). Tomēr pašreiz nav tiešu pierādījumu palielinātai baktēriju invāzijai AS pacientu zarnu gļotādā, kā arī nav datu par baktēriju peptīdu atšķirīgu prezentāciju ar slimību asociētiem vai neasociētiem HLA-B27 apakštipiem (*Brown*, 2018).

Saistībā ar zarnu mikrobiomu, imūnsistēmas šūnu iesaisti un IL-23 pārprodukciju ir vairāki jautājumi, piemēram, kā tieši ar zarnām saistītās IL23R+ šūnas atbild uz IL-23 signāliem zarnās un izraisa sistēmisku iekaisumu ģenētiski predisponētiem AS indivīdiem, kā tieši tiek aktivitētas dažādas imūnsistēmas šūnas IL-17 sintēzei utt. (*Kenna, Brown*, 2013).

Viena no patoģēneses hipotēzēm zarnu un locītavu iekaisuma asociācijai ir pastiprināta mononukleāro imūnās sistēmas šūnu recirkulācija starp abām lokalizācijām, ko apstiprina specifisko mononukleāro šūnu apakštipu esība gan zarnu, gan locītavu audos (*Hindryckx et al.*, 2011; *Jacques, Elewaut*, 2008). Vēl viens iespējams izskaidrojums ir pro-angiogēniskais zarnu gļotādas fenotips pacientiem ar SpA: paaugstināta zarnu VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*; asinsvadu endoteliāls augšanas faktors A) un VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*; asinsvadu šūnu adhēzijas molekula 1) ekspresija un gļotādas vaskularizācija (*Hindryckx et al.*, 2011).

Osteoproliferācija un entezīts

Jaunu kaulaudu veidošanās ar rezultējošo ankilozi sakroileālajās locītavās un mugurkaulā ir galvenais strukturālā bojājuma veids, kas raksturo aksiālo SpA. Jautājums par iekaisuma un jaunu kaulaudu veidošanās procesa saistību pastāv jau vairākus gadus – vai AS ir slimība ar pārmērīgu jaunu kaulaudu veidošanos kā sekas iekaisumam vai jauno kaulaudu veidošanās ir tikai daļa no fizioloģiskā labošanas procesa (Lories, Haroon, 2018; Sieper, Braun, 2011)? Šis ceļš var būt sekojošs: iekaisuma izraisīts osteīts, kam seko erozīvs kaula un skrimšļa bojājums, tad defekta aizpildīšanās ar fibroziem audiem un rezultātā šo audu osifikācija (Sieper *et al.*, 2008). Ja šis ceļš reāli noris, tad jauna kaulaudu veidošanās nenotiek bez iepriekšējā iekaisuma izraisītā erozīvā bojājuma. Šo koncepciju atbalsta preklīnisko, radioloģisko un pēdējo gadu pacientu kohortu pētījumu dati, norādot, ka ilgstoša iekaisuma nomākšana terapijas rezultātā lielākajai daļai pacientu aizkavē ankilozejošo procesu (Lories, Haroon, 2018). Pastāv arī alternatīvs viedoklis: iekaisums un jaunu kaulaudu veidošanās ir divi saistīti, bet molekulāri neatkarīgi procesi (Lories *et al.*, 2009), ko pamato ar kaulu augšanas faktoru lomu un TNF negatīvu efektu uz hondrocītu un osteoblastu diferenciāciju (Lories, Haroon, 2018).

Vienlaicīgi pastāvošs kaulaudu zudums skriemeli iekaisuma dēļ un blakus esošs jaunu kaulaudu veidošanās process, veicinot skriemeļu kaulu tiltiņu veidošanos, ir aprakstītais aksiālā SpA paradokss (Carter, Lories, 2011). Skeleta audi ir sensitīvie audi, kas spēj adaptēties samazinātai vai paaugstinātai slodzei, mainot kaulu remodelēšanās ciklu (Lories, Haroon, 2018). Iespējams, ka osteīts, kas aktivizē osteoklastus, traucē fizioloģisko kaulu remodelēšanās procesu (Lories, Haroon, 2018). Proiekaisuma citokīni, kā arī kaulu anabolisko Wnt (*wingless type*) proteīnu signālu inhibēšana nomāc osteoblastu aktivāciju, tādēļ, lai novērstu mehāniskās stabilitātes zudumu, aksiālā skeleta stabilizēšanai tiek veidoti sindesmofīti (Lories, Haroon, 2018; van Mechelen, Lories, 2016). Šī koncepcija nav apstiprināta speciālo modeļu datos, bet sniedz pievilcīgu izskaidrojumu netiešai mijiedarbībai starp iekaisumu un osteoproliferāciju (Lories, Haroon, 2018).

Specifiskie ģenētiskie faktori slimības strukturālā bojājuma progresijai vēl nav skaidri definēti (Lories, Haroon, 2018). Ģenētisko aspektu pētījumā AS pacientiem no Kanādas, Austrālijas, ASV un Lielbritānijas tika iegūti dati par *PTGS1* (*prostaglandin endoperoxide synthase 1*; prostaglandīna endoperoksīda sintāze 1) un *TNFRSF11A* (*TNF receptor superfamily member 11A*; TNF receptora virssaimes loceklis 11A) gēniem, kas nozīmīgi asociēti ar ankilozi (Cortes, Maksymowych *et al.*, 2015). *TNFRSF11A* iesaiste osteoproliferācijas analīzē vēlreiz liecina par iekaisuma izraisīto kaulu zudumu kā ierosinošo faktoru sindesmofītu veidošanai. Šajā pētījumā netika iegūti dati par asociāciju starp HLA-B27 un radiogrāfisko izpausmju smagumu (Cortes, Maksymowych *et al.*, 2015).

Runājot par iespējamiem osteoproliferācijas biomarkšiem, pacientiem ar AS tika identificētas kaulu remodelēšanā iesaistīto proteīnu antivielas – paaugstināti antivielu līmeņi pret nogīnu (kaulu morfoģenētiskā proteīna antagonists) un sklerostīnu (Wnt antagonists) līmeņi, bet līdz galam nav skaidra to saistība ar strukturālo bojājumu (*Lories, Haroon, 2018*). Jāatzīmē, ka pacientiem ar IZS paaugstināts antisklerostīna antivielu līmenis asociēts ar aksiālo slimību (*Lories, Haroon, 2018*). Vēl ir dati par antiCD74 antivielām aksiālā SpA kontekstā. CD74 ir receptors makrofāgu migrāciju inhibējošam faktoram (MIF), kas ietekmē gan iekaisumu, gan jaunu kaulaudu veidošanos (*Ranganathan, Ciccio et al., 2017*). Pacientiem ar aksiālo SpA ir paaugstināts MIF līmenis, un tas asociēts ar strukturālā bojājuma progresiju. MIF-CD74 mijiedarbība paaugstina TNF sintēzi un arī stimulē osteoblastu aktivitāti caur Wnt signālu ceļu. Iespējams, ka tas ir jauns nozīmīgs citokīns aksiālā SpA norisē (*Ranganathan, Ciccio et al., 2017*).

SpA pacientiem jaunu kaulaudu veidošanās bieži notiek ciešā saistībā ar entēzēm: mugurkaula sindesmofīti attīstās gar priekšējām starpskriemeļu saitēm, entesofīti – Ahileja cīpslas un plantārās fascijas piestiprināšanās vietās (*Jacques et al., 2013*). Entēze – viena no galvenajām iekaisuma norises vietām SpA gadījumā – ir cīpslu, saišu un locītavas kapsulas piestiprināšanās vieta pie kaula (*Sieper, Braun, 2011*). Entēzes funkcija ir mehāniskā stresa izkliedēšana (*McGonagle et al., 2014*). Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par IL23R pozitīvo T šūnu esību entēzēs, to turpmāka identifikācija kā $\gamma\delta$ T šūnas liecina par iespējamo šo šūnu galveno funkciju noteikt mikrotraumu un ierosināt iekaisuma procesu (*Lories et al., 2009; Lories, Haroon, 2018*). Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka mehāniskās slodzes novēršana ievērojami mazina slimības aktivitāti un liecina, ka biomehāniskajam stresam ir arī papildus negatīvs efekts uz osteofītu lielumu (*Lories, Haroon, 2018*).

Iekaisuma norisē iesaistītā intracelulāro peptīdu veidošanās un to prezentēšana ar HLA-B27 starpniecību, mikrobioms un tā mijiedarbība ar imūnsistēmu, paaugstināts IL-23 signālu uztverošo šūnu skaits ($\gamma\delta$ T šūnas, KIR+ T šūnas, NK, CD4–CD8– T šūnas, neitrofilie leukocīti, DŠ), imūnās sistēmas 3. tipa atbildes reakciju traucējumi, ietverot IL-17 sintēzi, TNF α signālu ceļš, DŠ loma, ieskaitot to migrāciju uz aksiālo skeletu, mikrotrauma ar mehāniskās stabilitātes zudumu un tās loma osteoproliferācijā, kā arī jaunie osteoproliferācijas biomarkšiem (MIF, autoantivielas) ir vēl joprojām aktuāli un līdz galam neizzināti jautājumi AS patoģenēzes izpētē.

1.4. Ankilozējošā spondilīta klīniskā aina

Iekaisuma muguras sāpes, mugurkaula, krūškurvja un perifēro locītavu iesaiste

Iekaisuma muguras sāpes, galvenokārt lejasdaļas un iegurnā sāpes, ir galvenais AS klīniskais simptoms. Sāpes, kas ir sakroileālo locītavu iekaisuma rezultāts, parasti ir pirmais simptoms. Sākumā tās bieži vien ir trula rakstura ar grūtāku lokalizācijas noteikšanu – sakroileālo locītavu apvidū, gluteālā reģionā vai mazajā iegurnī, kas izpaužas lielākoties agri no rīta vai naktī. Sāpes var būt intermitējošas un vienpusējas, vēlāk tās var būt alternējošā rakstura, tad tās kļūst hroniskās abpusējās sāpes (Khan, 2002). Pakāpeniski iekaisuma procesā tiek ietverts mugurkauls, radot hroniskas muguras lejasdaļas sāpes un stīvumu.

Iekaisuma muguras sāpju kritēriji ir vairāki, bet bez nozīmīgām atšķirībām (Sieper, van der Heijde et al., 2009). Pēdējo gadu laikā izstrādātie kritēriji paredz to pielietošanu pacientiem ar hroniskām muguras sāpēm (t. i., ilgāk par 3 mēnešiem). Atbilstība kritērijiem tiek noteikta, ja ir vismaz četri no pieciem parametriem: sāpes parādījušās pirms 40 gadu vecuma, to sākums ir mānīgs (nemanāms), ir uzlabošanās vingrojumu laikā, nav uzlabošanās atpūtas laikā, sāpes naktī ar uzlabošanos pieceloties (Sieper, van der Heijde et al., 2009). Kritēriju jutība ir 77 % un specifiskums 91,7 % (Sieper et al., 2009). Šo kritēriju pielietojums palīdz atšķirt iekaisuma rakstura sāpes no deģeneratīvā rakstura sāpēm, kuru sastopamība pieaug līdz ar vecumu. Tomēr ir jāņem vērā, ka daļai pacientu sāpju raksturs var būt kombinēts. Turklāt jutības rādītājs, zemāks par 80 %, nozīmē, ka 20 % AS pacientu nesūdzas par raksturīgām iekaisuma muguras sāpēm (Sieper, Braun, 2011).

Pacienti var sūdzēties tikai par muguras stīvumu vai muskuļu sāpēm, kas var pasliktināties, piemēram, aukstumā un mitrumā. Reizēm sāpes un stīvums mugurkaula krūšu daļā vai kakla daļā vai krūškurvja priekšpusē var būt kā pirmais simptoms (Khan, 2002).

Muguras muskuļu sāpes un stīvums bieži vien pavada aksiālā skeleta iekaisumu. Slimībai progresējot, mazinās mugurkaula kustīgums kā sindesmofītu un fasešu locītavu osifikācijas rezultāts, kā arī veidojas padziļināta krūšu daļas kifoze (Sieper, Braun, 2011). Slimības gaita var būt ļoti dažāda. Ne visiem pacientiem ar AS ir sindesmofīti. Pacientiem ar simptomu (slimības) ilgumu, mazāku par desmit gadiem, tikai 25 % gadījumos sindesmofīti ir redzami RTG. Savukārt, ja slimības ilgums pārsniedz 20 gadus, tad šādas izmaiņas redzamas 60 % gadījumu (Sieper, Braun, 2011). Turklāt funkcionālās spējas neatkarīgi nosaka gan slimības aktivitāte, kam būtiskāka nozīme slimības agrīnā periodā, gan radiogrāfiskās izmaiņas (Landewe et al., 2009).

Kostovertebrālo un kostotrasnversālo locītavu iesaiste mazina krūškurvja ekskursijas, veicinot diafragmālo elpošanu (Khan, 2002). Smagas slimības gadījumā veidojas izteikti kakla

daļas kustību ierobežojumi, ļoti reti var notikt atlantoaksiālā un vertikālā subluksācija (*Khan, 2002*).

Gūžu locītavu iesaiste, kas galvenokārt tiek klasificēta kā aksiālā izpausme, tiek novērota vienam no trijiem līdz četriem AS pacientiem slimības gaitā (*Vander Cruyssen et al., 2009; Zochling, Braun, 2005*). Šos datus apstiprina arī pēdējo gadu pētījumu dati – 10–23 % gadījumu vērojama gūžu iesaiste, kas atkarīgs no novērtējuma veida (attiecīgi radioloģiski vai klīniski) (*Wink et al., 2019*). Gūžu locītavu izmaiņas ir saistītas ar smagāku aksiālo slimību, pašnovērtējuma funkcionālā testa sliktākiem rezultātiem, salīdzinot ar pacientiem bez gūžu iesaistes (*Vander Cruyssen et al., 2009*). Pacientiem ar slimības izpausmi agrīnā vecumā, izteiktu aksiālo iesaisti un entezītu klīniku biežāk veiktas gūžu locītavu endoprotezēšanas operācijas (*Vander Cruyssen et al., 2009*). Smagas AS norises gadījumā var novērot augšstilbu un gluteālo muskuļu vājumu, ņemot vērā to mazāku noslogojumu, kas kopā ar gūžu locītavu iesaisti rada lielāku funkcionālo nespēju (*Khan, 2002*). Tātad gūžu locītavu iesaiste kopumā ir sliktākas prognozes rādītājs.

Plecu locītavu iesaiste ir mazāk izteikta. Pēc viena pētījuma datiem plecu sāpes novēroja 3,5 % pacientu un plecu locītavu iesaisti fizikālās izmeklēšanas laikā konstatēja 25 % (*Lambert et al., 2004*). Pēc klīnisko pētījumu datiem plecu locītavu iesaiste ir novērojama no 15 % pacientu slimības sākumā līdz 35 % pacientu slimības norises laikā (*Soker et al., 2016*). Biežāk atrastās izmaiņas klīniski bija rotatoru manšetes tendinīta izraisīti traucējumi un sāpes, un radioloģiski (MRI) - entezīts *m. supraspinatus* piestiprināšanās vietā pie augšdelma kaula un deltoīdā muskuļa entezīts piestiprināšanās vietā pie *acromion*, kā arī skartajās lokalizācijās biežāk atrasta kaulu smadzeņu tūska, salīdzinot ar izsvīdumu (*Lambert et al., 2004*).

Kopumā perifērs artrīts, izņemot plecu un gūžu locītavu iesaisti, AS gadījumā (bez psoriāzes un IZS) parādās reti, biežāk skarot ceļu locītavas, salīdzinājumā ar pārējām locītavu lokalizācijām (*Khan, 2002*). Tas reti ir destruktīvs un persistējošs. Izteiktāks artrīts ar vairāku locītavu iesaisti, tendinīts, bursīts, tenosinovīts, daktilīts biežāk ir novērojams pacientiem ar vienlaicīgi pastāvošu IZS vai psoriāzi (*Khan, 2002*).

Entezīts ir bieža izpausme AS gadījumā, kas sastopama 50 % pacientu ar ilgstošu slimību, 21 % gadījumu slimības sākumā (*Rudwaleit, Haibel et al., 2009*). Biežāk tas novērojams apakšējās ekstremitātēs, sevišķi Ahileja cīpslas un plantārās fascijas piestiprināšanās vietā pie papēža kaula (vietās, kas vairāk pakļautas mehāniskai slodzei) (*Sieper, Braun, 2011*). Citas iespējamās lokalizācijas – skriemeļu smailveida izaugumi, krūškurvja priekšējā siena (manubriosternāls un kostosternālie savienojumi), zarnu kauls (*crista iliaca*), patella, *tuberositas ischiadicum*, *trochanter majus*, *tuberculum tibiae* (*Sieper, Braun, 2011*). Krūškurvja priekšējās sienas entezīti klīniski parasti izpaužas klepošanas vai

šķaudišanas laikā, reizēm pastāv diferenciālā diagnoze ar atipisku stenokardiju vai perikardītu (Wendling *et al.*, 2013).

Daktilīts (plaukstu vai pēdu pirksta pietūkums kā tendovaginīta sekas) ir vēl viena no SpA izpausmēm, kas AS gadījumā ir sastopama retāk (pēc viena pētījuma datiem – 6,3 %), salīdzinot ar psoriātiskās artrīta pacientiem (de Winter *et al.*, 2016).

Mugurkaula un perifēro kaulu osteoporoze ir bieži (no 9,5 % līdz 40 % gadījumos) sastopama pacientiem ar AS (Beek *et al.*, 2019; Davey-Ranasinghe *et al.*, 2013). Tās iemesls ir iekaisums, kā arī ankiloze (mugurkaulā) un kustīguma traucējumi. Pacientiem ar rigīdu osteoporotisko mugurkaulu ir lielāks lūzumu risks (aptuveni 10 % līdz 45 %) (Beek *et al.*, 2019; Taurog *et al.*, 2016).

Ārpuslocītavu un ārpusmugurkaula izpausmes

Uveīts ir viena no biežākajām AS ārpuslocītavu izpausmēm, kas sastopama aptuveni 30 – 40 % pacientu: uveīta prevalence 17,4 % pacientu ar slimības ilgumu mazāku par desmit gadiem un 38,5 % pacientu ar vairāk nekā 20 gadu slimības norisi (Stolwijk *et al.*, 2013). Uveīta risks AS pacientiem ir ievērojami augstāks, salīdzinot ar dzīves kumulatīvo incidenci vispārējā populācijā, kas ir 0,2 % HLA-B27 negatīvu un 1 % HLA-B27 pozitīvu indivīdu (Linssen *et al.*, 1991). Tipiska izpausme AS pacientiem ir akūts, vienpusējs priekšējais uveīts – sāpīga, sarkana acs, fotofobija un redzes traucējumi (miglošanās) (Sieper, Braun, 2011). Uveītam ir tendence atkārtoties, iesaistot otru aci. Tas parasti pāriet divu līdz triju mēnešu laikā bez paliekošiem redzes traucējumiem, ja tiek atbilstoši ārstēts. Savukārt neatbilstošas vai nepietiekami efektīvas terapijas gadījumā pastāv risks veidoties redzes traucējumiem hipopijas, sinehiju, kataraktas un glaukomas dēļ (el Maghraoui, 2011).

Šobrīd nav viennozīmīga klīniskā un/vai laboratoriskā marķiera, kas noteiktu uveīta attīstības risku konkrētam indivīdam. Pēc 2016. gada pētījuma datiem, izvērtējot 390 AS pacientu profilu, konstatēts, ka uveīta risks ir asociēts ar biežāku gūžu locītavu iesaisti, lielāku perifēro locītavu iesaisti, augstāku antistreptolizīna un cirkulējošo imūnkompleksu līmeni (Sun *et al.*, 2016). Šajā pētījumā netika konstatēta saistība ar slimības ilgumu, iekaisuma marķieru līmeni, kā arī HLA-B27. Līdzīgi dati par perifērā artrīta un uveīta saistību iegūti arī 1995. gadā publicētajā pētījumā – 40,4 % AS pacientu ar uveītu bija perifērs artrīts, salīdzinot ar 24,8 % pacientu ar perifēro artrītu AS grupā bez uveīta (Maksymowych *et al.*, 1995). Tomēr ne visi pētījumi apstiprina šo saistību (Ji *et al.*, 2012).

Pamatojoties uz sistēmiskā pārskata un metaanalīzes datiem, kas ietver laika periodu no 1984. līdz 2012. gadam, psoriāzes prevalence AS pacientiem ir 9,30 %, IZS – 6,80 % (biežāk Krona slimība), kas ir ievērojami augstāk, nekā vispārējā populācijā – attiecīgi psoriāzes prevalence 0,30 % līdz 2,50 % un IZS prevalence 0,01 % līdz 0,50 % (Stolwijk *et al.*, 2013;

Taurog et al., 2016). HLA-B27 pozitivitātes incidence un vīriešu pārsvars ir vairāk novērojams AS un uveīta gadījumā, nekā AS un psoriāzes vai AS un IZS gadījumā (*Taurog et al.*, 2016). Pusei pacientu ar aksiālo SpA resno zarnu vai ileuma distālā daļā mikroskopiski konstatē zarnu iekaisumu, kas asociēts ar augstāku slimības aktivitāti, vīriešu dzimumu un slimības sākumu agrīnā vecumā (*van Praet et al.*, 2013).

Pārējās iespējamās ārpuslocītavu un ārpusmugurkaula izpausmes pacientiem ar AS ir sirds patoloģijas (prevalence 10–30 %: sirds vadīšanas sistēmas traucējumi, aortālā regurgitācija, miokarda infarkts), plaušu slimības (prevalence 40–88 %: elpceļu slimības, intersticiālas izmaiņas, emfizēma) un nieru bojājums (prevalence 10–35 %: glomerulonefrīts, sevišķi asociācijā ar imūnglobulīnu (Ig) A saturošo imūnkompleksu depozītiem, amiloidoze, mikrohematūrija, mikroalbuminūrija, traucēta nieru funkcija) (*Elewaut, Matucci-Cerinic*, 2009). Pacientiem ar AS ir aptuveni divas reizes lielāks nāves risks, salīdzinot ar vispārējo populāciju, galvenokārt paaugstināta sirds un asinsvadu nelabvēlīgu notikumu riska dēļ (*Lautermann, Braun*, 2002; *Peters et al.*, 2010).

Salīdzinot AS klīniskās izpausmes atkarībā no slimības ilguma, būtisku atšķirību simptomu izpausmē nav, izņemot uveīta biežumu: pacientiem ar slimības ilgumu, īsāku par pieciem gadiem, uveītu novēroja 21 % gadījumos, salīdzinot ar 22–66 % ilgstošās slimības, t. i., 15–30 gadi, gadījumā, kā arī līdzīgi IZS biežumu: 2,6 % pacientiem slimības agrīnā periodā un 8–12 % ilgstošās slimības gadījumā. Tas liecina, ka šīs izpausmes var attīstīties laika gaitā, turklāt perifērs artrīts un entezīts bieži izpaužas AS agrīnā periodā (*Rudwaleit, Haibel et al.*, 2009).

AS grupā pastāv zināma klīnisko izpausmju dažādība. Viens aspekts, kas, iespējams, to ietekmē, ir ģenētiski noteikta HLA-B27 esība. HLA-B27 pozitīviem pacientiem AS simptomu parādīšanās biežāk novērojama agrīnā vecumā, diagnoze noteikta agrāk, ir īsāks diagnozes noteikšanas aizkavēšanās periods, lielāks risks uveīta attīstībai, biežāk pozitīva ģimenes anamnēze, labāka atbildes reakcija uz terapiju (TNF α inhibitoriem), retāk psoriāzes un IZS asociācija, salīdzinot ar HLA-B27 negatīviem AS pacientiem (*Akkoc et al.*, 2017; *Rudwaleit, Haibel et al.*, 2009). Pētījumos pārsvarā nav iegūti dati par būtisku atšķirību perifērā artrīta, ieskaitot gūžu locītavu iesaisti, daktilīta, entezīta biežumā atkarībā no HLA-B27 statusa (*Akkoc et al.*, 2017). Šobrīd nav pierādījumu tam, ka HLA-B27 esība ir saistīta ar mugurkaula vai sakroileālo locītavu strukturālo bojājumu (*Cortes, Maksymowych et al.*, 2015). Pētījumu rezultāti par HLA-B27 pozitivitāti un vīriešu dzimumu nav viennozīmīgi (*Akkoc et al.*, 2017).

Otrs aspekts ir dzimuma noteiktās atšķirības slimības norisē. Vairāki pētījumi liecina, ka entezīts, psoriāze un IZS biežāk ir sastopamas sievietēm ar aksiālo SpA, savukārt akūts

priekšējais uveīts biežāk ir sastopams vīriešiem (Rusman et al., 2018). Vīriešiem ir vairāk izteiktas strukturālās izmaiņas, ko redz RTG (Rusman et al., 2018).

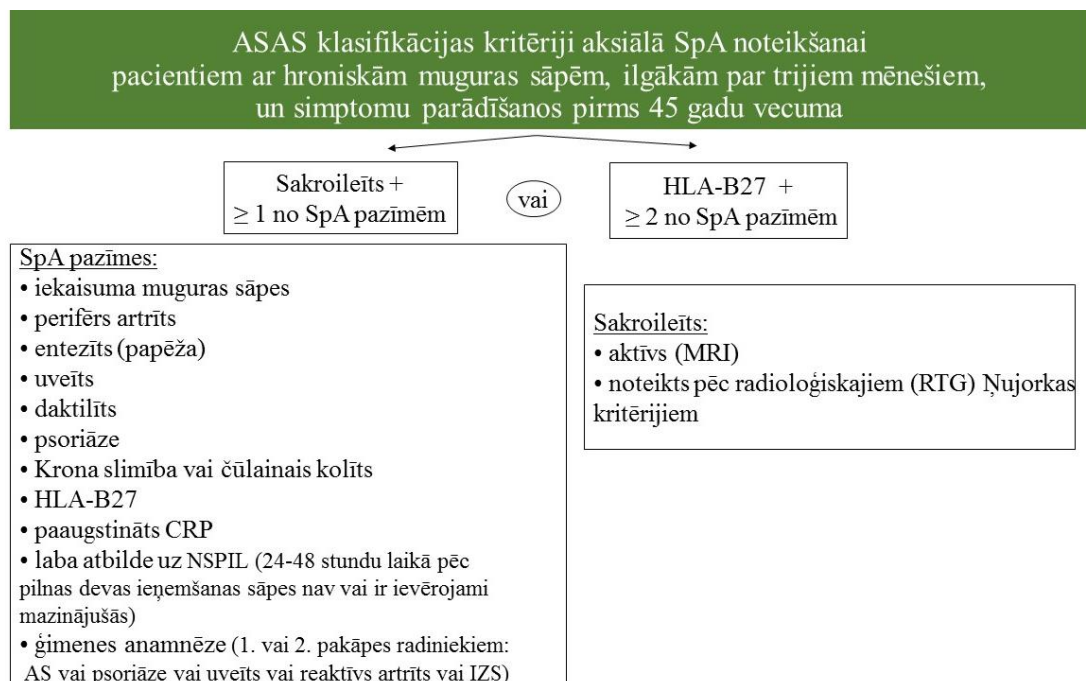
1.5. Ankilozējošā spondilīta diagnostika – klasifikācijas kritēriji, radioloģiskie un laboratoriskie dati

Klasifikācijas kritēriji

AS diagnostika balstās uz 1984. gada modificētajiem Ņujorkas AS noteikšanas kritērijiem (van der Linden, Valkenburg, Cats, 1984), kas sastāv no klīniskās un radioloģiskās daļas. Klīniskie kritēriji ir trīs: 1) muguras lejasdaļas sāpes un stīvums, ilgāk par trīs mēnešiem, kas uzlabojas vingrojumu rezultātā, bet to nemazina atpūta; 2) kustību ierobežojumi jostas daļā sagitālā un frontālā plaknē; 3) krūškurvja kustību ierobežojumi, salīdzinot ar normas robežām atkarībā no dzimuma un vecuma. Radioloģiskais kritērijs ir RTG redzams sakroileīts, kas atbilst otrās vai augstākas pakāpes izmaiņām abpusēji vai 3.–4. pakāpes izmaiņām vienpusēji. Atbilstoši kritērijiem noteikta AS diagnoze ir gadījumos, ja ir radioloģiskais kritērijs un vismaz viens klīniskais kritērijs. Iespējama AS diagnoze ir tad, ja ir visi trīs klīniskie kritēriji vai ir radioloģiskais kritērijs bez klīnisko kritēriju esības (šajā gadījumā jāapsver citi sakroileīta iemesli).

Nemot vērā, ka, izmantojot šos kritērijus, nav iespējams noteikt AS pacientus agrīnā slimības periodā (t. i., bez strukturālām izmaiņām RTG) un, pielietojot MRI, iespējams noteikt aktīvu iekaisumu sakroileālās locītavās un mugurkaulā slimības agrīnā stadijā, 21. gadsimta sākumā izveidoti jauni kritēriji – ASAS aksiālā SpA klasifikācijas kritēriji (Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009).

ASAS aksiālā SpA klasifikācijas kritēriji tiek attiecināti uz indivīdiem ar hroniskām muguras sāpēm (ilgākas par trijiem mēnešiem), kas parādījušās pirms 45 gadu vecuma. Diagnoze tiek noteikta atbilstoši šiem kritērijiem divējādi: 1) ja ir sakroileīts radioloģiski (MRI atbilstoši ASAS definīcijai vai RTG atbilstoši 1984. gada modificētajiem Ņujorkas kritērijiem) un viena vai vairāk no SpA pazīmēm; 2) pozitīvs HLA-B27 un divas vai vairāk SpA pazīmes (sk. 1.1. att.) (Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009). SpA pazīmes ir: iekaisuma muguras sāpes, perifērs artrīts, daktilīts, entezīts (papēža), ģimenes anamnēzē SpA, laba atbildes reakcija uz NSPIL, uveīts, psoriāze, IZS (Krona slimība vai čūlainais kolīts), pozitīvs HLA-B27, paaugstināts CRP. Kā redzams, ASAS kritērijos tiek ietverti arī 1984. gada modificētie Ņujorkas kritēriji AS noteikšanai.



1.1. attēls. Aksiālā spondiloartrīta ASAS klasifikācijas kritēriji (Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009)

ASAS – Spondiloartrītu novērtējuma starptautiskā biedrība (angļu val. – *Assessment of SpondyloArthritis international Society*); HLA-B27 – cilvēka leikocītu antigēns B27 (angļu val. – *human leukocyte antigen B27*); CRP – C reaktīvais proteīns; NSPIL – nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis; MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums; RTG – rentgenogramma; SpA – spondiloartrīts; IZS – iekaisīga zarnu slimība.

Zinātniskajā literatūrā pastāv diskusija par to, vai AS diagnoze ir identiska formulējumam “aksiāls radiogrāfisks SpA”, norādot par modificēto Ņujorkas AS kritēriju un ASAS aksiālā SpA kritēriju iekļauto klīnisko simptomu plašuma dažādību (Akkoc, Khan, 2016). Nesen publicēts pētījums, kas liecina, ka termini “aksiāls radiogrāfisks SpA” un “ankilozējošais spondilīts” ir savstarpēji aizvietojami, tādējādi paplašinot klīnisko pētījumu savstarpējās salīdzināšanas iespējas (t. sk. pagājušā gadsimta pētījumu ar pēdējo gadu desmitu pētījumiem) (Boel et al., 2019). Saskaņā ar šī pētījuma rezultātiem galvenā kritēriju atšķirība ir pirmo muguras sāpju parādīšanās vecums (to parādīšanās līdz 45 gadiem, kas vērojams aptuveni 95 % gadījumos pacientiem ar AS (Feldtkeller et al., 2003)), kas iekļauts ASAS kritērijos un nav iekļauts 1984. gada modificētajos Ņujorkas AS kritērijos, tādējādi aptuveni 5 % (pētījumā 7 %) pacientu, kas atbilst 1984. gada modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem, netiek klasificēti pēc ASAS kritērijiem.

Radioloģiskie dati

Pamata radioloģiskā metode AS noteikšanai ir RTG sakroileālām locītavām. Atbilstoši 1966. gada radiogrāfisko sakroileīta izmaiņu iedalījumam ir četras sakroileīta pakāpes: 0 – norma; 1. pakāpe – iespējamās izmaiņas; 2. pakāpe – nelielas izmaiņas – mazi lokalizēti

eroziju vai sklerozes laukumi bez locītavas spraugas platuma izmaiņām; 3. pakāpe – nepārprotamas izmaiņas – vidēji izteikts vai izteikts sakroileīts ar vienu vai vairākām sekojošām pazīmēm: erozijas, skleroze, locītavas spraugas paplašināšanās vai sašaurināšanās vai daļēja ankiloze; 4. pakāpe – izteiktas izmaiņas – pilnīga ankiloze (*Bennett, Burch, 1966*). Sakroileālo locītavu strukturālās izmaiņas atbilstoši šim pakāpju iedalījumam kā radioloģiskais kritērijs ir ietvertas 1984. gada modificētajos Ņujorkas AS noteikšanas kritērijos (*van der Linden, Valkenburg, Cats, 1984*).

RTG var noteikt tikai hroniskās kaula izmaiņas, kas ir iekaisuma sekas, bet ne pašu iekaisumu. Ja sakroileālo locītavu RTG nav sakroileītam raksturīgo izmaiņu vai ir kontrindikācijas RTG veikšanai un nav pietiekami klīniski un laboratoriskie kritēriji aksiālā SpA noteikšanai, ir jāveic sakroileālo locītavu MRI, lai noteiktu aktīvu iekaisumu (*Rudwaleit, Jurik et al., 2009; Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009*).

ASAS kritēriji aksiālā SpA noteikšanai ietver subhondrālās vai periartikulārās kaula smadzeņu tūskas esību MRI T2 vai STIR sekvencēs ar diviem vai vairākiem bojājumu apvidiem vienā griezumā vai viena bojājuma apvidus esību, redzamu divos un vairāk secīgos griezumos (*Rudwaleit, Jurik et al., 2009*). Sakroileālo locītavu erozija T1 sekvencē papildina datus diagnozes noteikšanai (*Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009*). Krustu kaula smadzeņu tūska vai krustu un zarnu kaula smadzeņu tūska ir neatkarīgs SpA riska faktors (*Larbi et al., 2014*). Sakroileālo locītavu kompjūtertomogrāfijas izmeklējums, kas labāk par RTG uzrāda kaulu hroniskās izmaiņas, tiek izmantots retāk, ņemot vērā augstu starojuma devu. Turklāt tas neuzrāda aktīva iekaisuma izmaiņas, salīdzinot ar MRI (*Sieper, Braun, 2011*). Scintigrāfijas metode, kas diezgan plaši izmantota 20. gadsimtā, šobrīd netiek pielietota aksiālā SpA, t. sk. AS, noteikšanai, ņemot vērā tās zemu jutību un specifiskumu (*Sieper, Braun, 2011*).

AS izraisīto mugurkaula strukturālo izmaiņu noteikšanai pamata novērtējuma metode ir RTG kakla un jostas daļai (*Ramiro et al., 2013*). Kaut gan izmaiņas mugurkaula krūšu daļā ir visai biežas, šī lokalizācija ikdienas praksē netiek novērtēta apgrūtinātās vizualizācijas (plaušu) dēļ. Klīnisko pētījumu ietvaros biežāk izmantotā metode ir mSASSS (*the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*; modificētā Stokas ankilozējošā spondilīta spinālā skala), kas analizē kakla un jostas daļas RTG laterālās projekcijas (*Ramiro et al., 2013*). Šajā metodē tiek vērtētas 24 skriemeļu priekšējo stūru kontūras (skriemeļa formas izmaiņas, skleroze, erozijas, sindesmofīts, kaulu tiltiņa esība) no otrā kakla skriemeļa apakšējās robežas līdz pirmā krūšu skriemeļa augšējai robežai (ietverot) un no divpadsmitā krūšu skriemeļa apakšējās robežas līdz pirmā krustu skriemeļa augšējai robežai (ietverot) (*Creemers et al., 2005; Wanders et al., 2004*). Jāatzīmē, ka sindesmofīti tipiski aug vertikālā virzienā, salīdzinot ar spondilofītiem deģeneratīvās slimības gadījumā, kuri aug horizontālā plaknē (*Sieper, Braun,*

2011). Mugurkaula iekaisuma vai retāk strukturālā bojājuma novērtējumam var tikt izmantots MRI kā papildus diagnostiskā vērtība (*Ostergaard, Lambert, 2012*).

Laboratoriskie rādītāji

Saskaņā ar Sīpera (*Sieper*) un Brauna (*Braun*) aprēķiniem aksiālā SpA diagnoze var tikt noteikta vienam no trijiem pacientiem ar hroniskām muguras sāpēm (33 %), kuri ir HLA-B27 pozitīvi (*Sieper, Braun, 2011*). Tātad diviem no trijiem HLA-B27 pozitīviem indivīdiem nav šīs slimības (*Brandt et al., 2007; Sieper, Braun, 2011*). Ja HLA-B27 tiek lietots kopā ar citiem klīniskajiem un radioloģiskajiem parametriem, tam ir augsta vērtība diagnozes noteikšanā kā skrīninga rīkam (*Sieper, Braun, 2011*).

Ilgtermiņa pētījumā pacientiem ar aksiālo neradiogrāfisko SpA ar vidēji septiņus gadus apsekošanas periodu konstatēts, ka izteikta sakroileīta esība, kas vizualizējama MRI, kombinācijā ar pozitīvu HLA-B27, ir teicams prognostiskais rādītājs AS attīstībai (varbūtības koeficients 8,0, specifiskums 92 %) (*Bennett et al., 2008*).

Slimības novērtējuma aspektā HLA-B27 pozitivitāte ir asociēta ar agrīnāku vecumu slimības attīstībai, lielāku priekšējā uveīta attīstības risku un pozitīvu ģimenes AS anamnēzi, bet tā nav asociēta ar paaugstinātu strukturālu bojājumu radiogrāfiski (*Reveille, 2015; Rudwaleit, Haibel et al., 2009*).

Seruma un plazmas neģenētiskie biomarkēri tiek plaši pētīti, lai noteiktu slimības aktivitāti, prognozētu terapijas efektivitāti un strukturālā bojājuma progresijas risku (*Reveille, 2015*). CRP un/vai eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) ir visbiežāk pielietotie marķieri slimības aktivitātes noteikšanai klīniskajā praksē un klīniskajos pētījumos. Tomēr abiem šiem rādītājiem ir zema jutība un specifiskums, tie neatspoguļo pilnībā slimības norisi AS gadījumā (*Reveille, 2015*). Tikai daļai pacientu, t. i., 40–50 %, ar aktīvu AS ir paaugstināts CRP un EGĀ (*Rudwaleit, Haibel et al., 2009*). Paaugstināts CRP līmenis ir būtisks faktors slimības agrīnai noteikšanai pacientiem ar AS (*Reveille, 2015*). Tas ir iekļauts ASAS klasifikācijas kritērijos (*Rudwaleit, van der Heijde et al., 2009*) un ir viens no objektīvajiem parametriem slimības aktivitātes indeksā (ASDAS) (*Lukas et al., 2009*). Paaugstināts CRP izejas (jeb pirms terapijas) līmenis ir terapijas ar TNF α inhibitoriem efektivitātes prognostiskais faktors (*Braun et al., 2018*). AS pacientiem ar paaugstinātu izejas CRP līmeni, kuri tiek ārstēti ar IL-17A inhibitoru sekukinumabu, ir lielāks terapijas efekts, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem CRP līmenis ir normas robežās, bet kopumā terapija ir efektīva neatkarīgi no CRP izejas līmeņa (*Braun et al., 2018*). Paaugstināts CRP līmenis var kalpot kā strukturālo izmaiņu (RTG un MRI) prognostiskais faktors pacientiem ar AS, kuri ārstēti ar TNF α inhibitoriem (*Braun, Baraliakos, Hermann et al., 2016*).

Citi slimības aktivitātes noteikšanai biežāk pētītie biomarkķieri ir citokķini (sevišķi IL-17 un IL-23), matricē metalloproteināzes (MMP3, MMP8 un MMP9). Strukturālā bojājuma noteikšanai biežāk analizētie laboratoriskie rādītāji ir kaulu metabolisma biomarkķieri (piemēram, sklerostķins), skrimšļa un saistaudu sabrukšanas produkti un adipokķini (piemēram, leptķins, visfatķins) (Reveille, 2015). Šo biomarkķieru izpētes galvenais trūkums ir tas, ka neviens no individuālajiem biomarkķieriem neuzrāda atkārtojamību slimības aktivitātes vai iznākuma prognozēšanas noteikšanā (Reveille, 2015).

Zinātniskajās publikācijās ir pretrunķigi dati par iespējamo trombocķitu un limfocķitu attiecības, kā arī neitrofķilo leukocķitu un limfocķitu attiecības, izvērtējot pilnās asins ainas analķzi, pielietojumu subklķiniskā iekaisuma noteikšanai, slimības aktivitātes vai ārpuslocķtavu bojājuma riska noteikšanai, t. i., sirds-asinsvadu bojājuma riska noteikšanai pacientiem ar AS (Boyras et al., 2014; Gķkmen et al., 2014; Seng et al., 2018).

1.6. Ankilozējošā spondilķta aktivitātes, funkcionālo un metroloķisko datu novērtējuma indeksi un prognoze

Slimības aktivitātes novērtējuma indeksi

Slimības aktivitātes noteikšanai ikdienas klķiniskajā praksē tiek izmantoti divi indeksi – BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; Bātas ankilozējošā spondilķta slimības aktivitātes indekss) (Garrett et al., 1994) un ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ankilozējošā spondilķta slimības aktivitātes skala) (Lukas et al., 2009).

BASDAI ir sešu jautājumu anketa, ko aizpilda pacients, novērtējot nespēku, muguras sāpes, perifēro locķtavu sāpes, entēžu sāpes un rķta stķvumu (tā ilgumu un intensitāti) par pēdējo nedēļu no nulles (nav sūdzķbu) līdz desmit (izteiktas sūdzķbas) (Garrett et al., 1994) (sk. 1. pielikumu). Atbilžu novērtējums un rezultāta aprēķins pēc noteiktās formulas ļauj konstatēt, vai slimķba ir aktķva vai neaktķva. Anketa nepalķdz atšķķrt AS no citiem muguras sāpju iemesliem, bet sniedz labu vērtējumu slimības aktivitātes noteikšanai pacientam ar AS, ja simptomus izraisa iekaisums (Sieper, Braun, 2011).

Otrs novērtējuma rķks ir 2009. gadā ASAS izveidots indekss – ASDAS, kas ietver piecus parametrus: pacienta muguras sāpju novērtējumu (BASDAI 2. jautājums), pacienta slimības aktivitātes novērtējumu (no nulles līdz desmit), pacienta perifēro locķtavu sāpes/pietūkuma novērtējumu (BASDAI 3. jautājums), rķta stķvuma ilgumu (BASDAI 6. jautājums) un CRP (mg/L) vai EGĀ (Lukas et al., 2009). Šis indekss dod iespēju noteikt slimības aktivitātes pakāpes: neaktķva slimķba, vidēji izteikta aktivitāte, augsta aktivitāte un ļoti augsta aktivitāte, kā arī dinamiskā aprēķināt, vai ir panākta klķiniski nozķmķga uzlabošanās ($\geq 1,1$; izteikta

uzlabošanās, ja $> 2,0$), kas būtiski terapijas efektivitātes analīzei (Machado et al., 2011). Pirms gada pilnveidota slimības aktivitātes pakāpju definīcija, nomainot apzīmējumu no vidēji izteiktas slimības aktivitātes uz zemu slimības aktivitāti (Machado et al., 2018). Papildus tam publicēta vienošanās par klīniski nozīmīgas pasliktināšanās lielumu (0,9), lietojot ASDAS (CRP) AS pacientu slimības aktivitātes vērtējumā (Molto et al., 2018). Ir jāatzīmē, ka abos indeksos nav ietverts ārsta pacienta slimības aktivitātes novērtējums.

Funkcionālo spēju novērtējums

Klīniskajos pētījumos un ikdienas praksē funkcionālo spēju novērtējumam tiek izmantota pašnovērtējuma anketa BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; Bātas ankilozējošā spondilīta funkcionālais indekss), kas sastāv no desmit jautājumiem ar vērtējumu no nulles līdz desmit (Calin et al., 1994) (sk. 2. pielikumu). Pirms desmit gadiem publicētajā pētījumā noteikts, ka gan slimības aktivitāte, gan mugurkaula strukturāls bojājums neatkarīgi nosaka funkcionālās spējas, turklāt slimības aktivitātes ietekme ir būtiskāka slimības agrīnā stadijā (Landewe et al., 2009).

Metroloģisko datu jeb mugurkaula kustīguma novērtējums

Mugurkaula kustīgumu pacientiem ar AS neatkarīgi nosaka gan neatgriezenisks strukturāls mugurkaula bojājums (vairāk slimības vēlīnā stadijā), gan atgriezenisks iekaisums (vairāk slimības agrīnā stadijā) (Machado et al., 2010). Turklāt papildus mugurkaula kustīguma ierobežojumiem pacientiem ar AS var veidoties gūžu un ceļu locītavu kontraktūras, kas kopā rezultējas ar slimībai raksturīgo kifotisko stāju un gaitas izmaiņām (Sieper, Braun, 2011).

Mugurkaula kustīguma novērtējumā BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index*; Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģiskais indekss) ir iekļauti pieci parametri: attālums no *tragus* līdz sienai, jostas daļas fleksija (modificēts Šobēra tests), kakla rotācija, jostas daļas laterālā fleksija un starppotīšu attālums (Jenkinson et al., 1994).

Krūškurvja ekskursiju lielums, izvērtējot normu atkarībā no vecuma un dzimuma, ir būtisks mērījums pacientiem ar AS, kas iekļauts gan modificētajos Ņujorkas kritērijos AS noteikšanai, gan ASAS izveidoto pamatparametru sarakstā (van der Heijde et al., 1999; van der Linden, Valkenburg, Cats, 1984).

ASAS izveidotā pamatparametru sarakstā AS novērtējumam ikdienas praksē ietilpst: funkcionālās spējas (BASFI), sāpes mugurā naktī AS dēļ un sāpes mugurā AS dēļ pēdējās nedēļas laikā, mugurkaula kustīgums (pakauša – sienas attālums, modificēts Šobēra tests, krūškurvja ekskursijas un laterālā jostas daļas fleksija vai BASMI), pacienta slimības aktivitātes novērtējums pēdējās nedēļas laikā, perifēro pietūkušo locītavu skaits, izvērtējot 44 locītavas, un entēžu novērtējums, izmantojot vienu no validētajām skalām, rīta stīvuma ilgums pēdējās

nedēļas laikā, iekaisuma marķieris (CRP, EGĀ), nespēks (BASDAI 1. jautājums) (Sieper, Rudwaleit et al., 2009; van der Heijde et al., 1999).

Slimības aktivitāte un funkcionālās spējas pacientam ar AS ir jānovērtē katrus trīs līdz sešus mēnešus, mugurkaula kustīgums – ik sešus līdz divpadsmit mēnešus, kas ir atkarīgs no slimības aktivitātes un tās gaitas (Sieper, Braun, 2011).

Prognoze

Faktori, kas nosaka AS pacientu dzīves kvalitāti un ilgtermiņa prognozi, ir vairāki: slimības aktivitāte, kas izpaužas ar sāpēm, stīvumu, kustību ierobežojumiem mugurkaulā strukturālā bojājuma un iekaisuma dēļ ar vai bez perifēro locītavu un entēžu iesaistes, ārpuslocītavu izpausmes, ieskaitot dzīvībai svarīgu orgānu iesaisti, un nespēks.

Kopumā AS ir lēni progresējoša slimība – pacientiem ar slimības ilgumu virs 20 gadiem sindesmofīti radiogrāfiski redzami 60 % gadījumu (Baraliakos et al., 2007). Sindesmofīta augšana RTG parasti ir redzama tikai pēc vismaz divu gadu apsekošanas perioda (Sieper, Braun, 2011).

Tomēr pastāv pacientu apakšgrupa ar agresīvāku slimības norisi. Šajā gadījumā ir ļoti būtiska slimības biomarķieru noteikšana un izmantošana klīniskajā praksē (Danve, O'Dell, 2015). Ir retrospektīvā pētījuma dati, kas liecina, ka gūžu artrīts, paaugstināts EGĀ, agrīns vecums pirmo simptomu parādīšanās laikā, slikta atbildes reakcija uz NSPIL un ārpusmugurkaula izpausmes ir agresīvākas slimības norises riska faktori (Amor et al., 1994). Nesen veiktajos pētījumos prognostiskie faktori, kas nosaka strukturālā bojājuma progresiju, ir pastāvīgi paaugstināts CRP (galvenokārt vīriešiem), augsta slimības aktivitāte pēc ASDAS (CRP) (lielāks negatīvs efekts vīriešiem), izejas datos sindesmofītu esība un aptaukošanās (abiem dzimumiem), smēķēšana (tikai vīriešiem) (Deminger et al., 2018; Ramiro et al., 2014). Gūžu locītavu iesaistes gadījumā novēro agresīvāku slimības norisi un funkcionālus traucējumus (Wink et al., 2019). AS gadījumā var izmantot anamnētiskos (piemēram, vecums pirmo simptomu parādīšanās laikā), laboratoriskos (piemēram, CRP, EGĀ), radioloģiskos (piemēram, mSASSS), ģenētiskos (piemēram, HLA-B*27, ERAP1 polimorfismi utt.) datus kā biomarķierus, ievērojot šī termina definīciju (Califf, 2018), lai atlasītu to pacientu kategoriju, kuriem salīdzinoši ātri attīstīsies strukturāls bojājums un ārpusmugurkaula izpausmes, kam seko funkcionālie traucējumi ar augstu invalidizācijas risku, kā arī lai pielāgotu ārstēšanas pieeju.

Ārpusmugurkaula un ārpuslocītavu izpausmes, kas ilgtermiņā var noteikt dzīvildzi un dzīves kvalitāti, ir atkarīgas no sistēmiskā hroniskā iekaisuma esības (Elewaut, Matucci-Cerinic, 2009).

Pētījuma dati, kas publicēti 2011. gadā, liecina, ka pacientiem ar AS ir paaugstināta mirstība un biežākais nāves iemesls ir sirds-asinsvadu slimības (koronārā sirds slimība, vārstuļu patoloģija, atrioventrikulārie vadīšanas traucējumi, kardiomiopātija, krūšu aortas aneirisma) – aspekts, kas atspoguļo iekaisuma ilgumu un intensitāti (*Bakland et al.*, 2011).

Pacientiem ar ilgstošu AS risks iegūt darbnespēju ir trīs reizes lielāks, salīdzinot ar vispārējo populāciju (*Castillo-Ortiz et al.*, 2016). Šajā gadījumā uveīts un augstāki (sliktāki) BASDAI, BASFI rādītāji kopā ar lielāku vecumu un IZS ir klīniski nelabvēlīgie faktori darba nespējas (darba veikšanas traucējumu) attīstībai. Papildus klīniskajiem faktoriem būtisks darba iznākumu aspekts pacientiem ar AS ir dzīvesvietas valsts, kas nosaka sociāliekonomisko kontekstu.

1.7. Ankilozējošā spondilīta terapijas principi

AS terapijas mērķi ietver simptomu mazināšanu, mugurkaula kustīguma un pareizās stājas uzlabošanu un saglabāšanu, ārpuslocītavu un ārpusmugurkaula izpaušmju, funkcionālo traucējumu novēršanu, darbības saglabāšanu (*Taurog et al.*, 2016). Ir vairākas ekspertu izstrādātās un publicētās aksiālā SpA ārstēšanas rekomendācijas, vadlīnijas, t. sk. Eiropas, ASV, Kanādas, kas ir uz pierādījumiem balstītas un savstarpēji vienotas (*Taurog et al.*, 2016).

AS terapijas pieeja var tikt iedalīta divās grupās: nefarmakoloģiskā un farmakoloģiskā. Neatkarīgi no tā, vai slimība ir aktīva vai stabilas remisijas periodā, nefarmakoloģiskā pieeja AS pacientu aprūpē ietver veselīgu dzīves veidu (t. sk. kaitīgu ieradumu trūkumu) un ārstniecisko vingrošanu. Pirms sešiem gadiem publicētas desmit rekomendācijas pacientiem ar AS par uzvedības aspektiem un vides pielāgošanu, kas ietver sēdēšanas pozu, staigāšanu, gulēšanu, darba apstākļus, ārstniecisko vingrošanu, sporta un atpūtas aktivitātes, diētu un dzīves stilu, seksualitātes un grūtniecības aspektus, kritienu profilaksi, braukšanu pie stūres un ieguvumus, iesaistoties AS pacientu grupās vai biedrībās (*Feldtkeller et al.*, 2013). Pārtraucot smēķēšanu, jau pēc sešiem mēnešiem pacientiem ar AS novērota statistiski nozīmīga slimības aktivitātes mazināšanās, funkcionālo spēju un dzīves kvalitātes uzlabošanās (*Dülger et al.*, 2018).

Nākamais būtiskais aspekts ir diētas ietekme uz AS attīstību un gaitu, ņemot vērā tās saistību ar zarnu mikrobiomu un tā lomu slimības patoģenēzē. Sistemātiskajā pārskatā par saistību starp diētu un AS netika iegūti viennozīmīgi dati, kā vienu no iemesliem minot mazu pētījumu skaitu un nepilnīgus rezultātu ziņojumus (*Macfarlane et al.*, 2017). Nesen publicētā pētījumā par asociāciju starp AS un pārtikas alerģiju iegūti dati, kas liecina par noteiktu produktu (liellopa gaļas, cūkgaļas (primārais alergēns, sastopams sarkanajā gaļā, ir

galaktoze- α -1,3-galaktoze) un krabju) vēlamu izslēgšanu no ikdienas ēdienkartes (Niu et al., 2019).

Ikdienas slimības specifiskie vingrojumi (muskulus stiprinošie, kustīgumu uzturošie), ieskaitot elpošanas vingrojumus, ir būtiska AS terapijas daļa, ko neaizvieto sporta aktivitātes (Feldtkeller et al., 2013).

Farmakoloģiskā terapija, pamatojoties uz ASAS-EULAR un ACR/SAA/SPARTAN terapijas rekomendācijām, ir individualizējama atkarībā no slimības dominējošām izpausmēm un pacienta raksturojuma, kas ietver blakusslimības un psihosociālos faktorus (sk. 1.3. tab.) (van der Heijde et al., 2017; Ward et al., 2019).

1.3. tabula

Aksiālā spondiloartrīta terapijas algoritms (adaptēts no Proft, Poddubnyy, 2018)

Dominējošā izpausme	Aksiālās izpausmes: muguras sāpes un stīvums	Perifērās izpausmes: artrīts, entezijs, daktilīts
1. līnijas terapija	nefarmakoloģiskā terapija: izglītošana, ārstnieciskā vingrošana, fizikālā terapija, rehabilitācija, pacientu grupas/biedrības	
	NSPIL	
		lokālie steroīdi
		ksSMARM (sulfasalazīns)
2. līnijas terapija	bSMARM: TNF α inhibitors: infliksimabs (2003. g.)*, etanercept (2004. g.)*, adalimumabs (2006. g.)*, golimumabs (2009. g.)*, certolizumaba pegols (2013. g.)* vai IL-17A inhibitors: sekukinumabs (2015. g.)*, iksekizumabs (2019. g.)#	
Papildus terapija un terapija noteiktās situācijās	analģētiķi	
	ķirurģija	

bSMARM – bioloģiskais slimību modificējošais antireimatisks medikaments; ksSMARM – konvencionālais sintētiskais slimību modificējošais antireimatisks medikaments; NSPIL – nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis. Iekavās norādīts medikamenta reģistrācijas gads *Eiropas Zāļu Aģentūrā (European Medicines Agency; EMA) vai #ASV Pārtikas un zāļu pārvaldē (Food and Drug Administration; FDA)).

NSPIL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes 2 inhibitorus, ir pirmās izvēles zāles sāpju un stīvuma terapijā. Ilgstoša NSPIL lietošana ir rekomendēta persitējoši aktīvas, simptomātiskās slimības gadījumā, pielāgojot devu atkarībā no simptomu intensitātes. NSPIL neregulāra lietošana (t. i., pēc vajadzības) ir rekomendējama, ja ir stabils AS stāvoklis (t. i., vismaz sešus mēnešus nav simptomu vai slimības simptomi ir pacientam pieņemamā līmenī) (Ward et al., 2019).

Nevienam no NSPIL nav priekšrocību AS terapijas izvēlē (Taurog et al., 2016). Ir dati par iespējamu NSPIL spēju aizkavēt strukturālā bojājuma attīstību, kas nav viennozīmīgi – piemēram, lietojot ilgstoši (t. i., divus gadus regulāri) celekoksibu, šāds slimību modificējošs

efekts tika novērots (*Wanders et al.*, 2005), savukārt, lietojot diklofenaku regulāri divu gadu laikā, šāds efekts netika iegūts (*Sieper et al.*, 2016).

Salīdzinot ar ASAS-EULAR 2016. gada rekomendācijām, kur perifērā artrīta terapijā ir rekomendēts tikai sulfasalazīns, ACR/SAA/SPARTAN 2019. gada rekomendācijās ir minēti divi konvencionālie sintētiskie SMARM – sulfasalazīns, metotreksāts (perifērā artrīta terapijā) un mērķa sintētiskais SMARM tofacinibs (Janus kināzes inhibitors; 2. fāzes klīniskā pētījuma dati par efektu aksiālās slimības terapijā) (*Ward et al.*, 2019).

Pacienti ar persistējoši augstu slimības aktivitāti neatkarīgi no konvencionālās terapijas vai tās lietošanas kontrindikācijām ir indicēta terapija ar bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko medikamentu (bSMARM). Saskaņā ar ASAS-EULAR rekomendācijām terapija ar bSMARM ir indicēta aksiālā SpA pacientiem, pirmkārt, ar paaugstinātu CRP un/vai izmaiņām MRI un/vai sakroileītu, redzamu RTG, un neefektivitāti, pielietojot standarta terapiju (t. i., vismaz divus NSPIL ilgāk nekā četru nedēļu (kopumā) lietošana visiem pacientiem; ja dominē perifērās izpausmes – neefektīva viena lokāla steroīda injekcija (ja piemērojami), sulfasalazīna lietošana) un, otrkārt, augstu slimības aktivitāti ($BASDAI \geq 4$ vai $ASDAS \geq 2,1$) un, treškārt, ja ir pozitīvs reimatologa viedoklis (*van der Heijde et al.*, 2017).

Pašreizējā pieeja AS terapijā ar bSMARM ir sākt ar kādu no TNF α inhibitoriem (*van der Heijde et al.*, 2017; *Ward et al.*, 2019). Šo medikamentu lietošanas rezultātā ir ātra, nozīmīga un ilgstoša gan subjektīvu, gan objektīvu slimību aktivitātes un funkcionālo spēju parametru uzlabošanās – aptuveni 60 % pacientu ir vērojama terapijas efektivitāte, sasniedzot daļēju vai pilnīgu remisiju (*Taurog et al.*, 2016). Terapijas efektivitātes prognostiskie faktori ir agrīnāks vecums, īsāks slimības ilgums, paaugstināts iekaisuma rādītāju līmenis izejas datos, mazāks funkcionālo spēju traucējumu līmenis izejas datos pirms terapijas uzsākšanas, bet jebkurā slimības stadijā ir iespējams sasniegt terapijas efektu (*Taurog et al.*, 2016; *Vastesaege et al.*, 2011).

Nevienam no TNF α inhibitoriem nav priekšrocību AS terapijā, bet monoklonālajām antivielām ir efektīvāka iedarbība uveīta un IZS gadījumā (*Taurog et al.*, 2016).

Ilgtermiņa analīzē pacientiem ar AS kopējais terapijas laiks ar TNF α inhibitoru ir apgriezti saistīts ar strukturālo progresiju: pacientiem, kuri saņēma TNF α inhibitoru laika periodā, kas par 50 % ilgāks nekā slimības ilgums, ir ievērojami mazāks strukturālā bojājuma risks (*Braun, Baraliakos, Hermann et al.*, 2016; *Haroon et al.*, 2013). Dati par TNF α inhibitoru ietekmi uz strukturālo izmaiņu progresijas aizkavēšanu ir pretrunīgi. Šajā gadījumā ir jautājums par nepieciešamību pēc pētījumiem ar ilgāku novērošanas periodu (virs četriem gadiem), turklāt būtiska nozīme varētu būt agrīnai terapijas uzsākšanai, t. i., pirmajos piecos līdz desmit slimības

gados (*Baraliakos et al.*, 2014; *Haroon et al.*, 2013; *Proft, Poddubnyy*, 2018). Šveices klīniskās kvalitātes uzraudzības kohortas desmit gadu datu analīze uzrādīja, ka AS pacientiem TNF α inhibitori aizkavē radiogrāfisko progresiju caur iekaisuma mazināšanu, tos lietojot vismaz divus gadus (*Molnar et al.*, 2018).

Daļai pacientu (aptuveni 40 %), lietojot TNF α inhibitorus, netiek sasniegts mērķa terapijas efekts vai laika gaitā samazinās terapijas efektivitāte (*Braun et al.*, 2015; *Braun et al.*, 2017). Šīs neefektivitātes iemesli var būt vairāki – nepareizi noteikta diagnoze, zems zāļu līmenis, zāles bloķējošo antivielu veidošanās – zāļu imunoģenitātes aspekti, kas ir vairāk novērojams monoklonālajām antivielām (*Balsa et al.*, 2018). Papildus aspekts, kas var negatīvi ietekmēt terapijas efektivitāti, ir aptaukošanās (*Ottaviani et al.*, 2012; *Rosas et al.*, 2017).

Vēl vienas zāles AS terapijā, reģistrētas 2015. gadā, ir IL-17A inhibitors, kas uzrāda terapijas efektivitāti un labvēlīgu drošuma profilu, kā arī strukturāla bojājuma aizkavēšanu (četrus gadus novērojuma dati) (*Braun et al.*, 2018; *Dubash et al.*, 2019). Nesen publicētas papildinātas ACR/SAA/SPARTAN rekomendācijas par AS un aksiālā neradiogrāfiskā SpA terapiju, minot 2019. gadā FDA (*Food and Drug Administration*; Pārtikas un zāļu pārvalde) reģistrētu vēl vienu IL-17A inhibitoru (iksekizumabu) aktīva AS terapijā un norādot, ka abu stāvokļu terapijas rekomendācijas ir līdzīgas (*Ward et al.*, 2019).

Kā zināms, AS sistēmiskā iekaisuma efektīva ārstēšana mazina arī ārpusmugurkaula un ārpuslocītavu dažādu struktūru, t. i., iekšējo orgānu bojājumu. Pacientiem ar AS slimības aktivitātes palielināšanās ir saistīta ar aterogēnu lipīdu profilu (*van Halm et al.*, 2006). Efektīvi ārstējot AS un tādējādi uzlabojot lipīdu profilu, tiek samazināts sirds un asinsvadu slimību risks (*van Halm et al.*, 2006).

Saskaņā ar ASAS-EULAR 2016. gada rekomendācijām bSMARM terapijas efektivitāte tiek noteikta, novērtējot BASDAI vai ASDAS izmaiņas (vērtības mazināšanos) dinamikā (Δ) pēc vismaz 12 nedēļām no terapijas uzsākšanas (Δ BASDAI $\geq 2,0$ vai Δ ASDAS $\geq 1,1$ uzskatāmas par terapijas efektu) un ņemot vērā pozitīvu reimatologa viedokli terapijas turpināšanai (*van der Heijde et al.*, 2017).

1.8. Ankilozējošā spondilīta proteomikas un genomikas jeb ģenētiskie aspekti¹

Ilgstoši zināms, ka AS ir slimība, kas sastopama ģimenēs, t. i., pārmantojama, to pirmo reizi dokumentējot pirms vairāk nekā 50 gadiem (*de Blecourt et al.*, 1961). Virkne pētījumu apliecina, ka 6–8 % AS pacientu tuviem asinsradiniekiem attīstās AS, kas ir ievērojami biežāk,

¹ Tekstā gēna nosaukums ir slīprakstā (piemēram, *ERAP1*), gēna kodētā proteīna nosaukums – parastā rakstā (piemēram, ERAP1).

salīdzinot ar 0,1–1,4 % prevalenci vispārējā populācijā (*Geirsson et al.*, 2010). Šo faktu apliecina arī Islandes AS ģimeņu pētījuma dati, kur konstatēts, ka AS relatīvais risks (RR) AS pacienta pirmās pakāpes radiniekiem ir 75,5, otrās pakāpes radiniekiem – 20,2, trešās pakāpes radiniekiem – 3,5 ($p < 0,0001$), tikmēr ceturtās pakāpes radiniekiem tas ir 1,04 ($p > 0,05$) (*Geirsson et al.*, 2010). Tādējādi rodas jautājums, kas to galvenokārt nosaka – vides vai ģenētiskie faktori? Pagājušā gadsimta 70. gadu sākumā noteikta HLA-B27 (proteīns) un HLA-B*27 (gēns) cieša asociācija ar AS, tā atklājot un pierādot ģenētiskās predispozīcijas viennozīmīgi svarīgu lomu AS patogēnēzē (*Costantino et al.*, 2018; *Khan*, 2013; *Li, Brown*, 2017).

HLA-B*27 atrodas 6. hromosomas MHC lokusā un tam ir atklāti vairāk nekā 160 HLA-B*27 alēļu apakštipi (*Brown*, 2018; *Li, Brown*, 2017). Kā zināms, cilvēka genotipā katrs gēns tiek pārstāvēts ar divām alēlēm jeb diviem alternatīviem variantiem. Analizējot gēna alēļu apakštipu apzīmējumu atbilstoši HLA nomenklatūrai, cipars aiz zvaigznītes norāda gēna alēles grupu, bet aiz kola - alēļu apakštipu jeb alēles kodētā proteīna specifiskumu. Visbiežāk ar AS asociētie apakštipi: HLA-B*27:05 (baltās rases pārstāvjiem; HLA-B*27:0502 ir visplašāk izplatītā alēle), HLA-B*27:02 (Vidusjūras populācijās), HLA-B*27:04 (ķīniešu populācijā), HLA-B*27:07 (Dienvidāzijas un Vidusāzijas populācijās) (*Brown*, 2018; *Khan*, 2013). HLA-B*27:06 un HLA-B*27:09 ir mazāka saistība ar AS, bet bez aizsargājošās nozīmes (*Brown*, 2018). Ar slimību asociēto apakštipu pārmantošana no abiem vecākiem, t. i., HLA-B*27 homozigotitāte, trīskāršo slimības risku (*Jakkola et al.*, 2006), bet neietekmē AS klīnisko izpausmi (*Kim et al.*, 2009).

Dvīņu pētījumi liecina, ka AS slimība ir ar augstu pārmantojamību ($> 90 \%$) (*Brown*, 2018). Tomēr AS gadījumā monozigoto dvīņu konkordance 60 %, HLA-B27 pozitivitātes gadījumā dizigoto dvīņu konkordance 22 %, norādot par ne HLA-B*27 gēnu un vides nozīmi (*Brown*, 2018). AS attīstības risks strauji samazinās, palielinoties radniecīguma attālumam no probanda – Eiropas populācijā monozigotiem dvīņiem 68 %, 1. pakāpes radiniekiem 8,20 %, 2. pakāpes radiniekiem 1 %, 3. pakāpes radiniekiem 0,70 %, tādējādi raksturojot slimību kā poligēnu (*Brown et al.*, 2000; *Li, Brown*, 2017). Ar slimību saistītā HLA-B*27 alēle ir atrasta vairāk nekā 85 % AS pacientu, tomēr tas nav pietiekami, lai izraisītu slimību – tikai 1–8 % HLA-B27 pozitīviem indivīdiem attīstās AS (*Cortes, Pulit et al.*, 2015; *van Gaalen et al.*, 2013). No epidemioloģiskā viedokļa ir skaidrs, ka AS attīstības risks ir atkarīgs arī no citiem gēniem MHC ietvaros vai ārpus MHC (*Brown et al.*, 1997).

Pētījumu dati, t. sk. AS starptautiskā ģenētikas konsorcijs (*International Genetics of Ankylosing Spondylitis*; IGAS) dati liecina par AS ģenētisko heterogenitāti, t. sk. atklājot citu HLA I klases alēļu saistību ar AS: riska saistības ar HLA-B*13, HLA-B*40, HLA-B*47,

*HLA-B*51*, aizsargājošā saistība ar *HLA-B*57* un *HLA-B*7* (Brown, 2018; IGAS et al., 2013; Khan, 2013). Vienā pētījumā 18,20 % AS pacientiem bija *HLA-B27* un *HLA-B60* (*B*40:01*) pozitivitāte, turklāt kontroles grupā šāda kombinācija tika konstatēta 0,40 % indivīdu (van Gaalen et al., 2013). Tādējādi indivīdiem *HLA-B27* un *HLA-B60* pozitivitāte ievērojami palielina AS risku, norādot par divu *HLA* I klases alēļu mijiedarbību (van Gaalen et al., 2013).

HLA-B un AS ģenētiskā asociācija ir galvenokārt saistīta ar noteiktu aminoskābi noteiktā (šajā gadījumā – 97. pozīcijā) peptīdu saistošā kodētā proteīna daļā: asparagīnskābe (tikai *HLA-B*27* alēļu noteikts) un treonīns (galvenokārt *HLA-B*51* alēļu noteikts), kas saistīts ar paaugstinātu AS risku, savukārt serīns (*HLA-B*07* un *HLA-B*08* alēļu noteikts) un valīns (*HLA-B*57* alēļu noteikts) ir saistīti ar samazinātu AS risku (Pedersen, Maksymowych, 2018).

Pastāv AS asociācija arī ar ne *HLA-B* alēlēm – *HLA-A* (*HLA-A*02:01*), *HLA-DPB1* un *HLA-DRB1* (Cortes, Pulit et al., 2015). Analizējot citas ne *HLA-B* ģenētiskās asociācijas ar AS, arī šeit ir nozīme aminoskābēm, kas atrodas peptīdu saistošā proteīna daļā, tādējādi vēlreiz apliecinot *HLA* molekulas patofizioloģisko lomu peptīdu saistīšanā (Pedersen, Maksymowych, 2018). Saistību esība gan ar *HLA* I klases, gan II klases lokusiem liecina par antigēnu prezentācijas nozīmi gan CD8+, gan CD4+ šūnām AS patoģenēzē (Cortes, Pulit et al., 2015).

Veicot visa genoma saistības (*linkage*) skenēšanu un analizējot AS klīniskās izpausmes 188 ģimenēs, ko raksturo ar BASDAI, BASFI un saslimšanas vecumu, konstatēts, ka to nosaka gēni, kas atrodas ārpus 6. hromosomas MHC lokusa – iegūta informācija par klīnisko izpausmju vislielāko saistību ar nelieliem reģioniem 2., 11. un 18. hromosomās (Brown et al., 2003). Slimības klīniskajām izpausmēm netika konstatēta saistība ar MHC lokusu, kas ir būtisks slimības attīstībā. Minētie dati liecina par ģenētiskās kontroles atšķirību AS attīstības riskam un AS klīnisko izpausmju norisē, tādējādi aktualizējot jautājumu par ģenētiskās izpētes aspektu nozīmi klīniskās ainas kontekstā.

Laika gaitā arvien vairāki ne-MHC gēni tiek noteikti saistībā ar AS (slimību). Pirmais genoma mēroga asociācijas pētījums (*genome wide association study*; GWAS) par AS veikts 2007. gadā Eiropas izcelsmes indivīdiem (AS un kontroles grupas indivīdi no Lielbritānijas, izņemot Ziemeļīriju), kura rezultātā atklāti divi ne MHC gēni: *ERAP1* (endoplazmatiskā tīkla aminopeptidāze 1; *endoplasmic retinaculum aminopeptidase 1*) un *IL23R* (interleikīna 23 receptora gēns; *interleukin 23 receptor gene*), kas vēlāk apstiprināts vairākās neatkarīgās kohortās (WTCCC et al., 2007; Costantino et al., 2018). Vēlāk noteikta arī citu aminopeptidāzes kodējošo gēnu *ERAP2* un *NPEPPS* (puromicīna jutīga aminopeptidāze; *aminopeptidase puromycin sensitive*) nozīme AS attīstībā (IGAS et al., 2013).

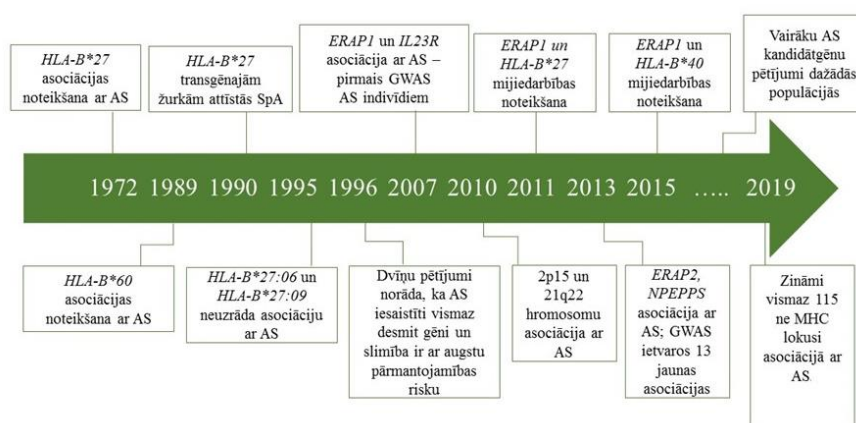
Kopumā šobrīd ir identificēti 115 ne MHC lokusi genoma mēroga nozīmīguma līmenī ($p < 5 \times 10^{-8}$) pētījumos ar AS vai metaanalīzēs ar citām slimībām, kas saistīti ar slimības 28 %

ģenētisko variāciju (Brown, Wordsworth, 2018). Pētījumos secināts, ka 20,44 % AS pārmantojamības riska nosaka MHC lokuss un 7,38 % atklātie ne MHC lokusi (Ellinghaus et al., 2016; IGAS et al., 2013). Pastāv vairākas hipotēzes, kā izskaidrot pārējo pārmantojamības daļu – liela variabilitāte (delēcijas, duplikācijas, inversijas), viena nukleotīda polimorfisms (*single nucleotide polymorphism*; SNP), gēna-gēna un gēna-vides mijiedarbība, reti varianti, tādēļ pētījumi turpinās (Costantino et al., 2018).

Ģenētisko faktoru izzināšana ir ļoti sarežģīts process, kas atkarīgs no daudziem aspektiem, t. sk. kandidātģēnu izvēles, tehnoloģiju iespējām – ir pagājuši ne mazāk kā 30 gadi, kas atdala *HLA-B*27* saistības noteikšanu no citu ģenētisko faktoru atklāšanas saistībā ar AS, pateicoties genotipēšanas tehnoloģiju attīstībai (sk. 1.2. att.).

Kaut gan GWAS pētījumi reizēm tiek kritizēti sakarā ar to, ka tie nesniedz pilnīgu informāciju par slimības pārmantojamību, to pozitīvie aspekti ir hipotēzes trūkums un objektivitāte. Tieši pateicoties GWAS pētījumiem, tika atklāti vairāki būtiski ģenētiskie faktori kā, piemēram, aminoskābju vai IL-23/IL-17 signālu ceļš, kā arī iegūta atziņa par imūnsistēmas mediēto slimību dalītu ģenētisko bāzi (Costantino et al., 2018; WTCCC et al., 2007).

Vēl viens no galvenajiem GWAS ieguvumiem ir pleiotropijas esības noteikšana starp dažādām slimībām, kur viens un tas pats gēna variants var ietekmēt vairāku slimību riskus, darbojoties vai nu vienā virzienā (abu slimību attīstību veicinošā darbība) vai pretējos virzienos (pasargājot no vienas slimības, var veicināt otrās slimības attīstību) (Brown, Wordsworth, 2018).



1.2. attēls. Galveno AS ģenētisko faktoru atklājumu hronoloģija (adaptēts no Brown et al., 2016)

AS – ankilozējošais spondilīts; *HLA-B*27* – cilvēka leukocītu antigēns B27 (angļu val. – *human leukocyte antigen B27*); *ERAP* – endoplazmatiskā tīkla aminoskābju hidrolāze (angļu val. – *endoplasmic reticulum aminopeptidase*); *IL23R* – interleikīna 23 receptors; GWAS – genoma mēroga asociācijas pētījums (angļu val. – *genome wide association study*); *NPEPPS* – puromicīna jutīga aminoskābju hidrolāze (angļu val. – *aminopeptidase puromycin sensitive*); MHC – galvenais audu saderības komplekss (angļu val. – *major histocompatibility complex*).

AS ģenētisko aspektu izzināšanā ir divi būtiski izaicinājumi: ģenētisko variantu jeb polimorfismu identificēšana, kas nosaka iedzimtības līdz šim neatklāto lielāko daļu, un funkcionālo mehānismu noteikšana, kas pamato šīs ģenētiskās asociācijas (Li, Brown, 2017). Līdz ar to ir aktuāli vairāki virzieni AS ģenētiskajos pētījumos:

- izzināt, kuri gēni ir saistīti ar slimību,
- noteikt ar slimību asociēto gēnu polimorfismu saistību ar slimības fenotipisko izpausmju variantiem,
- analizēt šo gēnu polimorfismu saistību ar vienlaicīgu vairāku citu slimību attīstības risku,
- analizēt citu slimību asociēto gēnu polimorfismus saistībā ar AS attīstības risku.

Biežākās ģenētiskās variācijas ir viena nukleotīda polimorfismi (SNP; *single nucleotide polymorphism* – viena nukleotīda aizstāšana ar otru), kuru prevalence populācijā ir virs 1 % (Hunt et al., 2009), piemēram, C (citozīna) aizstāšana ar T (timīnu) vai A (adenīna) aizstāšana ar G (guanīnu) – šajā gadījumā tos saucot attiecīgi par C un T alēlēm vai A un G alēlēm. Katram polimorfismam SNP datubāzē (dbSNP; *single nucleotide polymorphism data base*) ir piešķirts identifikators, ko veido burtu (rs) un unikāla ciparu kombinācija (piemēram, CD40 rs4810485 ir G/T polimorfisms konkrētā CD40 vietā). Šie polimorfismi var mainīt aminoskābi kodētajā proteīnā (nesinonīmie SNPs) vai neietekmēt aminoskābes sintēzi (sinonīmie SNPs) (Hunt et al., 2009). Nesinonīmie SNPs var mainīt kodētā proteīna struktūru (“*missense*” SNPs) vai apturēt proteīna sintēzi, vai arī izraisīt nepilnvērtīga proteīna sintēzi (“*nonsense*” SNPs). Polimorfismi var atrasties gēna proteīnu kodējošā reģionā (t. i., eksonā), gēna proteīnu nekodējošos reģionos (piemēram, intronā, t. i., reģionā starp eksoniem) vai starp gēniem. SNPs atrašanās proteīnu nekodējošos reģionos var ietekmēt dažādus procesus, piemēram, transkripciju vai pēctranskripcijas modifikāciju (t. i., matricas ribonukleīnskābes (mRNS; *messenger ribonucleic acid*) veidošanos).

Aptuveni 70 % AS asociēto SNPs atrodas nekodējošos reģionos, tādējādi apgrūtinot to interpretāciju ar tradicionālo kodētā proteīna teoriju (Li, Brown, 2017). Turklāt to funkcija var izpausties specifiskos šūnu tipos vai audos. Tādēļ nākotnē ir būtiski papildus integrējošie pētījumi, kas ietver šūnu tipu specifiskos datus (transkriptomikas, proteomikas un epiģenētikas aspektus) un bioinformātikas analīzi.

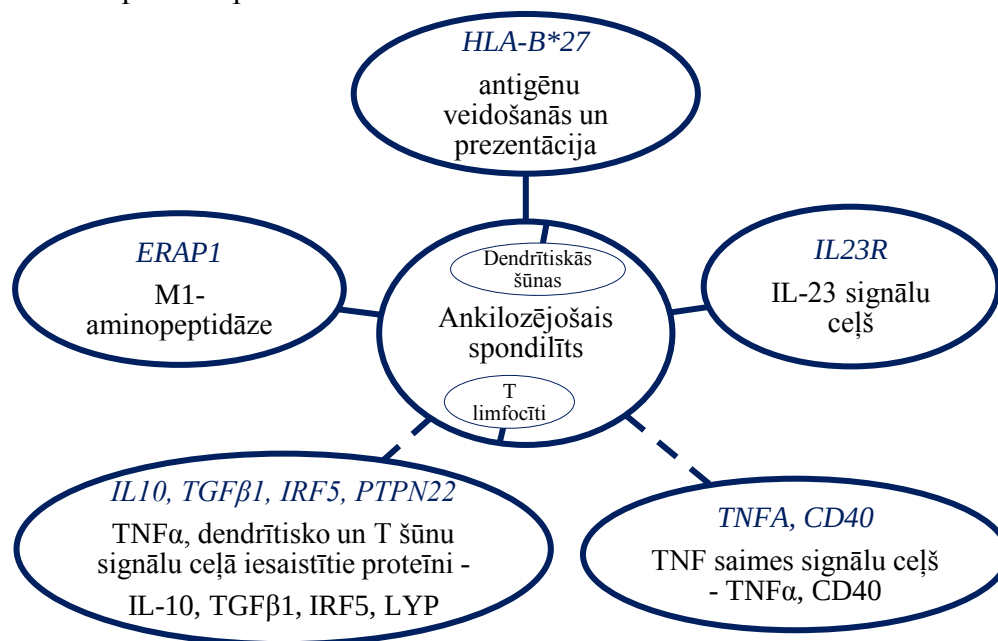
Kopumā NCBI (*National Center for Biotechnology Single Nucleotide Polymorphism database*; Biotehnoloģiju nacionālā centra viena nukleotīda polimorfisma datubāze) datubāzē (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>; dati iegūti 25.05.2019.) saistībā ar AS ir minēti 225 ne HLA gēni, kas lokalizēti dažādās hromosomās (sk. 1.4. tab.). Lielākā daļa no šiem gēniem atrodas 1. (visvairāk), 5., 6., 9., 12., 17. un 19. hromosomās. Līdz šim AS attīstības

riska dzimumu atšķirības (biežāka sastopamība vīriešiem) nav izskaidrotas ar X hromosomā esošo gēnu efektiem, tāpēc ir nepieciešami turpmāki pētījumi (Li, Brown, 2017).

1.4. tabula

Ar AS saistīto ne HLA gēnu izvietojums cilvēka genoma hromosomās (Hr.)												
Hr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Gēni	30	14	5	8	16	17	7	7	15	7	9	12
Hr.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	X	Y
Gēni	3	6	3	9	18	2	15	6	3	7	6	0

Starp šiem pēdējo gadu desmitos identificētajiem ne HLA gēniem ir gēni, kas kodē proteīnus, iesaistītus interferona vai TNF α /NF κ B signālu veidošanā un transkripcijā, IL-23/IL-17 kaskādes norisē vai CD8⁺ limfocītu diferencēšanā, kā arī būtiski antigēna prezentēšanai, ietverot gļotādas imunitātes faktoros, M1-aminopeptidāzes (Brown, Wordsworth, 2018; Ruysen-Witrand et al., 2019). Minētie faktori ir nozīmīgas AS patoģenēzes sastāvdaļas (Pederson, Maksymowych, 2018). Ņemot vērā, ka AS ir poligēna slimība, tās patoģenēzes katra atsevišķa posma analīze perspektīvā ļaus izveidot pilnīgāku priekšstatu par slimības norises aspektiem personalizētās medicīnas ietvaros.



1.3. attēls. Zināmie un iespējamie ģenētiskie faktori AS patoģenēzes kontekstā

*HLA*B27* – cilvēka leukocītu antigēns B27 (angļu val. – *human leukocyte antigen B27*); *ERAP1* – endoplazmatiskā tīkla aminopeptidāze 1 (angļu val. – *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*); *IL23R* – interleikīna 23 receptors; *IL-10* – interleikīns 10; *TGFβ1* – transformējošais augšanas faktors β1 (angļu val. – *transforming growth factor β1*); *IRF5* – interferonu regulējošais faktors 5 (angļu val. – *interferon regulatory factor 5*); *PTPN22* – olbaltuma tirozīnfosfatāzes nereceptora tips 22 (limfocīds) (angļu val. – *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)*); *LYP* – limfocītspecifiskā tirozīnfosfatāze (angļu val. – *lymphoid specific tyrosine phosphatase*); *TNF* – audzēja nekrozes faktors (angļu val. – *tumor necrosis factor*); *CD40* – diferenciācijas klasteris 40 (angļu val. – *cluster of differentiation 40*); nepārtrauktā līnija – saistība pierādīta plašākos pētījumos; līnija ar pārtraukumiem – pētījumu rezultāti nav konsekventi vai līdz šim nav veikti pētījumi par minēto saistību; aplis lielums neliecina par saistības nozīmīgumu.

Izvērtējot zinātniskās publikācijas par AS patoģenēzes un ģenētiskajiem aspektiem un veidojot pētījumu par AS ģenētisko profilu, ne *HLA* kandidātģēnu izvēli ciešā saistībā ar patoģenēzes norisēm noteicām, pamatojoties uz vairākiem aspektiem (sk. 1.3. att.):

- zināma saistība ar AS, kas ir pierādīta plašākos pētījumos (*ERAP1*, *IL23R*) (*Li, Brown, 2017; WTCCC et al., 2007*);
- saistība ar AS nav tik viennozīmīgi noteikta dažādās populācijās (piemēram, *TNFA* (*Ma et al., 2017; Manolova et al., 2014*), *IL10* (*Goedecke et al., 2003; Xia et al., 2018*), *TGFβ1* (*Jaakkola et al., 2004*)). Abi aspekti ir būtiski, lai veidotu pilnīgāku priekšstatu par ģeogrāfisku reģionu iespējamām niansēm;
- ģēnu kodētā proteīna iespējama līdzdalība iekaisuma vai osteoproliferācijas norisē AS gadījumā, analizējot tos ģēnus, kas līdz šim nav plaši novērtēti saistībā ar AS (piemēram, *CD40* (*Croft, Siegel, 2017*), *TGFβ1* (*Jaakkola et al., 2004*), *PTPN22* (*Sode et al., 2018*)), tādējādi pilnveidojot AS ģenētisko karti;
- ģēnu kodētā proteīna iespējamā saistība ar fenotipiskām AS ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu (piemēram, *IL10* (*Chu et al., 2012*), *IRF5* (*Márquez et al., 2013*)), tādējādi prognozējot slimības gaitu, agresivitāti un precīzāk izvēloties mērķtiecīgu terapiju;
- ģēnu saistība ar citām reimatiskām slimībām, piemēram, RA, sistēmas sarkano vilkēdi (SSV) (*PTPN22* (*Criswell et al., 2005; Tizaoui et al., 2019*)), *CD40* (*Peters et al., 2009*)), IZS (*IRF5* (*Gathungu et al., 2012*)), sistēmas sklerozī (*TGFβ1* (*Zhang et al., 2013*)), lai veidotu priekšstatu par viena gēna iespējamu nozīmi vairāku slimību attīstībā un prognozētu terapijas drošuma un efektivitātes aspektus.

1.8.1. *ERAP1* – M1-aminopeptidāzi kodējošais gēns

ERAP1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*; endoplazmatiskā tīkla aminopeptidāze 1) gēns atrodas 5. hromosomā (5q15) un sastāv no 27 eksoniem un 26 introniem. Tas kodē aminopeptidāzi, kas endoplazmatiskajā tīklā regulē peptīdu garumu pirms to izvietošanas uz antigēnus prezentējošo šūnu virsmām ar *HLA* I klases molekulu starpniecību, kā arī regulē proiekaisuma citokīnu membrānu receptorus (*Kenna, Brown, 2013; Maksymowych et al., 2009*). Pirmo reizi *ERAP1* polimorfismu (t. sk. divi SNPs – rs27044, rs30187 – ar augstas pakāpes statistisko nozīmīgumu) saistība ar AS noteikta 2007. gadā GWAS ietvaros Eiropas izcelsmes (Lielbritānijas, izslēdzot Ziemeļīriju) indivīdiem, analizējot AS, autoimūnās vairogdziedzera slimības, multiplās sklerozes un krūts vēža indivīdu paraugus (*WTCCC et al., 2007*). Atkārtoti 2010. gadā *ERAP1* polimorfismu (t. sk. rs30187, rs27434) un

AS saistība apstiprināta pirmā AS GWAS pētījuma ietvaros Eiropas izcelsmes Austrālijas, Lielbritānijas un Ziemeļamerikas indivīdiem (TASC, 2010). Gēna saistība ar AS turpmāk atkārtoti noteikta arī citas izcelsmes indivīdu grupās, piemēram, Korejas (rs27037, rs27434), Irānas (rs30187, rs27434) (Li, Brown, 2017). 2018. gadā publicētās metaanalīzes dati par *ERAP1* polimorfismu (t. sk. rs30187, rs27434, rs27044) saistību ar AS ar vai bez priekšējā uveīta pētījumos ar *Han* ķīniešu populāciju neuzrāda asociāciju, kas ir atšķirīgi, salīdzinot ar publicēto pētījumu datiem par Eiropas izcelsmes indivīdiem ar AS (Su *et al.*, 2018). Šīs analīzes dati apliecina etniski noteiktu ģenētisko heterogenitāti, tādējādi aktualizējot jautājumu par ģeogrāfiski mērķtiecīgi veidoto pētījumu nozīmīgumu. Vēl vienam *ERAP1* SNP – rs26653 retajai alēlei noteikta riska saistība ar AS Kanādas, Lielbritānijas un Spānijas AS pacientu un kontroles grupu pētījumos (Szczypiorska *et al.*, 2011).

Vieni no biežāk analizētajiem SNPs ir rs30187 un rs10050860 (Li, Brown, 2017). *ERAP1* rs30187 aizsargājošais variants (C alēle) izraisa samazinātu enzīma aktivitāti, kā arī ir dati par tā saistību ar samazinātu HLA-B27 molekulāru stabilitāti (Kenna, Brown, 2013). Savukārt rs10050860 polimorfisms neuzrāda saistību ar ietekmi uz enzīma aktivitāti (Evans *et al.*, 2011). Veicot pētījumu Eiropas izcelsmes Lielbritānijas un Austrālijas AS un kontroles grupas indivīdiem, *ERAP1* rs30187 biežā alēle C un rs10050860 retā alēle T bija aizsargājošas no AS attīstības HLA-B27 pozitivitātes gadījumā, savukārt asociācija starp *ERAP1* un AS HLA-B27 negatīvos gadījumos netika konstatēta (Evans *et al.*, 2011). HLA-B27 pozitīviem indivīdiem abu aizsargājošo variantu homozigotitāte trīs līdz četras reizes samazina AS risku, salīdzinot ar HLA-B27 pozitīviem indivīdiem ar riska alēlēm šajos lokusos (Evans *et al.*, 2011). Minētā saistība starp *ERAP1* un *HLA-B*27* uzrāda starpgēnu mijiedarbības nozīmīgumu vienas slimības ietvaros (Brown, 2018). Vēlāk dati par *ERAP1* saistību ar AS tika papildināti ar rezultātiem par pacientiem ar *HLA-B*40:01* alēli, turklāt neatkarīgi no HLA-B27 statusa (Cortes *et al.*, 2015).

ERAP1 polimorfismi ir saistāmi arī ar psoriāzi, Behčeta slimību. *ERAP1* saistība ar psoriāzi ir tikai HLA-Cw6 pozitīviem indivīdiem, savukārt *ERAP1* saistība ar Behčeta slimību ir sastopama tikai HLA-B51 pozitivitātes gadījumā (Brown, Wordsworth, 2018; Cortes *et al.*, 2015). Tātad *ERAP1* varianti slimību patoģenēzes ietvaros darbojas cieši ar *HLA* I klases gēnu subtipiem. *ERAP1* riska polimorfismi izraisa traucētu peptīdu veidošanās procesu pirms to pievienošanās MHC I klases molekulām, kas ir galvenais molekulārais mehānisms *HLA* I klases alēļu AS attīstību veicinošās darbības izskaidrojumam (Brown, 2018).

ERAP1 polimorfismi var ietekmēt HLA-B27 funkciju AS gadījumā trijos veidos: pirmkārt, ietekmējot peptīdu garumu un tādējādi MHC-peptīdu kompleksus, otrkārt, mainot aminopeptidāžu aktivitāti un tādējādi ietekmējot HLA-B27-peptīda kompleksa struktūru un

uzkrāšanos endoplazmātiskajā tīklā un tam sekojošu, piemēram, IL-23 sintēzi, un, treškārt, iespējams, mainot HLA I klases brīvo smago ķēžu līmeni atkarībā no *HLA-B*27* alēles (Kenna, Brown, 2013).

1.8.2. *IL23R* – IL-23 signālu ceļš

Pēdējo gadu laikā palielinās pētījumu skaits par IL-23 receptora, kas iesaistīts IL-23/IL-17 signālu kaskādes norisē, gēna *IL23R* (*interleukin 23 receptor gene*; interleikīna 23 receptora gēns) nozīmi AS attīstībā. Tomēr tā SNPs saistība ar AS nav tik viennozīmīga un ir atšķirīga starp pētījumiem.

IL23R atrodas 1. hromosomā (1p31.3) un sastāv no 13 eksoniem un 12 introniem (Brown, Wordsworth, 2018). IL-23 receptors, ko kodē *IL23R* gēns, ir IL-23R/IL-12Rβ1 kompleksa specifiskā apakšvienība, kas nodrošina IL-23 signālu vadīšanu (Zhong *et al.*, 2018). IL-23 piesaistīšanās šim kompleksam izraisa reakciju kaskādi caur IL-23/IL-17, aktivējot Th1 un ILC3 šūnas un izraisot IL-23 atkarīgo citokīnu sintēzi – IL-17 un IL-22 (Ciccia *et al.*, 2015).

Eiropas un Āzijas izcelsmes indivīdu datu metaanalīzē, kas publicēta 2018. gadā, ir norādīti vairāki SNPs, kas asociēti ar AS attīstību – indivīdiem ar rs1004819, rs1495965, rs2201841 polimorfismu retajām alēlēm ir lielāks risks saslimt ar AS, savukārt *IL23R* rs11465804, rs11209026 (izņemot Āzijas izcelsmes indivīdus), rs10489629 un rs1343151 polimorfismu retajām alēlēm ir aizsargājošā nozīme, turklāt citu polimorfismu rs10889677, rs11209032 un rs7517847 saistība ar AS netika noteikta (Zhong *et al.*, 2018). Pēc citu publikāciju datiem *IL23R* rs10889677 pētījumos ar Eiropas izcelsmes indivīdiem ir noteikta saistība ar AS (Brown, Wordsworth, 2018; Han *et al.*, 2018).

Nozīmīgs diskusijas jautājums, kas izcelts 2015. gada publikācijā par 9. eksonā lokalizētā rs11209026 polimorfisma nozīmi - vai aizsargājošajai A alēlei (analizējot Krona slimību un citus ar imūnsistēmu saistītos hroniskus iekaisuma stāvokļus, t. sk. AS) ir aizsargājošā funkcija vai tikai aizsargājošā saistība. Kā zināms, eksonā esošās nukleotīdu secības ne tikai kodē informāciju par aminoskābēm, bet arī satur *cis*-darbīgos elementus, kas ietekmē splaisingu un tādējādi regulē mRNS veidošanos. Savukārt izmaiņas mRNS veidošanas procesā var ietekmēt to proteīnu darbību, kas veicina splaisingu (t. i., procesu, kurā tiek izgriezti introni un apvienoti eksoni) (Yu, Brazaitis *et al.*, 2015). Kaut gan pētījumos konstatēts, ka aminoskābju nomaiņa šajā lokusā nav funkcionāla pati par sevi, A alēles esība izpaužas kā aizsargājošs fenotips, mazinot T šūnu spēju atbildēt uz IL-23 signāliem (di Meglio *et al.*, 2013; Yu, Brazaitis *et al.*, 2015). Šajā gadījumā A alēle pārtrauc splaisingu veicinošā proteīna piesaisti pie eksona, tādējādi izmainot kodētā *IL23R* proteīna struktūru (t. i., 9. eksona kodētā *IL23R*

transmembrānas domēnu) un traucējot tā spēju saistīties pie membrānas, kas rezultējas ar tā sekrēciju ārpus šūnas un funkcionalitātes zudumu (samazinās IL-23 stimulēto Th17 šūnu fenotipa veidošanās) (Yu, Brazaitis *et al.*, 2015). Analizējot citokīnu līmenī, A alēle samazina IL-17 līmeni asinīs un tādējādi samazina arī TNF α aktivitāti (Sode *et al.*, 2018). Funkcionāli nesinonīmā polimorfisma rs11209026 pētījumi demonstrē, ka aizsargājošās A alēles esība samazina IL-23 izraisīto IL-12 un IL-22 sintēzi un STAT3 fosforilēšanu, kā arī cirkulējošo Th17 un Tc17 šūnu daudzumu (Brown, Wordsworth, 2018).

Būtiski atzīmēt šī gēna polimorfismu saistību ar citām slimībām (Zhong *et al.*, 2018), piemēram, IL23R rs2201841 polimorfismam ir konstatēta saistība ar Krona slimību, psoriāzi, bet tā atšķiras starp populācijām (Xu *et al.*, 2015).

1.8.3. TNFA, CD40 – TNF saimes signālu ceļš

TNF α ir viens no nozīmīgākajiem citokīniem AS patoģenēzē. Tas ir iesaistīts vairākos procesos, kas regulē šūnu proliferāciju, diferenciāciju, augšanu, apoptozi un imūno atbildi (El-Tahan *et al.*, 2016). Starppersonu TNF α sintēzes svārstības, t. i., augsta un zema TNF α līmeņa sintēzes fenotipi, liecina par ģenētiskās kontroles, t. sk. TNFA (audzēja nekrozes faktors A; tumor necrosis factor A) gēna regulatorā reģiona polimorfismu, ietekmi šajā procesā (Bayley *et al.*, 2004).

TNFA gēns, kas kodē TNF α , atrodas 6. hromosomā (6p21.33) MHC III klases reģionā starp HLA-B un HLA-DR gēniem (Hajeer, Hutchinson, 2000) un sastāv no četriem eksoniem un trīs introniem. Lielākā daļa gēna polimorfismu atrodas promotera reģionā un ir saistīta ar vairāku slimību attīstības risku un/vai smagumu, piemēram, RA, SSV, juvenila idiopātiska artrīta (El-Tahan *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2018), astmas (Sun *et al.*, 2018).

Starp biežāk pētītajiem gēna polimorfismiem ir –308G/A (rs1800629) (Manolova *et al.*, 2014). Pētījumu rezultāti par šī polimorfisma saistību ar slimībām, t. sk. AS, ir pretrunīgi un atkarīgi no vairākiem faktoriem – klīniskajām, etniskajām atšķirībām, reālas ģenētiskās heterogenitātes, pētāmo paraugu skaita. Piemēram, Bulgārijā veiktā pētījuma dati pacientiem ar AS liecina par TNFA rs1800629 polimorfisma saistību ar AS, turklāt konstatēta asociācija ar slimības parādīšanās vecumu, tās smagumu un TNF α inhibitoru lietošanas efektivitāti, izvērtējot genotipus (Manolova *et al.*, 2014). Līdzīgi dati iegūti Brazīlijas AS pacientu izpētē (Rocha Loures *et al.*, 2018). Pretēji tam 2009. gadā veiktā metaanalīze neuzrādīja AS asociāciju ar TNFA –308G/A polimorfismu Eiropas izcelsmes indivīdiem (Lee, Song, 2009). Savukārt Han ķīniešu AS pacientu pētījuma dati liecina par to, ka TNFA –308G/A polimorfisms ir vairāk

saistīts ar AS klīniskām izpausmēm, neuzrādot asociāciju ar AS slimības risku (*Ma et al.*, 2017). Datu pretrunīgums atstāj vairākus atklātus jautājumus par šī polimorfisma lomu AS kontekstā.

Turpinot analizēt TNF α nozīmi AS patoģenēzē, ir jāņem vērā, ka TNF saime sastāv no citokīniem, to receptoriem un signālmolekulām, kuru kodējošo gēnu dažādi funkcionālie polimorfismi ir saistīti ar autoimūno slimību attīstības risku (*Croft, Siegel*, 2017). Ir zināms, ka TNF α inhibitori ir vieni no efektīvākajiem proteīnu veidotiem medikamentiem iekaisuma mazināšanai pacientiem ar AS. Tomēr ir pacientu daļa, kurai šī terapija nav efektīva (*Navarro-Compan et al.*, 2017). Ir atklāts jautājums, vai šī TNF α inhibitoru lietošanas neefektivitāte ir saistāma ar citu TNF saimes proteīnu aktivitāti. Viens no plaši pētītajiem TNF saimes proteīniem dažādu autoimūno slimību gadījumā ir CD40 un tā kodējošais gēns *CD40* (*cluster of differentiation 40*; diferenciācijas klasteris 40), kas atrodas 20. hromosomā (20q13.12) un sastāv no deviņiem eksoniem un astoņiem introniem (*Kawabe et al.*, 2011).

CD40 ir TNF saimes receptors ar daudzveidīgām imūnmodulējošām funkcijām (*Peters et al.*, 2009). Tas tiek ekspresēts uz imūnsistēmas šūnu (DŠ, B limfocītiem, makrofāgiem, monocītiem) un citu šūnu (piemēram, endotēlija, trombocītu utt.) virsmas un mijiedarbojas ar specifisko ligandu, ietekmējot B un T limfocītu atbildes – tas darbojas kā transmembrānas signālu devējs, kas izraisa intracelulāro kināžu un transkripcijas faktoru aktivāciju (*Croft, Siegel*, 2017; *Kawabe et al.*, 2011). Kopumā CD40 signāla ceļš ietekmē T šūnu atkarīgo B šūnu humorālās atbildes, augšanas faktoru un citokīnu sekrēciju no monocītiem, adhēzijas molekulu ekspresiju uz endotēlija šūnu virsmām (*Vazgiourakis et al.*, 2011). Slimības, kuru patoģenēzē ir būtiska loma CD40 darbībai, ir autoimūns tireoidīts, 1. tipa cukura diabēts, multiplā skleroze, psoriāze, IZS, RA, SSV (*Peters et al.*, 2009). Eksperimentā ar pelēm konstatēts, ka CD40 signālu ceļa pārtraukšana, bloķējot CD40 ligandu, var novērst imūnās sistēmas (kolagēna) izraisītā artrīta rašanos (*Durie et al.*, 1993).

Viens no plaši analizētajiem *CD40* polimorfismiem saistībā ar tādām reimatiskajām slimībām kā RA un SSV ir rs4810485 G/T polimorfisms, kas atrodas *CD40* introna reģionā un ietekmē CD40 ekspresiju uz šūnas virsmas (t. sk. visu B šūnu apakštipos) (*Lee et al.*, 2015; *Raychaudhuri et al.*, 2008).

Proteīna CD40 saistība ar AS ir pētīta ļoti maz – ir tikai dažas publikācijas (PubMed datubāze; 16.07.2019.). Viena no šīm publikācijām apraksta paaugstinātu aterosklerozes risku pacientiem ar AS, kas veidojas ar dažādu faktoru starpniecību, ieskaitot paaugstinātu CD40 liganda līmeni (*Stanek et al.*, 2017). Otrā publikācija analizē CD154 (CD40 liganda) pārmērīgu ekspresiju AS pacientu perifēro asiņu T limfocītu virsmā, kas var tikt mazināta ar etanercepta (TNF α inhibitora) terapiju (*Lin et al.*, 2010). Tādējādi CD154 var kalpot kā potenciāls AS slimības aktivitātes uzraudzības un terapijas efektivitātes marķieris (*Lin et al.*, 2010). Trešā

publikācijā, kur analizēta šķīstošo adhēzijas molekulu un CD40 liganda līmeņa atšķirības starp AS un kontroles grupu, kā arī AS grupas ietvaros, sadalot pacientus atkarībā no terapijas, nav aprakstīti dati par statistiski ticamām atšķirībām (*Sari et al.*, 2010). Raksta autori uzskata, ka, iespējams, šie proteīni nav vadošie mikrovaskulāro bojājumu izraisīšanā pacientiem ar AS, bet, lai viennozīmīgi par to spriestu, ir nepieciešami plašāki pētījumi. Līdz šim zinātniskajā literatūrā nav atrodamas publikācijas par CD40 SNPs saistības izpēti par AS.

Tādējādi papildus TNF α darbībai, TNF saime ietver citus ligandus un receptorus (piemēram, CD40), kas var piedalīties reimatisko slimību, t. sk. AS patoģenēzē. TNF saimes komponentes arī var būt izvirzītas kā terapijas mērķis, regulējot vai atjaunojot toleranci reimatisko slimību gadījumā (*Croft, Siegel*, 2017). Izvērtējot CD40 lomu reimatisko slimību patoģenēzē, turpmāka CD40 gēna polimorfismu izpēte AS gadījumā ir pamatota.

1.8.4. IL10, TGF β 1, IRF5 un PTPN22 – gēni, kas kodē proteīnus TNF α , T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā

Kā zināms, TNF α ir būtiska loma iekaisuma atbildes veidošanā, tomēr tas ir tikai viens no faktoriem plašajā iekaisuma citokīnu un šūnu tīklā. Tā sintēze tiek regulēta ar citu citokīnu starpniecību, tādu kā interferons (IFN) γ , IL-12, IL-10 un transformējošais augšanas faktors β (*transforming growth factor β* ; TGF β) (*Hajeer, Hutchinson*, 2000).

IL-10, kuru galvenokārt sekretē monocīti un CD8 limfocīti, nomāc vairāku proiekaisuma citokīnu, ieskaitot IL-1, IL-6, IL-8 un TNF α , NF κ B, aktivitāti, ietekmē B šūnu dzīvotspēju, proliferāciju un antivielu veidošanu (*Goedcke et al.*, 2003). Pētījumos noteikts, ka CD8 limfocītu sintezētais IL-10 līmenis ir ievērojami augstāks pacientiem ar AS, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem, turklāt tā līmenis ir ģenētiski noteikts (*Xia et al.*, 2018).

IL-10 inhibē vairāku iekaisuma mediatoru sintēzi un to var nosacīti uzskatīt par dabīgo TNF α inhibitoru, bet tā līmeņa asinīs klīniskā loma nav viennozīmīgi izprasta (*Lauten et al.*, 2002). IL10 rs1800896 polimorfisms, kas lokalizēts IL10 promotera reģionā un ietekmē IL-10 plazmas līmeni (*Lauten et al.*, 2002; *Schiotis et al.*, 2013), ir plaši pētīts citu slimību gadījumā, piemēram, indivīdiem ar agrīnu RA (*de Paz et al.*, 2010).

IL-10 ir viens no citokīniem, kuram ir būtiska loma uveīta attīstībā (*Robinson et al.*, 2015), turklāt veikti preklīniskie pētījumi par IL10 gēna terapiju neinfekciozā uveīta gadījumā (*Chu et al.*, 2012). Tas pamato IL10 gēna, kas atrodas 1. hromosomā (1q31.1) un sastāv no pieciem eksoniem un četriem introniem, polimorfismu izpēti pacientiem ar AS (*Xia et al.*, 2018). Tomēr pētījumu skaits ir mazs, jo sevišķi par saistību ar AS uveītu. Pētījumā, kas publicēts 2018. gadā, ir dati par IL10 –819C/T polimorfisma saistību ar AS Āzijas izcelsmes

indivīdiem (Xia et al., 2018). Savukārt 2003. gadā Somijā veiktajā pētījumā AS pacientiem, analizējot trīs SNPs (−1087, −824, −597) un divus mikrosatelītus (*IL10R* un *IL10G*), netika konstatēta saistība ar slimības attīstības risku, bet noteikta vāja saistība starp dažiem SNPs, *IL10G* un atsevišķām AS klīniskām izpausmēm (pirmo simptomu parādīšanās vecumu un BASFI) (Goedecke et al., 2003). Pētījumā ar Han ķīniešu AS un kontroles grupas indivīdiem konstatēta mijiedarbība starp *TNFA* (rs3093662) un *IL10* (rs3021094, rs3024490) polimorfismiem, klīniski paaugstinot AS risku (Wang et al., 2015). Jāatzīmē, ka paši par sevi *TNFA* rs3093662 un *IL10* rs3021094 polimorfismi nav saistīti ar AS risku atšķirībā no *IL10* rs3024490, rs1878672, kas ir saistīti ar AS risku, regulējot IL-10 ekspresiju (Wang et al., 2015). Ķīnā veiktajā pētījumā iegūti dati par *IL10* −1082G alēles (rs1800696) un −819CC (rs1800871) genotipa saistību ar AS risku (Lv et al., 2011).

Vēl viens TNF α sintēzi regulējošais citokīns ir TGF β 1. Tas ir būtisks citokīns iekaisuma procesu līdzsvarošanā, veicinot leikocītu diferenciāciju, inhibējot T limfocītu proliferāciju un makrofāgu aktivāciju (van der Paardt et al., 2005). TGF β 1 ir saistīts ar ekstracelulārās matricas sintēzi, kaulu pārbuvi un fibrozi pacientiem ar AS (Archer, 1995; Howe et al., 2005). Tas ir nepieciešams, lai pārslēgtu B limfocītu imūnglobulīna A (IgA) veidošanai, kā līmenis ir bieži paaugstināts pacientiem ar AS (van der Paardt et al., 2005). Lokāli tam ir pretiekaisuma darbība, savukārt sistēmiski ir imūnsupresīvs efekts (Howe et al., 2005).

TGF β 1 gēns atrodas 19. hromosomā (19q13.2), sastāv no septiņiem eksoniem un sešiem introniem un kodē TGF β proteīnu saimes ligandu (Zhang et al., 2013). Šīs saimes ligandi, saistoties ar TGF β receptoriem, izraisa transkripcijas faktoru piesaisti un aktivāciju, kas regulē gēnu ekspresiju (Blobe et al., 2000). Izmainīts citokīna līmenis ir saistīts ar dažādām slimībām, ieskaitot aterosklerozi, nieru (t. sk. IgA nefropātiju), aknu, plaušu fibrozi, ļaundabīgās slimības (Blobe et al., 2000). Tas ir būtisks kaulu attīstības un lūzuma dzīšanas procesos. Eksperimentos ar pelēm TGF β izraisīja pārmērīgu fibroblastu proliferāciju ar sekojošu progresējošu ankilozu (Howe et al., 2005).

TGF β 1 rs1800469 polimorfisms, kas ietekmē TGF β ekspresiju, ir viens no plašāk pētītajiem šī gēna polimorfismiem (Martelossi Cebinelli et al., 2016). Pētījumos tiek analizēta tā saistība ar dažāda veida ļaundabīgiem audzējiem, koronāro sirds slimību, periodontītu, kaulu minerālo blīvumu, hronisko obstruktīvo plaušu slimību, IgA nefropātiju utt. Pēdējo gadu desmitos ir veikti pētījumi, lai noteiktu *TGF β 1* polimorfismu saistību ar RA, SSV, sistēmas sklerozi, 1. tipa cukura diabētu un AS, bet dati ir pretrunīgi (Zhang et al., 2013).

2013. gadā veiktajā metaanalīzē par *TGF β 1* +869C/T (rs1800470) saistību ar vairākām ar imūno sistēmu saistītām slimībām, ieskaitot AS (pacienti no Nīderlandes un Ķīnas dienvidiem), netika iegūti asociāciju ar AS apstiprinošie dati (Zhang et al., 2013). Savukārt

2005. gadā veiktā pētījuma dati ar angļu (no Lielbritānijas) un somu ģimenēm (no Somijas) norādīja par *TGFβ1* polimorfismu mazu nozīmi AS patogēnēzē (no 5 pētītiem SNPs tikai +1632C/T bija vāja asociācija ar AS) (Jaakkola et al., 2004). Tas neizskaidro AS iespējamu saistību ar 19. hromosomu, kas noteikta 2001. gadā visa genoma skrīninga pētījumā AS ģimenēs (Jaakkola et al., 2004; Laval et al., 2001). Angļu un somu AS ģimeņu pētījums neatkārtoja tos rezultātus, kas iegūti Skotijas AS pacientu grupā, par asociāciju starp +915G/C polimorfismu un AS, kur pacientiem ar AS biežāk novērots GG genotips asociācijā ar augstāku *TGFβ1* sintēzi (McGarry et al., 2002). Asociācijas trūkums konstatēts arī Nīderlandes AS pacientu pētījumā, analizējot AS saistību ar *TGFβ1* rs1800470 un rs1800471 polimorfismiem (van der Paardt et al., 2005). Han ķīniešu AS pacientiem 2012. gadā veiktais pētījums neatklāja saistību ar *TGFβ1* rs1800470 polimorfismu (Wu et al., 2012). Jāatzīmē, ka *TGFβ1* +869 C alēlei (rs1800470) noteikta saistība ar mugurējās gareniskās saites kalcifikāciju mugurkaula kakla daļā un spondilofītu veidošanās procesu Japānas pacientiem (Kamiya et al., 2001; Yamada et al., 2000). Gan saišu kalcifikācija, gan mugurkaula skriemeļu formas izmaiņas ir raksturīgs process AS gadījumā, papildus aktualizējot jautājumu par *TGFβ1* un tā gēna iespējamo lomu slimības norisē.

Kā viens no gēniem, kas klīniski saistīts ar AS risku (Brown, Wordsworth, 2018) no vienas puses un patogēnētiski ar proiekaisuma citokīnu aktivēšanu (t. sk. TNFα), I tipa IFN darbības regulēšanu (Gathungu et al., 2012) no otras puses, ir minēts IFN regulējošā faktora 5 (*IRF5*; *interferon regulatory factor 5*) gēns. *IRF5* gēns atrodas 7. hromosomā (7q32.1), sastāv no 14 eksoniem un 13 introniem un kodē *IRF5* – transkripcijas faktoru, kas var regulēt interferona gēnu ekspresiju, kontrolējot limfocītu diferencēšanos un līdzsvaru, iesaistoties iekaisuma reakcijās, šūnas cikla un apoptozes procesos (Xu, Ye, 2012). Multiplie funkcionālie *IRF5* gēna polimorfismi ir saistīti ar SSV, RA, Šēgrena sindromu, multiplo sklerozi, psoriāzi, IZS (Gathungu et al., 2012) un juvenīlo idiopātisko artrītu (Esmaili et al., 2018). Pirmo reizi dati par 5-bp insercijas-delēcijas (*indel*) polimorfisma *IRF5* gēna promotera reģionā saistību ar IZS tika publicēti 2007. gadā (Dideberg et al., 2007). Šajā publikācijā kolēģi apgalvo, ka, ņemot vērā dažādu *IRF5* polimorfismu kombināciju korelāciju ar dažādiem patofizioloģiskiem procesiem (piemēram, rs10954213 ar SSV (Graham et al., 2007), rs2004640 ar SSV, RA (Graham et al., 2007; Sigurdsson et al., 2007), rs3757385 ar RA (Sigurdsson et al., 2007), traucētā *IRF5* gēna ekspresija var veidot daļu no ģenētiskās bāzes, kas predisponē hroniskā iekaisuma attīstībai. Turklāt DŠ vēlīnā TNFα sekrēcija ir atkarīga no mijiedarbības starp *IRF5* un viena no NFκB proteīniem (Krausgruber et al., 2010).

Līdzīgi izvērtējot *IRF5* mijiedarbību ar iekaisuma citokīniem un saistību ar dažādām slimībām, 2012. gadā publicētajā rakstā konstatēts, ka *IRF5* var būt kā terapijas mērķis

pacienti ar AS (Xu, Ye, 2012). Vēl viens aspekts, kas būtisks AS un *IRF5* gēna polimorfismu saistības izpētē, ir *IRF5* gēna iespējamā loma uveīta attīstībā, ņemot vērā atsevišķu publikāciju datus par *IRF5* polimorfismu (rs10954213, rs2004640) saistību ar ne-priekšējo uveītu (Marquez et al., 2013) un uveītu pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (Deng et al., 2019). Viennozīmīgas *IRF5* gēna SNPs saistības ar AS un AS pavadošo uveītu noteikšanai ir nepieciešami plašāki pētījumi.

Saskaņā ar ģenētisko un šūnu tipa specifisko datu analīzi AS patoģenēzes procesi norisinās galvenokārt ar CD8⁺ T šūnu, CD4⁺ T šūnu, NK šūnu, regulatoro T šūnu, monocītu un kuņģa-zarnu trakta šūnu starpniecību (Li, Brown, 2017). Viens no gēniem, kas kodē proteīnu, saistītu ar T šūnu funkciju regulēšanu, un ir plaši pētīts asociācijā ar dažādu autoimūno slimību attīstības risku, ir *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)*; olbaltuma tirozīnfosfatāzes neregulatora tips 22 (limfoīds)) (Tizaoui et al., 2019). Šis gēns atrodas 1. hromosomā (1p13.2), sastāv no 24 eksoniem un 23 introniem un kodē vienu no limfoīdspecifiskajām tirozīnfosfatāzēm (*lymphoid specific tyrosine phosphatase*; LYP), kam ir inhibējošā regulatorā loma T šūnu signālu ceļā, galvenokārt, limfocītos (Meng et al., 2017). Regulatoro T šūnu receptoru signālu nodošana var tikt nomākta, palielinoties *PTPN22* aktivitātei, kas var vājināt T šūnu regulatoro funkciju un veicināt autoimūno slimību rašanos (Meng et al., 2017).

Pētījumos par *PTPN22* rs2476601 1858C/T polimorfismu ir konstatēta saistība ar vairākām autoimūnām un ar autoimunitāti saistītām slimībām – pēc genoma mēroga asociācijas pētījumu metaanalīzes datiem, piemēram, ar RA, psoriātisko artrītu, juvenīlo idiopātisku artrītu, miastēniju, 1. tipa cukura diabētu, milzšūnu arterītu; pēc novērošanas pētījumu datiem, piemēram, SSV, Krona slimību, psoriāzi, Greivsa slimību (Tizaoui et al., 2019). *PTPN22* polimorfismi (rs2488457 and rs1217414) var būt iesaistīti arī AS attīstībā, ietekmējot proteīna transkripciju un ekspresiju (Meng et al., 2017). Dati par *PTPN22* polimorfismu saistību ar AS ir pretrunīgi, turklāt pētījumu skaits ir neliels. Piemēram, 2018. gada publikācijā, analizējot Dānijas populācijas bioloģisko medikamentu lietošanas reģistra datus, ir noteikta *PTPN22* rs2476601 polimorfisma saistība ar AS TNF α , IL-23/IL-17 un NF κ B signālu ceļu ģenētisko aspektu novērtējuma ietvaros (Sode et al., 2018). Pretēji tam ir pētījumi, kuros netika konstatēta *PTPN22* polimorfismu (rs2476601, rs2488457) saistība ar AS (pētījumu dati no Spānijas un Ķīnas) (Orozco et al., 2006; Zhang, Qi et al., 2014).

PTPN22 kodētā proteīna nozīme imūnsistēmas homeostāzes uzturēšanā un pētījumu dati par tā saistību ar vairāku, t. sk. reimātisko, slimību attīstību pamato turpmāku izpēti AS kontekstā.

Gēnu polimorfisma profila noteikšana ir papildus iespēja identificēt un izskaidrot slimību izraisošos faktorus un patoģenēzes mehānismus (*Costantino et al.*, 2018). Viens no galvenajiem ģenētisko pētījumu mērķiem ir veicināt laboratorijās iegūto marķieru un konstatēto patoģenētisko likumsakarību ieviešanu klīniskajā praksē, tādējādi uzlabojot diagnostiku, terapiju un prognozi personalizētās medicīnas ietvaros.

Jebkuras slimības ģenētiskās kartes veidošana ir ļoti pakāpenisks un sarežģīts process, kas atkarīgs no daudziem faktoriem, t. sk. pētāmās populācijas etniskās piederības un ģeogrāfiskās lokalizācijas. Ģenētiskā riska skalas izveidošana AS gadījumā varētu veicināt agrīnu diagnostiku un mazināt tā novēlotu noteikšanu, kas vēl joprojām ir vidēji astoņi līdz desmit gadi visā pasaule. AS gaita ir ļoti daudzveidīga, tādēļ tās paredzēšana palīdzētu izvēlēties terapijas optimālo stratēģiju. Ģenētisko pētījumu dati var būtiski ietekmēt slimības terapiju dažādos veidos: jaunu patoģenētisko aspektu atklāšana, ģenētisko polimorfismu noteikšana, kas var ietekmēt slimības gaitu un zāļu efektivitāti un/vai toksicitāti (piemēram, dati par TNF α inhibitoru lietošanu un demielinizācijas risku), pacientu atbildes reakciju uz noteikta medikamenta darbību prognozēšana, analizējot gēnu kodēto proteīnu profilu pirms un pēc terapijas pielietošanas. Lai realizētu šo mērķi AS kontekstā, ir nepieciešami vairāku iespējamo patoģenētisko virzienu kandidātģēnu pētījumi, datus analizējot saskaņā ar klīniskās ainas aspektiem.

2. Materiāls un metodes

2.1. Iekļautās personas, iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Prospektīvā pētījumā iekļauti pacienti, kuri ārstējušies VSIA Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas (KUS) Reimatoloģijas centra diennakts un dienas stacionārā laika posmā no 2011. gada līdz 2013. gadam.

Iekļaušanas kritēriji ietvēra AS diagnozi, noteiktu atbilstoši 1984. gada modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem (*van der Linden, Valkenburg, Cats, 1984*). Pētījumā iekļauti pacienti, kuriem slimības pirmie klīniskie simptomi parādījās pēc 18 gadu vecuma.

Izslēgšanas kritēriji ietvēra cita veida hronisku vai autoimūno iekaisuma artrītu (piemēram, psoriātisko artrītu), sistēmas sarkano vilkēdi, psoriāzi, multiplo sklerozi, iekaisīgu zarnu slimību, 1. tipa cukura diabētu, tireotoksikozi, akūtu vai hronisku infekciju, depresiju vai citas psihiskās slimības (psihiatra diagnosticētas vai ārstētas), centrālās nervu sistēmas traucējumus, atkarību no alkohola vai citām vielām.

Kontroles grupa izveidota, izmantojot datus no Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā. Šajā grupā iekļauti potenciāli veseli indivīdi bez zināmām hroniskām iekaisuma slimībām, saskaņoti ar pētāmo grupu pēc vecuma un dzīvesvietas.

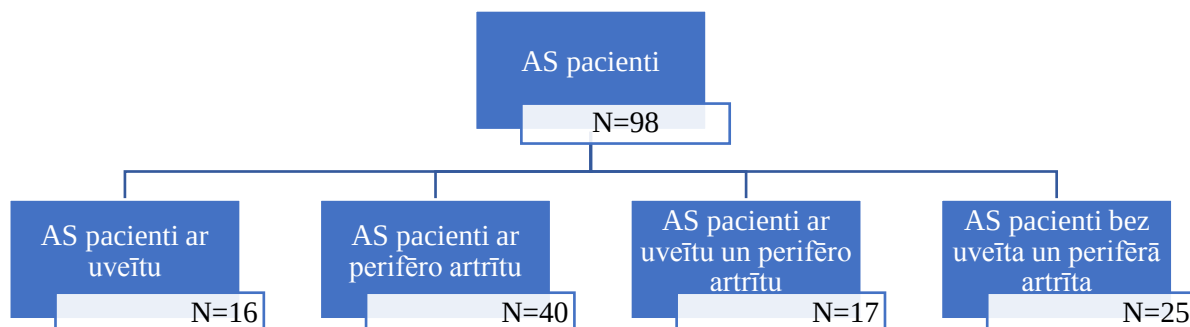
Retrospektīvi laika posmā līdz 2019. gada martam pētījumā iekļautajiem AS pacientiem novērtēta pirmā gada terapijas ar bSMARM (TNF α inhibitoru) efektivitāte.

Pētījumu apstiprināja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja (sk. 3. pielikumu). Veselu indivīdu ģenētisko datu iekļaušana pētījumā veikta, pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas piekrišanu (sk. 3. pielikumu). Pirms iekļaušanas visi indivīdi parakstīja informētās piekrišanas formu.

2.1.1. Ankilozējošā spondilīta pacientu un kontroles grupas demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā iekļauti 98 AS pacienti, kuri apmeklēja reimatologu VSIA Paula Stradiņa KUS, no tiem 90 (91,84 %) vīrieši un astoņas (8,16 %) sievietes vidējā vecumā $39,28 \pm 15,69$ (diapazonā 20–60) gadi. Kontroles grupā analizēti 154 Latvijas populācijas veselu indivīdu dati, no tiem 128 (83,12 %) vīrieši un 26 (16,88 %) sievietes. Kontroles grupā vidējais vecums bija $40,17 \pm 9,44$ gadi (intervālā no 14 līdz 80).

Pētījumā analizējām visu pacientu grupu kopumā, kā arī atkarībā no uveīta un/vai perifērā artrīta esības, iedalot pacientus četrās apakšgrupās (sk. 2.1. att.).



2.1. attēls. Ankilozējošā spondilīta (AS) pacientu iedalījums atkarībā no uveīta un/vai perifērā artrīta datiem

2.1.2. Pētījumā izmantotais bioloģiskais materiāls (perifērās asinis)

Klīniskās analīzes tika veiktas VSIA Paula Stradiņa KUS Bioķīmijas laboratorijā, izmantojot valsts sertificētās laboratorijas standarta metodes, atbilstošu aparatūru un reaktīvus. AS pacientiem tika noteikts CRP līmenis asinīs, kas tika uzskatīts par paaugstinātu, ja tas pārsniedza 5 mg/L. Dezoksiribonukleīnskābes (DNS) izdalīšana no asins paraugiem ģenētisko polimorfismu noteikšanai veikta Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra laboratorijā.

2.2. Lietotās klīniskās, laboratoriskās un radioloģiskās izmeklēšanas metodes

2.2.1. Anamnēzes aspekti

Katrs AS patients atbildēja uz jautājumiem, kas ietverti pētījumam izveidotajā datu anketā (sk. 4. pielikumu). Jautājumos tika ietverta informācija par vecumu slimības pirmo simptomu parādīšanās laikā, slimības ilgumu, pacienta slimības aktivitātes novērtējumu pēdējās nedēļas laikā (0–10, kur 0 – nav slimības aktivitātes pazīmju, 10 – izteikta slimības aktivitāte), pacienta slimības izraisīto sāpju novērtējumu pēdējās nedēļas laikā (0–10, kur 0 – nav sāpju, 10 – izteiktas sāpes slimības dēļ), acu simptomātiku (uveītu) un ārpusmugurkaula locītavu iesaisti (t. i., perifēro artrītu), izvērtējot pacienta sniegto informāciju un medicīniskās dokumentācijas datus, t. sk. par blakusslimībām, ģimenes anamnēzi, pielietoto terapiju.

Slimības ilgums definēts saskaņā ar 2006. gadā izstrādāto koncepciju (*Davis et al.*, 2006). Tā ietver: laiku, kad parādījās AS specifiskās aksiālās izpausmes (iekaisuma muguras

sāpes); laiku, kad parādījās specifiskās ārpusmugurkaula izpausmes (perifērs artrīts, entezīts); laiku, kad parādījās AS nespecifiskās izpausmes (akūts priekšējais uveīts, psoriāze, IZS); laiku kopš ārsta AS diagnozes noteikšanas.

Pētījumā iekļaušanas laikā uveīta esība noteikta, pamatojoties uz acu ārsta apskates slēdzieniem. Anamnēzes dati par uveīta esību konstatēti, izmantojot medicīnisko dokumentāciju.

Pētījumā iekļauto AS pacientu terapijā pielietotas sekojošas medikamentu grupas: NSPIL (regulāri pēdējā mēneša laikā vai pēc vajadzības), sSMARM (sulfasalazīns, metotreksāts), bSMARM (kāds no TNF α inhibitoriem: adalimumabs, etanercepts, golimumabs, infliksimabs).

2.2.2. Fizikālā izmeklēšana

AS pacientiem klīniskās izmeklēšanas laikā novērtēts mugurkaula kustīgums, izmantojot BASMI (*Jenkinson et al.*, 1994), un perifērās locītavas (*Zochling, Braun*, 2005). BASMI noteikts pēc trīs punktu novērtēšanas metodes (sk. 2.1. tab.).

Izvērtējot jostas daļas laterālo fleksiju, tragus – sienas attālumu un kakla rotāciju, aprēķinā tiek iekļauta labās puses un kreisās puses mērījumu vidējā vērtība (*Jenkinson et al.*, 1994). Visu piecu parametru, kas novērtēti pēc trīs punktu sistēmas (atbilstoši – viegls, vidēji izteikts un izteikts traucējums), summa sniedz BASMI rezultātu no nulles līdz desmit (*Jenkinson et al.*, 1994).

2.1. tabula

AS pacientu mugurkaula kustīguma novērtējums - BASMI 3 punktu novērtējuma skala
(*Jenkinson et al.*, 1994)

	0 Viegls	1 Vidēji izteikts	2 Izteikts
Jostas daļas laterālā fleksija (cm)	> 10	5–10	< 5
Tragus – sienas attālums (cm)	< 15	15–30	> 30
Jostas daļas fleksija – modificēts Šobēra tests (cm)	> 4	2–4	< 2
Maksimāls starppotīšu attālums (cm)	> 100	70–100	< 70
Kakla rotācija (°)	> 70	20–70	< 20

AS pacientiem tika novērtētas 44 perifērās locītavas (sternoklavikulārās, akromioklavikulārās, plecu, elkoņu, plaukstu pamatņu, metakarpofalangeālās, plaukstu proksimālās interfalangeālās, ceļu, potīšu un metatarsofalangeālās locītavas), lai noteiktu sāpes un sinovītu palpācijas laikā (*Zochling, Braun*, 2005). Gūžu locītavu iesaiste tika klasificēta kā aksiālās slimības izpausme (*Zochling, Braun*, 2005).

2.2.3. Ankilozējošā spondilīta funkcionālo spēju novērtējums

AS pacienti aizpildīja latviešu un krievu valodā validēto funkcionālo spēju pašnovērtējuma anketu par dažādu ikdienas aktivitāšu veikšanu – BASFI, kas sastāv no desmit jautājumiem (*Calin et al.*, 1994) (sk. 2. pielikumu). Katrs jautājums tika novērtēts pēc desmit ballu sistēmas: 0 – nav traucējumu veikt jautājumā minēto darbību, 10 – nespēja veikt jautājumā minēto darbību. Visu atbilžu summa, kas dalīta ar desmit, liecina par funkcionālo spēju traucējumu izteiktību – jo lielāka vērtība, jo izteiktāki traucējumi (*Calin et al.*, 1994).

Lai pārbaudītu, vai anketas jautājumus varēja apvienot funkcionālo spēju pašnovērtējuma analīzei konkrētā pacientu grupā, tika noteikta Kronbaha alfa ($K\alpha$; anļu val. – *Cronbach's alpha*) vērtība. BASFI anketas jautājumu $K\alpha$ bija 0,96, kas liecina, ka šajā pacientu grupā varēja izmantot visus desmit jautājumus funkcionālo spēju pašnovērtējumā.

2.2.4. Ankilozējošā spondilīta aktivitātes un terapijas efektivitātes ar bSMARM noteikšana

BASDAI ir sešu jautājumu anketa, ko aizpilda pacients, novērtējot nespēku, muguras sāpes, perifēro locītavu sāpes, entēžu sāpes un rīta stīvumu (tā ilgumu un intensitāti) no 0 līdz 10 (0 – nav sūdzību, 10 – izteiktas sūdzības) par pēdējo nedēļu (*Garret et al.*, 1994) (sk. 1. pielikumu). Atbilžu novērtējums un rezultāta aprēķins pēc noteiktas formulas ļauj konstatēt, vai slimība ir aktīva ($BASDAI \geq 4$) vai neaktīva ($BASDAI < 4$). Anketa ir validēta latviešu un krievu valodā. Lai pārbaudītu, vai anketas jautājumus varēja apvienot slimības aktivitātes analīzei konkrētā pacientu grupā, tika noteikta Kronbaha alfa ($K\alpha$; anļu val. – *Cronbach's alpha*) vērtība. BASDAI anketas jautājumu $K\alpha$ bija 0,87, kas liecina, ka analizētajā pacientu grupā varēja izmantot visus sešus jautājumus slimības aktivitātes novērtējumā.

Otrs slimības aktivitātes novērtējuma indekss ir ASDAS. Tas ietver piecus rādītājus: pacienta muguras sāpju novērtējumu (BASDAI 2. jautājums), pacienta slimības aktivitātes novērtējumu (0–10), pacienta perifēro locītavu sāpju/pietūkuma novērtējumu (BASDAI 3. jautājums), rīta stīvuma ilgumu (BASDAI 6. jautājums) un CRP (mg/L) (*Lukas et al.*, 2009). Pēc izveidotās formulas aprēķinot šo indeksu, tiek noteikta slimības aktivitātes pakāpe: neaktīva slimība ($< 1,3$), zema aktivitāte ($\geq 1,3$, bet $< 2,1$), augsta aktivitāte ($\geq 2,1$, bet $\leq 3,5$) un ļoti augsta aktivitāte ($> 3,5$) (*Machado et al.*, 2018).

Analizējot pacientu grupu ($n = 55$), kas lietoja bSMARM (TNF α inhibitoru), terapijas efektivitātes noteikšanai izmantotas ASAS-EULAR rekomendācijas par BASDAI novērtējumu dinamikā: šī indeksa uzlabošanās jeb mazināšanās par divām un vairāk vienībām (0–10), to

aprēķinot pēc vismaz 12 nedēļām no terapijas uzsākšanas, uzskatāma par terapijas efektu (*van der Heijde et al.*, 2017). TNF α inhibitoru lietošanas efektivitāte novērtēta terapijas pirmo 12 mēnešu periodā, ik pa trim līdz sešiem mēnešiem aprēķinot BASDAI. Ģenētisko aspektu turpmākā analīze veikta, iedalot pacientus divās grupās: terapijas efektivitātes (BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām (2) vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā) un terapijas neefektivitātes grupā (BASDAI mazināšanās mazāk nekā par divām (2) vienībām no izejas datiem novērtējuma perioda beigās).

2.2.5. Radioloģiskie izmeklējumi

Pētījuma ietvaros AS pacientiem (n = 90) VSIA Paula Stradiņa KUS Radioloģijas institūtā veikta mugurkaula kakla un jostas daļas RTG ar turpmāku sertificēta radiologa RTG sānu projekcijas analīzi saskaņā ar mSASSS metodi (*Creemers et al.*, 2005; *Wanders et al.*, 2004). Šajā metodē analizētas 24 lokalizācijas – skriemeļu priekšējie stūri no kakla otrā skriemeļa apakšējās robežas līdz krūšu pirmā skriemeļa augšējai robežai (ietverot) un no krūšu divpadsmitā skriemeļa apakšējās robežas līdz krustu pirmā skriemeļa augšējai robežai (ietverot). Katrs skriemeļa stūris tiek novērtēts no 0 līdz 3, kur 0 – norma, 1 – skleroze, skriemeļa kvadrātforma, erozijas, 2 – sindesmofīts, 3 – kaulu tilts. Saskaitot visu vērtējumu summu, iegūst skaitli no 0–72 – jo lielāks rezultāts, jo izteiktāks ir strukturāls bojājums (*Creemers et al.*, 2005; *Wanders et al.*, 2004).

Lai pārbaudītu sertificētā radiologa vērtējumu precizitāti, tika pieaicināts otrs sertificēts radiologs, kas veica pēc nejaušības principa izvēlētu 18 pacientu kakla un jostas daļas RTG analīzi atbilstoši mSASSS metodei. Konkrētais pacientu skaits tika izvēlēts, pamatojoties uz vadlīnijām par nepieciešamo paraugu skaitu, veicot Kappa koeficienta aprēķinus (*Bujang, Baharum*, 2017a; *Bujang, Baharum*, 2017b; *Temel, Erdogan*, 2017).

2.3. Darbā izvēlētie ankilozejošā spondilīta biomarkieri

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem un klīniskā darba aktuālajiem jautājumiem darba ietvaros, turpmākai papildus analīzei izvēlējamies AS slimību raksturojošos biomarkierus: 1) pirmo klīnisko simptomu parādīšanās vecumu; 2) mugurkaula strukturālā bojājuma vērtējumu, noteiktu pēc mSASSS un analizētu atkarībā no slimības ilguma; 3) terapijas pirmā gada ar TNF α inhibitoriem efektivitātes novērtējumu (BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā); 4) slimības pāreju neaktīvā formā (BASDAI < 4) terapijas pirmā gada laikā ar TNF α inhibitoriem;

5) slimības aktivitātes vērtējuma (BASDAI) izmaiņu tendences pirmā terapijas gada laikā ar TNF α inhibitoriem.

2.4. Ģenētiskā polimorfisma noteikšana

Pacienti tika paņemti perifēro asiņu paraugs un iegūta fenotipiskā informācija atbilstoši Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes protokoliem (Rovite *et al.*, 2018). Lai veiktu ģenētisko analīzi, no Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes iegūta genomiskā DNS, kas tālāk izmantota izvēlēto ģenētisko polimorfismu noteikšanai.

Lai noteiktu bialēliskos polimorfismus *IRF5* rs10954213, rs2004640, rs3757385, *CD40* rs4810485, *ERAP1* rs10050860, rs30187, rs26653, *IL23R* rs10889677, rs11209026, rs2201841, *PTPN22* rs2476601 un *TGF β 1* rs1800469, rs1800470, veikta Reāla laika polimerāzes ķēdes reakcija (PCR, *polymerase chain reaction*), izmantojot komerciāli pieejamus *TaqMan* reaģentu komplektus *TaqMan Assays* (Thermo Fisher Scientific, ASV) individuāli katram SNP.

No Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes indivīdiem iegūtā DNS tika atšķaidīta līdz 7 ng/ μ l, reakcijai tika izmantoti 28 ng genomiskās DNS.

Reakcijas maisījums vienai reakcijai:

H₂O – 5 μ l

TaqMan Universal PCR Master Mix – 4,75 μ l

TaqMan zonde 0,25 μ l

Genomiskā DNS 4 μ l

Sagatavoto reakcijas maisījumu ievietoja Reālā laika PCR sistēmā ViiA 7 (*Applied Biosystems*, ASV), kur notika amplifikācija un genotipēšana atbilstoši ražotāja instrukcijām.

IL10 rs1800896 un *TNFA* rs1800629 polimorfismu analīzei tika veikta abu DNS ķēžu Sangerā sekvenēšana.

Polimerāzes ķēdes reakcijas oligonukleotīdu sekvenses bija sekojošas: *IL10* 5'-TTCCCCAGGTAGAGCAACAC-3' un 5'-ATCCTCAAAGTTCCCAAGCA-3', kas rada 685 bp garu fragmentu; *TNFA*: 5'-ACAGGCCTCAGGACTCAACA-3' un 5'-GCACCTTCTGTCTCGGTTTC-3', kas rada 364 bp garu fragmentu.

Sekvenēšanas reakcijai izmantoti tie paši nukleotīdi, kas polimerāzes ķēdes reakcijai. Polimorfisms nosaukts, analizējot elektroforogrammas.

2.5. Datu statistiskā analīze

Datu analīzes etapi un pielietotās statistiskās metodes:

- gadījumu un kontroles grupas datu normālā sadalījuma pārbaude, izmantojot Šapiro–Vilka (*Shapiro–Wilk*) (ja grupā bija mazāk par 50 paraugiem, dalot slimības izpausmju apakšgrupās) vai Kolmogorova–Smirnova (*Kolmogorov–Smirnov*) (ja grupā bija vairāk par 50 paraugiem) testus;
- vidējo lielumu salīdzinājums (kas atkarīgs no datu esības vai neesības normālsadalījumā un analizētajiem datiem), izmantojot parametrisko datu metodi T testu (divu grupu salīdzinājumam) vai vienfaktora dispersiju jeb ANOVA (*Analysis of Variance*) testu (vairāk nekā divu grupu salīdzinājumam). Ja kaut viens no salīdzināmo grupu parametriem nebija normālsadalījumā, tad, salīdzinot divas grupas, izmantots Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) tests, bet, ja vairāk nekā divas grupas, tad Kruskala–Volisa (*Kruskal–Wallis*) tests;
- saistības stipruma noteikšana starp nomināliem un skaitliskiem datiem, izmantojot η (eta). Šajā gadījumā nominālie dati ir faktoriālais lielums un skaitliskie dati ir rezultatīvais lielums. Saistības stiprumu η rādītājam interpretē tāpat kā Pīrsona (*Pearson's*) korelācijas koeficientam: līdz 0,2 korelācija jeb saistība ir ļoti vāja; 0,2–0,4 – vāja; 0,4–0,7 – vidēji cieša; 0,7–0,9 – cieša; virs 0,9 – ļoti cieša; 1,00 – korelācija jeb saistība ir ideāla;
- saistības noteikšana starp diviem skaitliskiem parametriem, izmantojot Pīrsona (*Pearson's*) r (parametriskajiem datiem) vai Spīrmena (*Spearman's*) ρ testu (neparametriskajiem datiem). Koeficients var būt robežās no -1 līdz $+1$. Nosakot korelācijas rādītāju starp divām pazīmēm, tiek pieņemts, ka šīs pazīmes lielumi mainās kopīgi un vienādi. Ja starp pazīmēm ir 100 % saistība, tad ir ± 1 , bet, ja saistības nav, tad $- 0$. Saistības stiprums atkarībā no korelācijas koeficienta lieluma: līdz $|0,2|$ korelācija jeb saistība ir ļoti vāja; no $|0,2| - |0,4|$ korelācija jeb saistība ir vāja; no $|0,4| - |0,7|$ korelācija jeb saistība ir vidēji cieša; no $|0,7| - |0,9|$ korelācija jeb saistība ir cieša; virs $|0,9|$ korelācijas jeb saistība ir ļoti cieša; $|1,00|$ – korelācijas jeb saistība ir ideāla. Rādītāja lieluma zīme (+ vai $-$) norāda uz saistības tiešumu vai attiecīgi – apgrieztību. Par nozīmīgu saistību uzskata, ja r vērtība ir lielāka par 0,40;
- likumsakarību, t. i., rezultatīvās pazīmes izmaiņu, mainoties faktoriālās pazīmes vērtībām, noteikšana, izmantojot regresijas analīzi: vienkāršo vai multiplo lineāro regresiju, kurā noskaidrota vienas vai vairāku pazīmju (faktoriālās jeb ietekmējošās pazīmes) ietekme uz citu pazīmi (rezultatīvā pazīme). Regresijas koeficients R^2 norāda,

cik % ($R^2 \times 100$) gadījumu konkrētais modelis izskaidro jeb cik lielu daļu nosaka no ietekmējošā rādītāja (Y lieluma). Regresiju analīzēs izmantots „Enter” modelis. Regresijas modelis jeb tiešā ietekme uzskatīta par nozīmīgu, ja analīzes ietvaros veiktā ANOVA testa p vērtība bija mazāka par 0,05. Iegūtajos rezultātos ir redzami vienādojuma, kas atkarīgs no faktoriālo pazīmju skaita, $y = a + bx + b_1x_1$ koeficienti. Vienādojuma koeficienti ir doti gadījumā, ja modeļa ticamība ir statistiski nozīmīga jeb $p < 0,05$. Katram ietekmējošajam faktoram (multiplo faktoru analīzē) aprēķināts individuāls statistiskās ticamības p vērtība, lai noskaidrotu, vai rādītājs statistiski ticami individuāli (nemainoties pārējiem rādītājiem) ietekmē Y rādītāju. Ja p vērtība ir mazāka par 0,05 jeb $5,00 \times 10^{-2}$, tad konkrētais rādītājs ir statistiski nozīmīgs regresijas modelī;

- saskaņotības mēra (*measure of agreement*) un Kappa koeficienta noteikšana, salīdzinot divu sertificēto mSASSS vērtību sakritību. Pacientu skaits, kuru RTG analizēja otrs sertificēts radiologs saskaņā ar mSASSS metodi, tika noteikts atbilstoši vadlīnijām par nepieciešamo paraugu skaitu, veicot Kappa koeficienta aprēķinus (Bujang, Baharum, 2017a; Bujang, Baharum, 2017b; Temel, Erdogan, 2017). Saskaņotības mēra aprēķinā izmantots kopīgi pareizo atbilžu skaits, kas pie skaitliskiem jeb intervāla datiem ir jāpieņem kā sakritība intervāla robežās, ņemot vērā raksturojošā lieluma minimālo un maksimālo vērtību. Ņemot vērā, ka mSASSS vērtība ir skaitlisks lielums, tad Kappa koeficients ir līdzvērtīgs Pīrsona korelācijas koeficientam. Lai varētu pirmā radiologa vērtējumus uzskatīt par atbilstošiem un precīziem, saskaņotības mēram bija jābūt vismaz 0,80 jeb 80 % un Kappa jeb divu vērtētāju koeficientam (šajā gadījumā Pīrsona korelācijas koeficientam) būtu jābūt vismaz 0,80 (McHugh, 2012);
- BASFI un BASDAI anketu Kronbaha alfa ($K\alpha$; angļu val. – *Cronbach's alpha*) noteikšana, izmantojot uzticamības analīzi (angļu val. – *reliability analysis*), kas norāda uz anketu jautājumu iekšējo saskaņotību (t. i., faktu, ka jautājumus var apvienot, lai analizētu konkrētu katrā anketā paredzēto lielumu). Ja $K\alpha$ vērtība ir līdz 0,5, tad iekšējās saskaņotības nav; 0,5–0,6 – tā ir vāja; 0,6–0,7 – pieņemama; 0,7–0,9 – laba; virs 0,9 – izcila. Ja $K\alpha$ ir lielāks par 0,6, tad jautājumu atbilžu apvienošana ir drošticama, bet, ja $K\alpha$ ir mazāks par 0,6, tad tas nav drošticami - jautājumi savā starpā nav saskaņoti un ir jāveic katra jautājuma izvērtējums attiecībā pret pārējiem jautājumiem;
- polimorfismu esības līdzsvarā pēc Hārdija–Veinberga vienādojuma (*Hardy–Weinberg equilibrium*) noteikšana pirms SNP atlasē un polimorfismu statistiskās analīzes visās grupās. To novērtējām, izmantojot sagaidāmo un iegūto heterozigotitātes indeksu, kas rāda, cik liela daļa no populācijas genotipiem ir

heterozigotā stāvoklī. Heterozigotitātes indeksa atšķirību jeb nobīdi no Hārdija–Veinberga vienādojuma noteicām, izmantojot hī kvadrāta (χ^2) kritērija jeb Pīrsona (*Pearson's*) χ^2 vai Fišera (*Fisher's*) eksakto testu;

- SNPs haplotipu kombināciju veidošana papildus alēļu un genotipu datiem, izmantojot DNASp versiju 6.11.01 (*Rozas et al.*, 2017) un nosakot to biežumu gadījuma un kontroles grupās. Kopumā iespējamais haplotipu skaits ir aprēķināms pēc formulas 2^n , kur n ir SNP skaits un “2” apzīmē iespējamās divas alēles. Veicot haplotipu asociācijas analīzi, vispirms gadījuma/kontroles salīdzinājumā tika izdalīti biežie (sastopamība vismaz 5,00 % kādā no grupām) haplotipi, kuriem pēc tam, izmantojot χ^2 metodi, veikta salīdzināšana;
- statistiski nozīmīgas atšķirības esības noteikšana, analizējot saistību starp diviem nominālajiem rādītājiem (piemēram, vesels/slims un alēļu/genotipu sadale). Statistiski nozīmīgo atšķirību noteikšanai izmantota *crosstab* (krustu rēķins) analīze, kuras rezultātā iegūta kontingences tabula. Analīze veikta, izmantojot χ^2 kritērija jeb Pīrsona (*Pearson's*) χ^2 metodi vai Fišera (*Fisher's*) eksakto testu, ja kaut vienā grupā vērtība bija mazāk par pieci. p koriģētā vērtība (P_x^*) un tās ticamības intervāls (*confidence interval*; CI) 95 % gadījumos noteikts, izmantojot Monte Karlo (*Monte Carlo*) metodi ar 10'000 atkārtojumiem;
- saistības noteikšana starp nomināliem datiem, izmantojot Krāmēra V (*Cramer's V*) rādītāju. Atkarībā no V koeficienta lieluma nosaka saistības stiprumu, kas ir atkarīgs no kontingences tabulas mazākās brīvības pakāpes (*degree of freedom* (df) = min (rinda –1; kolonna –1)). Par statistiski ticamu un būtisku saistību starp rādītājiem uzskatījām, ja rādītāja statistikā ticamība, kas ir vienāda ar χ^2 metodes ticamību, ir mazāka par 0,05 jeb $5,00 \times 10^{-2}$ (sk. 2.2. tab.).

2.2. tabula

V koeficienta noteiktās saistības stipruma vērtējums

Brīvības pakāpe df = min (r-1; c-1)	Saistība (virs minētās vērtības)		
	Vāja	Vidēja	Stipra
1	0,10	0,30	0,50
2	0,07	0,21	0,35
3	0,06	0,17	0,29
4	0,05	0,15	0,25
5	0,04	0,13	0,22

- polimorfisma (alēles, genotipa, haplotipa) ietekmes uz saslimšanas iespējamību jeb klīnisko saistību, izmantojot starpību jeb izredžu attiecību (*odds ratio*; OR) un indeksa

ticamības intervālu (*confidence interval*; CI) 95 % gadījumos, noteikšana. Konkrētais lielums aprēķināts, ja konstatēta statistiski ticama atšķirība starp analizētajām grupām. Konkrētie rādītāji noteikti alēlēm, visiem genotipiem un haplotipiem, ja ir konstatēti abās analizējamās grupās. Izredžu attiecības noteikšanai izmantota statistikas programma PAST (*Paleontological Statistics*, ver. 3.12; Hammer et al., 2001). Izredžu attiecību aprēķinos izmantoti adaptīvais (*additive*) modelis (references lielums biežākās alēles homozigotais genotips) un multiplikatīvais (*multiplicative*) modelis. Adaptīvā modelī ir divi OR rādījumi, bet multiplikatīvā modelī – trīs. Izredžu attiecības noteikšanā kā references haplotips adaptīvajā modelī izmantots biežāk sastopamais haplotips gadījuma un kontroles grupā kopā, kas var atšķirties no biežāko alēļu veidotā haplotipa. Ja OR vērtība ir 1, tad konkrētā lokusa riska alēle (genotips) nepalielina iespējamību saslimt ar konkrēto slimību pētītās populācijas pārstāvjiem. Ja šis rādītājs ir lielāks par 1, tad populācijas pārstāvim ar pētīto pazīmi palielinās iespējamība saslimt, bet, ja rādītājs ir mazāks par 1, tad iespējamība samazinās. Ja rādītājs ir lielāks par 2, tad iespējamība saslimt ir ļoti augsta, bet, ja rādītājs ir virs 3, tad tā ir klīniski nozīmīga. Uz aizsargājošu alēli (genotipu) norāda fakts, ja OR vērtība ir mazāka par 1 (sk. 2.3. tab.) (Uthoff et al., 2002).

2.3. tabula

OR lielumu skaidrojums

OR vērtība	Alēles/genotipa nozīme	Svarīgums
Mazāka par 0,33	aizsargājošā alēle/genotips	klīniska nozīme
Mazāka par 0,5	aizsargājošā alēle /genotips	samazina iespēju
1		
Lielāka par 2	riska alēle/genotips	palielina iespēju
Lielāka par 3	riska alēle/genotips	klīniska nozīme

Analizējot atšķirības starp grupām vai saistību starp parametriem, p vērtība, kas mazāka par 0,05 jeb $5,00 \times 10^{-2}$, uzskatīta par statistiski nozīmīgu. Visas analīzes veiktas, izmantojot statistikas programmu IBM SPSS Statistics versija 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA, 2015).

Pētījuma dizaina kopsavilkums

Pētījuma ietvaros AS pacientu grupā analizējām sekojošus parametrus: AS pacientu vecumu, pirmo slimības simptomu parādīšanās vecumu, slimības ilgumu, CRP, BASDAI, ASDAS_{CRP}, BASFI, BASMI, nespēka, muguras un locītavu sāpju, kā arī rīta stīvuma ilguma un izteiktības pašnovērtējumu, perifērā artrīta, uveīta esību iekļaušanas laikā pētījumā vai anamnēzē, kas dokumentēts medicīniskā dokumentācijā, RTG mugurkaula kakla un jostas

daļas strukturālu bojājumu (mSASSS), pielietotās terapijas medikamentus un to grupas, kandidātģēnu polimorfismus un to dažādu kombināciju haplotipus.

Gēnu SNPs (alēļu, genotipu sadalījumu) un to dažādu kombināciju haplotipu analīzi veicām, analizējot to saistību un saistības nozīmīgumu ar slimību, AS biežākajām ārpusmugurkaula izpausmēm: uveītu un/vai perifēro artrītu, darbā izvēlētajiem biomarkšiem: AS pirmo simptomu parādīšanās vecumu, mugurkaula strukturālām izmaiņām (mSASSS) atkarībā no slimības ilguma, pirmā terapijas gada ar TNF α inhibitoriem efektivitāti (BASDAI vērtības izmaiņas dinamikā), slimības aktivitātes izmaiņu tendencēm un slimības pāreju neaktīvā formā terapijas pirmajā gadā ar TNF α inhibitoriem.

3. REZULTĀTI

3.1. Ankilozējošā spondilīta pacientu raksturojums

3.1.1. Visas ankilozējošā spondilīta pacientu grupas demogrāfisko un klīnisko parametru analīze

Pētījumā analizēti 98 AS pacientu demogrāfiskie un klīniskie dati (sk. 3.1. tab.). Vidējais slimības ilgums bija $13,79 \pm 8,29$ gadi. Pirmo slimības simptomu parādīšanās vecums bija vidēji $26,33 \pm 6,82$ gadi. Lielākajai daļai pacientu novērota aktīva slimība, analizējot aktivitātes novērtējuma vidējos parametrus: CRP $16,42 \pm 21,20$ mg/L, BASDAI $4,72 \pm 2,26$, ASDAS_{CRP} $3,01 \pm 1,38$. Nespēka un muguras sāpju novērtējums bija vidēji virs pieci – attiecīgi $5,34 \pm 2,50$ un $5,55 \pm 2,94$. Ārpusmugurkaula locītavu un vispārējais slimības aktivitātes vērtējums vidēji bija zem pieci – attiecīgi $3,41 \pm 2,89$ un $4,94 \pm 2,30$. Aprēķinot funkcionālo spēju indeksu (BASFI) un mugurkaula kustīguma novērtējuma indeksu (BASMI), to vidējie rezultāti uzrādīja šo aktivitāšu veikšanas traucējumus – attiecīgi $3,72 \pm 2,69$ un $3,89 \pm 2,60$. Izvērtējot AS ārpusmugurkaula izpausmes, uveīts anamnēzē un/vai pētījumā iekļaušanas laikā novērots 33 (33,67 %), perifērs artrīts – 57 (58,16 %) pacientiem.

3.1. tabula

Ankilozējošā spondilīta pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pazīme	Lielums	Vērtība
Slimības ilgums (gados)	vidējais $\pm$ SD	$13,79 \pm 8,29$
	vidējā CI 95 %	12,12 ... 15,45
	minimālais	1
	maksimālais	35
Pirmo slimības simptomu parādīšanās vecums (gados)	vidējais $\pm$ SD	$26,33 \pm 6,82$
	vidējā CI 95 %	24,96 ... 27,69
	minimālais	18
	maksimālais	45
CRP (mg/L)	vidējais $\pm$ SD	$16,42 \pm 21,20$
	vidējā CI 95 %	12,17 ... 20,67
	minimālais	0
	maksimālais	118,70
BASDAI (0–10)	neaktīva slimība	34,69
	aktīva slimība	65,31
	vidējais $\pm$ SD	$4,72 \pm 2,26$
ASDAS _{CRP}	neaktīva	17,35
	zema aktivitāte	11,22
	vidēja aktivitāte	27,55
	augsta aktivitāte	43,88
	vidējais $\pm$ SD	$3,01 \pm 1,38$

3.1. tabulas turpinājums

Pazīme	Lielums	Vērtība
BASFI (0–10)	vidējais $\pm$ SD	3,72 $\pm$ 2,69
	vidējā CI 95 %	3,18 ... 4,26
	minimālais	0,00
	maksimālais	9,40
BASMI (0–10)	vidējais $\pm$ SD	3,89 $\pm$ 2,60
	vidējā CI 95 %	3,37 ... 4,41
	minimālais	0
	maksimālais	10
Nespēks (0–10; pašnovērtējums)	vidējais $\pm$ SD	5,34 $\pm$ 2,50
	vidējā CI 95 %	4,84 ... 5,84
	minimālais	0
	maksimālais	10
Muguras sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais $\pm$ SD	5,55 $\pm$ 2,94
	vidējā CI 95 %	4,96 ... 6,14
	minimālais	0
	maksimālais	10
Locītavu sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais $\pm$ SD	3,41 $\pm$ 2,89
	vidējā CI 95 %	2,83 ... 3,99
	minimālais	0
	maksimālais	10
Rīta stīvuma izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais $\pm$ SD	5,46 $\pm$ 3,16
	vidējā CI 95 %	4,83 ... 6,09
	minimālais	0
	maksimālais	10
Rīta stīvums ilgums (minūtēs)	vidējais $\pm$ SD	55,66 $\pm$ 43,17
	vidējā CI 95 %	47,01 ... 64,32
	minimālais	0
	maksimālais	180
Entezopātiju izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais $\pm$ SD	4,08 $\pm$ 3,08
	vidējā CI 95 %	3,46 ... 4,70
	minimālais	0
	maksimālais	10
Globālā skala jeb vispārējā stāvokļa pašnovērtējums (0–10)	vidējais $\pm$ SD	4,94 $\pm$ 2,30
	vidējā CI 95 %	4,48 ... 5,40
	minimālais	0
	maksimālais	9
Uveīts (%)	jā	33,67
	nē	66,33
Perifērs artrīts (%)	jā	58,16
	nē	41,84
mSASSS (0–72)	vidējais $\pm$ SD	23,41 $\pm$ 21,32
	vidējā CI 95 %	18,95 ... 27,88
	minimālais	0
	maksimālais	35

Lai pārlicinātos par mSASSS vērtējuma atbilstību, pēc nejaušības principa izvēlēti 18 AS pacientu RTG dati, ko novērtēja otrs neatkarīgs sertificēts radiologs. Radiologu vērtējumu (mSASSS) saskaņotības mērs (*measure of agreement*) bija 0,94, Pīrsona korelācijas koeficients – 0,94. Tādējādi iegūtie rezultāti liecināja, ka pirmā radiologa sniegtie vērtējumi bija precīzi un atbilstoši mSASSS metodes noteikumiem.

Analizējot medikamentu grupas, kas izmantotas AS pacientu terapijā, konstatējām, ka NSPIL kopumā lietoja 73 pacienti. No tiem 53 (54,08 %) pacienti kādu no NSPIL lietoja regulāri, 20 (20,41 %) pacienti NSPIL lietoja pēc vajadzības. Aptuveni viena ceturtdaļa pacientu, t. i., 25 (25,51 %) pacienti, NSPIL nelietoja vispār. Desmit (10,20 %) pacienti lietoja glikokortikoīdu (prednizolonu vai metilprednizolonu). Analizējot sSMARM lietošanu, četri (4,08 %) pacienti lietoja metotreksātu un 34 (34,69 %) pacienti lietoja sulfasalazīnu. Pētījumā iekļaušanas periodā laika posmā no 2011. gada līdz 2013. gadam bSMARM (TNF α inhibitorus) lietoja 18 (18,37 %) pacienti. Laika periodā no 2011. gada līdz 2019. gada martam, analizējot pētījumā iekļauto AS pacientu bSMARM (TNF α inhibitoru) terapijas aspektus, šos medikamentus kopumā lietoja 55 (56,12 %) pacienti.

3.1.2. Ankilozējošā spondilīta grupas raksturojums atkarībā no ārpusmugurkaula izpausmēm – uveīta un/vai perifērā artrīta esības

Ankilozējošā spondilīta pacienti ar uveītu

Sadalot pacientus pēc uveīta esības anamnēzē un/vai iekļaušanas laika pētījumā, tika izveidotas divas grupas ar 33 (33,67 %) un 65 (66,33 %) pacientiem. Savstarpēji abas grupas tika salīdzinātas pēc klīniskajiem rādītājiem (sk. 3.2. tab.). Statistiski nozīmīga atšķirība konstatēta diviem slimību raksturojošiem parametriem - slimības ilgumam un slimības aktivitātei, to novērtējot ar ASDAS_{CRP}.

Analizējot pārējos parametrus, statistiski ticama atšķirība netika noteikta, t. sk. izvērtējot mugurkaula strukturālā bojājuma datus (mSASSS), neieguvām statistiski ticamu atšķirību starp pacientu grupu ar uveītu un pacientu grupu bez uveīta ($p = 0,43$).

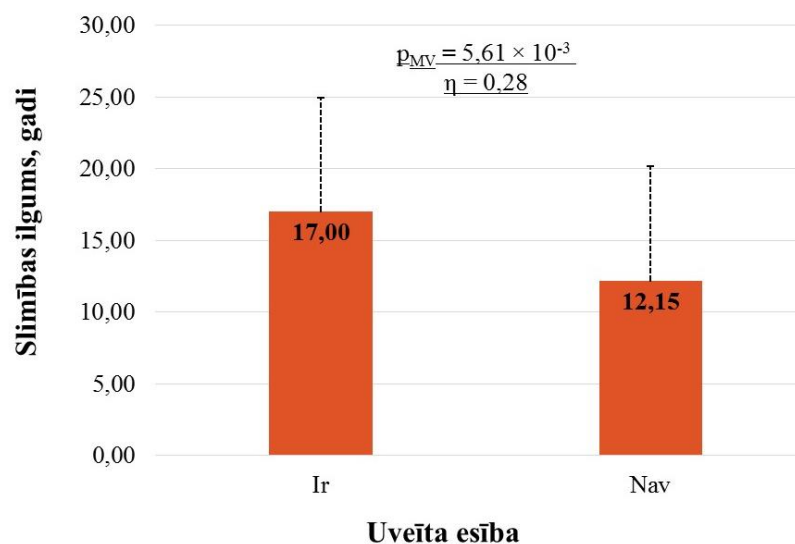
AS pacientiem ar uveītu vidējais slimības ilgums bija izteikti augstāks, salīdzinot ar pacientiem bez uveīta: uveīta grupā vidējais slimības ilgums bija $17,00 \pm 7,93$ gadi, bet pacientiem, kuriem netika konstatēta šī ārpusmugurkaula AS izpausme, vidējais slimības ilgums bija vidēji par aptuveni pieciem gadiem mazāks – $12,15 \pm 8,04$ gadi (sk. 3.1. att. un 3.2. tab.). Iegūtās atšķirības bija statistiski ticamas: $p = 5,61 \times 10^{-3}$ ($\eta = 0,28$).

Ankilozējošā spondilīta pacientu raksturojošo lielumu saistība ar uveīta esību

Raksturojošais lielums		Uveīta grupa (biežums, %, vai skaitliskā vērtība)*		Statistiskā ticamība un saistība#	
Nosaukums	Iedalījums / parametrs	Ir	Nav	p_{χ} vai $p_{MV}^{\wedge}$	V vai $\eta^{\wedge}$
Slimības ilgums (gados)	vidējais	17,00	12,15	$5,61 \times 10^{-3}$	0,28
	SD	7,93	8,04		
Pirmo simptomu parādīšanās vecums (gados)	vidējais	25,33	26,83	0,40	0,10
	SD	6,01	7,18		
CRP (mg/L)	vidējais	11,15	19,09	0,13	0,18
	SD	12,70	24,06		
ASDAS _{CRP}	neaktīva	15,15	18,46	$9,84 \times 10^{-3}$	0,34
	zema aktivitāte	24,24	4,62		
	vidēja aktivitāte	33,33	24,62		
	augsta aktivitāte	27,27	52,31		
BASDAI (0–10)	neaktīva slimība	42,42	30,77	0,25	0,12
	aktīva slimība	57,58	69,23		
BASFI (0–10)	vidējais	3,28	3,94	0,29	0,12
	SD	2,62	2,72		
BASMI (0–10)	vidējais	3,91	3,88	0,85	0,01
	SD	2,47	2,69		
Nespēks (0–10; pašnovērtējums)	vidējais	5,00	5,51	0,40	0,10
	SD	2,61	2,44		
Muguras sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais	4,94	5,86	0,12	0,15
	SD	2,87	2,94		
Locītavu sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais	3,09	3,57	0,45	0,08
	SD	2,69	2,99		
Rīta stīvuma izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais	5,18	5,60	0,42	0,06
	SD	2,87	3,31		
Rīta stīvuma ilgums (minūtēs)	vidējais	48,64	59,23	0,29	0,12
	SD	39,12	44,96		
Entezopātiju izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais	3,76	4,25	0,48	0,08
	SD	3,00	3,13		
Globālā skala (0–10)	vidējais	4,82	5,00	0,61	0,04
	SD	2,17	2,37		
Perifērs artrīts	ir	51,52	61,54	0,34	0,10
	nav	48,48	38,46		
mSASSS (0–72)	vidējais	28,10	21,07	0,43	0,16
	SD	24,21	19,51		

* – raksturojot nominālos jeb grupu datus, ir dots biežums, %, grupa; raksturojot skaitliskos datus – vērtība;

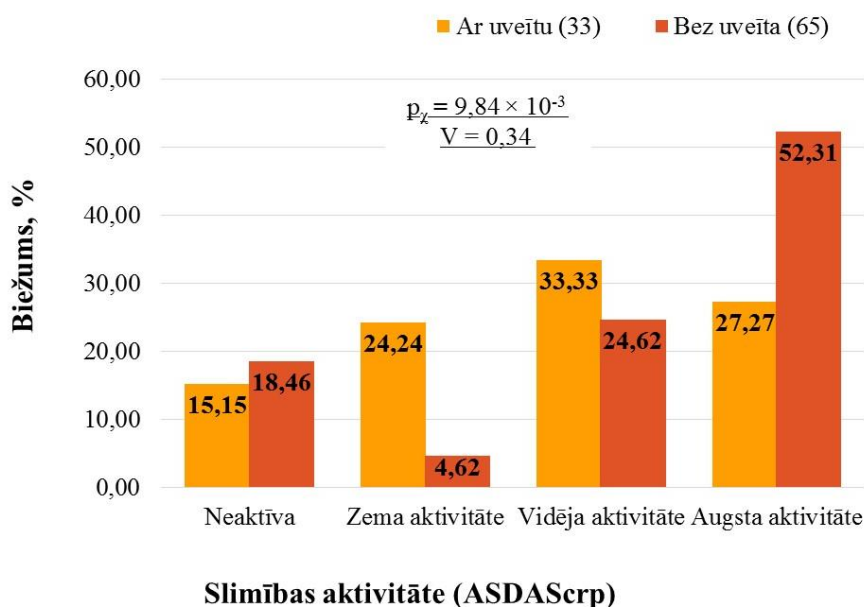
– iezīmēts treknrakstā statistiski nozīmīgs rezultāts; $\wedge$ – p_{χ} un V, salīdzinot nominālos datus jeb biežumus grupās, p_{MV} un η , salīdzinot skaitliskos datus jeb grupas vidējo.



3.1. attēls. Ankilozējošā spondilīta slimības ilguma saistība ar uveīta esību

Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi, p_{MV} – Manna–Vitnija testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

AS pacientiem ar uveītu biežāk bija zema vai vidēja slimības aktivitāte, savukārt AS pacientu grupā bez uveīta – augsta slimības aktivitāte. Šīs atšķirības bija statistiski nozīmīgas ($p = 9,84 \times 10^{-3}$), saistība jeb korelācija starp analizētajiem rādītājiem bija vāja ($V = 0,34$) (sk. 3.2. att.).



3.2. attēls. Ankilozējošā spondilīta ASDAS_{CRP} (slimības aktivitātes) saistība ar uveīta esību
Stabiņi norāda uz biežumu, %, grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmiera V saistības koeficients.

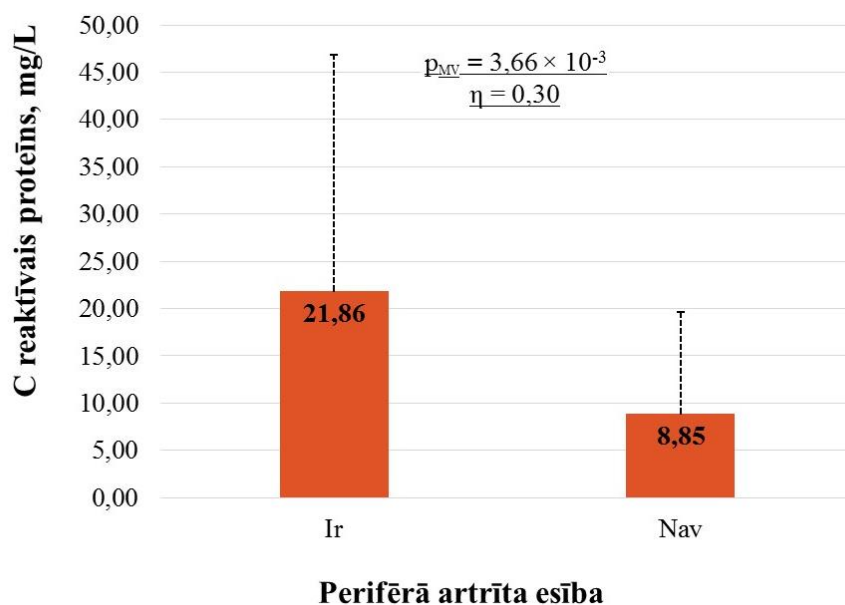
Ankilozējošā spondilīta pacienti ar perifēro artrītu

Sadalot pacientus pēc perifērā artrīta esības anamnēzē un/vai iekļaušanas laika pētījumā, tika izveidotas divas grupas ar 57 (58,16 %) un 41 (41,84 %) pacientiem. Savstarpēji abas grupas tika salīdzinātas pēc vairākiem parametriem (sk. 3.3. tab.). Statistiski nozīmīga atšķirība konstatēta diviem slimību raksturojošiem parametriem – C reaktīvā proteīna līmenim, mg/L, asinīs un locītavu sāpju pašnovērtējumam, izmantojot vizuālo sāpju skalu desmit punktu sistēmā (sk. 3.3. tab.).

Analizējot pārējos parametrus, pētījuma ietvaros neieguvām statistiski ticamu atšķirību starp pacientu grupu ar perifēro artrītu un pacientu grupu bez perifērā artrīta, t. sk. novērtējot mugurkaula strukturālā bojājuma datus, kas noteikti pēc mSASSS ($p = 0,74$).

Pacientiem ar perifēro artrītu nekonstatējām uveīta sastopamības atšķirību, salīdzinot ar AS pacienšu grupu bez perifērā artrīta ($p = 0,34$).

AS pacientiem ar perifēro artrītu vidējā CRP vērtība bija statistiski ticami augstāka, salīdzinot ar pacientiem bez perifērā artrīta (21,86 vs. 8,85 mg/L; $p = 3,66 \times 10^{-3}$; $\eta = 0,30$) (sk. 3.3. att.).



3.3. attēls. Ankilozējošā spondilīta pacientu C reaktīvā proteīna saistība ar perifērā artrīta esību
Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_{MV} – Manna–Vītnija testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

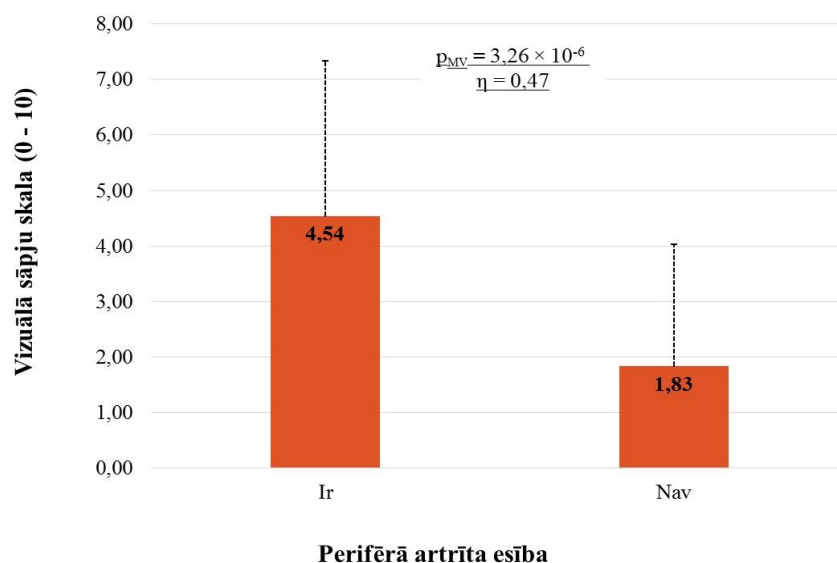
Ankilozējošā spondilīta raksturojošo lielumu saistība ar perifēro artrīta esību

Raksturojošais lielums		Perifērais artrīts (biežums, % vai skaitliskā vērtība)*		Statistiskā ticamība un saistība#	
Nosaukums	Iedalījums / parametrs	Ir	Nav	p_{χ} vai $p_{MV}^{\wedge}$	V vai $\eta^{\wedge}$
Slimības ilgums (gados)	vidējais	14,00	13,49	0,77	0,03
	SD	8,57	7,97		
Pirmo simptomu parādīšanās vecums (gados)	vidējais	27,14	25,20	0,22	0,14
	SD	7,34	5,92		
CRP (mg/L)	vidējais	21,86	8,85	$3,66 \times 10^{-3}$	0,30
	SD	24,96	10,80		
ASDAS _{CRP}	neaktīva	14,04	21,95	0,08	0,26
	zema aktivitāte	7,02	17,07		
	vidēja aktivitāte	24,56	31,71		
	augsta aktivitāte	54,39	29,27		
BASDAI (0–10)	neaktīva slimība	28,07	43,90	0,10	0,16
	aktīva slimība	71,93	56,10		
BASFI (0 - 10)	vidējais	4,06	3,25	0,19	0,15
	SD	2,77	2,54		
BASMI (0–10)	vidējais	3,82	3,98	0,80	0,03
	SD	2,67	2,53		
Nespēks (0–10; pašnovērtējums)	vidējais	5,77	4,73	0,06	0,21
	SD	2,32	2,63		
Muguras sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais	5,82	5,17	0,36	0,11
	SD	2,73	3,20		
Locītavu sāpju pašnovērtējums (0–10)	vidējais	4,54	1,83	$3,26 \times 10^{-6}$	0,47
	SD	2,80	2,20		
Rīta stīvuma izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais	5,72	5,10	0,38	0,10
	SD	3,07	3,28		
Rīta stīvuma ilgums (minūtēs)	vidējais	57,72	52,80	0,72	0,06
	SD	45,86	39,51		
Entezopātiju izteiktības pašnovērtējums (0–10)	vidējais	4,54	3,44	0,07	0,18
	SD	3,07	3,02		
Globālā skala (0–10)	vidējais	5,14	4,66	0,23	0,10
	SD	2,36	2,21		
Uveīts	jā	29,82	39,02	0,34	0,10
	nē	70,18	60,98		
mSASSS (0–72)	vidējais	22,45	24,78	0,74	0,05
	SD	21,63	21,09		

* – raksturojot nominālos jeb grupu datus ir dots biežums, %, grupa; raksturojot skaitliskos datus – vērtība;

– iezīmēts treknrakstā statistiski nozīmīgs rezultāts; $\wedge$ – p_{χ} un V, salīdzinot nominālos datus jeb biežumus grupās, p_{MV} un η , salīdzinot skaitliskos datus jeb grupas vidējo.

AS pacientiem ar perifēro artrītu locītavu sāpju pašnovērtējums bija statistiski ticami augstāks, salīdzinot ar pacientiem bez perifērā artrīta (4,54 vs. 1,83; $p = 3,26 \times 10^{-6}$; $\eta = 0,47$) (sk. 3.4. att.).



3.4. attēls. Ankilozējošā spondilīta pacientu locītavu sāpju pašnovērtējuma (0–10) saistība ar perifērā artrīta esību

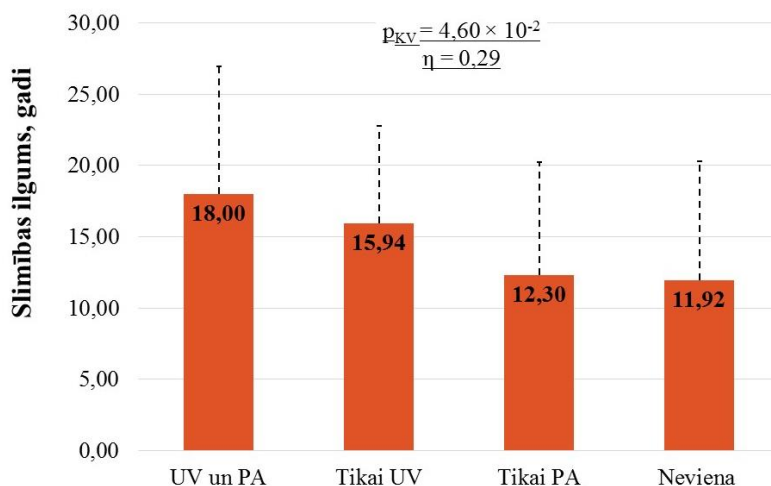
Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_{MV} – Manna–Vitnija testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

Pārējiem analizētajiem parametriem statistiski ticama atšķirība, salīdzinot AS pacientu grupas ar perifēro artrītu un bez perifērā artrīta, netika konstatēta.

Ankilozējošā spondilīta pacienti ar uveītu un perifēro artrītu

Sadalot AS pacientus pēc ārpusmugurkaula izpausmju (uveīta un/vai perifērā artrīta) esības vai neesības (sk. 3.4. tab.), konstatējām, ka četriem grupu raksturojošajiem parametriem, t. i., slimības ilgumam (sk. 3.5. att.), CRP (sk. 3.6. att.), slimības aktivitātes novērtējumam pēc ASDAS_{CRP} (sk. 3.7. att.) un locītavu sāpju pašnovērtējumam (sk. 3.8. att.), bija statistiski nozīmīga atšķirība starp četrām pacientu apakšgrupām (t. i., pacientu grupa tikai ar uveītu, pacientu grupa tikai ar perifēro artrītu, pacientu grupa ar uveītu un perifēro artrītu, pacientu grupa bez abām izpausmēm).

Analizējot četras AS pacientu apakšgrupas, kas iedalītas pēc uveīta un/vai perifērā artrīta esības saistībā ar slimības ilgumu, konstatējām, ka vislielākais slimības ilgums (vidēji $18,00 \pm 8,94$ gadi) bija pacientiem ar abām izpausmēm, bet vismazākais slimības ilgums (vidēji $11,92 \pm 8,38$ gadi) grupā bez abām izpausmēm ($p = 4,60 \times 10^{-2}$; $\eta = 0,29$) (sk. 3.5. att.).

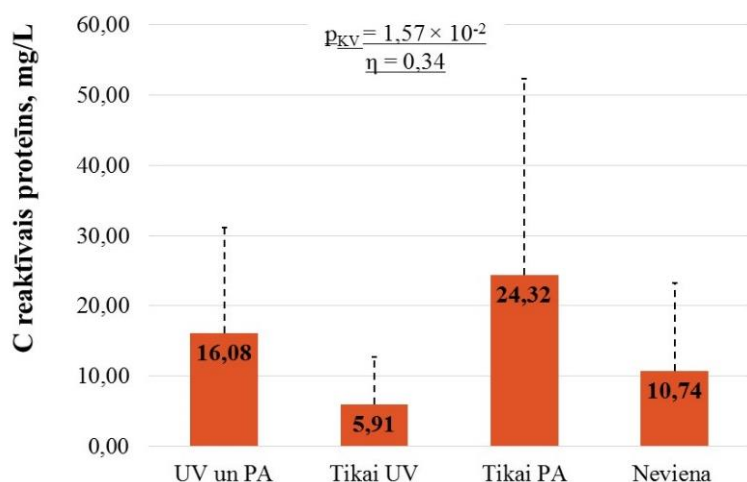


Ankilozējošā spondilīta ārpusmugurkaula izpausmes

3.5. attēls. Ankilozējošā spondilīta slimības ilguma saistība ar ārpusmugurkaula izpausmju (uveīta (UV) un/vai perifērā artrīta (PA)) esību

Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_{KV} – Kruskala–Volisa testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

Visaugstāko CRP vidējo vērtību konstatējām AS pacientu grupā tikai ar perifēro artrītu ($24,32 \pm 27,95$ mg/L). Viszemāko CRP vidējo vērtību noteicām AS grupā tikai ar uveītu ($5,91 \pm 6,76$ mg/L). Pacientu grupā ar uveītu un perifēro artrītu tā bija $16,08 \pm 15,04$ mg/L. AS pacientu grupā bez ārpusmugurkaula izpausmēm, t. i., uveīta un perifērā artrīta, CRP vidējā vērtība bija $10,74 \pm 12,51$ mg/L. Savstarpēji salīdzinot četru pacientu apakšgrupu vidējās CRP vērtības, ieguvām statistiski ticamu atšķirību ($p = 1,57 \times 10^{-2}$; $\eta = 0,34$) (sk. 3.6. att.).



Ankilozējošā spondilīta ārpusmugurkaula izpausmes

3.6. attēls. Ankilozējošā spondilīta pacientu C reaktīvā proteīna saistība ar ankilozējošā spondilīta klīnisko izpausmju (uveīta (UV) un/vai perifērā artrīta (PA)) esību

Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_{KV} – Kruskala–Volisa testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

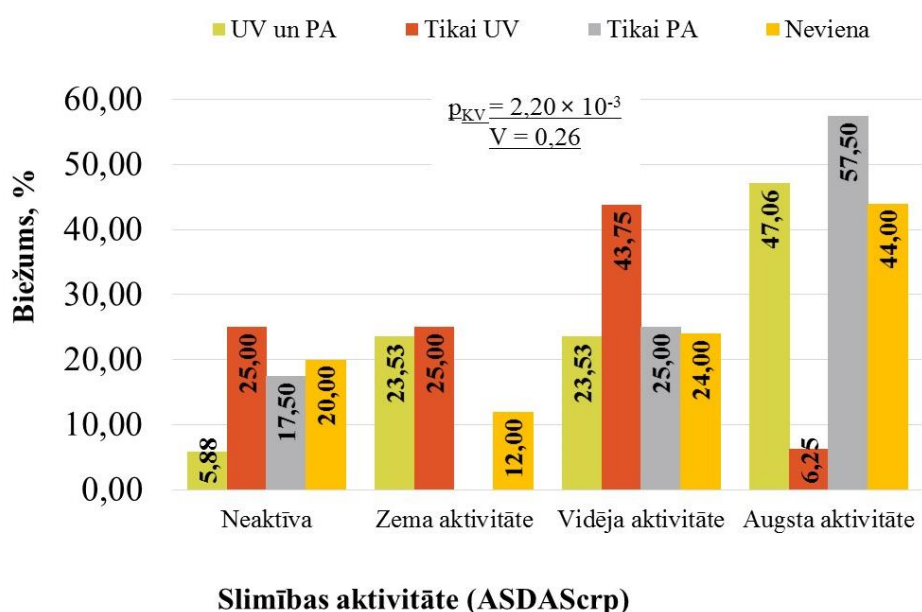
Ankilozējošā spondilīta raksturojošo lielumu saistība ar uveīta (UV) un/vai perifērā artrīta (PA) esību

Raksturojošais lielums		AS apakšgrupa grupa (biežums, %, vai skaitliskā vērtība)*				Statistiskā analīze#	
Nosaukums	Iedalījums / parametrs	UV un PA	Tikai UV	Tikai PA	Neviena no izpausmēm	p [^]	V vai η
	Skaits	17	16	40	25	-	-
	Biežums grupā, %	17,35	16,33	40,82	25,51	-	-
Slimības ilgums (gados)	vidējais	18,00	15,94	12,30	11,92	4,60 ×10⁻²	0,29
	SD	8,94	6,83	7,93	8,38		
	CI 95%	13,40...22,6	12,30...19,57	9,76...14,84	8,46...15,38		
Pirmo simptomu parādīšanās vecums (gados)	vidējais	26,18	24,44	27,55	25,68	0,53	0,17
	SD	5,48	6,58	8,03	5,54		
	CI 95%	23,36...28,99	20,93...27,95	24,98...30,12	23,39...27,97		
CRP (mg/L)	vidējais	16,08	5,91	24,32	10,74	1,57 ×10⁻²	0,34
	SD	15,04	6,76	27,95	12,51		
	CI 95%	8,35...23,82	2,31...9,51	15,38...33,25	5,57...15,90		
ASDAS _{CRP} , slimības aktivitāte	neaktīva	5,88	25,00	17,50	20,00	2,20 ×10⁻³	0,26 (V₃)
	zema	23,53	25,00	0,00	12,00		
	vidēja	23,53	43,75	25,00	24,00		
	augsta	47,06	6,25	57,50	44,00		
BASDAI (0–10)	neaktīva slimība	23,53	62,50	30,00	32,00	0,08	0,26 (V ₁)
	aktīva slimība	76,47	37,50	70,00	68,00		
BASFI (0–10)	vidējais	3,82	2,70	4,16	3,60	0,36	0,19
	SD	2,71	2,48	2,83	2,56		
	CI 95%	2,43...5,21	1,38...4,02	3,25...5,06	2,55...4,66		
BASMI (0–10)	vidējais	3,94	3,88	3,78	4,04	0,99	0,04
	SD	2,49	2,53	2,78	2,59		
	CI 95%	2,66...5,22	2,53...5,22	2,89...4,66	2,97...5,11		
Nespēks (0–10)	vidējais	6,00	3,94	5,68	5,24	0,11	0,17
	SD	2,06	2,77	2,44	2,45		
	CI 95%	4,94...7,06	2,46...5,41	4,89...6,46	4,23...6,25		
Muguras sāpes (0–10)	vidējais	5,71	4,13	5,88	5,84	0,26	0,22
	SD	2,31	3,24	2,91	3,05		
	CI 95%	4,52...6,89	2,40...5,85	4,94...6,81	4,58...7,10		
Locītavu sāpes (0–10)	vidējais	4,76	1,31	4,45	2,16	4,29 ×10⁻⁵	0,48
	SD	2,36	1,70	2,99	2,44		
	CI 95%	3,55...5,98	0,41...2,22	3,49...5,41	1,15...3,17		
Rīta stīvuma izteiktība (0–10)	vidējais	5,76	4,56	5,70	5,44	0,67	0,13
	SD	2,36	3,29	3,35	3,31		
	CI 95%	4,55...6,98	2,81...6,31	4,63...6,77	4,08...6,80		
Rīta stīvums ilgums (minūtes)	vidējais	55,00	41,88	58,88	59,80	0,52	0,15
	SD	40,50	37,68	48,39	39,80		
	CI 95%	34,17...75,83	21,8...61,95	43,4...74,35	43,37...76,23		
Entezopātiju izteiktība (0–10)	vidējais	4,76	2,69	4,45	3,92	0,19	0,22
	SD	3,17	2,47	3,05	3,28		
	CI 95%	3,13...6,40	1,37...4,00	3,47...5,43	2,57...5,27		
Globālā skala (0–10)	vidējais	5,29	4,31	5,08	4,88	0,57	0,13
	SD	1,99	2,30	2,52	2,17		
	CI 95%	4,27...6,32	3,09...5,54	4,27...5,88	3,99...5,77		

* – slīprakstā norādīts rezultāts bez normālsadalījuma; # – treknrakstā iezīmēts statistiski nozīmīgs rezultāts; ^ – p_x un V, salīdzinot nominālos datus jeb biežumus grupās (aiz V vērtības norādīts brīvības pakāpes lielums), p_{KV} vai p_F un η, salīdzinot skaitliskos datus jeb grupas vidējo.

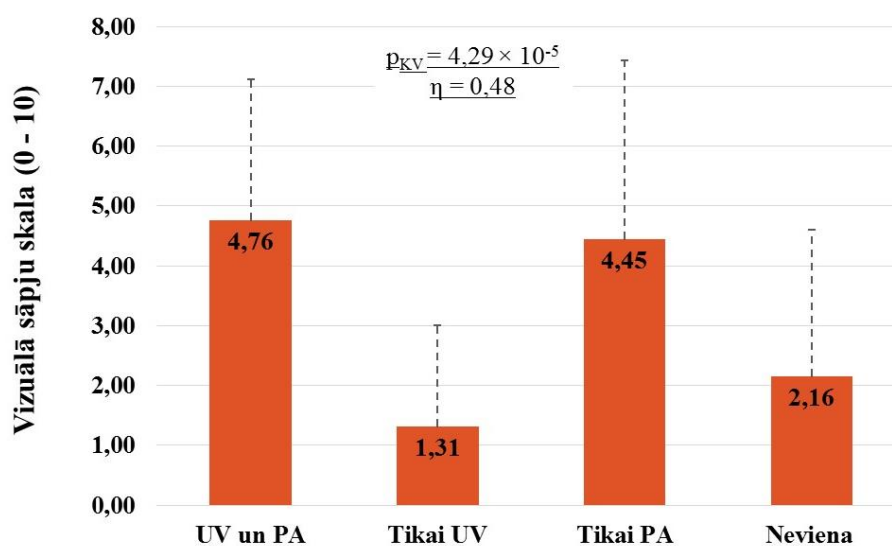
Līdzīgi arī augsta slimības aktivitāte, aprēķināta pēc ASDAS_{CRP}, visbiežāk konstatēta pacientu grupā tikai ar perifēro artrītu, un visretāk tā bija noteikta pacientu grupā tikai ar uveītu, savukārt neaktīvas un zemas aktivitātes slimības apakšgrupās pēc ASDAS_{CRP} vislielāko īpatsvaru veidoja AS pacienti ar uveītu un bez perifērā artrīta izpausmēm ($p = 2,20 \times 10^{-3}$; $V = 0,26$) (sk. 3.7. att.).

Analizējot slimības aktivitātes vērtējumu pēc BASDAI (aktīva vai neaktīva slimība), starp minētajām četrām pacientu apakšgrupām nekonstatējām statistiski ticamu atšķirību ($p = 0,08$).



3.7. attēls. Ankilozējošā spondilīta ASDAS_{CRP} (slimības aktivitātes) saistība ar ankilozējošā spondilīta klīnisko izpausmju (uveīta (UV) un/vai perifērā artrīta (PA)) esību
Stabiņi norāda uz biežumu, %, grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients.

Analizējot locītavu vizuālās sāpju skalas vidējo novērtējumu četrās pacientu grupās, vislielāko vērtību konstatējām AS pacientu grupā ar abām izpausmēm, viszemāko vidējo vērtējumu noteicām pacientu grupā tikai ar uveītu (4,76 vs. 1,31; $p = 4,29 \times 10^{-5}$; $\eta = 0,48$) (sk. 3.8. att.).



Ankilozējošā spondilīta ārpusmugurkaula izpausmes

3.8. attēls. Ankilozējošā spondilīta pacientu locītavu sāpju pašnovērtējuma (0 – 10) saistība ar ankilozējošā spondilīta klīnisko izpausmju (uveīta (UV) un/vai perifērā artrīta (PA)) esību
Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_{KV} – Kruskala–Volisa testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

Analizējot AS pacientu apakšgrupas atbilstoši ārpusmugurkaula izpausmju (t. i., uveīta un/vai perifērā artrīta) esībai, pētījuma ietvaros mēs nekonstatējām statistiski ticamu atšķirību starp grupām saistībā ar pirmo simptomu parādīšanās vecumu kā vienu no darbā analizētajiem biomarkieriem ($p = 0,53$).

Salīdzinot pārējos parametrus četru AS apakšgrupu analīzē, statistiski ticama atšķirība netika iegūta.

3.2. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismi

Kopumā tika analizēti 15 SNPs, kas ir lokalizēti astoņos gēnos (sk. 3.5. tab.). AS kandidātģēni lokalizēti 1., 5., 6, 7., 19. un 20. hromosomā. No analizētajiem astoņiem kandidātģēniem trīs gēni ir lokalizēti 1. hromosomā.

Kandidātģēnu polimorfismi atrodas dažādās gēnu pozīcijās: seši SNPs atrodas eksonā, četri SNPs - intronā, pa diviem SNPs – pirms gēna un 3'UTR (3' netranslējamais rajons, angļu val. – *three prime untranslated region*), viens SNP – 5'UTR (5' netranslējamais rajons, angļu val. – *five prime untranslated region*).

Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu raksturojums (NCBI dbSNP)

Ģēns (virziens genomā +/-)	Hr.	SNP							
		ID numurs	Nuk- leo- tīdi [^]	Apzīmē- jums publikā- cijās	Pozī- cija ģēnā	Proteīna nomainā	Retā alēle	MAF* Eiropas populā- cijā	MAF# kontro- les grupā
<i>ERAP1</i> (-)	5.	rs30187	C/T (G/A)	—	Eksonā	AAG > AGG K (Lys) > R (Arg)	T	0,350	0,357
		rs10050860	C/T (G/A)	—	Eksonā	GAC > AAC D (Asp) > N (Asn)	T	0,229	0,179
		rs26653	G/C (C/G)	—	Eksonā	CGT > CCT R (Arg) > P (Pro)	C	0,282	0,315
<i>IL23R</i> (+)	1.	rs10889677	C/A	+2199C/A	3'UTR	-	A	0,298	0,273
		rs11209026	G/A	—	Eksonā	CGA > CAA R (Arg) > Q (Gln)	A	0,063	0,104
		rs2201841	A/G	—	Intronā	—	G	0,300	0,279
<i>TNFA</i> (+)	6.	rs1800629	G/A	-308G/A	Pirms ģēna	—	A	<u>0,134</u>	<u>0,247</u>
<i>CD40</i> (+)	20.	rs4810485	G/T	—	Intronā	—	T	0,259	0,175
<i>IL10</i> (-)	1.	rs1800896	T/C (A/G)	-1082G>A	Pirms ģēna / Intronā	—	C (G)	0,453	0,461
<i>TGFβ1</i> (-)	19.	rs1800469	G/A (C/T)	-1347C>T -509C>T	Pirms ģēna	—	A (T)	0,312	0,558
		rs1800470	A/G (T/C)	29C>T	Eksonā	CCG > CTG P (Pro) > L (Leu)	G	0,382	0,419
<i>IRF5</i> (+)	7.	rs10954213	A/G	—	3'UTR	—	G	0,368	0,438
		rs2004640	T/G	—	Intronā	—	G	0,468	0,760
		rs3757385	G/T	—	5'UTR	—	T	0,363	0,403
<i>PTPN22</i> (-)	1.	rs2476601	G/A (C/T)	1858C>T R620W	Eksonā	CGG > TGG R (Arg) > W (Trp)	A	<u>0,094</u>	<u>0,227</u>

[^] – iekavās norādīti nukleotīdi ģēnā, ja ģēna virziens sekvencē ir negatīvs; *MAF (*minor allele frequency*) – retās alēles frekvence Eiropā 1000 Genoma pētījumā (*1000 Genomes Project*) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB6930>); # – retā alēle, balstoties uz mūsu datu analīzi kontroles grupā. Treknrakstā frekvences, kur atšķiras retā alēle; pasvītrots – frekvences atšķiras skaitliskā vērtībā.

Salīdzinot Eiropas populācijas (Eiropā 1000 genoma pētījumā (*1000 Genomes Project*) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB6930>)) un mūsu pētījuma kontroles grupas analizēto SNPs reto alēļu izplatību, ir jāatzīmē, ka diviem SNPs ir izteikta atšķirība, t. i., kontroles grupā *IRF5* rs2004640 G alēle un *TGFβ1* rs1800469 T alēle ir biežās alēles, salīdzinot ar Eiropas populācijas datiem (sk. 3.5. tab.). *PTPN22* rs2476601 gadījumā retās alēles biežums kontroles grupā atšķiras tikai pašā frekvencē – Eiropā MAF ir 0,094, bet mūsu pētījuma kontroles grupā – 0,227; *TNFA* rs1800629 gadījumā – Eiropā MAF ir 0,134, mūsu pētījuma kontroles grupā – 0,247. Pārējo SNPs gadījumos retās alēles frekvence ir līdzīga Eiropas populācijas frekvencēm. Dati par kontroles grupas AS kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu sadalījumu ir parādīti 5. pielikumā.

IRF5 gēna SNP rs2004640 atrodas introna daļā splaisinga (*splicing*) donora reģionā, kas ir nozīmīgs introna izgriešanā pirms RNS (ribonukleīnskābe) translācijas (*Dieude et al.*, 2010). Ja šajā reģionā ir polimorfisms, tad pastāv liela varbūtība, ka introns netiek atpazīts un izgriezts, kā rezultātā var veidoties neprecīzs vai alternatīvas formas proteīns. Konkrētā SNP variācijas rezultātā gēnam ir vairāki transkripcijas varianti.

IL10 gēnam piesaistītais SNP rs1800896 (*Fife et al.*, 2006) atrodas *IL19* gēna 1. izoformas 5'UTR reģionā, kas ir lokalizēts blakus *IL10* gēnam. Tas nozīmē, ka konkrēto SNP var uzskatīt par abiem gēniem piederošu. Ja šo SNP piesaista pie *IL10*, tad zinātniskajā literatūrā tiek izmantots apzīmējums $-1082A>G$, norādot uz polimorfisma lokalizāciju attiecībā pret gēnu, kas ir lokalizēts negatīvā virzienā genomā, un nukleotīdiem pēc gēna virzības.

3.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimību

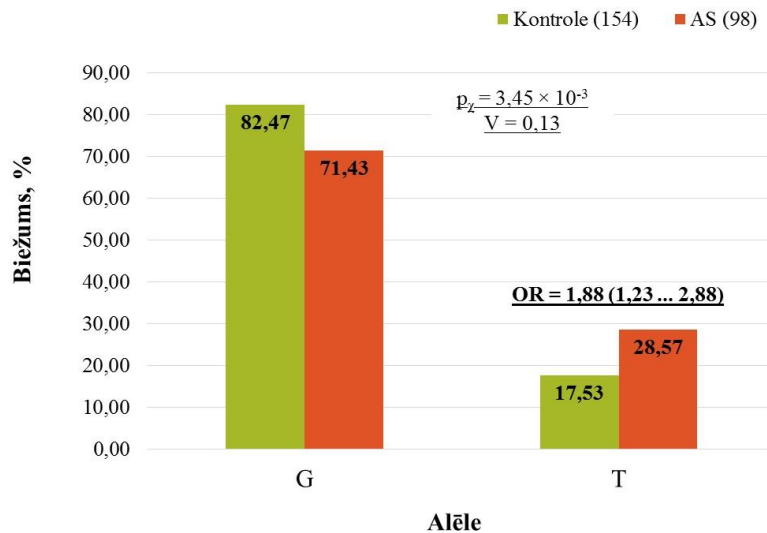
Analizējot visu lokusu ģenētisko līdzsvaru jeb esību līdzsvarā pēc Hārdija – Veinberga (*Hardy-Weinberg*) vienādojuma, konstatējām, ka līdzsvarā nav to lokusu, kuriem bija tikai divi genotipi. Šie lokusi bija: *IRF5* rs2004640, *IL23R* rs11209026, *PTPN22* rs2476601, *TNFA* rs1800629 un *TGFβ1* rs1800469. Minēto SNPs gadījumos netika konstatēta heterozigotā forma ne gadījuma, ne kontroles grupā.

Vienīgais lokuss, kurā vienā no grupām genotipu sadalījums nebija līdzsvarā, bet bija visi trīs genotipi, bija *ERAP1* rs30187. Šajā gadījumā pacientu grupā genotipu sadalījums neatbilda Hārdija–Veinberga vienādojumam. Šajā analizē bija vairāk heterozigotā genotipa (*GA*) paraugu nekā biežās alēles homozigotā genotipa (*GG*) paraugu.

3.3.1. Alēļu sadalījums

Analizējot visu 15 SNPs alēļu sadalījumu AS pacientu un kontroles grupās (sk. 5. pielikumu), konstatējām, ka statistiski nozīmīga atšķirība novērojama *CD40* rs4810485, *TNFA* rs1800629 un *PTPN22* rs2476601. Pārējo polimorfismu analizē saistībā ar slimību, salīdzinot AS un kontroles grupas, statistiski ticama atšķirība netika konstatēta.

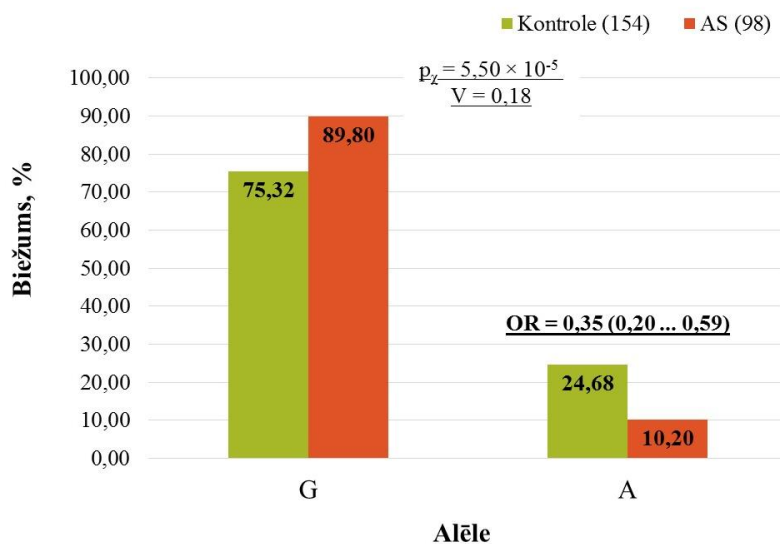
CD40 rs4810485 variācijas gadījumā abās grupās retā alēle bija *T*, bet konkrētā alēle gadījumu grupā bija sastopama par 11 % biežāk (28,57 vs. 17,53 %; $p = 3,45 \times 10^{-3}$; $V = 0,13$). Saistība starp slimību un alēļu sadalījumu bija vāja. Konkrētai alēlei bija novērojama riska alēles tendence, bet risks nebija klīniski nozīmīgs ($OR = 1,88 [1,23 \dots 2,88]$) (sk. 3.9. att.).



3.9. attēls. **CD40 rs4810485 variācijas alēļu sadalījums kontroles un ankilozejošā spondilīta (AS) grupās**

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība retajai alēlei.

TNFA rs1800629 variācijas gadījumā abās grupās retā alēle bija A, bet konkrētā alēle gadījumu grupā bija sastopama par 14 % retāk (10,20 vs. 24,68 %; $p = 5,50 \times 10^{-5}$; $V = 0,18$) (sk. 3.10. att.). Konkrētai alēlei bija novērojama aizsargājošās alēles tendence, kas samazināja slimības risku ($OR = 0,35 [0,20 \dots 0,59]$).

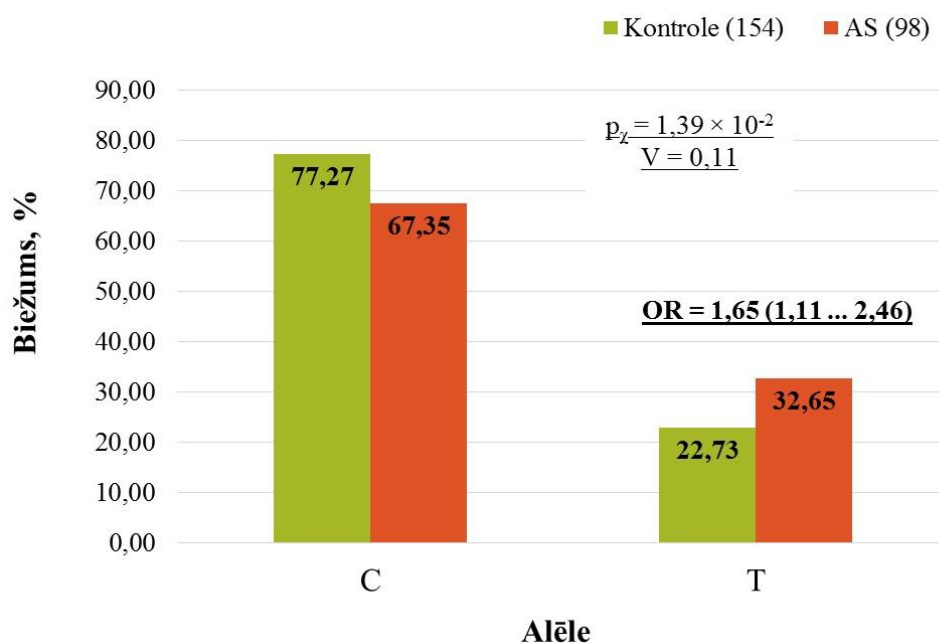


3.10. attēls. **TNFA rs1800629 variācijas alēļu sadalījums kontroles un ankilozejošā spondilīta (AS) grupās**

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība retajai alēlei.

PTPN22 rs2476601 variācijas gadījumā abās grupās retā alēle bija T, bet konkrētā alēle gadījumu grupā bija sastopama par 10 % biežāk (32,65 vs. 22,73 %; $p = 1,39 \times 10^{-2}$;

$V = 0,11$) (sk. 3.11. att.). Konkrētai alēlei bija novērojama riska alēles tendence, bet risks nebija klīniski nozīmīgs ($OR = 1,65 [1,11 \dots 2,46]$).



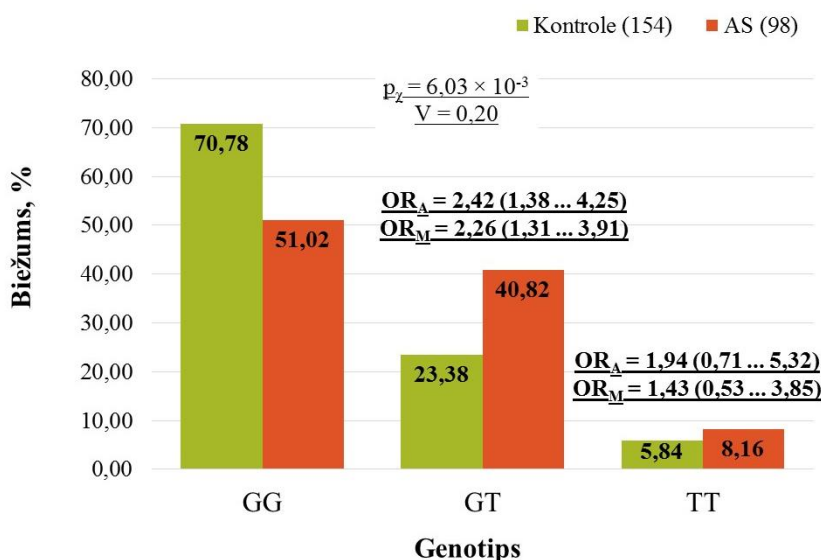
3.11. attēls. ***PTPN22* rs2476601 variācijas alēļu sadalījums kontroles un ankilozējošā spondilīta (AS) grupās**

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība retajai alēlei.

3.3.2. Genotipu sadalījums

Analizējot visu SNPs genotipu sadalījumu AS un kontroles grupās (sk. 5. pielikumu), konstatējām, ka piecu lokusu gadījumā bija atrodami tikai abi homozigotie genotipi. Statistiski nozīmīga atšķirība starp AS un kontroles grupu saglabājās diviem SNPs: *CD40* rs4810485 un *TNFA* rs1800629. Trešās variācijas gadījumā, kur *PTPN22* polimorfismam konstatēta atšķirība alēļu līmenī, genotipu sadalījumā nebija statistiski nozīmīga atšķirība un/vai saistība.

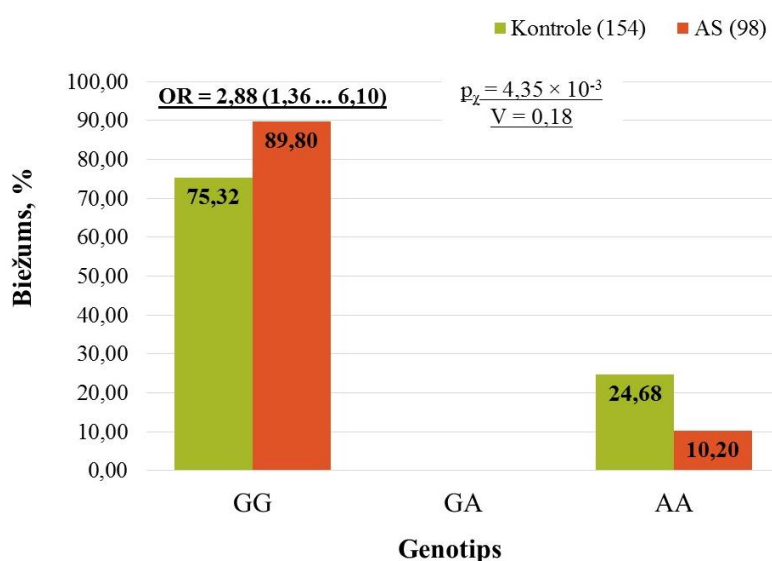
CD40 rs4810485 gadījumā konstatēti visi trīs genotipi un biežākais genotips bija biežākās alēles G homozigotais genotips (sk. 3.12. att.). Visu trīs genotipu sadalījums kontroles un AS grupās bija atšķirīgs ($p = 6,03 \times 10^{-3}$; $V = 0,20$), un starp slimību un genotipiem konstatēta vidēja statistiski nozīmīga saistība. No visiem trim genotipiem pēc adaptīvā un multiplikatīvā modeļa diviem genotipiem bija riska genotipu pazīmes. Heterozigotā genotipa (GT) gadījumā OR bija 2,42 [1,38 ... 4,25] adaptīvā modelī un 2,26 [1,31 ... 3,91] multiplikatīvā modelī. Abos gadījumos bija redzams augsts, bet ne klīniski nozīmīgs riska līmenis. Turklāt ir jāatzīmē, ka biežās alēles homozigotajai (GG) formai bija izteikti augsts aizsargājošā genotipa līmenis multiplikatīvā modelī ($OR = 0,43 [0,25 \dots 0,73]$).



3.12. attēls. **CD40 rs4810485 variācijas genotipu sadalījums kontroles un ankilozējošā spondilīta (AS) grupās**

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

TNFA rs1800629 gadījumā konstatēti tikai divi genotipi: abu alēļu homozigotās formas. Gan kontroles, gan gadījuma grupas paraugiem netika konstatēta heterozigotā forma. No konstatētajiem genotipiem retais AA genotips bija aizsargājošs genotips ($OR = 0,35 [0,16 \dots 0,73]$) no AS slimības veidošanās mūsu analizētajā populācijā (sk. 3.13. att.). Kontroles grupā šis genotips bija konstatēts 24,68 %, bet AS grupā divas reizes retāk – 10,20 % ($p = 4,35 \times 10^{-3}$; $V = 0,18$). Tādējādi biežākās alēles homozigotā forma jeb GG genotips bija riska forma ($OR_M = 2,88 [1,36 \dots 6,10]$).



3.13. attēls. **TNFA rs1800629 variācijas genotipu sadalījums kontroles un ankilozējošā spondilīta (AS) grupās**

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam.

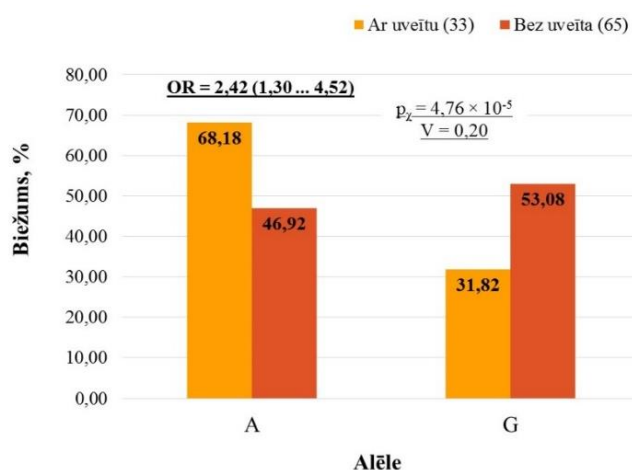
3.4. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimības ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu

Visi AS pacientu paraugi tika sadalīti mazākas grupās pēc uveīta vai perifērā artrīta esības. Uveīts konstatēts 33 (33,67 %) pacientiem, perifērais artrīts – 57 (58,16 %) pacientiem.

3.4.1. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar uveītu

Analizējot visu 15 SNPs alēļu sadalījumu pēc uveīta esības (sk. 6. pielikumu), konstatējām, ka statistiski nozīmīga atšķirība novērojama *IL10* rs1800896 (sk. 3.14. att.), kuram nebija saistības ar visu slimību kopumā.

IL10 rs1800896 gadījumā retā alēle bija G. Grupā ar uveītu konkrētā alēle bija sastopama par 21 % retāk (31,82 vs. 53,08 %; $p = 4,76 \times 10^{-5}$; $V = 0,20$). G alēle bija no uveīta aizsargājošā alēle, kas mazināja izpausmes risku ($OR = 0,41 [0,22 \dots 0,47]$). Savukārt A alēle bija riska forma uveīta attīstībai ($OR = 2.42 [1.30 \dots 4.52]$).



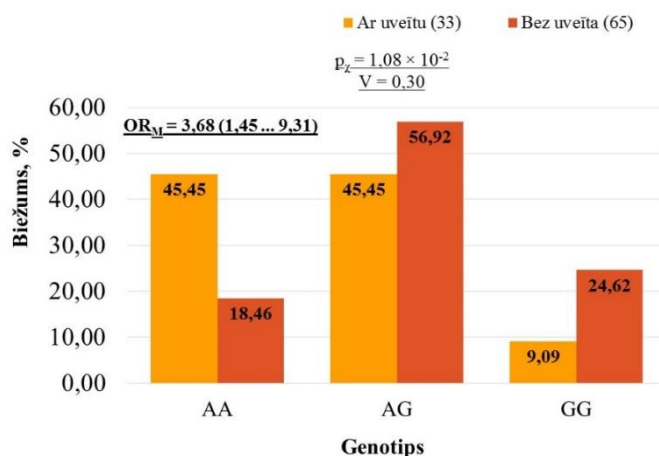
3.14. attēls. *IL10* rs1800896 variācijas alēļu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar uveītu un bez uveīta

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska alēlei.

Genotipu sadalījumā statistiski nozīmīga atšķirība starp grupām ar uveītu un bez uveīta novērota divos gadījumos: saglabājās *IL10* rs1800896 gadījumā un no jauna parādījās *IRF5* rs3757385 gadījumā. Abos lokusus konstatēti trīs genotipi.

IL10 rs1800896 gadījumā (sk. 3.15. att.) abās grupās konstatējām heterozigoto genotipu ar līdzīgu sastopamības biežumu, bet abiem homozigotiem genotipiem sadalījums bija izteikti atšķirīgs ($p = 1,08 \times 10^{-2}$; $V = 0,30$). Retās alēles homozigotais genotips (GG) bija no uveīta aizsargājošais genotips ar klīnisku nozīmi: $OR 0,15 [0,04 \dots 0,64]$ adaptīvā modelī un 0,31

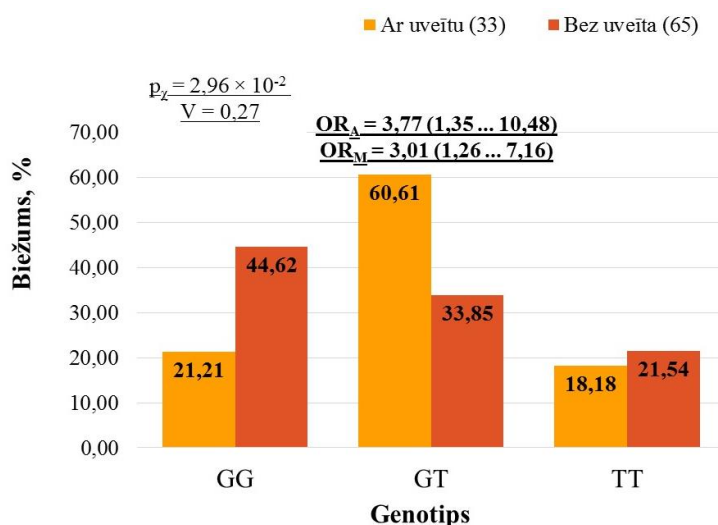
[0,08 ... 1,14] multiplikatīvā modelī. Turklāt multiplikatīvā modelī biežās alēles homozigotā genotipa (AA) riska līmenis bija klīniski nozīmīgs – OR 3,68 [1,45 ... 9,31].



3.15. attēls. **IL10 rs1800896 variācijas genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar un bez uveīta**

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam.

IRF5 rs3757385 gadījumā (sk. 3.16. att.) līdzīga frekvence abās grupās (ar uveītu un bez uveīta) novērota TT genotipam, pārējiem diviem genotipiem bija pretēji sadalījumi ($p = 2,96 \times 10^{-2}$) un saistība bija vidēji stipra ($V = 0,27$). Turklāt bija atšķirīgi biežākie genotipi. Heterozigotais genotips (GT) bija uveīta riska genotips ar klīnisku nozīmi: OR 3,77 [1,35 ... 10,48] adaptīvā modelī un 3,01 [1,26 ... 7,16] multiplikatīvā modelī. Tikmēr multiplikatīvā modelī biežākās alēles homozigotā genotipa (GG) aizsargājošais līmenis bija klīniskā nozīmīguma līmenī - OR 0,33 [0,13 ... 0,88].



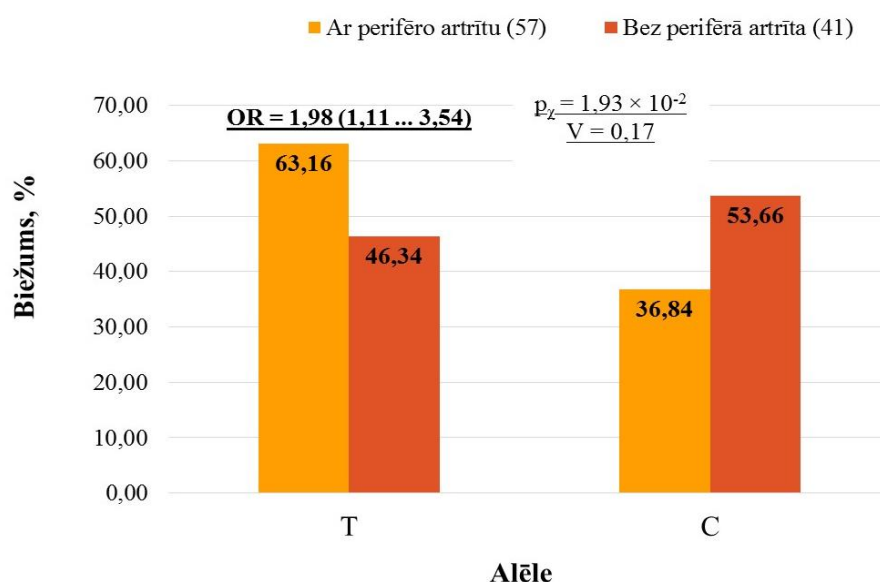
3.16. attēls. **IRF5 rs3757385 variācijas genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar un bez uveīta**

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam (A – adaptīvais modelis).

3.4.2. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar perifēro artrītu

Analizējot visu SNPs alēļu sadalījumu pēc perifērā artrīta esības, konstatējām, ka statistiski nozīmīga atšķirība novērojama *TGFβ1* rs1800469, kuram nebija saistības ar visu slimību kopumā (sk. 7. pielikumu).

TGFβ1 rs1800469 gadījumā retā alēle bija C, ja analizēja kontroles un AS grupas, kas atšķīrās no AS apakšgrupu analīzes pacientiem ar perifēro artrītu un bez perifērā artrīta ($p = 1,93 \times 10^{-2}$; $V = 0,17$) (sk. 3.17. att.). Tādējādi kontroles grupas biežākā alēle T bija riska alēle AS pacientiem perifērā artrīta attīstībai (OR = 1,98 [1,11 ... 3,54]), savukārt retā alēle C bija ar aizsargājošu efektu (OR = 0,50 [0,28 ... 0,90]).

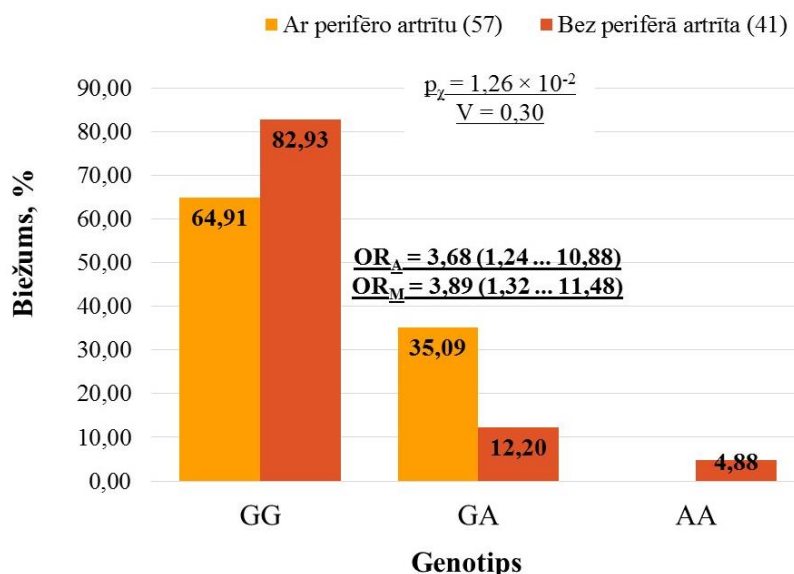


3.17. attēls. *TGFβ1* rs1800469 variācijas alēļu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar un bez perifērā artrīta

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska alēlei.

Genotipu sadalījumā (sk. 7. pielikumu) statistiski nozīmīga atšķirība starp AS grupām ar un bez perifērā artrīta novērota *ERAP1* rs10050860 gadījumā (sk. 3.18. att.). Šajā gadījumā retās alēles homozigota forma (AA) netika konstatēta pacientiem ar perifēro artrītu, bet bija atrodama diviem (4,88 %) pacientiem bez šīs pazīmes ($p = 1,26 \times 10^{-2}$); saistība starp genotipu un slimības izpausmi bija stipra ($V = 0,30$). Tādējādi šo genotipu (AA) varējām uzskatīt (OR aprēķināt tiešā veidā nevarējām, jo vienā no grupām nebija konstatēts minētais genotips) par aizsargājošo formu (OR_A = 0,48 [0,38 ... 0,61]; OR_M = 0,41 [0,32 ... 0,52]), bet kā riska genotipu, turklāt ar klīnisku nozīmi, varējām atzīmēt heterozigoto formu (GA) ar

$OR_A = 3,68 [1,24 \dots 10,88]$ un $OR_M = 3,89 [1,32 \dots 11,48]$. Biežās alēles homozigotu (GG) formu arī varējām uzskatīt par aizsargājošu genotipu ar $OR_M = 0,38 [0,14 \dots 1,01]$.

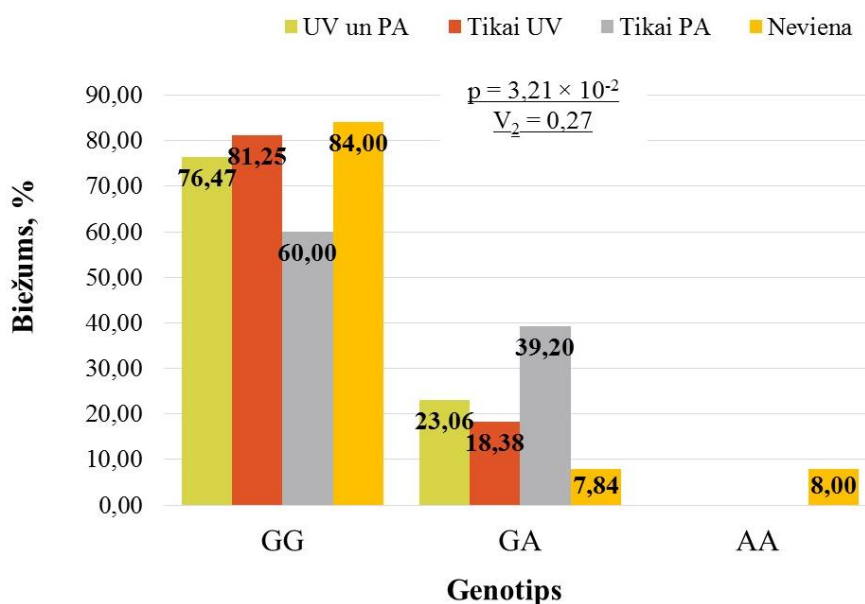


3.18. attēls. *ERAP1* rs10050860 variācijas genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar un bez perifērā artrīta

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

3.4.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar uveītu un perifēro artrītu

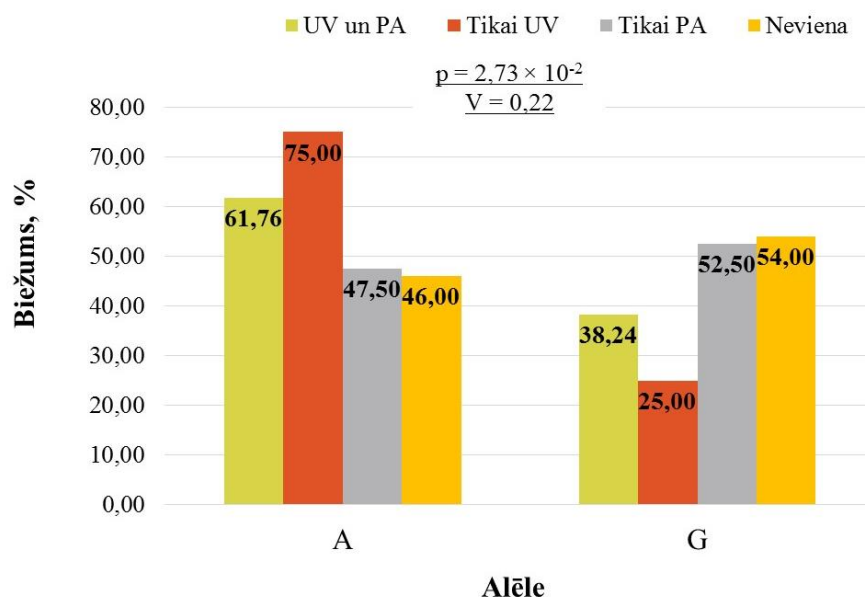
Analizējot visu SNPs alēļu un genotipu sadalījumu pēc abu izpausmju esības (sk. 8. pielikumu), konstatējām, ka statistiski nozīmīga atšķirība novērojama *ERAP1* rs10050860, kuram nebija saistības ar visu slimību kopumā, bet bija statistiski nozīmīga saistība perifērā artrīta gadījumā. Alēļu statistiski nozīmīga atšķirība starp četrām apakšgrupām, iedalot pacientus pēc uveīta un/vai perifērā artrīta esības, netika novērota, bet konstatēta genotipu atšķirība ($p = 3,21 \times 10^{-2}$; $V_2 = 0,27$) (sk. 3.19. att.). Saskaņā ar rezultātiem retās alēles homozigotā forma bija konstatēta tikai pacientiem bez abām izpausmēm. Pārējās trīs grupās šāda genotipa forma netika konstatēta. Turklāt heterozigotā genotipa forma pacientiem tikai ar perifēro artrītu bija konstatēta ievērojami biežāk, salīdzinot ar pārējo apakšgrupu AS pacientiem (t. sk. vairāk kā piecas reizes, salīdzinot ar apakšgrupu bez uveīta un perifērā artrīta (39,20 vs. 7,84 %)).



3.19. attēls. ***ERAP1* rs10050860 variācijas genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar uveītu (UV) un/vai perifēru artrītu (PA)**
 Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients.

Nosakot katra genotipa klīnisko nozīmi jeb izredžu attiecību (OR), kā references lielums tika pieņemta biežās alēles homozigotā forma. AS apakšgrupas analizētas, tās iedalot pēc uveīta un/vai perifērā artrīta esības un katru apakšgrupu atsevišķi salīdzinot ar apakšgrupu bez abām izpausmēm. Iegūtie rezultāti norādīja, ka heterozigotā forma AS pacientiem palielināja iespēju iegūt kādu no ārpusmugurkaula izpausmēm – uveīta un perifērā artrīta gadījumā OR_M 3,54 [0,57 ... 22,03]; tikai uveīta gadījumā – OR_M 2,65 [0,39 ... 18,00]; tikai perifērā artrīta gadījumā – OR_M 7,67 [1,58 ... 37,12]. Tādējādi iegūtie rezultāti apstiprināja iepriekš noteiktos datus, ka *ERAP1* rs10050860 heterozigotais genotips bija īpaši izteikta riska forma perifērā artrīta izpausmei pacientiem ar AS.

Otrs lokuss, kurā konstatējām statistiski nozīmīgas atšķirības starp četrām pacientu apakšgrupām, bija *IL10* rs1800896 alēļu sadalījumā (sk. 3.20. att.). Pacientu apakšgrupās tikai ar perifēro artrītu vai bez abām izpausmēm alēļu sadalījums bija līdzīgs kontroles un kopīgajā pacientu grupās, savukārt pārējās divās pacientu apakšgrupās – ar uveītu un ar abām izpausmēm *G* alēli novērojām retāk. Kontroles un kopīgajā pacientu grupā vidēji *G* alēle bija ar sastopamību 46,01 %, bet pacientiem ar uveītu un perifēro artrītu – 38,24 %, pacientu grupā tikai ar uveītu – 25,00 %. Iegūtās atšķirības bija statistiski nozīmīgas ($p = 2,73 \times 10^{-2}$; $V = 0,22$). Tādējādi šie rezultāti vēlreiz apliecināja *IL10* rs1800896 *G* alēles saistību ar uveītu pacientiem ar AS.



3.20. attēls. *IL10* rs1800896 variācijas alēļu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar uveītu (UV) un/vai perifēru artrītu (PA)

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients.

3.5. Multilokusu haplotipu saistība ar ankilozējošo spondilītu un tā ārpusmugurkaula izpausmēm

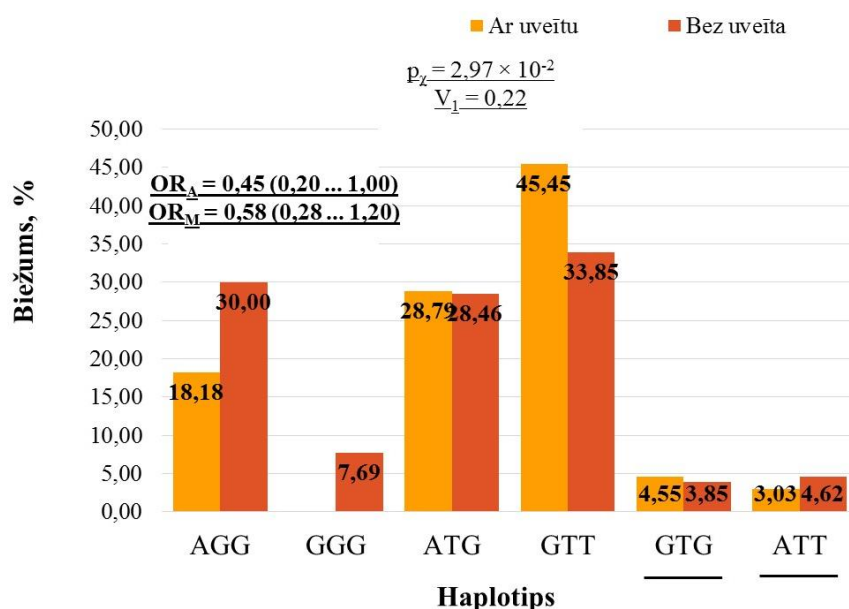
Haplotipu kombinācijas gan pacientu, gan kontroles paraugiem veidotas pēc trīs principiem: 1) viena gēna ietvaros, ja analizēti vismaz trīs SNPs; 2) kopīga signālu ceļa proteīna gēni; 3) kombinācijas no SNPs, kuriem konstatēta saistība ar AS vai tā ārpusmugurkaula izpausmēm. Pirmajā grupā izdalījām haplotipus, analizējot *ERAP1*, *IL23R* un *IRF5* gēnus. Otrajā grupā noteicām haplotipus, tos veidojot starp TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēniem (*TNFA* un *CD40*), kā arī starp gēniem, kas kodē proteīnus TNF α , T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā (*IL10*, *TGF β 1*, *IRF5* un *PTPN22*). Trešajā grupā par slimību kopumā tika analizēti haplotipi, kas veidoti no *TNFA* rs1800629, *CD40* rs4810485 un *PTPN22* rs2476601; uveīta gadījumā – no *IRF5* rs3757385 un *IL10* rs1800896; perifērā artrīta gadījumā – no *ERAP1* rs10050860 un *TGF β 1* rs1800469; uveīta un/vai perifēra artrīta gadījumā – no *IRF5* rs3757385, *ERAP1* rs10050860, *IL10* rs1800896 un *TGF β 1* rs1800469.

Izveidotajiem haplotipiem analizējām saistību tikai ar AS vai tā ārpusmugurkaula noteiktām izpausmēm atkarībā no SNPs asociācijas.

3.5.1. Haplotipi viena gēna ietvaros

Salīdzinot individuāli *ERAP1*, *IL23R* un *IRF5* gēnu trīs SNPs haplotipu sadali AS un kontroles grupās (sk. 9. un 10. pielikumu), nekonstatējām statistiski ticamu saistību starp gēna haplotipiem un slimību. Analizējot šos haplotipus saistībā ar ārpusmugurkaula izpausmēm (gan ar katru atsevišķi, gan kopā), nekonstatējām statistiski ticamu atšķirību starp grupām *ERAP1* un *IL23R* gēnu gadījumā.

Trešā gēna *IRF5* individuālās analīzes gadījumā noteicām statistiski ticamu saistību starp haplotipu sadali un uveīta esību ($p = 2,97 \times 10^{-2}$; $V = 0,22$). Analizējot šos datus (sk. 3.21. att.), konstatējām, ka, pirmkārt, biežākais haplotips *GTT* (rs10954213/ rs2004640/ rs3757385) bija veidots no SNPs retajām alēlēm. Biežāko alēļu haplotipa *AGG* sastopamība bija ap 20,00 % AS un kontroles grupās, bet *GTT* attiecīgi 37,76 % un 38,31 % (sk. 9. pielikumu). Otrkārt, haplotips *GGG* bija sastopams tikai pacientiem bez uveīta (7,69 %). Iegūtie dati norādīja, ka konkrētais haplotips bija no uveīta aizsargājošā forma. Treškārt, par uveīta riska haplotipu varējām uzskatīt biežāk sastopamo haplotipu *GTT*, kas konstatēts 45,45 % pacientiem ar uveītu un 33,85 % pacientiem bez uveīta ($OR_M 1,84 [1,01 \dots 3,35]$). Kā vēl viens aizsargājošais haplotips bija uzskatāms *AGG*, ko novēroja 18,18 % pacientiem ar uveītu un 30,00 % pacientu bez uveīta ($OR_M 0,58 [0,28 \dots 1,20]$; $OR_A 0,45 [0,20 \dots 1,00]$).



3.21. attēls. *IRF5* variāciju (rs10954213/ rs2004640/ rs3757385) haplotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās ar un bez uveīta

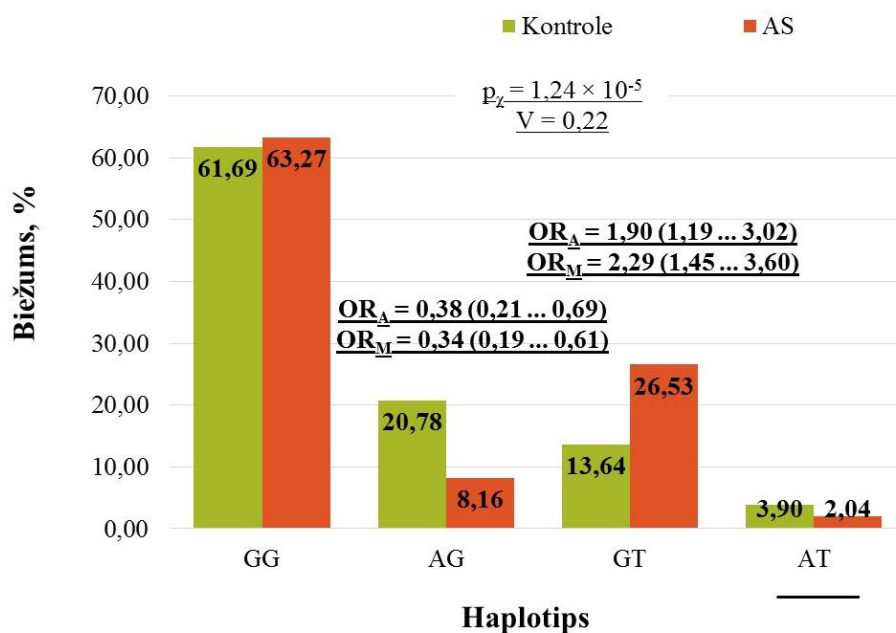
Stabiņi norāda uz haplotipa biežumu grupā. Pasvītroti retie haplotipi. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmera V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība aizsargājošam haplotipam (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

Analizējot *IRF5* haplotipus pacientiem ar vai bez perifērā artrīta, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība. Apvienojot datus par abām ārpusmugurkaula izpausmēm, *IRF5* SNPs haplotipu sadales atšķirība četrās apakšgrupās bija statistiskās ticamības robežās ($p = 0,08$; $V = 0,17$). Izvērtējot šos datus (sk. 9. pielikumu), novērojām, ka iepriekš konstatēta riska haplotipa *GTT* frekvence mainījās atkarībā no ārpusmugurkaula izpausmēm: 26,23 % - bez abām izpausmēm; 35,00 % un 40,63 % – attiecīgi ar perifēro artrītu vai uveītu, bet ar abām izpausmēm – 50,00 % sastopamība. Aizsargājošo haplotipu gadījumā, pirmkārt, *AGG* frekvences samazinājās, parādoties vai mainoties ārpusmugurkaula izpausmēm, otrkārt, *GGG* bija konstatēts 8,75 % pacientu ar tikai perifēro artrītu (vai 6,14 % starp visiem pacientiem ar perifēro artrītu) un tikai 4,92 % pacientu bez ārpusmugurkaula izpausmēm. Šis fakts norādīja uz iespējamu haplotipa *GGG* ietekmi uz perifērā artrīta attīstību, bet mazā parauga skaita dēļ to precīzi nevarēja noteikt.

3.5.2. Haplotipi starp TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēniem

Haplotipu, kas veidoti starp TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēnu *TNFA* un *CD40* polimorfismiem (sk. 11. un 12. pielikumus), sadalījumā starp AS pacientu un kontroles grupas paraugiem konstatējām statistiski ticamu atšķirību ($p = 1,24 \times 10^{-5}$ ($V = 0,22$)) (sk. 3.22. att.). Datu analīzē noteicām, ka haplotips no abu lokusu biežajām alēlēm *GG* (*TNFA* rs1800629 un *CD40* rs4810485) bija arī biežākais haplotips gan pacientu, gan kontroles grupās. Abās grupās sastopamība bija līdzīga: 63,27 vs. 61,69 %. Pēc haplotipu frekvencēm un izredžu attiecības analīzes varējām secināt, ka haplotips *AG* bija no slimības aizsargājošs ($OR_M = 0,34$ [0,19 ... 0,61]; $OR_A = 0,38$ [0,21 ... 0,69]), bet haplotips *GT* – riska haplotips ($OR_M = 2,29$ [1,45 ... 3,60]; $OR_A = 1,90$ [1,19 ... 3,02]).

Analizējot iepriekšminēto haplotipu sadalījumu apakšgrupās, kas veidotas pēc uveīta un/vai perifērā artrīta esības: pacientu grupa ar uveītu pret pacientu grupu bez uveīta; perifērā artrīta grupa pret pacientu grupu bez perifērā artrīta; pacientu grupa tikai ar uveītu, pacientu grupa tikai ar perifēro artrītu, pacientu grupa ar abām izpausmēm un pacientu grupas bez uveīta un perifērā artrīta, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ($p > 0,05$).



3.22. attēls. *TNFA* rs1800629 un *CD40* rs4810485 variāciju haplotipu sadalījums kontroles un ankilozējošā spondilīta (AS) pacientu grupās

Stabiņi norāda uz haplotipa biežumu grupā. Pasvītroti reti haplotipi. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

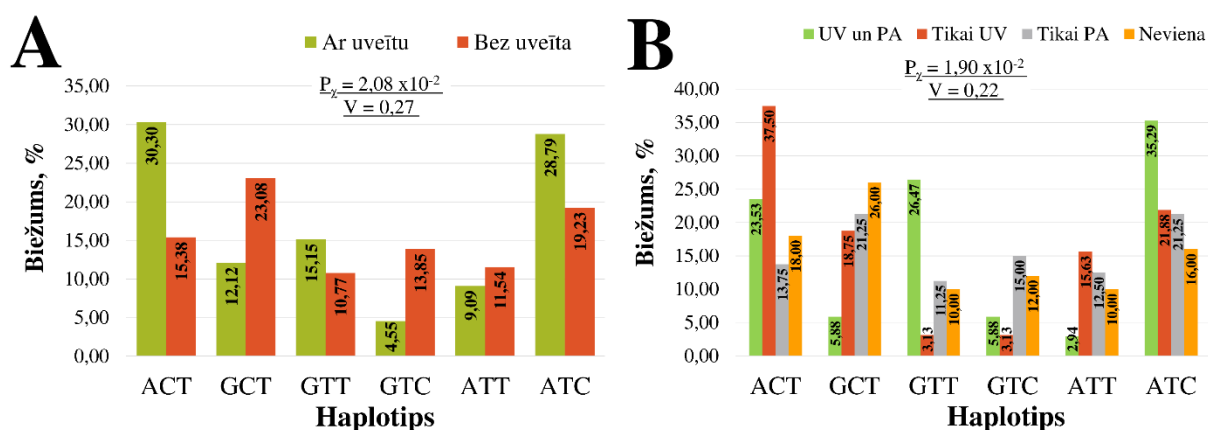
3.5.3. Haplotipi starp gēniem, kas kodē proteīnus *TNF α* , T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā

Analizējot polimorfismus, lokalizētus gēnos vai saistītus ar gēniem, kas kodē proteīnus *TNF α* , T limfocītu un dendrītisko šūnu mijiedarbības signālu ceļā – *IL10*, *TGF β 1*, *IRF5* un *PTPN22*, teorētiski bija iespējami 128 haplotipi, bet datu apstrādes rezultātā ieguvām 63 haplotipus. Atlasot retos haplotipus (sastopamība mazāk par 5,00 %), atlika pieci (5) haplotipi, kas aptvēra 25,51 % un 36,04 % no paraugiem. Tā kā tas bija mazāk nekā viena trešdaļa no pacientu paraugiem, tad nolēmām mainīt haplotipus ietvertos lokusus. Ņemot vērā, ka *IL10* un *TGF β 1* gēnu proteīniem ir kopīgs signālu ceļš, veidojām haplotipu kombinācijas starp šo gēnu polimorfismiem (sk. 11. un 12. pielikumus). Turklāt *IL10* SNP bija saistīts ar uveītu AS gadījumā: riska forma bija biežā alēle A ($OR = 2,42$) un genotips AA ($OR_M = 3,68$), bet *TGF β 1* rs1800469 alēles bija saistītas ar perifēro artrītu: riska forma bija biežā alēle T ($OR = 1,98$).

Apskatot *IL10* rs1800896 un *TGF β 1* rs1800469 un rs1800470 SNPs veidoto haplotipu sadali AS un kontroles grupās, konstatējām iespējamus astoņus haplotipus, no kuriem divi bija reti sastopami. Biežāk sastopamais haplotips pacientu grupā bija ATC (*IL10* rs1800896/ *TGF β 1* rs1800469 / *TGF β 1* rs1800470) ar biežajām alēlēm divos lokusus, bet kontroles grupā – ACT. Kopējais biežāk sastopamais haplotips, ko izmantojām kā references haplotipu

(nepieciešamības gadījumā), bija ACT, kas pacientiem bija sastopams 20,41 %, bet kontroles grupā – 24,03 %. Salīdzinot haplotipu sadalījumu, statistiski ticamu atšķirību nekonstatējām.

Analizējot iepriekšminēto haplotipu sadalījumu AS perifērā artrīta un uveīta apakšgrupās, sadalījums vairs nebija tik līdzīgs. Statistiski ticama atšķirība konstatēta, gan analizējot uveīta divas grupas (sk. 3.23. att. A daļā): pacientu grupu ar uveītu pret pacientu grupu bez uveīta ($p = 2,08 \times 10^{-2}$ ($V = 0,27$) bez retajiem haplotipiem vai $p = 1,29 \times 10^{-2}$ ($V = 0,30$) ar retajiem haplotipiem), gan analizējot četras grupas (sk. 3.23. att. B daļā): pacientu grupu tikai ar uveītu, grupu tikai ar perifēro artrītu, grupu ar abām izpausmēm un grupu bez abām izpausmēm ($p = 1,90 \times 10^{-2}$ ($V = 0,22$) bez retajiem haplotipiem vai $p = 2,18 \times 10^{-2}$ ($V = 0,25$) ar retajiem haplotipiem).



3.23. attēls. *IL10* (rs1800896) un *TGFβ1* (rs1800469 un rs1800470) variāciju haplotipu (bez retajām formām) sadalījums ankilozējošā spondilīta apakšgrupās (A daļa) ar un bez uveīta (UV) un (B daļa) ar uveītu un/vai perifēro artrītu (PA)

Stabiņi norāda uz haplotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients.

Apskatot haplotipu sastopamību AS ārpusmugurkaula izpausmju apakšgrupās, konstatējām, ka trīs haplotipi no četriem ar *IL10* SNP pozīcijā reto alēli *G* bija izteikti retāk sastopami pacientiem ar uveītu nekā pacientiem bez uveīta. Haplotipi *GCC* un *GTC* nebija vai bija ļoti reti sastopami pacientiem ar uveītu, bet *GCT* pacientu grupā tikai ar uveītu bija vairāk nekā trīs reizes biežāk nekā pacientiem ar uveītu un perifēro artrītu. Tādējādi haplotipi *GCC* un *GTC* aizsargā no uveīta izpausmes pacientus ar AS kopumā, bet *GCT* – no perifērā artrīta aizsargājošā forma AS pacientiem ar uveītu ($OR_M = 0,27$ [0,05 ... 1,45]).

Analizējot šos trīs haplotipus saistībā tikai ar uveītu, noteicām, ka visi trīs bija no uveīta aizsargājošās formas ar OR robežās no 0,17 līdz 0,46 (sk. 12. pielikumu).

Ceturtā haplotipa ar *G* alēli *IL10* rs1800896 pozīcijā jeb *GTT* gadījumā bija atšķirīga situācija: pacientiem ar uveītu un perifēro artrītu sastopamība bija izteikti lielāka nekā pārējās trīs grupās – 26,47 % pret pacientiem ar tikai uveītu 3,13 % ($OR_M = 11,16$ [1,32 ... 94,11]);

pacienti tikai ar perifēro artrītu 11,25 % ($OR_M = 2,84 [1,01 \dots 7,96]$); pacienti bez abām izpausmēm 10,00 % ($OR_M = 3,24 [0,98 \dots 10,73]$). Tādējādi ieguvām norādes, ka konkrētais haplotips bija riska forma AS pacientiem gan abu izpausmju attīstībā, gan otrās izpausmes attīstībā pacientiem ar uveītu vai perifērā artrīta izejas datiem.

Haplotips *GTT* saistībā tikai ar uveītu nebija ar izteikti augstu OR vērtību, liecinot, ka nozīme bija tieši abu izpausmju gadījumā.

Otrs riska haplotips ārpusmugurkaula izpausmju gadījumā bija *ACT*, kas pacientiem ar uveītu bija sastopams divas reizes biežāk nekā pacientiem bez uveīta (30,30 vs. 15,38 %), kalpojot par riska formu uveīta attīstībai AS pacientiem ($OR_M = 2,39 [1,18 \dots 4,86]$). Analizējot četras apakšgrupas (sk. 3.23. att. B daļā), konstatējām, ka haplotipa frekvences atšķirība starp pacientiem tikai ar uveītu vai tikai perifēro artrītu un pacientiem ar uveītu un perifēro artrītu bija 10–12 %, bet ar pretējām tendencēm. Izredžu attiecība perifērā artrīta attīstībai pacientiem ar uveītu bija 0,51 [0,18 ... 1,49] un uveīta attīstībai pacientiem ar perifēro artrītu bija 1,93 [0,70 ... 5,33]. Tātad konkrētais haplotips samazināja iespēju veidoties perifērajam artrītam pacientiem ar uveītu un palielināja uveīta iespējamību perifērā artrīta pacientiem.

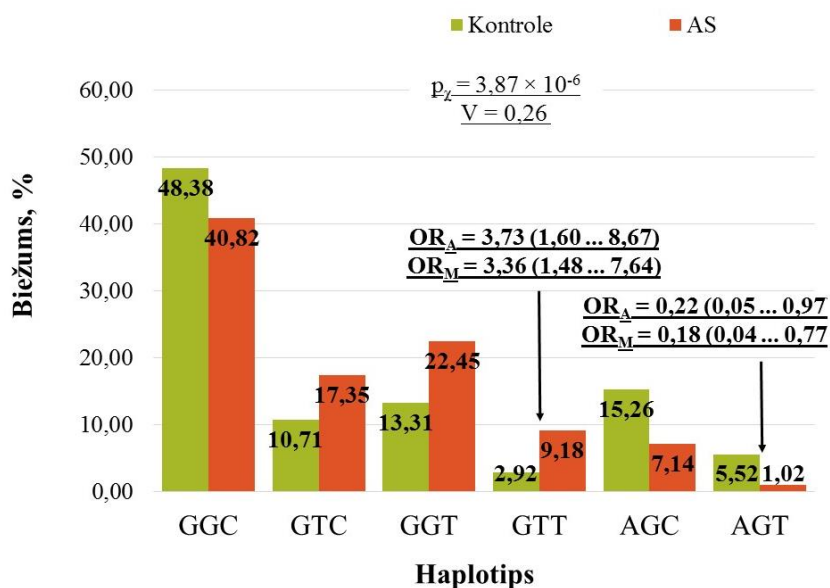
3.5.4. Haplotipi starp saistītajiem SNPs

Saistību ar slimību kopumā konstatējām trim SNPs: *TNFA* rs1800629 ar riska alēli *G*, *CD40* rs4810485 ar riska alēli *T* un *PTPN22* rs2476601 ar riska alēli *T*. Tātad, balstoties uz individuālu SNP asociācijas analīzes rezultātiem, haplotipam *GTT* (*TNFA* rs1800629, *CD40* rs4810485, *PTPN22* rs2476601) būtu jābūt ar augstu riska pakāpi AS attīstībai.

Analizējot datus, ieguvām sekojošus rezultātus, ka kontroles grupā atrasti visi astoņi iespējamie haplotipi, savukārt AS grupā tikai septiņi (sk. 13A pielikumu). Izvērtējot abas grupas, par retiem haplotipiem varējām uzskatīt tikai divus. Abās grupās haplotips *GGC* bija biežākā konstatētā forma ar frekvencēm 40,82 % gadījuma un 48,38 % kontroles grupās (sk. 3.24. att.). Kontroles un AS pacientu grupās sešu statistiski analizēto haplotipu sadalījums bija statistiski ticami atšķirīgs ar $p = 3,87 \times 10^{-6}$.

Analizējot haplotipu sadalījumu (sk. 3.24. att.) un izredžu attiecības testa rezultātu, konstatējām, ka trīs haplotipu formas bija no AS aizsargājošas un trīs formas bija riska haplotipi. Visaugstākā riska pakāpe bija iepriekš paredzētajam haplotipam *GTT*, kurā bija visu trīs lokusu riska alēles un kurš tika konstatēts 9,18 % AS pacientu, bet kontroles grupā tikai 2,92 %. Konkrētais haplotips palielina iespēju saslimt ar AS vairāk kā 3,5 reizes ($OR_A = 3,73 [1,60 \dots 8,67]$ un $OR_M = 3,36 [1,48 \dots 7,64]$). Pārējie divi haplotipi, kuriem bija konstatēts paaugstināts risks, bet ne ar klīnisku nozīmi, OR bija *GTC* (17,35 vs. 10,71 %) un

GGT (22,45 vs. 13,31 %). Pēc haplotipu lokusu analīzes ieguvām datus, ka visu trīs risku formu gadījumā *TNFA* rs1800629 lokusā bija riska alēle G.



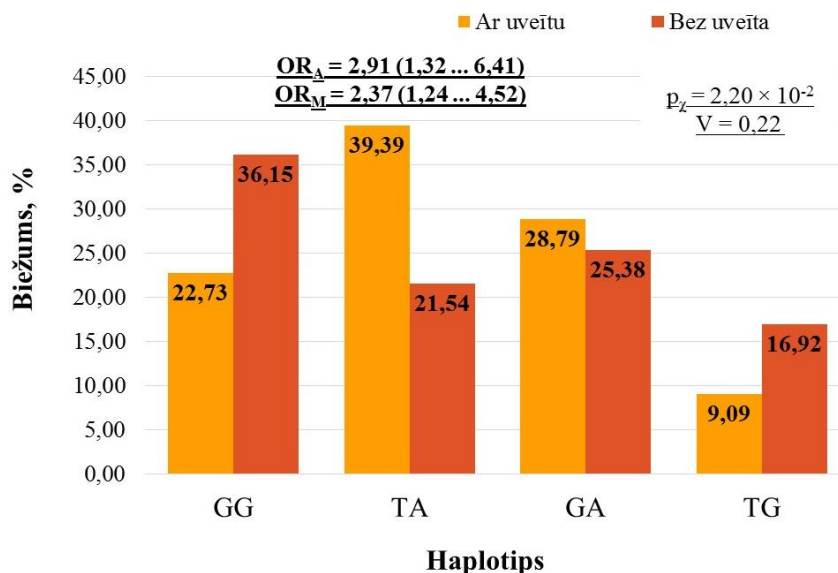
3.24. attēls. *TNFA* rs1800629, *CD40* rs4810485, *PTPN22* rs2476601 variāciju haplotipu (bez retajām formām) sadalījums kontroles un ankilozējošā spondilīta (AS) pacientu grupās
Stabiņi norāda uz haplotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

Apskatot no slimības aizsargājošos haplotipus *GGC*, *AGC* un *AGT*, konstatējām, ka *CD40* rs4810485 lokusā visos trīs gadījumos bija aizsargājošā alēle G. Ar visaugstāko aizsargājošo līmeni bija haplotips *AGT*, kurš samazināja iespējamību saslimt aptuveni 4,5–5,6 reizes ($OR_A = 0,22 [0,05 \dots 0,97]$ un $OR_M = 0,18 [0,04 \dots 0,77]$). Konkrētais haplotips pacientu grupā bija konstatēts tikai divas reizes (1,02 %), bet kontroles grupā 17 reizes (5,52 %). Pārējo divu haplotipu gadījumā OR vērtība bija no 0,43 līdz 0,74.

Ar uveītu statistiski ticama saistība tika konstatēta divu SNPs gadījumos: *IRF5* rs3757385 ar iespējamu (saistība tikai genotipu līmenī) riska alēli T un *IL10* rs1800896 ar riska alēli A. Analizējot datus (sk. 13B pielikumu), konstatējām visus četrus iespējamus haplotipus, no kuriem biežāk sastopamais haplotips atšķīrās AS pacientu grupās ar uveītu un bez uveīta (sk. 3.25. att.). Attiecīgi pacientu grupā ar uveītu biežākais haplotips bija TA (*IRF5* rs3757385, *IL10* rs1800896), bet pacientiem bez uveīta – GG. Kopumā analizējot, abās grupās haplotips GG bija biežāks un tāpēc tika izmantots kā references forma. Gan minētās atšķirības, gan pārējo divu haplotipu biežuma sadalījums grupā bija statistiski ticami atšķirīgs ($p = 2,20 \times 10^{-2}$).

Analizējot, kurš no haplotipiem bija riska vai aizsargājošā forma, t. i., veicot izredžu attiecības analīzi, konstatējām, ka haplotips TA ar abu lokusu riska alēlēm bija ar augstu, bet ne

klīniski nozīmīgu izredžu attiecību: $OR_A = 2,91 [1,32 \dots 6,41]$ un $OR_M = 2,37 [1,24 \dots 4,52]$. Otrs riska haplotips bija GA. Ar visaugstāko aizsargājošo efektu bija haplotips GG, kura $OR_M = 0,52 [0,26 \dots 1,02]$.



3.25. attēls. ***IRF5* rs3757385 un *IL10* rs1800896 variāciju haplotipu (bez retajām formām) sadalījums ankilozējošā spondilīta pacientu apakšgrupās ar un bez uveīta**
 Stabiņi norāda uz haplotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība,
 V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska haplotipam (A – adaptīvais modelis).

Ar perifēro artrītu statistiski ticamu saistību konstatējām divu SNP gadījumos: *ERAP1* rs10050860 ar riska genotipu GA (abi homozigotie genotipi bija ar aizsargājošu efektu) un *TGFβ1* rs1800469 ar riska alēli T. Analizējot konkrēto divu lokusu haplotipu sadali AS pacientiem ar un bez perifērā artrīta (sk. 13C pielikumu), ieguvām datus, ka frekvenču atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,07$). Tas varētu būt skaidrojams ar faktu, ka *ERAP1* rs10050860 gadījumā nozīme bija genotipu, nevis alēļu līmenī, turklāt tieši heterozigotā forma jeb abu alēļu mijiedarbība bija riska forma.

Apvienojot uveīta un perifērā artrīta grupu saistīto SNPs lokusus vienotā haplotipā, izmantojām *IRF5* rs3757385, *ERAP1* rs10050860, *IL10* rs1800896 un *TGFβ1* rs1800469 analīzes datus par saistību ar AS uveītu un/vai perifēro artrītu (sk. 13D pielikumu). Pirms konkrēto haplotipu saistības ar uveītu un/vai perifēro artrītu analīzes noteicām, kāda bija katra haplotipa sastopamība grupās, lai varētu atlasīt retos ($< 5,00\%$) haplotipus. Analīzes rezultātā konstatējām, ka kontroles grupā bija visi 16 iespējamie haplotipi, bet AS pacientiem bija 15 iespējamie haplotipi. Rezultātos ieguvām datus, ka tikai septiņi haplotipi bija uzskatāmi par biežiem. Analizējot biežo haplotipu sadali četrās AS pacientu grupās, konstatējām, ka

frekvenču atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,16$). Tātad visi četri lokusi kopumā nebija saistāmi ar uveītu un/vai perifēro artrītu.

3.6. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība ar slimības biomarkšiem

Mūsu pētījumā analizējam atlasīto kandidātģēnu polimorfismu alēļu un/vai ģenotipu saistību ar slimības novērtējuma biomarkšiem, kurus izvēlējamies, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem un klīniskā darba aktuālajiem jautājumiem: pirmo simptomu parādīšanās vecumu, mugurkaula strukturālā bojājuma vērtējumu, noteiktu pēc mSASSS, kā arī bSMARM (TNF α inhibitoru) terapijas pirmā gada efektivitātes novērtējumu (BASDAI), t. i., terapijas efektivitāti (BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā), slimības pāreju neaktīvā formā (BASDAI < 4) un slimības aktivitātes (BASDAI) vērtējuma izmaiņu tendences.

3.6.1. Pirmo simptomu parādīšanās vecums

Pētījuma ietvaros analizējam, vai izvēlētie kandidātģēnu polimorfismi ietekmē pacientu saslimšanas (pirmo simptomu parādīšanās) vecumu. Vidējais pirmo simptomu parādīšanās vecums analizētajiem 98 pacientiem bija $26,33 \pm 6,82$ (CI 95 % 24,96 ... 27,69) gadi ar intervālu no 18 līdz 45 gadiem. Slimības pirmo simptomu parādīšanās vecums pacientu grupā kopumā bija normālsadalījumā ($p > 0,05$), bet, dalot ģenotipu grupās, vismaz vienā no trim (divām) grupām netika konstatēts normālsadalījums. Tādēļ, analizējot atšķirības starp ģenotipu grupām, pielietojām neparametrisko rādītāju analīzi (Manna–Vitnija vai Kruskala–Volisa), salīdzinot grupu mediānas.

Veicot salīdzinājumu starp ģenotipiem par pirmo simptomu parādīšanās vecumu (sk. 14. pielikumu), konstatējam, ka neviens no 15 SNPs statistiski ticami neietekmēja ($p > 0,05$) AS pirmo simptomu parādīšanās vecumu.

3.6.2. Mugurkaula strukturālā bojājuma (mSASSS) novērtējums

Pacientu vidējais mSASSS bija $23,41 \pm 21,32$ (CI 95 % 18,95 ... 27,88) ar intervālu no 0 līdz 35. Pacientu grupā mSASSS kopumā nebija normālsadalījumā ($p = 8,84 \times 10^{-9}$).

Mugurkaula strukturālā bojājuma rādītājs (mSASSS) konkrētā laikā bija atkarīgs no slimības ilguma. Pacientu vidējais slimības ilgums bija $13,79 \pm 8,29$ (CI 95 % 12,12 ... 15,45) gadi ar intervālu no 1 līdz 35 gadiem. Slimības ilgums pacientu grupā kopumā bija normālsadalījuma ($p = 0,08$).

Analīzes rezultātā konstatējām, ka konkrētā pacientu grupā starp radioloģiskā novērtējuma datiem (mSASSS) un slimības ilgumu bija statistiski ticama ($p = 9,00 \times 10^{-6}$) vidēji cieša ($p = 0,45$) korelācija. Veicot vienkāršo lineāro regresiju, noteicām, ka statistiski ticami ($p = 1,45 \times 10^{-4}$) 15,21 % ($R^2 = 0,15$) no mSASSS vērtības pamatoja slimības ilgums ar vienādojumu: $mSASSS = 9,12 + 1,04 \times SI$, kur SI - slimības ilgums. Tādējādi varējām secināt, ka konkrētajā pacientu grupā, slimības ilgumam palielinoties par vienu gadu, mSASSS palielinājās par 1,04 punktiem.

Tomēr regresijas analīze pierādīja, ka pastāvēja vēl kāds lielums, kas ietekmēja mSASSS. Mēs pieņemām, ka viens no šādiem lielumiem varēja būt ģenētiskais faktors. Lai noteiktu iespējamo genotipu ietekmi, veicot analīzi, mēs ņēmām vērā divus aspektus: 1) slimības ilgumu, 2) mSASSS mainīgumu laika periodā. Līdz ar to, lai noteiktu, vai genotips arī ietekmē mSASSS, tika izmantota multifaktoru regresija. Par genotipa ietekmi varējām spriest, ja: 1) regresijas modelis - $mSASSS = B + SI \times x_1 + \text{Genotips} \times x_2$, kur x_1 un x_2 ir regresijas koeficienti – bija statistiski ticams; 2) genotipa p jeb individuālā faktora statistiskā ticamība bija mazāka par 0,05.

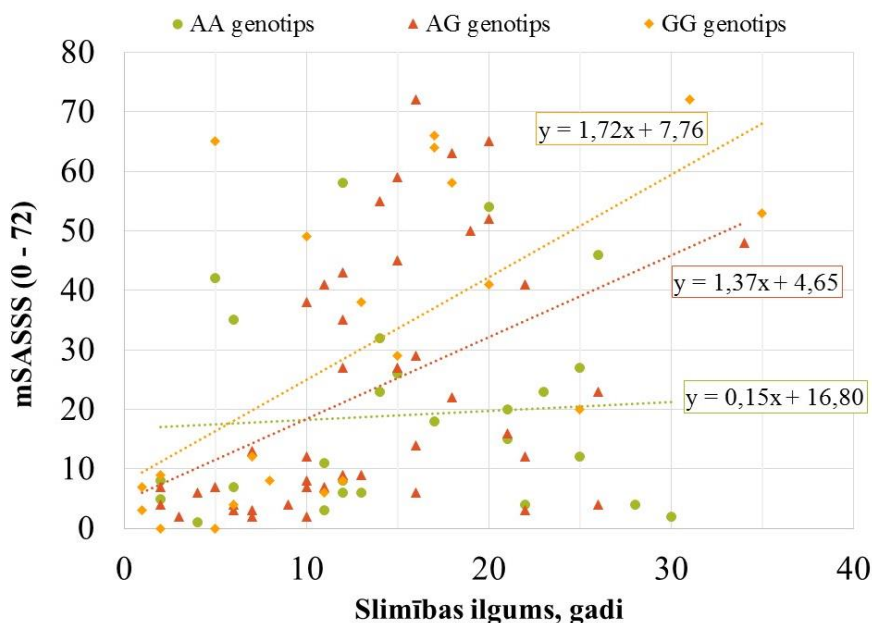
Papildus, zinot slimības ilguma ietekmes lielumu uz mSASSS (15,21 % jeb 0,15), bija iespēja provizoriski aprēķināt genotipa ietekmi.

Gadījumos, kad tika konstatēta statistiski ticama kandidātgēnu polimorfismu genotipu ietekme uz mSASSS, tika veikta neparametrisko rādītāju analīze (Manna–Vitnija vai Kruskala–Volisa), lai noteiktu mSASSS atšķirību starp genotipiem pacientiem ar slimības ilgumu līdz 15 gadiem (ieskaitot) un pacientiem ar slimības ilgumu virs 15 gadiem.

Visu kandidātgēnu polimorfismu datu apstrādē (sk. 15. pielikumu), izmantojot regresijas analīzes metodi, konstatējām statistiski ticamu regresijas vienādojumu un tikai vienā gadījumā – *IRF5* rs10954213 statistiski nozīmīgu ietekmi uz mSASSS ($p = 2,28 \times 10^{-2}$). Šajā gadījumā izskaidrojamā mSASSS daļa palielinājās līdz 20,14 %, t. i., par 4,93 %, ko varējām uzskatīt par genotipa izskaidrojošo daļu. Konkrētā regresijas modeļa galējais vienādojums bija $mSASSS = -4,75 + 1,11 \times SI + 6,59 \times \text{Genotips}$, kur genotipu vērtība bija 1, 2 un 3 attiecīgi genotipiem AA, AG, GG (AA biežākais genotips). Tādējādi varējām secināt, ka retās G alēles homozigotā genotipa gadījumā mSASSS bija augstāks.

Visus pacientus iedalot pēc *IRF5* rs10954213 genotipiem (sk. 3.26. att.), ieguvām datus, ka retās alēles genotipa GG gadījumā slimības ilguma ietekme uz mSASSS bija izteikti

augstāka nekā biežās alēles genotipa AA gadījumā (R^2 bija 40,49 % pret 0,56 %; AG genotipa gadījumā $R^2 = 20,66$ %). Biežās alēles genotipa AA gadījumā regresijas modelis nebija statistiski ticams, bet pārējo divu genotipu gadījumā tika iegūti statistiski ticami dati ($p < 0,02$). Retās alēles genotipa GG gadījumā katrs nākamais slimības gads 40,49 % gadījumos palielināja mSASSS rādītāju par 1,72 punktiem, bet genotipa AG gadījumā – par 1,37 punktiem. Biežās alēles homozigotā genotipa gadījumā šis palielinājums būtu tikai 0,15 punkti, ja regresijas modelis būtu bijis nozīmīgs.



3.26. attēls. Slimības ilguma ietekme (lineārās regresijas analīze) uz mSASSS rādītāju ankilozējošā spondilīta pacientiem ar dažādiem *IRF5* rs10954213 genotipiem

Sadalot pacientus pēc slimības ilguma un nosakot mSASSS lielumu atkarībā no *IRF5* rs10954213 genotipa (sk. 3.6. tab.), noteicām, ka pacientiem ar mazāku slimības ilgumu (līdz 15 gadiem ieskaitot) mSASSS rādītājs (analizēts pēc mediānas) statistiski ticami neatšķīrās starp grupām ($p = 0,95$). Savukārt pacientiem ar lielāku slimības periodu (virs 15 gadiem) mSASSS bija statistiski atšķirīgs ($p = 1,53 \times 10^{-2}$). Gan mSASSS mediāna, gan vidējais lielums bija lielāks pacientiem ar GG jeb retās alēles homozigoto genotipu. Salīdzinot ar AA genotipu, atšķirība bija vairāk nekā divas reizes lielāka.

Tātad, analizējot *IRF5* rs10954213, varējām secināt, ka retā alēle (gan homozigotā, gan heterozigotā genotipā) bija riska forma izteiktākam mSASSS palielinājumam līdz ar slimības perioda paildzināšanos par katru gadu.

Papildus noteicām, ka mSASSS bija vidēji cieša ($\rho = 0,49$) korelācija ar BASFI ($p = 9,98 \times 10^{-7}$) un cieša ($\rho = 0,77$) korelācija ar BASMI ($p = 6,23 \times 10^{-19}$).

AS pacientu mSASSS rādītāji atkarībā no *IRF5* rs10954213 genotipiem un slimības ilguma

Slimības ilgums (pacientu skaits)	<i>IRF5</i> rs10954213 genotips (pacientu skaits)	Rādītājs						Statistiskā analīze	
		Vidējais	SD	CI 95 %		Mediāna	Starpkvartiles intervāls	p	η
≤15 gadi (56)	AA (15)	18,07	17,09	8,60	27,53	8,00	26,00	0,95	0,02
	AG (27)	17,74	18,12	10,57	24,91	8,00	31,00		
	GG (14)	17,00	20,24	5,31	28,69	8,00	27,50		
>15 gadi (34)	AA (11)	20,45	16,78	9,18	31,73	18,00	23,00	1,53 × 10 ⁻²	0,51
	AG (16)	32,50	23,35	20,06	44,94	26,00	39,00		
	GG (7)	53,43	17,83	36,94	69,92	58,00	25,00		

3.6.3. Ankilozējošā spondilīta kandidātģēnu polimorfismu saistība un iespējamā ietekme uz TNFα inhibitoru terapijas efektivitāti

No 98 AS pacientu grupas izdalīta pacientu apakšgrupa, kuri lietoja bioloģisko medikamentu (kādu no TNFα inhibitoriem) iekļaušanas laikā pētījumā vai uzsāka šo terapiju laika posmā līdz 2019. gada martam. Kopumā tika atlasīti 54 (55,10 %) pacienti. Retrospektīvi laika posmā līdz 2019. gada martam pētījumā iekļautajiem AS pacientiem novērtējām terapijas ar TNFα inhibitoru efektivitāti tās lietošanas pirmajā gadā, analizējot BASDAI, kā arī slimības aktivitātes izmaiņas pēc BASDAI dinamiskā.

Pacienti tika iedalīti divās grupās pēc terapijas efektivitātes: pozitīva (BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā) un negatīva (BASDAI mazināšanās mazāk nekā par divām vienībām no izejas datiem novērtējuma perioda beigās), kā arī pēc slimības aktivitātes gadu pēc medikamentu lietošanas: aktīva slimība (BASDAI ≥ 4) vai neaktīva slimība (BASDAI < 4). Attiecīgi starp izveidotajām grupām noteicām kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu sadalījumu.

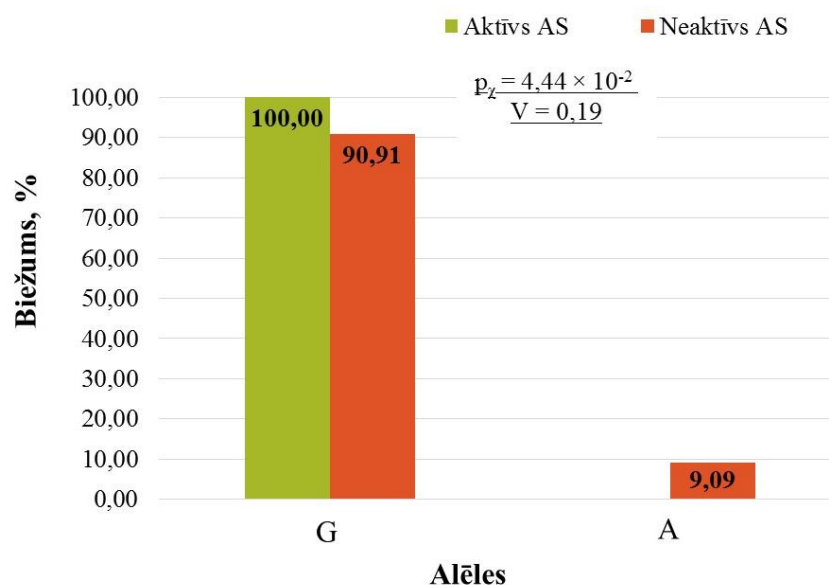
Starpt TNFα inhibitoru pirmā gada terapijas lietotājiem 41 (75,93 %) pacientam bija vērojama terapijas efektivitāte, 13 (24,07 %) pacientiem definētais terapijas efekts netika novērots. Slimības aktivitāte pēc gada ilgas terapijas saglabājās 21 (38,89 %) pacientam, neaktīva slimība novērota 33 (61,11 %) pacientiem.

Pēc iegūto datu apstrādes konstatējām, ka analizētie kandidātģēnu polimorfismi statistiski ticami nebija saistīti ar TNFα inhibitoru definēto terapijas efektivitāti (sk. 16. pielikumu).

Analizējot alēļu un genotipu sadalījumu grupās atkarībā no slimības aktivitātes pēc TNFα inhibitoru gada terapijas, konstatējām, ka trīs ģēnu SNPs – *TNFA* rs1800629,

ERAP1 rs10050860 un *IL10* rs1800896 sadalījums alēļu vai genotipu līmenī bija statistiski ticami saistīts ar slimības aktivitāti (sk. 17. pielikumu).

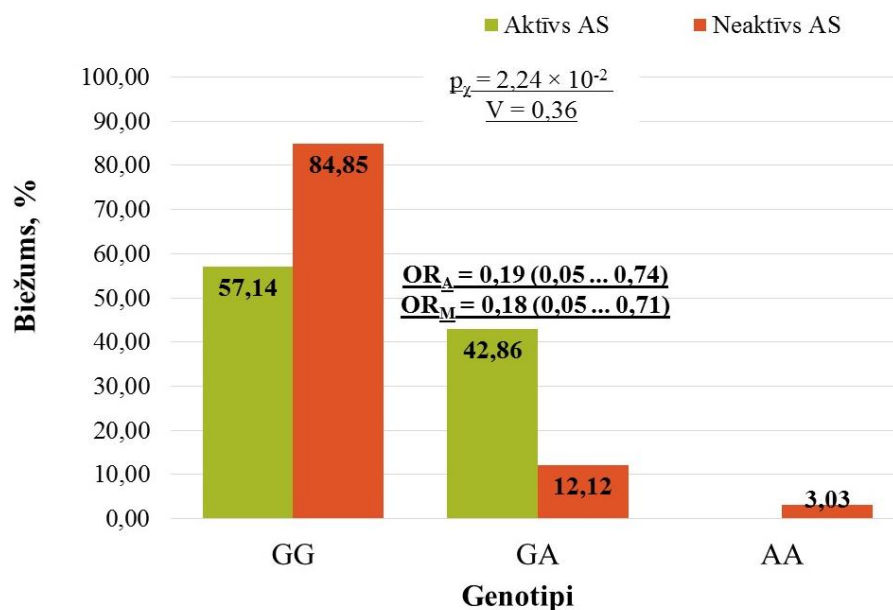
TNFA rs1800629 gadījumā nevienam no pacientiem ar aktīvu slimību pēc gada ilgas terapijas netika konstatēta retā alēlē A, bet pacientiem ar neaktīvu slimību šī alēle tika konstatēta 9,09 % ($p = 4,44 \times 10^{-2}$ ($V = 0,19$); sk. 3.27. att.). Izredžu attiecību nebija iespējams aprēķināt, jo kādā grupā nebija sastopama viena no alēlēm.



3.27. attēls. *TNFA* rs1800629 variācijas alēļu sadale ankilozējošā spondilīta (AS) pacientiem atkarībā no slimības aktivitātes pēc terapijas pirmā gada ar *TNFα* inhibitoriem

Stabiņi norāda uz alēles biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients.

ERAP1 rs10050860 gadījumā saistība tika konstatēta genotipu sadalē. Biežākās alēles homozigotā forma GG pacientiem ar neaktīvu slimības formu tika konstatēta 84,85 %, bet pacientiem ar aktīvu slimības formu 57,14 % ($p = 2,24 \times 10^{-2}$ ($V = 0,36$); sk. 3.28. att.). Konkrētā SNP gadījumā GG genotips veicināja slimības pāreju neaktīvā formā pirmajā gadā pēc *TNFα* inhibitoru terapijas uzsākšanas ($OR_M = 4,20$ [1,16 ... 15,19]. Turpretim heterozigotā forma GA bija slimības aktivitātes uzturēšanu veicinošā forma ($OR_A = 0,19$ [0,05 ... 0,74]; $OR_M = 0,18$ [0,05 ... 0,71]). Abu genotipu gadījumā OR vērtība bija virs klīniskās nozīmes.

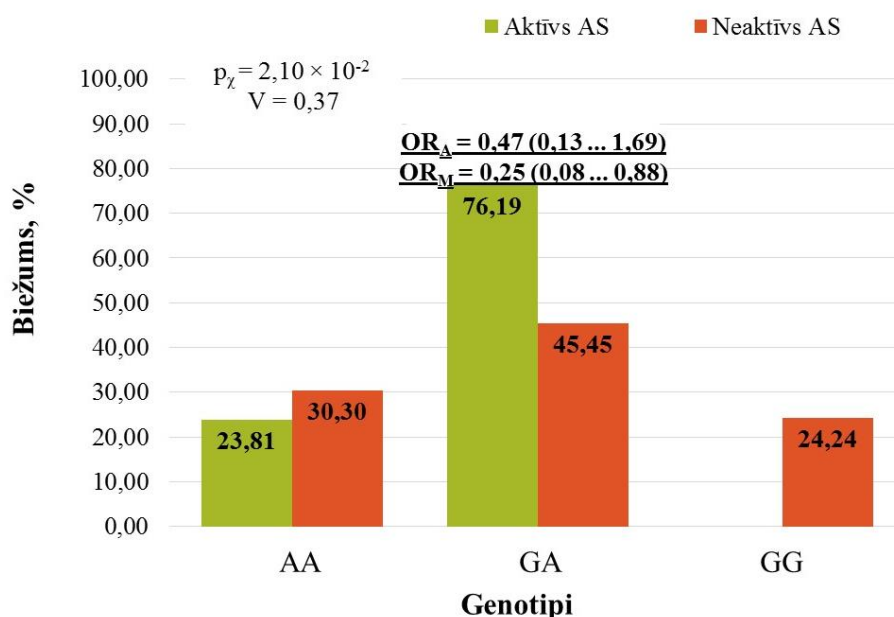


3.28. attēls. *ERAP1* rs10050860 variācijas genotipu sadale ankilozējošā spondilīta (AS) pacientiem atkarībā no slimības aktivitātes pēc terapijas pirmā gada ar TNF α inhibitoriem

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_x – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

IL10 rs1800896 gadījumā saistība tika konstatēta arī tikai genotipu sadalē ($p = 2,10 \times 10^{-2}$ ($V = 0,37$); sk. 3.29. att.): heterozigotais genotips GA ar palielinošu ietekmi adaptīvā modelī ($OR_A = 0,47 [0,13 \dots 1,69]$ un klīnisku nozīmi multiplikatīvā modelī ($OR_M = 0,25 [0,08 \dots 0,88]$) veicināja AS uzturēšanu aktīvā formā uz terapijas fona.

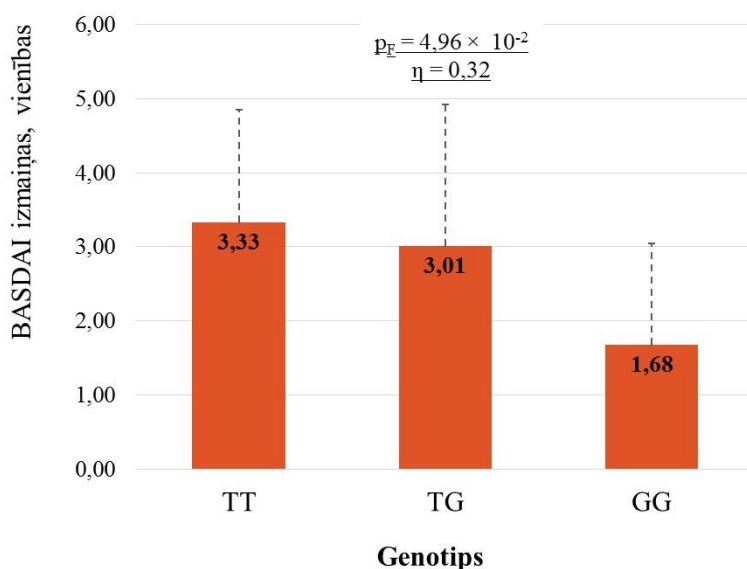
Papildus konkrētās terapijas rezultātam analizējām genotipa ietekmi uz BASDAI izmaiņām pēc divpadsmit bSMARM terapijas mēnešiem, salīdzinot ar izejas datiem. Vidēji BASDAI pacientiem izmainījās par $2,87 \pm 1,77$ vienībām (par $0,48 \pm 0,31$ decimāldaļām) no sākotnējās vērtības (BASDAI 12. mēnesī / BASDAI pirms TNF α inhibitora terapijas uzsākšanas) ar intervālu no $-2,20$ līdz $6,40$ vienības jeb $-0,41$ līdz $0,96$ decimāldaļas. Abi rādītāji pacientu grupā gan kopumā, gan dalot genotipu grupās, bija normālsadalījumā ($p > 0,05$). Veicot salīdzinājumu starp SNPs genotipu grupām par izmaiņām BASDAI vienībās, noskaidrojām, vai konkrētā SNP genotipi ietekmēja izmaiņas vienībās neatkarīgi no izejas BASDAI vērtības. Salīdzinot decimāldaļu vērtības, noteicām, kāda bija konkrētā SNP genotipa ietekme uz BASDAI vērtību samazināšanās lielumu jeb “ātrumu” (% jeb decimāldaļās) atkarībā no izejas vērtības.



3.29. attēls. ***IL10* rs1800896 variācijas genotipu sadale ankilozējošā spondilīta pacientiem atkarībā no slimības aktivitātes pēc terapijas pirmā gada ar TNFα inhibitoriem**

Stabiņi norāda uz genotipa biežumu grupā. p_{χ} – atšķirību pēc kontingences tabulas statistiskā ticamība, V – Krāmēra V saistības koeficients, OR – izredžu attiecība riska genotipam (A – adaptīvais modelis; M – multiplikatīvais modelis).

Analizējot iegūtos rezultātus par BASDAI izmaiņām (sk. 18. pielikumu), konstatējām, ka *IRF5* gēna rs3757385 gadījumā (sk. 3.30. att.) retās alēles homozigotā genotipa *TT* pacientiem vidējā BASDAI izmaiņas 12 mēnešos bija statistiski nozīmīgi augstākas nekā pārējo divu genotipu gadījumā: $3,33 \pm 1,52$ vienības pret $1,68 \pm 1,37$ un $3,01 \pm 1,91$ vienības *GG* un *TG* genotipiem, attiecīgi ($p = 4,96 \times 10^{-2}$; $\eta = 0,32$).



3.30. attēls. **BASDAI izmaiņas pēc terapijas pirmā gada ar TNFα inhibitoriem ankilozējošā spondilīta pacientiem atkarībā no *IRF5* rs3757385 variācijas genotipa**

Stabiņš ar nogriezni – vidējais rādītājs ar standartnovirzi. p_F – ANOVA testa ticamība, η – eta saistības koeficients.

Apvienojot grupā genotipus ar reto alēli (*TG* un *TT*), ieguvām vidējo lielumu $3,14 \pm 1,75$ (44 pacienti) un, salīdzinot pret *GG* grupu, ieguvām datus ar izteiktāku statistisku atšķirību ($p = 1,69 \times 10^{-2}$), nemainoties koeficientam eta. Tādējādi varējām secināt, ka *IRF5* rs3757385 retā alēle ietekmēja (palielināja) BASDAI izmaiņas 12 mēnešu griezumā.

Divu SNPs gadījumā statistiski ticama atšķirība BASDAI izmaiņām bija uz robežas ($p = 0,06$), kas norādīja uz šo SNPs ietekmes tendenci. Iespējams, ka rezultāta ticamības nesasniegšanu ietekmēja mazs pacientu skaits. Tas bija vērojams *IL23R* gēna rs10889677 gadījumā BASDAI izmaiņām vienībās un rs2201841 – BASDAI izmaiņām decimāldaļās.

Kopsavilkums par kandidātgēnu polimorfismu ietekmi uz AS

No 15 analizētajiem polimorfismiem septiņi SNPs alēles un/vai genotipi individuāli bija saistīti ar AS vai tā ārpusmugurkaula izpausmēm – perifēro artrītu un uveītu, TNF α inhibitoru terapijas efektivitāti. Haplotipu gadījumā asociācijas konstatējām *IRF5* gēna SNPs kombinācijām, kā arī *TNFA/CD40*, *IL10/TGF β 1*, *TNFA/CD40/PTPN22* un *IRF5/IL10* gēnu polimorfismu kombinācijām (sk. 19. un 20. pielikumu).

IL23R gēna gadījumā neviens no trim analizētajiem polimorfismiem netika statistiski ticami saistīts ar AS vai tā ārpusmugurkaula izpausmēm (perifēro artrītu un/vai uveītu).

4. Diskusija

Pamatojoties uz Eiropas reģiona epidemioloģisko pētījumu datiem, AS prevalence ir no 0,2 % līdz 1,2 % (Sieper *et al.*, 2006). Precīzu datu par AS pacientu skaitu Latvijā nav. Tomēr, ņemot vērā Centrālās statistikas pārvaldes 2017. gada populācijas datus, ir iespējams aprēķināt, ka Latvijas populācijā varētu būt no 3 800 līdz 23 000 AS gadījumu. Salīdzinot šo skaitli ar valsts apmaksāto AS pacientu ambulatoro apmeklējumu unikālo epizožu skaitu (kas saskaņā ar Slimības profilakses un kontroles centra datiem 2017. gadā bija 1274), ir redzams, ka datu lielums ir vairāk nekā divas reizes mazāks nekā minimālais prognozētais AS gadījumu skaits. Tas iezīmē divus aspektus. Pirmkārt, iespējams, ka Latvijā ir izteikti mazāks AS gadījumu skaits, salīdzinot ar Eiropas izcelsmes citu populāciju datiem (šeit ir būtiski precīzi zināt HLA-B27 izplatību Latvijas populācijā). Otrkārt, Latvijā netiek reģistrēti visi AS gadījumi, piemēram, iztrūkst maksas pakalpojumu laikā konsultēto pacientu profila dati. Ņemot vērā, ka šobrīd Latvijā nav AS pacientu vienota reģistra, pastāv liela varbūtība, ka visi AS gadījumi netiek noteikti un uzskaitīti. Līdz ar to nav precīzas informācijas par slimības prevalenci Latvijas populācijā, tādējādi aktualizējot jautājumu par AS pacientu datu bāzes izveidošanas nepieciešamību.

Pētījuma dati raksturo AS grupu, norādot par slimības ietekmes būtisku nozīmi dzīves kvalitātes veidošanā: rezultāti parāda augstu slimības aktivitāti lielākajai daļai pacientu ($BASDAI \geq 4$ ir 65,31 % pacientu; $ASDAS_{CRP} \geq 1,3$ ir 82,65 %) ar ikdienas aktivitāšu veikšanas traucējumiem ($BASFI\ 3,72 \pm 2,69$) un mugurkaula kustību ierobežojumiem ($BASMI\ 3,89 \pm 2,60$). Visi simptomi izpaužas relatīvi jauniem darbspējīga vecuma cilvēkiem: pirmo simptomu parādīšanās vecums vidēji $26,33 \pm 6,82$ gadi. Pētījumā noteiktais pirmo simptomu parādīšanās vecums atbilst zinātnisko publikāciju datiem – 80 % AS pacientu pirmie simptomi izpaužas pirms 30 gadu vecuma (Feldtkeller *et al.*, 2000). Analizējot slimības izraisīto rīta stīvuma, muguras sāpju un nespēka izteiktību (0–10), šo pašnovērtējumu vidējie lielumi bija virs pieci (attiecīgi $5,46 \pm 3,16$, $5,55 \pm 2,94$ un $5,34 \pm 2,50$). Saskaņā ar zinātnisko publikāciju datiem sāpes, stīvums un nespēks ir visbiežākie AS pacientu ziņotie simptomi, turklāt nespēka prevalence AS pacientiem ir robežās no 53 % līdz 65% (Schneeberger *et al.*, 2014). Visi trīs parametri var būtiski negatīvi ietekmēt ikdienas aktivitāšu veikšanu un slodzes toleranci (Ulus *et al.*, 2018).

Raksturojot AS pacientu profilu, ir jāņem vērā, ka Reimatoloģijas centra uzraudzībā nokļūst lielākoties pacienti ar aktīvu un progresējošu slimības gaitu, turklāt daļai pacientu slimības augstas aktivitātes dēļ bija nepieciešama terapijas saņemšana un/vai korekcija VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra diennakts stacionārā.

Analizējot AS pacientu grupu, lielākā daļa pacientu bija vīrieši (91,84 %). Kaut gan šobrīd tiek uzskatīts, ka vīriešiem slimība sastopama tikai nedaudz biežāk nekā sievietēm (2:1), mūsu pētījuma pacientu sastāvs vairāk atbilst iepriekšējo gadu desmitu datiem, kur sastopamība bija 10:1 (*Rusman et al.*, 2018; *Taurog et al.*, 2016). Viens no izskaidrojumiem ir fakts, ka sievietēm strukturālās sakroileālo locītavu izmaiņas, vizualizējamas radiogrāfiski, attīstās vēlāk nekā vīriešiem, tādēļ sievietēm AS diagnoze netiek noteikta savlaicīgi (*Rusman et al.*, 2018).

Mūsu pētījumā vairāk nekā pusei pacientu novēroja perifēru artrītu (58,16 %) un aptuveni vienai trešdaļai pacientu uveītu (33,67 %). Minētie dati ir atbilstoši AS pacientu ārpusmugurkaula izpausmju biežuma metaanalīzes rezultātiem: apkopojot pētījumu datus laika posmā no 2004. gada līdz 2016. gadam, perifērā artrīta prevalence ir 18–58 %, savukārt uveīta prevalence – 22–37 % (*de Winter et al.*, 2016).

Analizējot AS pacientu ar uveītu profilu, konstatējām, ka pacientiem ar uveītu bija ilgāka slimības norise, salīdzinot ar pacientiem bez uveīta (17 vs. 12 gadi; $p = 5,61 \times 10^{-3}$). Pēc publikāciju datiem uveīta prevalence palielinās līdz ar slimības ilgumu, sasniedzot 43 %, ja slimības ilgums ir virs 30 gadiem. Analizējot zinātnisko publikāciju datus, var secināt, ka uveīta prevalence pacientiem ar SpA lineāri pieaug līdz ar slimības ilgumu pirmajos divdesmit slimības gados, tad prevalence sasniedz plato līmeni, tādējādi norādot, ka, ja pacientam pirmajos divdesmit slimības gados netika novērots uveīts, tad tā attīstības risks turpmāk ir ļoti zems (*Zeboulon et al.*, 2008). Minētā informācija ir būtiska, analizējot AS pacientu grupas saistībā ar uveītu un domājot par iespējamo uveīta attīstības risku pēc iekļaušanas pētījumā.

Vēl vienā no pēdējo gadu publikācijām, kur apkopoti Beļģijas aksiālā SpA kohortas dati, norādīts, ka akūta priekšējā uveīta risks palielinās par 30 % pēc katriem desmit slimības gadiem ($RR = 1,30$), to skaidrojot ar iespējamo kumulatīvā iekaisuma iedarbību (*Varkas et al.*, 2018). Jāatzīmē, ka pētījumā pacientiem ar uveītu konstatēta zemāka slimības aktivitāte, salīdzinot ar pacientiem bez uveīta, to vērtējot pēc $ASDAS_{CRP}$ ($p = 9,84 \times 10^{-3}$). Iespējams, to izskaidro uveīta norises spilgta klīniskā aina, kas liek pacientiem neatliekamā kārtā vērsties pēc medicīniskās palīdzības paasinājuma gadījumā un pievērst lielāku uzmanību veselības stāvoklim (slimības terapijai), lai šādi paasinājumi vairs neatkārtotos. Publikācijās ir norādes, ka AS pacientiem ar uveītu ir augstāka slimības aktivitāte, vērtēta pēc BASDAI, un izteiktāki funkcionālie traucējumi, aprēķinot pēc BASFI (*Raffener et al.*, 2014).

Pētījumā pacientiem ar perifēro artrītu konstatēts augstāks CRP līmenis salīdzinājumā ar pacientiem bez perifērā artrīta (21,86 vs. 8,85 mg/L; $p = 3,66 \times 10^{-3}$; $\eta = 0,30$). CRP ir prognostiskais faktors AS strukturālā bojājuma progresijai, analizējot galvenokārt mugurkaulā noritošās izmaiņas (*Braun, Baraliakos, Hermann et al.*, 2016). Jāatzīmē, ka atsevišķos pētījumos konstatēts, ka pacientiem ar perifēro artrītu ir mazākas strukturālas mugurkaula

izmaiņas, salīdzinot ar pacientiem bez perifērā artrīta (Kim *et al.*, 2014). Šie rezultāti liecina par nepieciešamību vērtēt CRP strukturālā bojājuma prognostisko nozīmi atkarībā no slimības fenotipa. Otra statistiski ticama atšķirība, salīdzinot pacientus ar un bez perifērā artrīta, iegūta, vērtējot locītavu sāpju pašnovērtējuma lielumu, kas bija augstāks pacientiem ar perifēro artrītu (4,54 vs. 1,83; $p = 3,26 \times 10^{-3}$; $\eta = 0,47$). Šajā gadījumā ir būtiski ņemt vērā, ka locītavu sāpes rada gan iekaisums (galvenokārt, sāpes mierā), gan iekaisuma radītās strukturālās izmaiņas (galvenokārt, sāpes kustību laikā) – deformācijas neatkarīgi no iekaisuma (sinovīta) esības vērtējuma laikā, kas daļēji izskaidro, kāpēc pacientiem ar perifēro artrītu un bez perifērā artrīta nav atšķirības AS aktivitātes vērtējumā pēc BASDAI un ASDAS_{CRP}.

Analizējot pacientu apakšgrupas ar uveītu un bez uveīta un pacientu apakšgrupas ar perifēro artrīta un bez šīs izpausmes, nenoteicām saistību starp uveīta un perifērā artrīta sastopamību, t. i., piemēram, pacientiem ar uveītu nav biežāka vai retāka perifērā artrīta sastopamība, salīdzinot ar grupu bez uveīta ($p = 0,34$). Dienvidkorejas SpA reģistra datu analīzē aprakstīta korelācija starp uveītu un gūžas locītavas iesaisti (Kook *et al.*, 2019). Veicot pētījumu datu salīdzinājumus, ir būtiski ņemt vērā, kā tiek klasificēta šīs lokalizācijas artrīta esība – kā aksiālās vai perifērās AS formas izpausme.

Jāatzīmē, ka pētījuma ietvaros mēs nekonstatējām mugurkaula strukturālā bojājuma (mSASSS) statistiski ticamu atšķirību, pacientus iedalot atkarībā no uveīta vai perifērā artrīta esības (attiecīgi $p = 0,43$ un $p = 0,74$). Līdzīgi dati iegūti Dienvidkorejas SpA reģistra datu analīzē, kur netika konstatēta saistība starp AS uveīta esību un radiogrāfisko (mSASSS) progresiju piecu gadu novērtējumā (Kook *et al.*, 2019). Savukārt šī reģistra dati liecina, ka AS pacientiem ar perifēro artrītu ir mazākas strukturālās mugurkaula izmaiņas (mSASSS), salīdzinot ar pacientiem bez perifērā artrīta 2,7 gadus ilgā novērojumā (Kim *et al.*, 2014), kas ir pretrunā ar mūsu pētījuma datiem.

Sadalot pacientus četrās grupās atkarībā no perifērā artrīta un/vai uveīta esības, ieguvām datus par statistiski nozīmīgu atšķirību četriem slimību raksturojošiem lielumiem: slimības ilgumam, slimības aktivitātes vērtējumam pēc CRP un ASDAS_{CRP} un locītavu sāpju pašnovērtējumam, kur visaugstākie vidējie rezultāti bija grupā ar uveītu un perifēro artrītu, bet viszemākie rādītāji grupā ar uveītu. Šie pētījuma rezultāti apliecina kumulatīva iekaisuma nozīmi slimības norisē, kā arī tā strukturāli radīto izmaiņu ietekmi, vērtējot sāpju līmeni perifērā artrīta gadījumā.

Analizējot ģenētiskos aspektus, pirms vairāk nekā 40 gadiem aprakstīta HLA-B*27 asociācija ar AS, tādējādi radot cerību, ka slimības cēlonis tiks ātri atklāts. Kaut gan pastāv vairākas teorijas, kādā veidā HLA-B*27 varētu būt iesaistīts AS procesā, nav vienotas atbildes uz šo jautājumu un arī nav radīta efektīva terapija, kas mērķtiecīgi ietekmētu HLA-B27 un tā

funkcionālos signālu ceļus. Pēdējo gadu desmitu laikā veikti vairāki ģenētiskie pētījumi, pilnveidojot zināšanas par procesiem, kas varētu būt iesaistīti AS attīstībā un norisē, piemēram, aminopeptidāzes, IL-23 signālu ceļš (Brown *et al.*, 2016). Šobrīd turpinās daudzpusīga dažādu AS populāciju analīze individuālajos pētījumos, t. sk. kandidātģēnu noteikšana (Schiotis *et al.*, 2013), kas var paredzēt terapijas efektivitāti, lietojot bSMARM. Tomēr arī šo pētījumu rezultāti nesniedz pilnīgu atbildi par AS etiopatoģenēzi, tādējādi aktualizējot nepieciešamību turpināt tās izzināšanu.

Saistībā ar AS un ģenētisko aspektu analīzi mūsu pētījuma ietvaros izvirzījām **trīs būtiskus jautājumus** par:

- 1) kandidātģēnu polimorfismu saistību ar pašu slimību;
- 2) kandidātģēnu polimorfismu saistību ar dažādām fenotipiskām izpausmēm, t. sk. uveīta un/vai perifērā artrīta kā biežāko ārpusmugurkaula izpausmju attīstības risku;
- 3) kandidātģēnu polimorfismu izmantošanas iespēju biomarķieru lomā terapijas efektivitātes prognozēšanā un mugurkaula strukturālā bojājuma progresijas (tās ātruma) noteikšanā.

Zinātniskajā literatūrā salīdzinoši ievērojami mazākā apjomā ir pieejama informācija par ne *HLA* ģēnu saistību ar AS. Pētījumu virzieni šajā gadījumā varētu būt vairāki, kas arī pamatoja kandidātģēnu izvēli mūsu pētījumam, lai, tādējādi pilnveidojot AS ģenētisko karti, agrīni noteiktu diagnozi, prognozētu slimības norisi, tās ārpusmugurkaula izpausmes, terapijas drošuma un efektivitātes aspektus. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju analīzes datiem par AS, t. sk. patoģenēzi, ģenētiskiem un klīniskiem aspektiem, par AS kandidātģēniem mūsu pētījumam izvēlējamies ģēnus:

- kuriem ir zināma saistība ar AS, kas ir pierādīta plašākos pētījumos (*ERAP1*, *IL23R*) (Li, Brown, 2017; WTCCC *et al.*, 2007);
- kuru saistība ar AS nav tik nepārprotami noteikta dažādās populācijās: *TNFA* (Ma *et al.*, 2017; Manolova *et al.*, 2014), *IL10* (Goedecke *et al.*, 2003; Xia *et al.*, 2018), *TGFβ1* (Jaakkola *et al.*, 2004));
- kuriem ir iespējama to kodēto proteīnu saistība ar fenotipiskām ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un/vai perifēro artrītu: *IL10* (Chu *et al.*, 2012), *IRF5* (Márquez *et al.*, 2013));
- kuru kodētie proteīni var piedalīties iekaisuma vai osteoproliferācijas norisē AS gadījumā, aktualizējot tos ģēnus, kas līdz šim nav plaši analizēti saistībā ar AS: *CD40* (Croft, Siegel, 2017), *TGFβ1* (Jaakkola *et al.*, 2004), *PTPN22* (Sode *et al.*, 2018));

- kas ir pētīti saistībā ar citām reimatiskām slimībām – ar RA, SSV – *PTPN22* (Criswell et al., 2005; Tizaoui et al., 2019), *CD40* (Peters et al., 2009)), ar IZS – *IRF5* (Gathungu et al., 2012), sistēmas sklerozi – *TGFβ1* (Zhang et al., 2013).

Pētījumā analizēta informācija par astoņu gēnu polimorfismu alēļu un genotipu, kā arī to haplotipu iespējamu saistību ar AS, biežākajām tā ārpusmugurkaula izpausmēm – perifēro artrītu un uveītu, strukturālo bojājumu (tā progresiju), bSMARM (TNFα inhibitoru) lietošanas efektivitāti pirmajā terapijas gadā, ietekmi uz slimības aktivitāti bSMARM (TNFα inhibitoru) pirmā gada terapijas ietvaros.

Atbildot uz **pirmo izvirzīto jautājumu** par kandidātģēnu saistību ar AS, pētījuma rezultātā trijiem no astoņiem gēniem ieguvām datus par statistiski ticamu saistību ar šo slimību: *CD40* rs4810485, *TNFA* rs1800629, *PTPN22* rs2476601.

Analizējot TNF saimes signālu ceļu, kā viens no mazāk pētītiem gēniem saistībā ar AS bija izvēlēts **CD40** gēns. Šis gēns ir plaši pētīts dažādu autoimūno, t. sk. reimatisko, slimību gadījumā. Šobrīd *CD40* rs4810485 *G/T* polimorfisms, kas atrodas *CD40* introna reģionā un ietekmē *CD40* ekspresiju uz šūnas virsmas (t. sk. visu B šūnu apakštipos), ir viens no plaši analizētajiem polimorfismiem saistībā ar RA un SSV (Lee et al., 2015; Raychaudhuri et al., 2008). *CD40* rs4810485 *T* alēle, salīdzinot ar *G* alēli, ir asociēta ar ievērojami samazinātu *CD40* mRNS un proteīna ekspresiju CD14+ perifēro asiņu monocītos un CD19+ B šūnās (Lee et al., 2015).

Līdz šim nav veikti pētījumi *CD40* rs4810485 *G/T* polimorfisma asociācijas noteikšanai ar AS. Saskaņā ar *NCBI dbSNP*, kur ir atrodami *CD40* rs4810485 analīzes dati dažādās populācijās, Eiropas izcelsmes populācijā biežākā ir *G* alēle un biežākais genotips – *GG*, kas novērojams arī mūsu pētījuma kontroles grupā.

Mūsu pētījumā noteicām *CD40* rs4810485 *G/T* polimorfisma asociāciju ar AS attīstības risku. *GT* un *TT* genotipi un retā *T* alēle bija asociēti ar paaugstinātu AS risku (attiecīgi $OR_A = 2,42 [1,38 \dots 4,25]$, $OR_A = 1,94 [0,71 \dots 5,32]$ un $OR_A = 1,88 [1,23 \dots 2,88]$). Pētījumā konstatējām, ka homozigotais *GG* genotips var būt aizsargājošā forma saistībā ar AS attīstību ($OR_M = 0,43 [0,25 \dots 0,73]$). *CD40* rs4810485 saistību ar AS papildus apliecināja arī haplotipu analīze kopā ar citu TNF saimes signālu proteīna gēnu *TNFA*. Šajā gadījumā *TNFA* rs1800629 biežā alēle *G* un *CD40* rs4810485 retā alēle *T* veidoja riska haplotipu, palielinot saslimšanas risku ar AS ($OR_M = 2,29 [1,45 \dots 3,60]$; $OR_A = 1,90 [1,19 \dots 3,02]$).

Saskaņā ar Grieķijas un Turcijas pacientu SSV pētījuma datiem konstatēts, ka *T* alēle, *TT* un *GT* genotipi saistīti ar samazinātu *CD40* mRNS un proteīna ekspresiju perifēro asiņu monocītu un B šūnu virsmās, salīdzinot ar *GG* genotipu (Vazgiourakis et al., 2011). Līdzīgi rezultāti iegūti arī RA pētījuma ietvaros (pacientu dati no ASV, Lielbritānijas, Nīderlandes,

Zviedrijas un Spānijas), kur kontroles grupas indivīdiem ar *GG* genotipu CD40 ekspresija B limfocītu virsmā bija par 30 % lielāka, salīdzinot ar kontroles grupas indivīdiem ar *TT* genotipu (*Li et al.*, 2013). Turklāt *G* alēle, iespējams, ietekmē transkripcijas faktoru piesaisti, tādējādi nosakot B šūnu un Th17 šūnu diferenciāciju (*Vazgiourakis et al.*, 2011).

Jāatzīmē, ka pretēji mūsu pētījuma datiem, kur AS riska alēle bija retā *T* alēle, RA riska alēle Eiropas izcelsmes indivīdiem ir biežā *G* alēle (*Li et al.*, 2013), kas netieši apliecina dažādus patogēnētiskos mehānismus AS un RA norisē, kā arī, iespējams, daļēji pamato atšķirības slimību prevalencē. Kā zināms, AS prevalence Eiropas vidus un rietumu daļās vidēji 0,3–0,5 % (*Sieper, Braun*, 2011), savukārt RA prevalence – 1 % (*Raychaudhuri et al.*, 2008).

Otrs gēns, kas saistīts ar TNF saimes signālu ceļu un pēc mūsu pētījuma datiem ar AS, ir *TNFA*. Šī gēna rs1800629 *G/A* polimorfisms ietekmē TNF α sintēzi. Dati par šī SNP funkcionālo ietekmi ir pretrunīgi: *G* alēles nomaina ar *A* alēli veicina palielinātu TNF α sintēzi (*Rocha Loures et al.*, 2018; *Sun et al.*, 2013), savukārt pēc Sode (*Sode*) un kolēģu publikācijas datiem – *A* alēle samazina TNF α mRNS līmeni perifēro asiņu vienkodolainajās šūnās un serumā (*Sode et al.*, 2018). Analizējot *A* alēles nozīmi šūnu līmenī, konstatēts mazāks CD8+ un CD4+ TNF α producējošo šūnu skaits (*Poddubnyy, Marker-Hermann et al.*, 2011). Ir arī publikācija, kur norādīts, ka pastāv virkne citu faktoru (t. sk. pielietotās metodes veids, transfekcijā pielietotais DNS apjoms utt.), kas var ietekmēt *A* vai *G* alēles transkripcijas aktivitāti un tam sekojošo funkcionālo novērtējumu ar TNF α līmeņa klīnisko interpretāciju (*Karimi et al.*, 2009).

Būtiski minēt Norvēģijas kolēģu veiktā pētījuma datus, kur analizēja *TNFA* polimorfismus (t. sk. rs1800629) un to saistību ar TNF α līmeni serumā (*Nossent et al.*, 2014). Šajā pētījumā konstatēja, pirmkārt, ka lielākajai daļai AS pacientu bija zems TNF α līmenis bez korelācijas ar slimības aktivitātes marķieriem, otrkārt, tam nebija saistības ar analizētajiem *TNFA* polimorfismiem, tādēļ pētījuma autori izteica priekšlikumu *TNFA* polimorfismu ietekmi turpmāk analizēt saistībā ar šūnu parametriem iekaisuma vietā.

Analizējot alēļu sadalījumu AS un kontroles grupā, ieguvām datus, ka retā alēle abās grupās bija *A*, kas atbilst Eiropas populācijas datiem (*NCBI dbSNP*).

Pēc mūsu pētījuma datiem šī gēna rs1800896 polimorfisma retā alēle *A* un *AA* genotips ir aizsargājošās formas (attiecīgi OR = 0,35 [0,20 ... 0,59] un OR = 0,35 [0,16 ... 0,73]). Līdzīgi dati par *A* alēles aizsargājošo lomu, tādējādi mazinot slimības attīstības risku, ir atrodami Bulgārijas AS pacientu grupas pētījumā (*Manolova et al.*, 2014).

Ņemot vērā dažu publikāciju un mūsu pētījuma datus, šobrīd rodas jautājums, vai dati, kas saistīti ar *A* alēles TNF α (t. i., iekaisuma citokīna) sintēzes iespējami veicinošu lomu un ar tās aizsargājošo (AS slimības riska mazinošo) formu, ir pretrunā? Lai atbildētu uz šo jautājumu

mūsu pētījuma ietvaros, ir būtiski minēt vēl divus mūsu pētījuma rezultātus. Pirmkārt, kā iepriekš minēts, analizējot *CD40* nozīmi, abu gēnu SNPs haplotipi ir saistīti ar AS. Haplotips AG, ko veido *TNFA* rs1800629 retā alēle A un *CD40* rs4810485 biežā alēle G, ir no slimības aizsargājošs haplotips ($OR_M = 0,34 [0,19 \dots 0,61]$; $OR_A = 0,38 [0,21 \dots 0,69]$). Tādējādi mūsu pētījuma dati par abu gēnu iesaisti AS attīstībā apliecina TNF signālu ceļa (t. i., vairāku molekulu) nozīmi slimības patoģenēzē, sniedzot papildus idejas turpmāku pētījumu virzieniem saistībā ar terapijas aspektiem.

Otrkārt, jāatzīmē, ka pētījuma ietvaros, analizējot bSMARM (TNF α inhibitoru) lietotāju grupu, retā alēle A netika konstatēta nevienam pacientam ar aktīvu slimību, bet pacientiem ar neaktīvu slimību pēc gada ilgas TNF α inhibitoru terapijas tā noteikta 9,09 % ($p = 4,44 \times 10^{-2}$ ($V = 0,19$)), tādējādi netieši apliecinot A alēles no slimības attīstības aizsargājošo nozīmi.

Pētījumā nenoteicām TNF α līmeni asinīs, tādēļ pirmo apgalvojumu apstiprināt vai noliegt ar pētījuma starpniecību nevaram. Abi iepriekš minētie rezultāti papildus apliecina A alēles aizsargājošo nozīmi mūsu analizētajā populācijā. Viennozīmīgi atbildēt uz iepriekš formulēto jautājumu par iespējamo A alēles funkcionālās un fenotipu ietekmējošās lomas iespējamo pretrunu šobrīd nevar. Turklāt šajā gadījumā ir nozīme citu *TNFA* polimorfismu izpētei, kas šī pētījuma ietvaros nav veikta. Kopumā, analizējot zinātnisko publikāciju datus par AS patoģenēzi un ģenētisko aspektu atšķirībām starp populācijām, var secināt, ka ir vairāku proteīnu un tos kodējošo gēnu, kas pārstāv dažādu patoģenētisko signālu ceļus, mijiedarbība un iesaiste slimības norisē, tādējādi ietekmējot slimības fenotipiskās izpausmes.

Salīdzinot veiktā pētījuma rezultātus ar zinātnisko publikāciju datiem, vispirms ir jāatzīmē, ka publikāciju par *TNFA* rs1800629 polimorfismu un AS ir salīdzinoši maz (piemēram, *NCBI dbSNP* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800629#publications>; 17.07.2019.) no 555 publikācijām tikai septiņas saistāmas ar AS), turklāt to dati ir pretrunīgi gan par saistību ar slimību, gan par terapijas efekta prognozēšanu.

Ir atsevišķu pētījumu rezultāti gan par Ķīnas AS pacientu (*Ma et al.*, 2017; *Sun et al.*, 2013), gan Eiropas izcelsmes AS pacientu datiem (metaanalīzes dati) (*Lee, Song*, 2009), kur netika iegūts apstiprinājums šī polimorfisma saistībai ar AS, kas ir atšķirīgi no mūsu pētījuma rezultātiem. Ir arī pētījumu dati, kas apstiprina mūsu rezultātus par *TNFA* rs1800629 saistību ar AS, piemēram, Bulgārijas (*Manolova et al.*, 2014), Norvēģijas (*Nossent et al.*, 2014), Dānijas (*Sode et al.*, 2018), Brazīlijas (*Rocha Loures et al.*, 2018), Han ķīniešu (*Hu et al.*, 2018) AS pacientu pētījumu dati.

Kaut gan var pastāvēt analizētā polimorfisma saistība ar slimību, tas neizslēdz atšķirības genotipu sadalījumā. Piemēram, Brazīlijas AS pacientu pētījumā iegūti dati, ka AA un GA

genotipi ir saistīti ar AS un SpA kopumā attīstības risku (*Rocha Loures et al.*, 2018), kas ir pretēji mūsu pētījuma rezultātiem, kur AA genotipam ir aizsargājošā forma. Mūsu pētījuma ietvaros ne kontroles, ne AS grupā netika konstatēts heterozigotais genotips. Minētās atšķirības, kas, iespējams, saistāmas ar dažādas izcelsmes populāciju analīzi, pētījumu kritērijiem, paraugu skaita utt., liecina par AS dažādu ģeogrāfisko reģionu ģenētisko aspektu pētījumu aktualitāti.

Datu pretrunīgums par *TNFA* rs1800629 polimorfisma nozīmi AS kontekstā atstāj vairākus jautājumus. Tomēr mūsu pētījuma dati, kas apliecina šī polimorfisma saistību ar AS (alēle/genotips, haplotips kopā ar *CD40*), kā arī zinātnisko publikāciju dati par slimības aktivitātes izmaiņām (t. sk. remisijas sasniegšanu) TNF α inhibitoru terapijas laikā, norāda par tā nozīmīgumu turpmāko AS norises pētījumu veikšanai, jo sevišķi izvērtējot *TNFA* citus SNPs un to saistību ar šūnu profila parametriem AS raksturīgajās iekaisuma vietās.

PTPN22 ir trešais gēns, kas saistīts ar AS, pārstāvējot tā saucamo TNF α , T limfocītu un DŠ signālu mijiedarbības ceļu. Saskaņā ar mūsu pētījuma datiem *PTPN22* rs2476601 C/T polimorfisma retā alēle bija T, kas atbilst Eiropas izcelsmes populācijas datiem (*1000 Genomes Project*). Retā T alēle AS grupā bija sastopama nedaudz biežāk (32,65 vs. 22,73 %; $p = 1,39 \times 10^{-2}$; $V = 0,11$), salīdzinot ar kontroles grupu, tādējādi uzrādot riska alēles tendences, bet bez klīniskā nozīmīguma (OR = 1,65 [1,11 ... 2,46]). Analizējot genotipu sadalījumu, statistiski ticama atšķirība mūsu pētījumā netika iegūta.

Salīdzinot retās T alēles frekvenci Eiropas populācijā kopumā un mūsu pētījuma kontroles grupā, ir jāatzīmē, ka kontroles grupā šī alēle sastopama biežāk (vidēji par 13 %) (MAF (*minor allele frequency*; retās alēles sastopamība) Eiropā – 0,094 (*NCBI dbSNP*, *1000 Genomes Project*); MAF kontroles grupā – 0,227). Saskaņā ar publikāciju datiem konstatēta ievērojama T alēles sastopamības mazināšanās Eiropas izcelsmes indivīdiem virzienā no Eiropas ziemeļiem uz Eiropas dienvidiem (*Seldin et al.*, 2005; *Tizaoui et al.* 2019). Igaunijā šīs alēles sastopamība ir 0,143 (*NCBI dbSNP*, *Genetic variations in the Estonian population*), kas ir par aptuveni 8 % mazāk, salīdzinot ar mūsu pētījuma kontroles grupas datiem, un ir pretrunā ar iepriekš minēto ģeogrāfisko tendenci, ņemot vērā Igaunijas un Latvijas lokalizāciju. Protams, ir jāņem vērā, ka Igaunijas populācijas analizēto paraugu skaits bija ievērojami lielāks ($n = 4480$), salīdzinot ar mūsu pētījuma kontroles grupu ($n = 154$), kas varēja ietekmēt rezultātus. Āfrikas vai Āzijas populācijā šī alēle nav sastopama (MAF Āfrikā – 0,003; MAF Austrumāzijā – 0,000, Dienvidāzijā – 0,01) (*NCBI dbSNP*, *1000 Genomes Project*).

Gēna analizētais polimorfisms rs2476601 atrodas eksonā, kur nukleotīda nomaiņa rezultējas ar izmaiņām vienā no 807 aminoskābju sintēzē (no arginīna uz triptofānu 620. pozīcijā), kuras veido intracelulāro proteīnu – LYP, kas tiek uzskatīts par vienu no

galvenajiem faktoriem imūnsistēmas šūnu homeostāzes uzturēšanā, t. sk. veicot negatīva T šūnu aktivēšanas regulatora funkciju (Orozco et al., 2006; Zaid et al., 2018). Minētās aminoskābju nomaiņas rezultātā tiek traucēta kināžu fosforilēšana, tādējādi ietekmējot (palielinot) T šūnu, galvenokārt, B šūnu, DŠ aktivitāti (Kariuki et al., 2008; Zaid et al., 2018), kas ir būtiskas AS patoģenēzē (Li, Brown, 2017).

Šis gēns tiek plaši pētīts autoimūno un ar autoimunitāti saistīto slimību ietvaros (piemēram, RA, SSV, 1. tipa cukura diabēta, juvenīlā idiopātiskā artrīta utt.) (Tizaoui et al., 2019). Analizējot RA un SSV saistību ar *PTPN22* rs2476601 polimorfismu Eiropas izcelsmes RA un SSV pacientu pētījumos, riska alēle ir retā alēle, kas ir līdzīgi mūsu pētījuma rezultātiem, kur retā T alēle bija riska alēle AS gadījumā (Criswell et al., 2005; Seldin et al., 2005).

Publikāciju skaits par šī polimorfisma saistību ar AS ir ļoti mazs. Piemēram, meklējot publikācijas par *PTPN22* rs2476601 polimorfisma saistību ar AS, NCBI dbSNP no kopumā esošajām 380 publikācijām tikai trīs ir saistītas ar AS. Apkopojot metaanalīzes par šī polimorfisma saistību ar dažādām autoimūnām un ar autoimunitāti saistītām slimībām, 2019. gadā publicēts sistemātiskais pārskats (Tizaoui et al., 2019). Saistībā ar AS pārskatā ietverta viena metaanalīze ar triju pētījumu apkopojumu (viens par Eiropas izcelsmes un divi par Āzijas izcelsmes AS pacientu datiem), kurā nav apstiprināti dati par *PTPN22* rs2476601 polimorfisma saistību ar AS. Savukārt pētījums par Dānijas AS pacientu grupu, kurā tika ietverti vairāki triju patoģenētisko ceļu (TNF α , IL-23/IL-17 un NFkB) kodēto proteīnu gēnu polimorfismi, liecina par *PTPN22* (rs2476601) 1858 C > T (TT vai CT vs CC) (publikācijā lietoti tiešās sekvences nukleotīdi jeb 1858 G > A) AS aizsargājošo formu, to saistot ar iespējamo TNF α līmeņa mazināšanu asinīs (Sode et al., 2018).

Ņemot vērā *PTPN22* kodētā proteīna būtisku lomu imūnsistēmas šūnu homeostāzes uzturēšanā un mūsu pētījuma iegūtos rezultātus par alēles saistību ar AS, ir pamatoti turpināt izpēti šajā virzienā ar lielāku AS pacientu skaitu.

Apkopojot datus atbildei uz pirmo izvirzīto jautājumu, mūsu pētījumā saistību ar slimību kopumā konstatējām triju gēnu SNPs: *TNFA* rs1800629 ar riska alēli G, *CD40* rs4810485 ar riska alēli T un *PTPN22* rs2476601 ar riska alēli T. Tādējādi, balstoties uz individuālu SNPs saistības analīzes rezultātiem un šīs trīs riska alēles apvienojot haplotipā, GTT haplotipam (*TNFA* rs1800629, *CD40* rs4810485, *PTPN22* rs2476601) būtu jābūt ar augstu riska pakāpi AS attīstībai. Minēto pieņēmumu apstiprināja arī mūsu datu statistiskā analīze, kur šis haplotips palielināja iespējamību saslimt ar AS vairāk kā 3,5 reizes (OR_A = 3,73 [1,60 ... 8,67] un OR_M = 3,36 [1,48 ... 7,64]). Kopumā datu analīzē konstatējām, ka trīs haplotipu formas bija riska formas (GTT, GTC, GGT) un trīs haplotipu formas bija no AS aizsargājošās (GGC, AGC,

AGT). Ar visaugstāko aizsargājošo līmeni bija haplotips AGT, kurš samazināja iespējamību saslimt aptuveni 4,5–5,6 reizes ($OR_A = 0,22 [0,05 \dots 0,97]$ un $OR_M = 0,18 [0,04 \dots 0,77]$).

Būtiski atzīmēt, ka visu trīs riska formu gadījumā *TNFA* rs1800629 lokusā bija riska alēle G, savukārt visu trīs no slimības aizsargājošo haplotipu gadījumā *CD40* rs4810485 lokusā bija aizsargājošā alēle G, tādējādi apliecinot tieši TNF saimes proteīnu lomu AS patoģenēzē. Turklāt zinātniskajās publikācijās līdz šim nav atrodami dati par *TNFA* un *CD40* gēnu SNPs haplotipu analīzi AS gadījumā.

Mūsu izpētes **otrais jautājums** bija par izvēlēto kandidātģēnu SNPs saistību ar AS biežākajām ārpusmugurkaula izpausmēm – uveītu un perifēro artrītu. Analizējot astoņu kandidātģēnu polimorfismu saistību ar AS uveītu un perifēro artrītu, konstatējām četru gēnu (*IL10*, *TGFβ1*, *IRF5* un *ERAP1*) polimorfismu saistību ar uveītu un/vai perifēro artrītu. Jāatzīmē, ka mūsu pētījumā nevienam no šo gēnu polimorfismiem nebija noteikta saistība ar AS.

Saistība ar AS uveītu

Kaut gan pētījumā nekonstatējām *IL10* rs1800896 G/A polimorfisma saistību ar AS, mēs noteicām tā saistību ar uveītu AS gadījumā. Retā alēle G, kas atbilst retās alēles biežumam Eiropā (*NCBI dbSNP*, *1000 Genomes Project*), bija aizsargājoša no uveīta attīstības ($OR = 0,41 [0,22 \dots 0,47]$): grupā ar uveītu šī alēle bija sastopama par 21 % retāk, salīdzinot ar grupu bez uveīta (31,82 vs. 53,08 %; $p = 4,76 \times 10^{-5}$; $V = 0,20$). Minēto saistību novērojām arī genotipu sadalījumā: retās alēles homozigotais GG genotips bija aizsargājošais no uveīta ar klīnisku nozīmi ($OR_A = 0,15 [0,04 \dots 0,64]$; $OR_M = 0,31 [0,08 \dots 1,14]$). Biežās alēles A homozigotā genotipa risks uveīta attīstībai bija klīniski nozīmīgs ($OR = 3,68 [1,45 \dots 9,31]$). Savukārt heterozigotais genotips bija ar līdzīgu sastopamības biežumu AS grupās ar uveītu un bez uveīta.

Vēl viens rezultāts, kas apliecināja *IL10* rs1800896 G alēles nozīmi AS uveīta gadījumā, bija četru AS pacientu apakšgrupu (ar uveītu un/vai perifēro artrītu) analīze. Šajā analīzē ieguvām datus, ka alēļu sadalījums visās grupās bija statistiski nozīmīgi atšķirīgs ar visretāko G alēles sastopamību tieši uveīta grupā, salīdzinot ar pārējām pacientu grupām un kontroles grupu. Ir jāatzīmē, ka līdz šim nav aprakstīti dati par *IL10* rs1800896 G/A polimorfisma saistību ar uveītu AS gadījumā.

IL-10 inhibē vairāku iekaisuma mediatoru sintēzi un to var nosacīti uzskatīt par dabīgo TNFα inhibitoru, bet tā līmeņa asinīs klīniskā loma nav viennozīmīgi izprasta (*Lauten et al.*, 2002). Pētījumi par rs1800896 polimorfismu, kas lokalizēts *IL10* promotera reģionā, demonstrē, ka tas ietekmē IL-10 plazmas līmeni – tas ir ievērojami augstāks indivīdiem ar GG genotipu (*Lauten et al.*, 2002; *Schiotis et al.*, 2013). Šis polimorfisms ir plaši pētīts citu slimību gadījumā, piemēram, indivīdiem ar AA genotipu (zems IL-10 sintēzes līmenis) kombinācijā ar

citiem ģenētiskiem un vides faktoriem, kas var veicināt RA sākumu, noteikta iespējama predispozīcija anticikliskā citrulinētā peptīda antivielu pozitīvā RA attīstībai ar samazinātu prednizolona terapijas efektivitāti (*de Paz et al.*, 2010). Ņemot vērā šī polimorfisma alēles un genotipa atkarīgo IL-10 sintēzes tendenci, kā arī saistību ar uveītu, ir pamatota plašāku pētījumu veikšana, t. sk. novērtējot tā saistību ar terapijas efektiem, jo sevišķi pacientiem ar AS uveītu.

Analizējot *IL10* rs1800896 (*G* alēle) un *TGFβ1* rs1800469, rs1800470 haplotipus, ieguvām datus par trīs haplotipiem, kas aizsargā no uveīta attīstības (*GCC*, *GTC* un *GCT*), savukārt ceturtais haplotips *GTT* bija riska forma AS pacientiem gan uveīta, gan perifērā artrīta attīstībā, gan otrās izpausmes attīstībā pacientiem ar uveīta vai perifērā artrīta izejas datiem. Turklāt šis haplotips, to analizējot tikai saistībā ar uveītu, nebija ar izteikti augstu OR vērtību, tādējādi norādot, ka nozīme bija tieši abu izpausmju gadījumā.

Minētie rezultāti iezīmē divus aspektus: pirmkārt, *IL10* rs180096 *G* alēles no uveīta aizsargājošo nozīmi, otrkārt, gēnu mijiedarbības nozīmi, tādējādi palielinot vai mazinot katra gēna individuālās riska izpausmes.

Jāatzīmē, ka, veicot kompjuāterizēto analīzi proteīnu mijiedarbības tīklā uveīta riska gēnu noteikšanai ar *Random walk with Restart* algoritmu, šajā riska gēnu grupā tika iekļauts arī *TGFβ1*, pamatojoties uz eksperimentāliem pierādījumiem (varbūtība (*probability*) $2,90 \times 10^{-4}$, $p < 0,001$) (*Lu et al.*, 2017). Mūsu pētījumā šī gēna rs1800469 un rs1800470 polimorfismiem netika noteikta saistība ar uveītu, izņemot haplotipu analīzē kopā ar *IL10* – gēnu, kuram individuāli noteicām saistību ar uveītu alēļu un genotipu sadalījumā. Šobrīd nav publicēti pētījumi, kas analizē šī gēna minēto SNPs saistību ar AS uveītu.

Otrs gēns, kuram mūsu pētījumā noteikta saistība ar AS uveītu, bija ***IRF5***. Analizējot šī gēna triju SNPs (rs10954213, rs2004640, rs3757385) saistību ar AS un tā ārpusmugurkaula izpausmēm, noteicām saistību tikai vienam SNP (rs3757385) genotipa līmenī un tikai ar uveītu. Šajā gadījumā heterozigotajam genotipam (*GT*) bija riska forma ar aprēķināto klīnisko nozīmi: OR = 3,77 [1,35 ... 10,48] adaptīvā modelī un 3,01 [1,26 ... 7,16] multiplikatīvā modelī. Tikmēr multiplikatīvā modelī biežās alēles, kas ir bieža alēle arī Eiropas populācijā saskaņā ar 1000 Genoma projekta datiem (*NCBI dbSNP*, *1000 Genomes Project*), homozigotā genotipa (*GG*) aizsargājošā forma bija klīniskā nozīmīguma līmenī - OR = 0,33 [0,13 ... 0,88]. Minētais SNP atrodas *IRF5* promotera reģionā, kas ir būtiski transkripcijas procesam (*Sigurdsson et al.*, 2007). Izskatot publikācijas, kur minēta tā saistība ar iespējamo ietekmi uz *IRF5* mRNS veidošanu vai *IRF5* līmeni, nav norādes par konkrētu alēļu nozīmi (*Yu, Wei et al.*, 2014).

Pārskatot *NCBI dbSNP* zinātniskās publikācijas līdz 2019. gada vidum par šo SNP, neviena no publikācijām nav saistīta ar AS vai uveītu AS gadījumā. Kopumā šajā datu bāzē konstatētas 10 publikācijas, no kurām 4 saistītas ar sistēmas sklerozi, viena ar multiplo sklerozi

un viena ar RA (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3757385#publications>). Līdz ar to mūsu pētījumā iegūtie dati ir novitāte AS uveīta izpētē, ko nepieciešams apstiprināt plašākā pētījumā.

Analizējot pārējo divu SNPs (rs10954213, rs2004640) saistību ar AS vai uveītu AS gadījumā, netika konstatētas to aprakstošas zinātniskās publikācijas. Ir viena publikācija, kas analizē pētījuma datus, kas apliecina šo polimorfismu ietekmi ne-priekšējā uveīta gadījumā makulas tūskas attīstībā, netieši norādot par iespējamo saistību ar IRF5 līmeni (*Márquez et al.*, 2013).

IRF5 rs10954213 alēle nosaka poliadenilēšanas vietu, tādējādi ietekmējot transkripciju un *IRF5* mRNS veidošanos: šajā gadījumā A alēle veicina īsākas un stabilākas mRNS veidošanos (*Graham et al.*, 2007; *Liu et al.*, 2013). Savukārt *IRF5* rs2004640 T alēle rada donora izgriešanas vietu 1. intronā, kas rezultējas ar alternatīvā eksona 1B transkripciju un tam sekojošo *IRF5* izoformu veidošanos (*Dieude et al.*, 2010; *Gathungu et al.*, 2012). Runājot par rs2004640 SNP, ir jāatzīmē, ka mūsu pētījuma kontroles grupā G alēle bija biežā alēle (MAF 0,760), kas ir atšķirīgi no Eiropas populācijas datiem, kur tā ir retā alēle (MAF 0,468) (*NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project*). Tā ir būtiska informācija, kas būtu jāņem vērā perspektīvā, palielinoties pētījumu apjomam par šo SNP.

Kaut gan šo divu *IRF5* polimorfismu saistība ar uveītu mūsu pētījumā netika noteikta, ir apsverama arī turpmāka šo SNPs iekļaušana izpētē, analizējot uveīta norises aspektus. Tas ir būtiski, jo sevišķi, ņemot vērā šo SNPs funkcionālo lomu un *IRF5* nozīmi kopumā. Kā zināms, *IRF5* ir transkripcijas faktors, kas tiek ekspresēts galvenokārt monocītos, makrofāgos, DŠ un B limfocītos, tas regulē I tipa interferonu darbību, ir būtisks proiekaisuma citokīnu, tādu kā IL-6, TNFα un IL-12, aktivācijā (*Gathungu et al.*, 2012; *Thompson et al.*, 2018).

Apvienojot visu trīs *IRF5* SNPs datus haplotipu veidošanā (rs10954213 / rs2004640 / rs3757385), konstatējām statistiski ticamu saistību starp haplotipu sadali un uveītu. Par uveīta riska haplotipu varējām uzskatīt biežāk sastopamo haplotipu GTT ($OR_M = 1,84 [1,01 \dots 3,35]$), kas bija veidots no SNPs retajām alēlēm. Savukārt par aizsargājošiem haplotipiem uzskatījām divus: GGG, kas bija sastopams tikai pacientiem bez uveīta (7,69 %), un AGG, kas bija sastopams 18,18 % pacientu ar uveītu un 30,00 % pacientu bez uveīta ($OR_M = 0,58 [0,28 \dots 1,20]$; $OR_A = 0,45 [0,20 \dots 1,00]$).

Turklāt arī citu pētījumu dati (piemēram, par sistēmas sklerozi) liecina, ka šo *IRF5* SNPs haplotipu analīze ir informatīvāka, salīdzinot ar individuālā SNP analīzi (*Dieude et al.*, 2010).

Ņemot vērā, ka mūsu pētījumā ar uveītu statistiski ticama saistība konstatēta divu gēnu divu SNPs gadījumos - *IRF5* rs3757385 ar iespējamu (saistība tikai genotipu līmenī) riska alēli T un *IL10* rs1800896 ar riska alēli A, analizējām šo divu gēnu SNPs haplotipu saistību ar AS uveītu. Veicot datu analīzi, konstatējām, ka haplotips TA ar abu lokusu riska alēlēm bija ar

augstu, bet ne klīniski nozīmīgu izredžu attiecību ($OR_A = 2,91 [1,32 \dots 6,41]$; $OR_M = 2,37 [1,24 \dots 4,52]$). Analizējot pārējos haplotipus, GG formai ($OR_M = 0,52 [0,26 \dots 1,02]$) bija aizsargājošā forma ar vislielāko klīnisko nozīmi.

Minētie dati liecina, ka uveīta attīstības riska analizē pacientiem ar AS ir būtiski iekļaut viena gēna vairākus SNPs vai vairāku ar uveītu saistīto gēnu SNPs, veidojot haplotipus.

Saistība ar perifēro artrītu

Kā minēts iepriekš, vēl viena biežā AS ārpusmugurkaula izpausme ir perifērs artrīts. Analizējot izvēlēto ģenētisko aspektu saistību ar perifēro artrītu AS gadījumā, konstatējām saistību diviem gēniem: *TGFβ1* rs1800469 alēļu sadalījumā un *ERAP1* rs10050860 genotipu sadalījumā.

TGFβ1 rs1800469 polimorfismam mūsu pētījumā noteikta saistība ar perifēro artrītu AS gadījumā alēļu sadalījumā. Jāatzīmē, ka mūsu kontroles grupas retā alēle bija C (MAF 0,442), kas ir atšķirīgi no Eiropas populācijas datiem, kur retā alēle ir T (MAF 0,312) (*NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project*). Mūsu pētījumā biežā T alēle bija riska forma perifērā artrīta attīstībai AS pacientiem ($OR_M = 1,98 [1,11 \dots 3,54]$). Līdzīgi dati par alēļu sastopamības biežumu mūsu pētījuma kontroles grupai ir ziņoti par Austrumāzijas populāciju, kur C alēles MAF ir 0,453 (*NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project*).

TGFβ1 sintēzes regulēšana notiek dažādos līmeņos: transkripcijas, translācijas, sekrēcijas un aktivācijas līmenī ekstracelulārā vidē (*Martelossi Cebinelli et al., 2016*). *TGFβ1* rs1800469 polimorfisms atrodas gēna pirmajā negatīvajā regulatorajā reģionā, kur piesaistās transkripcijas faktors (*Martelossi Cebinelli et al., 2016*). Tas nozīmē, kas tas nemaina proteīna struktūru, bet var ietekmēt tā sintēzes daudzumu. Šajā gadījumā T alēle palielina TGFβ1 sintēzes daudzumu, neļaujot piesaistīties aktivatora proteīnam 1, kam ir inhibējošā ietekme uz gēna transkripciju (*Grainger et al., 1999*). Turklāt TGFβ1 līmenis ir augstāks indivīdiem ar TT genotipu, salīdzinot ar CT genotipa indivīdiem, kas liecina par tā saucamo devas atkarīgo T alēles efektu (*Eftekhari et al., 2018; Grainger et al., 1999*).

Analizējot mūsu pētījumā iegūtos datus par riska alēles T biežu sastopamību AS pacientu grupā ar perifēro artrītu un T alēles minēto funkcionālo nozīmi, rodas jautājums par to, kāda varētu būt šo aspektu būt saistība ar AS un AS perifēro artrītu. Kā zināms, TGFβ1 ir multifunkcionāls citokīns ar regulatoro aktivitāti, kas nodrošina perifēro toleranci jeb novērš autoimunitātes rašanos (inhibē pret paša organismu vērsto CD4+ un CD8+ šūnu proliferāciju un diferenciāciju) (*Sanjabi et al., 2009*). Tomēr iekaisuma apstākļos IL-6 klātbūtnē TGFβ1 izraisa Th17 šūnu diferencēšanos ar turpmāku iekaisuma procesa un autoimunitātes uzturēšanu (t. sk. IL-17 un IFNγ sintēzes veicināšanu), kas ir atkarīgs no tā koncentrācijas (*Sanjabi et al., 2009*). Zemā koncentrācijā TGFβ1 darbojas sinerģiski ar IL-6 un IL-21, veicinot Th17

diferenciāciju, savukārt augstā koncentrācijā atbalsta regulatoro T šūnu veidošanos (Zhou et al., 2008). Analizējot iekaisuma procesu gan AS kopumā, gan AS perifērā artrīta norisē, paliek atklāts jautājums par TGFβ1 tā saucamo iekaisumu veicinošo vai mazinošo līmeni un par IL-6 lomu AS patoģenēzē.

Otrs apakšjautājums, analizējot TGFβ1 lomu AS patoģenēzē, ir šī citokīna iespējamā saistība ar osifikācijas procesu, kas ir AS patoģenēzes sastāvdaļa. TGFβ1 ir būtiska nozīme osteoblastu diferenciācijā, audu reģenerācijā un kaulu remodelēšanā (Eftekhari et al., 2018), ekstracelulārās matricēs veidošanā (Jaakkola et al., 2004). Šis citokīns piedalās brūču dzīšanas procesa, veicinot fibroblastu un makrofāgu iesaisti, mazina proteīnāžu un palielina MMP inhibitoru aktivitāti (Zhang, Xu et al., 2014). TGFβ1 ir fibrozi veicinošs citokīns, kura līmeņa paaugstināšanās ir saistīta ar plaušu un nieru fibrozes attīstību (Zhang, Xu et al., 2014).

Pārskatā par *TGFβ1*, kur minēti astoņi SNPs, kas ietekmē TGFβ1 ekspresiju, rs1800469 ir viens no plašāk pētītajiem šī gēna polimorfismiem (Martelossi Cebinelli et al., 2016). Tas pētīts saistībā ar dažāda veida ļaundabīgiem audzējiem, koronāro sirds slimību, periodontītu, kaulu minerālo blīvumu, hronisko obstruktīvo plaušu slimību, IgA nefropātiju utt. (Martelossi Cebinelli et al., 2016). Šajā pārskatā nav minēta šī SNP saistība ar SpA, t. sk. AS. Pārskatot *NCBI dbSNP* (27.07.2019.), kur minētas 173 publikācijas, šobrīd nav atrodamas zinātniskās publikācijas par *TGFβ1* rs1800469 polimorfismu AS kontekstā. Medicīnas zinātnisko publikāciju datubāzes (*PubMed*) meklētajā ievadot šo polimorfismu, ir atrodamas vairākas dažādas publikācijas (kopumā 121), bet neviena no tām nav saistīta ar AS (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=rs1800469>; 27.07.2019.). Līdz ar to mūsu pētījuma dati par šī polimorfisma saistību ar AS perifēro artrītu ir novitāte, kuras esība un nozīme būtu jāapstiprina plašākā pētījumā.

Interneta vietnē par TGFβ1 saistību ar AS ir atrodamas atsevišķas publikācijas. Vienā no tām ir aprakstītas histoloģiskās izmaiņas mugurkaula dzeltenajās saitēs un paraspīnālajos muskuļos, kuru audos ir ievērojami paaugstināta šī citokīna ekspresija (Zhang, Xu et al., 2014). Raksta autori uzskata, ka šādas TGFβ1 ekspresijas izmaiņas, kas, iespējams, ir AS mehāniskā stresa inducētās, veicina šo analizēto audu fibrozi. Tādējādi TGFβ1 līmenis varētu kalpot kā AS strukturālās progresijas biomarkieris (Zhang, Xu et al., 2014). Protams, šajā gadījumā paliek atklāts jautājums, vai TGFβ1 koncentrācija plazmā, kas ir ģenētiski atkarīga, t. sk. no rs1800469 polimorfisma (Grainger et al., 1999), indivīdiem ar dažādiem genotipiem ietekmē šī citokīna līmeni sakroileālo locītavu audos un entēzēs.

Analizējot TGFβ1 koncentrācijas asinīs saistību ar AS izpausmēm, *PubMed* datu bāzē pieejamas Ķīnas kolēģu publikācijas tēzes, kurās norādīts, ka TGFβ1 koncentrācija serumā pacientiem ar AS neatšķiras no kontroles grupas datiem, savukārt šī citokīna ekspresija

sakroileālo locītavu audu iekaisuma šūnu citoplazmā ir ievērojami paaugstināta, salīdzinot ar kontroles grupu (Wang *et al.*, 2012). Līdz ar to ir nepieciešami turpmāki plašāki pētījumi, ietverot arī citas izcelsmes populācijas, lai noteiktu vai arī noliegtu šo saistību.

Pētījuma ietvaros analizējot *TGFβ1* rs1800470 polimorfismu, kas ietekmē noteiktas aminoskābes iesaisti proteīnā (prolīns vai leicīns) un proteīna sekrēciju (Martelossi Cebinelli *et al.*, 2016), netika iegūti dati par tā iespējamo saistību ar AS kopumā vai izvēlētajām ārpusmugurkaula izpausmēm, strukturālo progresiju vai ietekmi uz TNFα inhibitoru terapijas efektivitātes aspektiem. Pārskatot *NCBI dbSNP* datu bāzē pieejamās publikācijas, atrodams viens raksts, kur Ķīnas AS pacientiem netika aprakstīta šī polimorfisma saistība ar slimību (Wu *et al.*, 2012).

ERAP1 ir otrs gēns, kura vienam no SNPs (rs10050860) noteicām saistību ar AS perifēro artrītu genotipu līmenī. Šī polimorfisma alēļu biežuma sadalījums mūsu pētījuma kontroles grupā līdzīgs Eiropas populācijas datiem (*NCBI dbSNP*, *1000 Genomes Project*). Pētījumā AS pacientiem ar perifēro artrītu nekonstatējām retās alēles homozigoto formu (AA), to noteicām diviem (4,88 %) pacientiem bez šīs pazīmes ($p = 1,26 \times 10^{-2}$; $V = 0,30$). Tādējādi AA genotipu uzskatījām par aizsargājošo formu ($OR_A = 0,48$ [0,38 ... 0,61]; $OR_M = 0,41$ [0,32 ... 0,52]), bet kā riska genotipu, turklāt ar klīnisku nozīmi, varējām atzīmēt heterozigoto (GA) formu ($OR_A = 3,68$ [1,24 ... 10,88]; $OR_M = 3,89$ [1,32 ... 11,48]). Biežās alēles homozigoto formu (GG) arī noteicām kā aizsargājošo genotipu ($OR_M = 0,38$ [0,14 ... 1,01]). Šajā gadījumā *ERAP1* rs10050860 polimorfisma alēles darbojas pēc nepilnīga dominantā modeļa, kad abas alēles ir vienlīdzīgi svarīgas un ir būtiska to mijiedarbība.

ERAP1 rs10050860 heterozigotā genotipa saistību tieši ar perifēro artrītu apliecina arī SNP visu genotipu sadalījuma pēc abu izpausmju esības analīze: heterozigotā genotipa forma pacientiem tikai ar perifēro artrītu bija ievērojami biežāk konstatēta, salīdzinot ar pārējo apakšgrupu pacientiem, turklāt vairāk kā piecas reizes, salīdzinot ar apakšgrupu bez uveīta un perifērā artrīta (39,20 vs. 7,84 %). Nosakot heterozigotās formas klīnisko nozīmi (OR), iegūtie rezultāti norādīja, ka vislielākā klīniskā nozīme bija tieši saistībā ar perifēro artrītu: tikai perifērā artrīta gadījumā – $OR_M = 7,67$ [1,58 ... 37,12]; abu ārpusmugurkaula izpausmju gadījumā $OR_M = 3,54$ [0,57 ... 22,03].

Uzsākot diskusiju par *ERAP1* nozīmi AS kontekstā, ir jāatzīmē, ka šī gēna saistības ar AS atklāšana, ir viens no lielākajiem GWAS pētījumu ieguvumiem, to identificējot kā otru gēnu pēc *HLA-B*27*, kas noteikti saistīts ar AS (WTCCC *et al.*, 2007). Turklāt tas ir liels solis uz priekšu AS patoģenēzes izziņāšanā, aktualizējot aminoskābju, kas ir nepieciešamas optimālā peptīdu garuma veidošanai pirms to piesaistes MHC I klases molekulām, lomu AS kontekstā

(Kenna, Brown, 2013). Otra aminopeptidāžu funkcija ir iekaisuma citokīnu receptoru šķelšana (atdalīšana no šūnu virsmas), tādējādi mazinot iekaisuma signālu nodošanu (Szczypiorska et al., 2011).

ERAP1 rs30187 un rs10050860 saistības noteikšana ar AS tikai HLA-B27 pozitīviem AS pacientiem ir viens no spilgtākajiem ģenētiskās epistāzes pierādījumiem (Evans et al., 2011; Kenna, Brown, 2013). Vēlāk šīs rs30187 AS saistības fenomens noteikts arī HLA-B40 pozitīviem AS pacientiem (Cortes, Pulit et al., 2015).

ERAP1 rs10050860 SNP atrodas eksonā un nosaka aminoskābju izmaiņas gēna kodētajā aminopeptidāzē – asparagīnskābe (G alēle) vai asparagīns (A alēle) (Szczypiorska et al., 2011). Pētījuma dati par *ERAP1* rs10050860 SNP funkcionālo nozīmi liecina, kas tas neietekmē seruma iekaisuma citokīnu (TNF α , IL-1, IL-6) receptoru līmeni (Haroon et al., 2010), bet liecina par tā iespējamo iesaisti galvenokārt peptīdu garuma noteikšanas procesa izmaiņās pirms to prezentēšanas MHC I klases molekulām (Szczypiorska et al., 2011). Kaut gan ir pētījumu norādes, ka AS saistība ar rs10050860 ir skaidrojama ar nelīdzsvaroto saistību (*linkage disequilibrium*) ar rs17482078 (SNP, kura riska alēle palielina substrāta griešanu) (Hanson et al., 2019).

ERAP1 rs10050860 SNP saistība ar AS ir ziņota pētījumos ar Lielbritānijas, Kanādas, Ungārijas, Krievijas, Portugāles, Spānijas un Ķīnas (*Han* ķīniešu) AS pacientiem (Yao et al., 2019). *ERAP1* rs10050860 SNP riska alēle AS gadījumā ir biežā G alēle (Hanson et al., 2019).

Ungārijas AS pacientu pētījumā tika noteikta *ERAP1* rs10050860 SNP saistība ar AS, bet saistību ar perifēro artrītu AS gadījumā nekonstatēja (Pazar et al., 2009). Citos mums pieejamos pētījumos *NCBI dbSNP* šī polimorfisma saistība ar AS perifēro artrītu nav analizēta.

ERAP1 rs30187 polimorfisms ir viens no galvenajiem riska faktoriem, kas asociēts ar AS un arī dažām autoimūnām slimībām – multiplo sklerozi, psoriāzi, psoriātisko artrītu (Hanson et al., 2019). Viens no iemesliem *ERAP1* rs30187 polimorfisma saistībai ar dažādām autoimūnām slimībām ir tā ietekme uz enzīma aktivitātes stāvokli (Hanson et al., 2019; Yao et al., 2019). Riska alēle A veicina peptīdu griešanu, savukārt AS gadījumā aizsargājošā G alēle kopā ar rs17482078 aizsargājošo alēli *in vitro* mazina enzīma aktivitāti par aptuveni 40 % (Hanson et al., 2019; Li, Brown, 2017; Yao et al., 2019). Otrs iemesls ir šī polimorfisma spēja ietekmēt *ERAP1* ekspresijas līmeni (Hanson et al., 2019; Yao et al., 2019).

ERAP1 rs30187 saistība ar AS noteikta Ķīnas (*Han* ķīniešu), Irānas, Rumānijas un Spānijas AS pacientu pētījumos; retā A alēle palielina AS risku, analizējot Lielbritānijas, Kanādas (atkarībā no reģiona), Portugāles, Ķīnas (*Han* ķīniešu) un Korejas AS pacientu datus, kā arī AS un akūta priekšējā uveīta risku saskaņā ar Lielbritānijas, Austrālijas un Jaunzēlandes AS pacientu pētījuma datiem (Yao et al., 2019). Savukārt šī polimorfisma saistība ar AS netika

noteikta krievu, ungāru un turku AS pacientiem (Yao *et al.*, 2019). Mūsu pētījumā šim *ERAP1* polimorfismam netika noteikta saistība ar AS.

Trešais *ERAP1* polimorfisms, ko analizējām pētījumā, bija rs26653. Šī polimorfisma alēles nosaka aminoskābju maiņu no arginīna uz prolīnu (Szczypiorska *et al.*, 2011). Ir aprakstīts, ka šajā pozīcijā esošais arginīns ir nozīmīgs peptidāzes proteolītiskās funkcijas uzturēšanā, tādēļ alēļu maiņa un līdz ar to aminoskābju nomaina var ietekmēt *ERAP1* veikto proteolīzi (Szczypiorska *et al.*, 2011). Alēļu biežuma sadalījums kontroles grupā bija līdzīgs Eiropas populācijas datiem (NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project). Mūsu pētījuma AS grupā *ERAP1* rs26653 polimorfisms neuzrādīja saistību ar AS. Šī polimorfisma retās alēles, kas ir riska alēle, saistība ar AS noteikta kanādiešu, britu un spāņu AS pacientu pētījumos (Szczypiorska *et al.*, 2011).

Būtiski atzīmēt, ka AS risks ir nozīmīgi saistīts ar riska alēļu esību biežajos haplotipos, kuros ietilpst rs30187 (A alēle) un rs10050860 (G alēle) (Maksymowych *et al.*, 2009). Zinātniskajās publikācijās ir norādes par to, ka *ERAP1* saistība ar AS ir vairāk attiecināma uz biežākajiem genotipiem, salīdzinot ar reto haplotipu kombinācijām (Li, Brown, 2017). Mūsu pētījumā, izvērtējot visu triju SNPs veidotos haplotipus, nekonstatējām saistību ar AS vai kādu no AS analizētajām ārpusmugurkaula izpausmēm.

Pētījumā, analizējot AS pacientu grupu saistībā ar perifēro artrītu, statistiski ticamu asociāciju konstatējām divu SNPs gadījumos: *TGFβ1* rs1800469 ar riska alēli T un *ERAP1* rs10050860 ar riska genotipu GA (abi homozigotie genotipi bija ar aizsargājošo efektu). Analizējot konkrēto divu lokusu haplotipu sadali AS pacientiem ar un bez perifērā artrīta, ieguvām datus, ka biežumu atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,07$). Iespējams, tāpēc, ka *ERAP1* rs10050860 gadījumā saistībai ar AS perifēro artrītu nozīme bija genotipu, nevis alēļu līmenī, turklāt tieši heterozigotā forma (abu alēļu mijiedarbība) bija riska forma.

Apvienojot uveīta un perifērā artrīta grupu saistīto SNPs lokusus vienotā haplotipā, izmantojām *IRF5* rs3757385, *ERAP1* rs10050860, *IL10* rs1800896 un *TGFβ1* rs1800469 analīzes datus par saistību ar AS uveītu un/vai perifēro artrītu. Analizējot biežo haplotipu sadali četrās AS pacientu grupās, konstatējām, ka biežumu atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,16$). Tātad visi četri lokusi kopumā nebija saistāmi ar uveītu un/vai perifēro artrītu. Minētie dati liecina, ka ģenētisko aspektu izpētē un rezultātu analīzē ir būtisks ne tikai noteikta gēna konkrētā SNP polimorfisms, bet dažādu gēnu SNPs iekļaušana analīzē, tādējādi precizējot viena gēna SNP saistības ar kādu no pazīmēm nozīmi citu gēnu SNPs polimorfismu kontekstā un veidojot precīzākas slimības ģenētiskā riska kartes.

Pētījumu skaits par AS kandidātgēnu polimorfismu saistību ar AS perifēro artrītu vai uveītu ir mazs. Līdzīgi mūsu pētījuma datiem, arī Vācijas AS pacientu izpētē netika iegūti dati par *TNFA* rs1800629 polimorfisma saistību ar perifēro artrītu vai uveītu (*Poddubnyy, Marker-Hermann et al.*, 2011). Savukārt Norvēģijas AS pacientu pētījumā *TNFA* rs1800629 A alēles esība genotipā samazināja uveīta risku (*Nossent et al.*, 2014). Pētījumu datu pretrunīgums liecina par nepieciešamību pēc plašākiem pētījumiem vienas populācijas ietvaros ar turpmāku salīdzinājumu starp dažādām Eiropas izcelsmes populācijām. Turklāt ir būtiski jautāt, vai pastāv šī gēna polimorfisma saistība ar HLA-B27 statusu, kas, iespējams, var ietekmēt rezultātus.

Mūsu pētījumā analizējām vēl kādu gēnu, kas ir otrs nozīmīgais ne MHC gēns saistībā ar AS – *IL23R*. Šis gēns, kura saistība ar AS atklāta GWAS rezultātā 2007. gadā, kodē IL-23 receptoru (*IL23R*), tādējādi ietekmējot IL-23/IL-17 signālu ceļu (*Costantino et al.*, 2018; *WTCCC et al.*, 2007). Pētījuma ietvaros analizējām *IL23R* triju SNPs – rs10889677, rs11209026, rs2201841 – saistību ar AS. Nevienam no šiem polimorfismiem nenoteicām saistību ar AS mūsu pētījuma ietvaros. Līdz ar to rodas divi jautājumi: kādi var būt šo rezultātu iemesli un vai tie ir pretrunā ar citu AS populāciju izpētes datiem?

Lai atbildētu, vispirms ir jānosaka šo polimorfismu alēļu biežuma iespējamās atšķirības, salīdzinot mūsu pētījuma kontroles grupas datus ar Eiropas populācijas datiem. Visu triju SNPs alēļu biežums pētījuma kontroles grupā bija līdzīgs Eiropas populācijas MAF datiem (*NCBI dbSNP, 1000 Genomes Project*).

Viens no biežāk pētītajiem *IL23R* polimorfismiem AS kontekstā ir rs11209026, kur biežā alēle G ir riska alēle (*Brown et al.*, 2016). Šis polimorfisms ir lokalizēts eksonā, nosakot aminoskābju nomaiņu no arginīna (G alēle) uz glutamīnu (A alēle), tādējādi ietekmējot IL-23 stimulēto T šūnu aktivāciju un diferenciāciju (*Brown et al.*, 2016; *Yu, Brazaitis et al.*, 2015). Retai A alēlei AS gadījumā ir aizsargājošā nozīme (OR = 0,63) (*WTCCC et al.*, 2007). Būtiski atzīmēt, ka šim polimorfismam noteikta arī saistība ar psoriāzi un IZS (Krona slimību un ulcerozo kolītu) – stāvokļiem, kas var būt kopā ar AS (*WTCCC, TASC et al.*, 2007).

IL23 rs11209026 polimorfisma saistība ar AS noteikta gan atsevišķi Eiropas izcelsmes AS pacientu pētījumos, piemēram, Dānijas (*Sode et al.*, 2018), Francijas (*Kadi et al.*, 2013), gan metaanalīzes ietvaros, analizējot Eiropas izcelsmes AS pacientu pētījumu datus (*Lee, Song*, 2019; *Xia et al.*, 2018). Savukārt šī saistība nav noteikta pētījumos ar Āzijas izcelsmes (Ķīnas un Korejas) AS pacientiem (*Lee, Song*, 2019), kas saskan ar mūsu pētījuma datiem.

Jāatzīmē, ka 2019. gadā veiktajā metaanalīzē par *IL23R* polimorfismu saistību ar AS iegūti dati par asociāciju ar rs2201841 Eiropas izcelsmes populācijā (*Lee, Song*, 2019). *IL23R* rs2201841 polimorfisms atrodas proteīnu nekodējošā gēna daļā – intronā (*Xu et al.*, 2015).

Saskaņā ar pētījumu datiem var būt vismaz sešas alternatīvā splaisinga rezultātā veidotas IL23R izoformas. Līdzīgi kā IL23R intronu rs11805303 un rs1004819 polimorfismi, iespējams, arī rs2201841 polimorfisms, regulējot splaisingu, var mainīt IL23R struktūru vai funkciju.

Saskaņā ar pētījumu metaanalīzes datiem IL23R rs2201841 retā alēle G ir saistīta ar AS risku Portugāles, Kanādas, Ungārijas, Ķīnas, Korejas AS pacientu pētījumos (Zhong *et al.*, 2018). Savukārt Āzijas izcelsmes AS pacientiem tā saistība ar AS nav noteikta (Lee, Song, 2019). Šim polimorfismam ir konstatēta asociācija arī ar citām slimībām, piemēram, Krona slimību, psoriāzi, bet tā atšķiras starp populācijām, kas ir līdzīgi kā AS gadījumā (Xu *et al.*, 2015).

Trešais mūsu pētījumā iekļautais IL23R polimorfisms – rs10889677 ir lokalizēts 3'UTR (*three prime untranslated region*; 3' netranslējamais rajons) reģionā (Safrany, Melegh, 2009). Tā kā 3'UTR satur regulatorās secības, kas jutīgas pret regulatoro proteīnu un miRNS (mikroribonukleīnskābe), alēles nomaiņa var ietekmēt mRNS stabilitāti un translāciju ar tiešu efektu uz receptoru daudzumu, ko ekspresē šūna (Zwiers *et al.*, 2012). Šajā gadījumā rs10889677 polimorfisma retā A alēle veicina receptora palielinātu ekspresiju, stabilizējot mRNS, stimulē T šūnu diferencēšanu par Th17, tādējādi veicinot iekaisumu un citu iekaisuma citokīnu sintēzi (Safrany, Melegh, 2009), kā arī var izraisīt miRNS saistīšanās spējas zudumu (Zwiers *et al.*, 2012). Iespējams, miRNS regulācijas zudums var tieši ietekmēt aktivēto šūnu IL23R daudzumu un to ekspresijas ilgumu, tādējādi stabilizējot Th17 šūnu populāciju (Zwiers *et al.*, 2012).

Metaanalīzē, novērtējot 16 pētījumu datus, noteikta IL23R rs10889677 polimorfisma A alēles saistība ar AS Eiropas izcelsmes pacientiem un tās trūkums konstatēts Āzijas izcelsmes AS pacientiem (Han *et al.*, 2018). Tomēr zinātnisko publikāciju dati ir pretrunīgi: gan 2012. gada (Duan *et al.*, 2012), gan 2019. gada (Lee, Song, 2019) metaanalīzē šim polimorfismam Eiropas izcelsmes pacientiem nav noteikta saistība ar AS. Analizējot šos pretrunīgos rezultātus, ir būtiski ņemt vērā veiktās metaanalīzes kritērijus, t. sk. iekļauto pētījumu dizainu, piemēram, vai pacienti ar pavadošo IZS vai psoriāzi – stāvokli, kuriem noteikta saistība ar šo polimorfismu (Safrany *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2015), bija iekļauti pētījumos.

Mūsu pētījuma dati neatklāja šo triju IL23R polimorfismu saistību ar AS, kas uzrāda šādu saistību Eiropas izcelsmes populācijās saskaņā ar vairāku zinātnisko publikāciju datiem. Šo nesakritību, iespējams, varam daļēji skaidrot ar salīdzinoši nelielu pētījumā iekļauto indivīdu skaitu. Runājot par pacientu skaitu, kā piemēru var minēt franču kolēģu pētījumu, kur, analizējot saistību starp IL23R polimorfismiem un sakroileālo locītavu, mugurkaula iekaisumu MRI datos, neveica rs11209026 polimorfisma genotipēšanu, to pamatojot ar mazu retās alēles

sastopamību vispārējā populācijā (MAF 0,04) (Ruyssen-Witrand *et al.*, 2019). Vēl viens no izskaidrojumiem ir saistāms ar iespējamām etniskām atšķirībām, analizējot Eiropas izcelsmes dažādas populācijas.

Mūsu pētījuma **trešais izvirzītais jautājums**, analizējot AS un tā izpausmes saistībā ar ģenētiskajiem aspektiem, bija saistīts ar darbā izvēlēto biomarkieru noteikšanu slimības gaitas prognozēšanai un bSMARM (TNF α inhibitoru) terapijas efektivitātes konstatācijai.

Lai atbildētu uz šo jautājumu, pētījuma ietvaros analizējām piecus aspektus par kandidātgēnu polimorfismu ietekmi uz: 1) pirmo simptomu parādīšanās vecumu; 2) strukturālā bojājuma progresiju, noteiktu pēc mSASSS, atkarībā no slimības ilguma; 3) TNF α inhibitoru lietošanas efektivitāti pirmā terapijas gada laikā; 4) TNF α inhibitoru lietošanas ietekmi uz slimības pāreju neaktīvā formā, vērtējot pēc BASDAI, pirmā terapijas gada laikā; 5) slimības aktivitātes vērtējuma (BASDAI) tendencēm TNF α inhibitoru lietošanas pirmā gada laikā.

Uzsākot diskusiju par šiem pieciem aspektiem, ir jāatzīmē, ka pētījumu skaits par tiem (kā galvenajiem jautājumiem, kas būtu minēti publikāciju virsrakstos un/vai pētījuma mērķos) ir salīdzinoši mazs gan AS ģenētisko aspektu kopumā, gan mūsu izvēlēto AS kandidātgēnu kontekstā, tādēļ mūsu pētījuma kandidātgēnu polimorfismu datu salīdzinājumu veicām, analizējot mums pieejamo zinātnisko publikāciju ietvaros pētījumu aprakstu datus.

Pirmo AS simptomu parādīšanās vecums ir viens no riska faktoriem progresējošai slimības gaitai – jo agrīnāks ir pirmo simptomu parādīšanās vecums, jo agresīvāka slimības gaita (Amor *et al.*, 1994; Pradeep *et al.*, 2008). Tomēr ir publikācijas, kas apraksta, ka agrīns vecums pats par sevi neietekmē slimības radīto strukturālo bojājumu, kā arī slimības aktivitāti un ārpusmugurkaula izpausmes (piemēram, uveītu, psoriāzi vai IZS) (Brophy, Calin, 2000). Šī raksta autori apgalvo, ka pacientiem ar agrīnu AS simptomu parādīšanās vecumu ir salīdzinoši lielāka slimības attīstības riska faktoru (piemēram, gēnu vai vides) nekā slimības smagumu noteicošo faktoru esība (Brophy, Calin, 2000).

Mūsu pētījumā, analizējot genotipu sadalījumu, neviens no 15 SNPs statistiski ticami neietekmēja AS pirmo simptomu parādīšanās vecumu. Tas sasaucas ar Portugāles AS pacientu pētījuma datiem par *IL23R* un *ERAP1* saistību ar AS, kur *IL23R* rs10889677, rs11209026 un *ERAP1* rs30187 polimorfismiem netika noteikta asociācija ar pirmo simptomu vecumu (Pimentel-Santos *et al.*, 2009). Līdzīgi rezultāti par šīs saistības trūkumu iegūti, analizējot *TGF β 1* rs1800469 polimorfisma nozīmi somu un angļu ģimenēs (Jaakkola *et al.*, 2004) un *TNFA* rs1800629 polimorfismu Norvēģijas (Nossent *et al.*, 2014) un Vācijas pētījumos ar AS pacientiem (Podlubnyy, Marker-Hermann *et al.*, 2011).

Savukārt Francijas AS pacientu datu analīzē *IL23R* rs11209026 polimorfisma aizsargājošā A alēle bija retāk sastopama pacientiem ar agrīnu pirmo simptomu parādīšanās

vecumu (*Kadi et al.*, 2013). Jāatzīmē, ka iepriekš minētajā Portugāles AS pacientu grupā netika konstatēta *IL23R* rs11209026 polimorfisma asociācija ar slimību (*Pimentel-Santos et al.*, 2009). Šajā gadījumā dažādu etnisko populāciju analīze daļēji izskaidro rezultātu atšķirību par šī polimorfisma ietekmi uz pirmo AS simptomu vecumu.

Bulgārijas AS pacientu datu analīzē iegūti dati par *TNFA* rs1800629 retās A alēles ietekmi uz pirmo simptomu parādīšanās vecumu, novēršot agrīnu slimības izpausmi (*Manolova et al.*, 2014). Zinātniskajās publikācijās nav aprakstīti pētījumu dati, kas ietvertu pārējo kandidātģēnu analizēto SNPs saistību ar AS pirmo simptomu parādīšanās vecumu.

Izvērtējot slimības gaitas prognozi pēc strukturālā bojājuma progresijas, vērtējām rentgenoloģiskās mugurkaula kakla un jostas daļas izmaiņas (mSASSS) un to saistību ar slimības ilgumu. Analīzes rezultātā ieguvām datus tikai par viena gēna noteikta polimorfisma, t. i., *IRF5* rs10954213, saistību ar strukturālo progresiju atkarībā no slimības ilguma.

Mūsu pētījumā noteicām šī SNP saistību ar AS mugurkaula strukturālā bojājuma progresiju, ko novērtē ar mSASSS starpniecību, atkarībā no slimības ilguma. Retā alēle G gan homozigotā, gan heterozigotā genotipa ietvaros bija riska forma izteiktākam mSASSS palielinājumam līdz ar katru slimības gadu (GG gadījumā katrs nākamais slimības gads 40,49 % gadījumos palielināja mSASSS par 1,72 punktiem, AG gadījumā – par 1,37 punktiem), salīdzinot ar biežās A alēles ietekmi. *IRF5* rs10954213 alēle nosaka poliadenilēšanas vietu, tādējādi ietekmējot transkripciju un *IRF5* mRNS veidošanos: šajā gadījumā G alēle traucē poliadenilēšanu, veidojot mRNS ar garāku 3'UTR, savukārt A alēle veicina īsākas un stabilākas mRNS veidošanu un tādējādi augstāku proteīna līmeni šūnās (*Graham et al.*, 2007; *Liu et al.*, 2013). Lai atbildētu uz jautājumu, kāda ir *IRF5* (transkripcijas faktors, kas regulē IFN gēnu ekspresiju, šūnu dzīves ciklu, šūnu adhēziju, apoptozi (*Liu et al.*, 2013)) nozīme uz strukturālo progresiju AS gadījumā, ir nepieciešami papildus pētījumi.

Veiktā pētījuma dati ir pretēji tam, par ko liecina RA un SSV pētījumu rezultāti, kur biežā A alēle ir riska forma (*Dawidowicz et al.*, 2010; *Liu et al.*, 2013). Protams, ir jāņem vērā, ka gan SSV, gan RA ir patogēnētiski un līdz ar to klīniski atšķirīgas slimības, salīdzinot ar AS. Tomēr, iespējams, ka šajā rezultātu atšķirībā atkal tiek aktualizēts jautājums par iekaisuma un strukturālā bojājuma (erozīvā bojājuma ar osteoproliferāciju) saistību AS patogēnēzē – vai šīs norises ir viena procesa divas secīgas sastāvdaļas vai arī tie ir divi dažādi procesi? Analizējot zinātnisko publikāciju datus, šobrīd nav pētījumu par šī polimorfisma, *IRF5* saistību ar AS vai AS mugurkaula strukturālā bojājuma progresiju.

Publikāciju skaits par AS strukturālās progresijas riska saistību ar ģenētiskiem aspektiem kopumā ir mazs, turklāt tas ir niecīgs par mūsu pētījumā izvēlētajiem kandidātģēniem. Novērtējot šo kandidātģēnu polimorfismu iespējamo saistību ar strukturālo

bojājumu AS vai SpA kontekstā pēc zinātnisko publikāciju datiem, ir jāatzīmē Kadī (*Kadi*) un līdzautoru iegūtie rezultāti, analizējot Francijas SpA pacientiem, t. sk. AS, asociāciju ar *IL23R* rs11209026 (*Kadi et al.*, 2013). Pētījuma ietvaros kolēģi analizēja šī polimorfisma saistību ar RTG vizualizējamo sakroileītu un noteica, ka, pirmkārt, tas uzrāda asociāciju tikai ar AS pacientiem, otrkārt, aizsargājošās A alēles sastopamība bija retāka pacientiem ar radiogrāfisko sakroileītu neatkarīgi no slimības ilguma. Turklāt paaugstināts CRP līmenis, kas zināmi asociēts ar strukturālo progresiju (*Poddubnyy, Rudwaleit et al.*, 2011), retāk konstatēts pacientiem ar aizsargājošo A alēli (*Kadi et al.*, 2013). Raksta autori secina, ka *IL23R* rs11209026 A alēle novērš strukturālā bojājuma risku, mazinot iekaisumu (*Kadi et al.*, 2013). Ņemot vērā šī polimorfisma A alēles saistību ar strukturālā bojājuma riska mazinošo efektu un agrīnu vecumu AS izpausmei, Francijas SpA pacientu grupas izpētes autori konstatē, ka šim polimorfismam, iespējams, lielāka ietekme uz slimības norises smagumu, nevis tās attīstības risku (*Kadi et al.*, 2013).

Mūsu pētījuma dati sakrīt ar Portugāles AS pacientu ģenētisko aspektu analīzi, kur arī netika noteikta saistība starp *IL23R* rs10889677, rs11209026, *ERAP1* rs30187 polimorfismiem un mugurkaula strukturālo bojājumu (mSASSS) (*Pimentel-Santos et al.*, 2009). Līdzīgi dati iegūti, analizējot Vācijas AS pacientu datus – šajā gadījumā *TNFA* rs1800629 polimorfismam netika konstatēta asociācija ar mSASSS (*Poddubnyy, Marker-Hermann et al.*, 2011).

Analizējot ģenētisko aspektu saistību ar TNF α inhibitoru terapijas efektiem, nevienam no kandidātģēnu polimorfismiem, t. sk. tiem gēniem, kuriem konstatējām saistību ar AS attīstības risku, nenoteicām ietekmi uz pētījumā definēto terapijas efektivitāti ar TNF α inhibitoriem.

Farmakogenomikas pētījumu skaits par AS patoģenēzē iesaistītajiem gēniem, lai analizētu polimorfismu atšķirības indivīdiem ar dažādu atbildes reakciju uz TNF α inhibitoru terapiju, ir niecīgs. Ņemot vērā terapijas drošuma aspektus un izmaksas, kā arī jauno medikamentu ienākšanu AS terapijā (piemēram, IL-17 inhibitori), ģenētisko biomarkķeru noteikšana palīdzētu atlasīt pacientus drošai un efektīvai terapijai (*Schiotis et al.*, 2013). Turklāt, šos ģenētiskos biomarkķerus apvienojot ar klīniskajiem parametriem, var iegūt kombinēto terapijas izvēles un efektivitātes novērtējuma instrumentu katram indivīdam personalizētās medicīnas ietvaros.

Nesen publicētajā pētījumā par SpA pacientiem aprakstīts klīniski-ģenētiskais modelis ilgtermiņa TNF α inhibitoru lietošanas neefektivitātes noteikšanai (*Polo Y La Borda et al.*, 2019). Modeļa veidošanai, pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem par TNF α inhibitoru lietošanas efektivitātes un ģenētisko aspektu novērtējumu, bija izvēlēts 41 SNPs, t. sk. *IL10* rs1800896 A/G polimorfisms. Spānijas SpA pacientu pētījuma rezultātā šajā modelī tika

iekļauts viens ģenētiskais parametrs (rs1159174, kas ir viens no *CHUK* (*component of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase complex*; kodola faktora kappa B kināzes kompleksa inhibitora komponente) SNP), izejas BASFI vērtība un sieviešu dzimums. Līdzīgi mūsu pētījuma datiem šajā analīzē netika konstatēta *IL10* rs1800896 A/G polimorfisma asociācija ar TNF α inhibitoru efektivitātes paredzēšanu. Tas ir atšķirīgi no cita AS pacientu pētījuma datiem, kas veikts Spānijā (*Schiotis et al.*, 2013). Šajā pētījumā AS pacientiem ar neefektīvu TNF α inhibitoru terapiju noteikta riska alēle A, norādot asociāciju starp *IL10* AA genotipu, kas mazina IL-10 sintēzi, un terapijas neefektivitāti (*Schiotis et al.*, 2013).

Mūsu pētījuma ietvaros mēs nenoteicām *TNFA* rs1800629 G/A polimorfisma ietekmi uz TNF α inhibitoru pirmā terapijas gada definēto efektivitāti, kas atšķiras no datiem atsevišķās zinātniskajās publikācijās.

Farmakogenomikas datu bāzē (*Whirl-Carillo et al.*, 2012), kas ir būtiska personalizētās medicīnas sastāvdaļa, par *TNFA* rs1800629 G/A polimorfismu, apkopojot zinātnisko publikāciju datus, ir minēta informācija (pierādījumu līmenis 2b), ka jauktas populācijas (metaanalīzes rezultāts) pacientiem ar iekaisuma slimībām, ieskaitot AS, un GG genotipu, iespējams, ir lielāka TNF α inhibitoru terapijas efektivitāte, salīdzinot ar AA vai GA genotipiem (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA435/clinicalAnnotation/655384799>). Turklāt salīdzinoši vismazākais efekts sagaidāms tieši AA genotipa gadījumā. Saskaņā ar farmakogenomikas datu bāzē norādīto paskaidrojumu pierādījumu līmenis 2b nozīmē vidējās pakāpes asociācijas pierādījumu, t. i., asociācija atkārtoti pierādīta, bet pastāv daži pētījumi, kas neuzrāda statistisko nozīmīgumu un/vai uzrāda zemu saistības līmeni (*Whirl-Carillo et al.*, 2012).

Dati par šī gēna polimorfisma saistību ar terapijas efekta paredzēšanu nav tik viennozīmīgi, ko apliecina gan norādītais pierādījumu līmenis iepriekš minētās farmakogenomikas datubāzē, gan vairāku publikāciju dati. Piemēram, 2012. gadā publicētajā rakstā par dažādu *TNFA* polimorfismu nozīmi TNF α inhibitoru lietošanas efektivitātes prognozēšanā *Han* ķīniešu pacientiem norādīts, ka rs1800629 polimorfisms neuzrāda statistiski ticamu atšķirību pacientiem ar un bez terapijas efekta (*Tong et al.*, 2012). Līdzīgi Norvēģijas AS pacientu analīzē netika iegūti dati par *TNFA* rs1800629 polimorfisma asociāciju ar TNF α inhibitoru lietošanas efektu (*Nossent et al.*, 2014). Viens no asociācijas trūkuma izskaidrojumiem, iespējams, saistīts ar TNF α vadošo lomu iekaisuma vietās lokāli un mazākā mērā - sistēmiski (*Nossent et al.*, 2014).

Savukārt 2013. gadā Tonga un kolēģu (*Tong et al.*, 2013) veiktajā pētījumā metaanalīzē pacientiem ar SpA, t. sk. AS (Šveices un Ķīnas pacientu dati), un IZS, iegūti dati, ka G alēles un GG genotipa gadījumos ir labāka atbildes reakcija (efekts) uz pielietoto TNF α inhibitoru terapiju. Saskaņā ar *Han* ķīniešu AS pacientu analīzes datiem *TNFA* rs1800629 polimorfisms

statistiski ticami saistīts ar AS dažām fenotipiskām izpausmēm (GA genotipa saistība ar augstākiem iekaisuma marķieriem, izteiktākām muguras sāpēm ar mazākām strukturālām izmaiņām sakroileālās locītavās) un terapijas efektivitāti, lietojot TNF α inhibitorus (biežāka G alēle un GG genotips pacientiem ar terapijas efektu) (Ma *et al.*, 2017). Līdzīgi dati par TNFA rs1800629 G/A polimorfisma saistību ar TNF α inhibitoru terapijas efektu iegūti Bulgārijas AS pacientu pētījumā, tikai šajā gadījumā lielāks pacientu skaits ar uzlabotos terapijas rezultātā bija vērojams pacientu grupā ar A alēli genotipā (Manolova *et al.*, 2014).

Kaut gan mūsu pētījuma ietvaros arī CD40 rs4810485 polimorfismam netika noteikta saistība ar TNF α inhibitoru pētījumā definēto terapijas efektivitāti, CD40 gēna polimorfisma saistības ar AS noteikšana pieļauj vēl vienu iespējamu pieeju AS terapijā pielietotās TNF α inhibitoru grupas efektivitātes vai tās trūkuma novērtējumā, analizējot TNF saimes proteīna CD40 lomu.

Klīniskā pieredze un zinātnisko pētījumu dati liecina, ka TNF α inhibitoru lietošana nav efektīva aptuveni 40 % pacientu (Braun *et al.*, 2015; Navarro-Compán *et al.*, 2017). Kāpēc? Iespējami vairāki skaidrojumi, sākot no nepareizi noteiktas diagnozes, nepietiekama zāļu līmeņa līdz patogēnētiskajiem aspektiem, piemēram, ne TNF vadošais mehānisms vai arī citu TNF saimes molekulu vadošā loma iekaisuma procesā. Kā viens no minējumiem varētu būt CD40 proteīns, ņemot vērā tā nozīmi citu ar imūnsistēmu saistīto slimību norisē (Peters *et al.*, 2009). Kurš no šiem skaidrojumiem ir pareizais? Tiešas atbildes uz šo jautājumu šobrīd nav.

Vēl viens būtisks un perspektīvs izpētes aspekts ir tas, ka multifunkcionāls imūnmodulators CD40, kas tiek ekspresēts arī uz endotēlija, gludās muskulatūras, mononukleāro fagocītu un trombocītu virsmām, veicina proaterogēnisko norisi *in vitro* (Chen *et al.*, 2015). Saskaņā ar 2018. gadā publicētās metaanalīzes datiem AS pacientiem ir paaugstināts kardiovaskulāro notikumu (miokarda infarkta (RR = 1.44 (95 % CI 1,25 ... 1,67)), insulta (RR = 1.37 (95 % CI 1,08 ... 1,73)) risks, salīdzinot ar kontroles grupu, kur būtiska nozīme sistēmiskam iekaisumam (augstai slimības aktivitātei) un proaterogēniskajam pacientu profilam (smēķēšana, hipertensija, aterogēns lipīdu profils) (Mathieu, Soubrier, 2018). Līdz ar to CD40 polimorfismu, kā arī CD40 ekspresijas un CD40 liganda līmeņa asinīs izpēte pacientiem ar AS var palīdzēt mazināt nelabvēlīgo kardiovaskulāro notikumu risku.

Runājot par terapijas aspektiem, viens no pirmajiem jautājumiem ir terapijas drošums. No ģenētisko aspektu viedokļa ir būtiski apzināt mērķtiecīgi izvēlēta gēna polimorfisma nozīmi citu slimību gadījumā. Piemēram, pēc pētījumu datiem CD40 rs4810485 T alēle palielina multiplās sklerozes, IZS risku, bet ir ar aizsargājošo nozīmi RA, SSV gadījumā (Smets *et al.*, 2018). Tādēļ, perspektīvā domājot par jaunām terapijas molekulām, kas varētu mainīt slimības patogēnēzes ceļus, ir jāņem vērā iespējamo nevēlamo blakusparādību risks.

Gēnu polimorfismu saistība ar terapijas efektivitāti, kas mūsu skatījumā sastāv no triju aspektu novērtējuma (neaktīvas slimības jeb remisijas, uzlabošanās un slimības aktivitātes izmaiņu tendencēm), pētījumos parasti ne vienmēr tiek analizēta, izdalot atsevišķus apakšjautājumus, piemēram, par pāreju neaktīvā formā terapijas rezultātā. Tomēr, ikdienā strādājot ar AS pacientiem, klīnista vērtējumā ir būtiska atšķirība starp definēto terapijas efektu, kas paredz noteiktu uzlabošanos jeb BASDAI starpību starp izejas datiem un novērtējumu dinamikā pēc noteikta laika perioda, un neaktīvu slimību, tādēļ pētījumā analizējām visus trīs minētos aspektus.

TNFA rs1800629 G/A polimorfisms ir viens no trijiem AS kandidātgēniem, kam konstatējām saistību ar slimības pāreju neaktīvā formā terapijas pirmā gada laikā ar *TNFα* inhibitoriem alēļu līmenī. Kā jau minējām iepriekš, *TNFα* inhibitoru terapijas grupā reto A alēli nekonstatējām nevienam pacientam ar aktīvu slimību, to nosakot tikai pacientiem ar neaktīvu slimību. Minētie rezultāti netieši apliecina *TNFA* rs1800629 iespējamo lomu terapijas efektivitātes noteikšanā, kam nepieciešama plašāku pētījumu veikšana.

Pārējie divi gēni, kuriem noteicām saistību ar slimības pāreju neaktīvā formā terapijas pirmā gada laikā ar *TNFα* inhibitoriem, bija *ERAP1* (rs10050860) un *IL10* (rs1800896).

ERAP1 rs10050860 gadījumā saistību noteicām tikai genotipu sadalījumā: GG genotips veicināja slimības pāreju neaktīvā formā pirmajā gadā pēc *TNFα* inhibitoru terapijas uzsākšanas ($OR_M = 4,20 [1,16 \dots 15,19]$). Turklāt heterozigotā forma GA bija slimības aktivitātes uzturēšanu veicinošā forma ($OR_A = 0,19 [0,05 \dots 0,74]$; $OR_M = 0,18 [0,05 \dots 0,71]$).

Nākamais AS kandidātgēns, kura polimorfismam konstatējām saistību ar AS pāreju neaktīvā formā terapijas pirmā gada laikā ar *TNFα* inhibitoriem, bija *IL10* rs1800896 polimorfisms. Šajā gadījumā saistību konstatējām tikai genotipu sadalījumā ($p = 2,10 \times 10^{-2}$ ($V = 0,37$)). Heterozigotais genotips GA ar palielinošu ietekmi adaptīvā modelī ($OR_A = 0,47 [0,13 \dots 1,69]$) un klīnisku nozīmi multiplikatīvā modelī ($OR_M = 0,25 [0,08 \dots 0,88]$) veicināja slimības uzturēšanu aktīvā formā uz terapijas fona. Jāatzīmē, ka no vairāk nekā 300 publikācijām, kas minētas *NCBI dbSNP* datubāzē (17.07.2019.) par *IL10* rs1800896 polimorfismu, ir tikai viena par publikācija par AS: iepriekš minētais pētījums par Spānijas AS pacientiem, kur iegūti dati par šī SNP (riskā A alēle) kā vienu no prognostiskajiem indikatoriem terapijas ar *TNFα* inhibitoriem neefektivitātei, kas vērtēta kā BASDAI uzlabošanās mazāk par 50 %, salīdzinot ar izejas datiem (*Schiotis et al.*, 2013).

Analizējot slimības aktivitātes novērtējuma izmaiņu tendences terapijas pirmajā gadā ar *TNFα* inhibitoriem, konstatējām nozīmi tikai viena gēna SNP – *IRF5* rs3757385. Šajā gadījumā retās alēles T esība genotipā palielināja BASDAI izmaiņas pirmā gada laikā ar bSMARM (*TNFα* inhibitoriem), veicinot tā vērtējuma samazināšanos. Tātad noteiktais genotips ļauj

prognozēt BASDAI iespējamās samazināšanās lielumu, salīdzinot izejas datus pirms TNF α inhibitoru lietošanas uzsākšanas un pēc terapijas pirmā gada. Tas sniedz ieskatu slimības fenotipiskajā izpausmē konkrētam indivīdam, tādējādi prognozējot slimības gaitu.

Diskusijas kopsavilkums

Promocijas darba ietvaros no piecpadsmit analizētajiem kandidātgēnu polimorfismiem septiņiem SNPs individuāli noteicām saistību alēļu un/vai genotipu sadalījumā ar AS (*CD40* rs4810485, *TNFA* rs1800629, *PTPN22* rs2476601) vai tā ārpusmugurkaula izpausmēm – perifēro artrītu (*ERAP1* rs10050860, *TGF β 1* rs1800469) un uveītu (*IRF5* rs3757385, *IL10* rs1800496). Papildus novērtējot saistību starp kandidātgēnu polimorfismiem un slimību raksturojošiem parametriem (mugurkaula bojājuma strukturālo progresiju atkarībā no slimības ilguma, slimības aktivitātes izmaiņām terapijas laikā ar TNF α inhibitoriem), konstatējām, ka statistiski ticama saistība bija pieciem SNPs.

IL23R gēna gadījumā nevienam no trim analizētajiem polimorfismiem nekonstatējām saistību ar AS vai tā raksturojošiem parametriem, kas iekļauti mūsu pētījumā.

Haplotipu gadījumā saistību konstatējām *CD40*, *TNFA* un *PTPN22* gēnu SNPs kombinācijām AS riska noteikšanā, *IRF5* gēna SNPs kombinācijām uveīta gadījumā, kā arī *CD40/TNFA* AS gadījumā un *IL10/TGF β 1* gēnu SNPs kombinācijām uveīta un perifērā artrīta gadījumā.

Pētījuma ietvaros nekonstatējām kandidātgēnu polimorfismu saistību ar definēto TNF α inhibitoru lietošanas efektivitāti (t. i., BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā) terapijas pirmā gada laikā. Atsevišķu kandidātgēnu SNPs (*TNFA* rs1800629, *ERAP1* rs10050860, *IL10* rs1800896) konstatējām saistību ar slimības pāreju neaktīvā formā (t. i., BASDAI < 4) TNF α inhibitoru lietošanas terapijas pirmā gada laikā, tādējādi radot iespēju mērķtiecīgi noteikt tos pacientus, kuriem prognozējama TNF α inhibitoru lietošanas efektivitāte.

Vairākas no iegūtajām kandidātgēnu polimorfismu saistībām ar AS vai tā izpausmēm līdz šim nav aprakstītas: *CD40* rs4810485 un AS, *IL10* rs1800896, *IRF5* rs3757385 un AS uveīts, *TGF β 1* rs1800469 un AS perifērs artrīts, *IRF5* rs10954213 un AS mugurkaula strukturāla bojājuma progresija atkarībā no slimības ilguma, *ERAP1* rs10050860 un AS pāreja neaktīvā formā (BASDAI < 4) TNF α inhibitoru lietošanas rezultātā pirmā terapijas gada laikā.

Mūsu pētījuma ierobežojumi bija saistīti ar salīdzinoši nelielu AS pacientu skaitu, kā arī strukturālā bojājuma novērtējuma trūkumu dinamikā, lai noteiktu precīzāku kandidātgēnu polimorfismu ietekmi. Kaut gan mūsu pētījuma dati par pacientu sadalījumu saistībā ar uveīta un perifērā artrīta sastopamību AS gadījumā atbilst zinātnisko publikāciju datiem, tomēr jāņem

vērā, ka uveīts un perifērs artrīts ir AS izpausmes, kas var parādīties dzīves laikā, tādējādi mazinot to pacientu grupu, kam pētījuma ietvaros nebija šīs izmaiņas.

Ņemot vērā diskusiju par terapijas efektivitātes ģenētiskās prognozēšanas iespējām pieaugošo aktualitāti personalizētās medicīnas pieejas ietvaros un veikto pētījumu pretrunīgos datus, mūsu pētījuma negatīvie rezultāti (saistības trūkums) neizslēdz nākotnes ieguvumu, t. i., šo kandidātģēnu polimorfismu izmantošanas iespējas AS terapijas dažādu aspektu izpētē kopā ar citiem parametriem, piemēram, šūnu sastāva, receptoru profila u. c., slimībai raksturīgajās iekaisuma vietās.

Secinājumi

1. Analizējot oriģināli izstrādātās ankilozejošā spondilīta (AS) anketas datus, ir raksturots AS pacientu profils, kā arī AS klīnisko izpausmju grupas:
 - vidējais AS pacients ir 39 gadus vecs vīrietis ar slimības pirmo simptomu parādīšanos vidēji 26 gadu vecumā, kuram ir aktīva slimība, mugurkaula kustību ierobežojumi, traucēta ikdienas aktivitāšu veikšana ar vidēji izteikta nespēka un muguras sāpju pašnovērtējumu un rentgenoloģiski vizualizējamām strukturālajām izmaiņām mugurkaula kakla un jostas daļā, kas korelē ar funkcionālo spēju un mugurkaula kustīguma novērtējumu;
 - AS pacientu grupā 58,16 % novēro perifēro artrītu un 33,67 % uveītu. Pacientiem ar uveītu ir ilgāka slimības norise, salīdzinot ar pacientu grupu bez uveīta. Perifērā artrīta gadījumā ir augstāka slimības aktivitāte. Visaugstākie slimības aktivitātes rādītāji, locītavu sāpju pašnovērtējums, kā arī ilgāka slimības norise konstatēta pacientu grupā ar perifēro artrītu un uveītu.
2. Kandidātģēnu polimorfismi – *CD40* rs4810485 ar aizsargājošo alēli *G* un genotipu *GG*, *TNFA* rs1800629 ar aizsargājošo alēli *A* un genotipu *AA* un *PTPN22* rs2476601 ar aizsargājošo alēli *C* – ir saistīti ar AS.
3. Kandidātģēnu *TNFA* rs1800896 *G/A*, *CD40* rs4810485 *G/T* un *PTPN22* rs2476601 *C/T* polimorfismu kombināciju haplotipi ir saistīti ar AS:
 - visaugstākais aizsargājošais līmenis noteikts *AGT* haplotipam;
 - visaugstākā riska pakāpe konstatēta *GTT* haplotipam.
4. Četrus kandidātģēnu polimorfismi ir saistīti ar AS ārpusmugurkaula izpausmēm - uveītu un/vai perifēro artrītu:
 - uveīta gadījumā: *IL10* rs1800896 ar riska *A* alēli un *AA* genotipu, *IRF5* rs3757385 ar riska *GT* genotipu;
 - perifērā artrīta gadījumā: *TGFβ1* rs1800469 ar riska *T* alēli un *ERAP1* rs10050860 ar riska *GA* genotipu;
 - uveīta un perifērā artrīta gadījumā: *ERAP1* rs10050860 ar riska *GA* genotipu un *IL10* rs1800896 ar riska *A* alēli.
5. Vairāku kandidātģēnu polimorfismu kombināciju haplotipi ir saistīti ar AS uveītu un/vai perifēro artrītu:

Uveīta gadījumā saistība ir:

- *IRF5* rs10954213, rs2004640 un rs3757385 polimorfismu kombinācijai ar riska *GTT* haplotipu;
- *IL10* rs1800896, *TGFβ1* rs1800469 un 1800470 polimorfismu kombinācijai ar riska *GTT* un *ACT* haplotipiem;
- *IRF5* rs3757385 un *IL10* rs1800896 polimorfismu kombinācijai ar riska haplotipiem *TA* un *GA*.

Perifērā artrīta gadījumā saistība ir *IL10* rs1800896, *TGFβ1* rs1800469 un 1800470 polimorfismu kombinācijai ar riska *GTT* haplotipu un ar aizsargājošo *ACT* haplotipu uveīta gadījumā.

6. Vairāku kandidātgēnu polimorfismi ir saistīti ar darbā izvēlētajiem AS biomarkšiem (strukturāla bojājuma, noteiktu pēc mSASSS, progresiju atkarībā no slimības ilguma un slimības aktivitātes izmaiņām terapijas pirmā gada laikā ar TNFα inhibitoriem):

- *IRF5* rs10954213 retā *G* alēle gan homozigotā, gan heterozigotā genotipā ir saistīta ar AS mugurkaula strukturāla bojājuma progresiju atkarībā no slimības ilguma;
- *TNFA* rs1800629 *A* alēle, *ERAP1* rs10050860 *GG* genotips un *IL10* rs1800896 *GA* genotips ir saistīts ar slimības pāreju neaktīvā formā TNFα inhibitoru lietošanas terapijas pirmā gada laikā;
- *IRF5* rs3757385 retās *T* alēles esība genotipā palielina BASDAI izmaiņas pirmā gada laikā ar TNFα inhibitoriem, veicinot tā vērtējuma samazināšanos.

7. Kandidātgēnu polimorfismu genotipi nav saistīti ar AS pirmo simptomu parādīšanās vecumu.

Pētījumā izvirzītā hipotēze tika apstiprināta: no 15 pētītajiem kandidātgēnu polimorfismiem septiņiem polimorfismiem tika noteikta saistība ar AS un/vai tā klīniskajām izpausmēm (uveītu un/vai perifēro artrītu), un/vai TNFα inhibitoru lietošanas efektivitāti.

Rekomendācijas

Ņemot vērā pētījumā iegūtos rezultātus, šobrīd nav iespējams sniegt praktiskās rekomendācijas klīniskajam darbam ar pacientiem, jo ir nepieciešams turpināt pētījumus (skat. turpmāk), lai pārbaudītu kandidātgēnu polimorfismus (t. i., kandidātgēnu polimorfismu saistību ar slimību, tās izpausmēm, slimības biomarkšiem) kā molekulāros marķierus izmantošanai klīniskajā praksē.

Minētās rekomendācijas turpmākiem pētījumiem ir paredzētas molekulāro biologu, ģenētiķu un reimatologu komandas darbam.

1. Pacientiem ar apstiprinātu AS veikt pētījumus šūnu un kandidātgēnu kodēto proteīnu līmenī, lai noteiktu kandidātgēnu polimorfismu (*ERAP1* rs10050860 *G/A*, *CD40* rs4810485 *G/T*, *IL10* rs1800896 *A/G*, *TGFβ1* rs1800469 *C/T*, rs1800470 *T/C*, *IRF5* rs10954213 *A/G*, rs2004640 *T/G*, rs3757385 *G/T*, *PTPN22* rs2476601 *C/T*) nozīmi AS un tā klīnisko izpausmju (uveīta, perifērā artrīta) attīstībā.
2. Pacientiem ar iekaisuma rakstura muguras sāpēm bez rentgenoloģiski redzamām strukturālām mugurkaula izmaiņām, t. i., neradiogrāfisko aksiālo SpA, un pacientiem ar apstiprinātu AS diagnozi veikt klīniskas nozīmes pētījumus, lai noteiktu konkrētā kandidātgēna SNP molekulārā marķiera nozīmīgumu saistībā ar AS un tā klīniskajām izpausmēm:
 - pacientiem ar iekaisuma rakstura muguras sāpēm bez rentgenoloģiski redzamām strukturālām mugurkaula izmaiņām, t. i., ar neradiogrāfisko aksiālo SpA, noteikt *CD40* rs4810485 *G/T*, *TNFA* rs1800629 *G/A* un *PTPN22* rs2476601 *C/T* polimorfismus AS slimības attīstības riska novērtējumam;
 - pacientiem ar apstiprinātu AS diagnozi noteikt *IRF5* rs3757385 *G/T*, *IL10* rs1800896 *A/G*, *TGFβ1* rs1800469 *C/T*, *ERAP1* rs10050860 *G/A* polimorfismus uveīta un/vai perifērā artrīta attīstībai;
 - pacientiem ar apstiprinātu AS diagnozi noteikt *IRF5* rs10954213 *A/G* polimorfismu agresīvas slimības gaitas riska novērtējumam (t. i., lielāka mugurkaula strukturālā bojājuma riska novērtējumam);
 - pacientiem ar apstiprinātu AS diagnozi noteikt *ERAP1* rs10050860 *G/A*, *TNFA* rs1800629 *G/A*, *IL10* rs1800896 *A/G* un *IRF5* rs3757385 *G/T* polimorfismus TNFα inhibitoru lietošanas efektivitātes novērtējumam.

Literatūras saraksts

1. Adomaviciute, D., Pileckyte, M., Baranauskaite, A., et al. 2008. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol.* 37(2), 113–119.
2. Akkoc, N., Khan, M. A. Radiographic axial spondyloarthritis versus ankylosing spondylitis. 2016. *Clin Exp Rheumatol.* 34(1 Suppl 95), S7.
3. Akkoç, N., Yarkan, H., Kenar, G., et al. 2017. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 19(5), 26.
4. Amor, B., Santos, R. S., Nahal, R., et al. 1994. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 21(10), 1883–1887.
5. Archer, J. R. 1995. Ankylosing spondylitis, IgA, and transforming growth factors. *Ann Rheum Dis.* 54(7), 544–546.
6. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis C (TASC), Reveille, J. D., Sims, A. M., et al. 2010. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 42(2), 123–127.
7. Bakland, G., Gran, J. T., Nossent, J. C. 2011. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 70(11), 1921–1925.
8. Bal, A. C., Unlu, E., Bahar, G., et al. 2006. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clinic Rheumatol.* 26(2), 211–215.
9. Balsa, A., Sanmarti, R., Rosas, J., et al. 2018. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: the REASON study. *Rheumatology (Oxford).* 57(4), 688–693.
10. Baraliakos X., Braun J.. 2015. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 1(Suppl 1), e000053. Available at: doi:10.1136/rmdopen-2015-000053 [viewed 18.01.2019.].
11. Baraliakos, X., Haibel, H., Listing, J., et al. 2014. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 73(4), 710–715.
12. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit, M., et al. 2007. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 66(7), 910–155.
13. Baraliakos, X., Listing, J., von der Recke, A., et al. 2011. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep.* 13(5), 383–387.
14. Bayley, J. P., Ottenhoff, T. H. M., Verweij, C. L. 2004. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun.* 5(5), 315–329.
15. Beek, K., Rusman, T., van der Weijden, M., et al. 2019. Long-term treatment with TNF-alpha inhibitors improves bone mineral density but not vertebral fracture progression in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Res.* 34(6), 1041–1048.
16. Bengtsson, K., Forsblad-d'Elia, H., Lie, E., et al. 2017. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* 19(1), 102. Available at: doi:10.1186/s13075-017-1315-z [viewed 15.02.2019.].
17. Bennett, P. H., Burch, T. A. 1966. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, International Congress Series 148, 456–457.
18. Bennett, A. N., McGonagle, D., O'Connor, P., et al. 2008. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 58(11), 3413–3418.
19. Berthelot, J. M., Claudepierre, P. 2016. Trafficking of antigens from gut to sacroiliac joints and spine in reactive arthritis and spondyloarthropathies: Mainly through lymphatics? *Joint Bone Spine.* 83(5), 485–490.
20. Blobel, G. C., Schiemann, W. P., Harvey, W. P. 2000. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. *N Engl J Med.* 342, 1350–1358.

21. Boel, A., Molto, A., van der Heijde, D., et al. 2019. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis*. Available at: doi:10.1136/annrheumdis-2019-215707 [viewed 15.08.2019.].
22. Boyraz, I., Koç, B., Boyacı, A., et al. 2014. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med*. 7(9), 2912–2915.
23. Brandt, H. C., Spiller, I., Song, I. H., et al. 2007. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 66(11), 1479–1484.
24. Braun, J., Baraliakos, X., Deodhar, A., et al. 2017. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 76, 1070–1077.
25. Braun, J., Baraliakos, X., Deodhar, A., et al. 2019. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 58(5), 859–868.
26. Braun, J., Kiltz, U., Heldmann, F., et al. 2015. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 20(1), 1–14.
27. Braun, J., Baraliakos, X., Hermann, K. G. A., et al. 2016. Serum C-reactive Protein Levels Demonstrate Predictive Value for Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol*. 43(9), 1704–1712.
28. Braun, J., Baraliakos, X., Kiltz, U. 2016. Non-radiographic axial spondyloarthritis: a classification or a diagnosis? *Clin Exp Rheumatol*. 34, S5–S6.
29. Brewerton, D. A., Hart, F. D., Nicholls, A., et al. 1973. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*. 1(7809), 904–907.
30. Brophy, S., Calin, A. 2001. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol*. 28(10), 2283–2388.
31. Brown, M. A. 2008. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 47(2), 132–137.
32. Brown, M. A. 2018. Solving the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Clin Immunol*. 186, 46–50.
33. Brown, M. A., Brophy, S., Bradbury, L., et al. 2003. Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 48(8), 2234–2239.
34. Brown, M. A., Kenna, T. J., Wordsworth, B. P. 2016. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 12, 81–91.
35. Brown, M. A., Kennedy, L. G., Macgregor, A. J., et al. 1997. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 40(10), 1823–1828.
36. Brown, M. A., Laval, S. H., Brophy, S., et al. 2000. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 59 (11), 883–886.
37. Brown, M. A., Wordsworth, B. P. 2018. Genetics in ankylosing spondylitis - Current state of the art and translation into clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 31(6), 763–776.
38. Bujang, M. A., Baharum, N. 2017a. Guidelines of the minimum sample size requirements for Cohen's Kappa. *Epidemiol Biostat Public Health*. 14(2), e12267.
39. Bujang, M. A., Baharum, N. 2017b. A simplified guide to determination of sample size requirements for estimating the value of intraclass correlation coefficient: a review. *Arch Orolfac Sci*. 12(1), 1–11.
40. Califf, R. M. 2018. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 243(3), 213–221.
41. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H., et al. 1994. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 21(12), 2281–2285.
42. Carter, S., Lories, R. J. 2011. Osteoporosis: A Paradox in Ankylosing Spondylitis. *Curr Osteoporos Rep*. 9(3), 112–115.

43. Castillo-Ortiz, J. D., Ramiro, S., Landewé, R., et al. 2016. Work Outcome in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From a 12-Year Followup of an International Study. *Arthritis Care Res.* 68(4), 544–552.
44. Chen, J. M., Guo, J., Wei, C. D., et al. 2015. The association of CD40 polymorphisms with CD40 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus. *BMC Genet.* 6, 121. Available at: doi:10.1186/s12863-015-0279-8 [viewed 18.01.2018.].
45. Chu, C. J., Barker, S. E., Dick, A. D., et al. 2012. Gene Therapy for Noninfectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 20(6), 394–405.
46. Ciccica, F., Bombardieri, M., Principato, A., et al. 2009. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 60(4), 955–965.
47. Ciccica, F., Guggino, G., Rizzo, A., et al. 2015. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 74(9), 1739–1747.
48. Ciccica, F., Rizzo, A., Triolo, G. 2016. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 28(1), 89–96.
49. Cortes, A., Maksymowych, W. P., Wordsworth, B. P., et al. 2015. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 74(7), 1387–1393.
50. Cortes, A., Pulit, S. L., Leo, P. J., et al. 2015. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun.* 6, 7146. Available at: doi:10.1038/ncomms8146 [viewed 15.03.2019.].
51. Costantino, F., Breban, M., Garchon, H. J. 2018. Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 9, 2933. Available at: doi:10.3389/fimmu.2018.02933 [viewed 07.03.2019.].
52. Costello, M. E., Ciccica, F., Willner, D., et al. 2015. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 67(3), 686–691.
53. Creemers, M. C., Franssen, M. J., van't Hof, M. A., et al. 2005. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 64, 127–129.
54. Criswell, L. A., Pfeiffer, K. A., Lum, R. F., et al. 2005. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 76(4), 561–571.
55. Croft, M., Siegel, R. M. 2017. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 13(4), 217–233.
56. Danoy, P., Pryce, K., Hadler, J., et al. 2010. Association of Variants at 1q32 and STAT3 with Ankylosing Spondylitis Suggests Genetic Overlap with Crohn's Disease. *PLoS Genet.* 6(12), e1001195. Available at: doi.org/10.1371/journal.pgen.1001195 [viewed 08.03.2019.].
57. Danve, A., O'Dell, J. 2015. The ongoing quest for biomarkers in Ankylosing Spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 18(8), 826–834.
58. Davey-Ranasinghe, N., Deodhar, A. 2013. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 25(4), 509–516.
59. Davis, J. C., Dougados, M., Braun, J., et al. 2006. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis: reassessing the concept. *Ann Rheum Dis.* 65(11), 1518–1520.
60. Dawidowicz, K., Allanore, Y., Guedj, M., et al. 2010. The interferon regulatory factor 5 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis and influences its erosive phenotype. *Ann Rheum Dis.* 70(1), 117–121.
61. de Blecourt, J. J., Polman, A., de Blecourt-Meindersma, T. 1961. Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 20(3), 215–220.
62. de Paz, B., Alperi-Lopez, M., Ballina-Garcia, F. J., et al. 2010. Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor- α Genotypes in Rheumatoid Arthritis - Association with Clinical Response to Glucocorticoids. *J Rheum.* 37(3), 503–511.
63. de Vos, M., Cuvelier, C., Mielants, H., et al. 1989. Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropathy. *Gastroenterology.* 96(2 Pt 1), 339–344.
64. de Winter, J. J., van Mens, L. J., van der Heijde, D., et al. 2016. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 18, 196. Available at: doi:10.1186/s13075-016-1093-z [viewed 18.10.2018.].

65. Dean, L. E., Jones, G. T., MacDonald, A. G., et al. 2014. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 53(4), 650–657.
66. Deminger, A., Klingberg, E., Geijer, M., et al. 2018. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 20, 162. Available at: doi:10.1186/s13075-018-1665-1 [viewed 08.02.2019.].
67. Deng, J., Tan, H., Hu, J., et al. 2019. Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han. *British Journal of Ophthalmology*. Available at: doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313200 [viewed 08.07.2019.].
68. Deodhar, A., Mittal, M., Reilly, P., et al. 2016. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay. *Clin Rheumatol*. 35(7), 1769–1776.
69. Di Meglio, P., Villanova, F., Napolitano, L., et al. 2013. The IL23R A/Gln381 allele promotes IL-23 unresponsiveness in human memory T-helper 17 cells and impairs Th17 responses in psoriasis patients *J Invest Dermatol*. 133(10), 2381–2389.
70. Dideberg, V., Kristjansdottir, G., Milani, L., et al. 2007. An insertion-deletion polymorphism in the interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Mol Genet*. 16, 3008–3016.
71. Dieude, P., Dawidowicz, K., Guedj, M., et al. 2010. Phenotype-Haplotype Correlation of IRF5 in Systemic Sclerosis: Role of 2 Haplotypes in Disease Severity. *J Rheumatol*. 37(5), 987–992.
72. Dougados, M., Sepriano, A., Molto, A., et al. 2017. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 76, 1823–1828.
73. Duan, Z., Pan, F., Zeng, Z., et al. 2011. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 32(5), 1209–1214.
74. Dubash, S., Bridgewood, C., McGonagle, D., et al. 2019. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 15(2), 123–134.
75. Dülger, S., Aykurt Karlibel, İ., Kasapoğlu Aksoy, M., et al. 2018. How Does Smoking Cessation Affect Disease Activity, Function Loss, and Quality of Life in Smokers With Ankylosing Spondylitis? *J Clin Rheumatol*. Available at: doi:10.1097/rhu.0000000000000851 [viewed 08.04.2019.].
76. Durie, F., Fava, R., Foy, T., et al. 1993. Prevention of collagen-induced arthritis with an antibody to gp39, the ligand for CD40. *Science*. 261(5126), 1328–1330.
77. Duvallet, E., Semerano, L., Assier, E., et al. 2011. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 43(7), 503–511.
78. Eftekhari, H., Hosseini, S. R., Pourreza Baboli, H., et al. 2018. Association of interleukin-6 (rs1800796) but not transforming growth factor beta 1 (rs1800469) with serum calcium levels in osteoporotic patients. *Gene*. 671, 21–27.
79. el Maghraoui, A. 2011. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 22(6), 554–560.
80. Elewaut, D., Matucci-Cerinic, M. 2009. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 48(9), 1029–1035.
81. Ellinghaus, D., Jostins, L., Spain, S. L., et al. 2016. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*. 48, 510–518.
82. El-Tahan, R. R., Ghoneim, A. M., El-Mashad, N. 2016. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus*. 5(1), 1508. Available at: doi:10.1186/s40064-016-3197-y [viewed 13.07.2019.].
83. Esmaeili Reykande, S., Rezaei, A., Sadr, M., et al. 2018. Association of interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 37(10), 2661–2665.
84. Evans, D. M., Spencer, C. C., Pointon, J. J., et al. 2011. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat. Genet*. 43(8), 761–767.
85. Feldtkeller, E., Bruckel, J., Khan, M. A. 2000. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 12(4), 239–247.

86. Feldtkeller, E., Khan, M., van der Heijde, D., et al. 2003. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 23(2), 61–66.
87. Feldtkeller, E., Lind-Albrecht, G., Rudwaleit, M. 2013. Core set of recommendations for patients with ankylosing spondylitis concerning behaviour and environmental adaptations. *Rheumatol Int.* 33(9), 2343–2349.
88. Fife, M. S., Gutierrez, A., Ogilvie, E. M., et al. 2006. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 8(5), R148. Available at: doi:10.1186/ar2041 [viewed 23.07.2019.].
89. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., et al. 1994. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 21, 2286–2291.
90. Gathungu, G., Zhang, C. K., Zhang, W., et al. 2012. A two-marker haplotype in the IRF5 gene is associated with inflammatory bowel disease in a North American cohort. *Genes Immun.* 13(4), 351–355.
91. Ge, L., Wang, J., Zhu, B. Q., et al. 2018. Effect of abnormal activated B cells in patients with ankylosing spondylitis and its molecular mechanism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 22(9), 2527–2533.
92. Geirsson, A. J., Kristjansson, K., Gudbjornsson, B. 2010. A strong familiarity of ankylosing spondylitis through several generations. *Ann Rheum Dis.* 69(7), 1346–1348.
93. Glatigny, S., Fert, I., Blaton, M. A., et al. 2012. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 64, 110–120.
94. Goedecke, V., Crane, A. M., Jaakkola, E., et al. 2003. Interleukin 10 polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Genes Immun.* 4(1), 74–76.
95. Gökmen, F., Akbal, A., Reşorlu, H., et al. 2014. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 29(4), 294–298.
96. Graham, R. R., Kyogoku, C., Sigurdsson, S., et al. 2007. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(16), 6758–6763.
97. Grainger, D. J., Heathcote, K., Chiano, M., et al. 1999. Genetic Control of the Circulating Concentration of Transforming Growth Factor Type β 1. *Hum Mol Genet.* 8(1), 93–97.
98. Gregory, A. P., Dendrou, C. A., Attfield, K. E., et al. 2012. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature.* 488(7412), 508–511.
99. Hajeer, A. H., Hutchinson, I. V. 2000. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech.* 50(3), 216–228.
100. Hammer, Ø., Harper, D. A. T., Ryan, P. D. 2001. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica.* 4(1), 9.
101. Han, R., Xia, Q., Xu, S., et al. 2018. Interleukin-23 receptor polymorphism (rs10889677 A/C) in ankylosing spondylitis: Meta-analysis in Caucasian and Asian populations. *Clin Chim Acta.* 477, 53–59.
102. Hanson, A. L., Morton, C. J., Parker, M. W., et al. 2018. The genetics, structure and function of the M1 aminopeptidase oxytocinase subfamily and their therapeutic potential in immune-mediated disease. *Hum Immunol.* 80(5), 281–289.
103. Haroon, N., Inman, R. D., Learch, T. J., et al. 2013. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 65(10), 2645–2654.
104. Haroon, N. N., Paterson, J. M., Li, P., et al. 2015. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 163, 409–416.
105. Haroon, N., Tsui, F. W. L., Chiu, B., et al. 2010. Serum Cytokine Receptors in Ankylosing Spondylitis: Relationship to Inflammatory Markers and Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase Polymorphisms. *J Rheumatol.* 37(9), 1907–1910.
106. Hindryckx, P., Laukens, D., Serry, G., et al. 2011. Subclinical gut inflammation in spondyloarthritis is associated with a pro-angiogenic interstitial mucosal phenotype. *Ann Rheum Dis.* 70, 2044–2048.

107. Hohenberger, M., Cardwell, L. A., Oussedik, E., et al. 2017. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat.* 29(1), 13–18.
108. Howe, H. S. 2005. Transforming growth factor beta-1 and gene polymorphisms in oriental ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 44(1), 51–54.
109. Hu, N., Cui, Y., Yang, Q., et al. 2018. Association of polymorphisms in TNF and GRN genes with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population. *Rheumatol Int.* 38(3), 481–487.
110. Hunt, R., Sauna, Z. E., Ambudkar, S. V., et al. 2009. Silent (Synonymous) SNPs: Should We Care About Them? *Methods Mol Biol.* 578, 23–39.
111. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A., Hadler J., et al. 2013. *Nat Genet.* 45(7), 730–738.
112. Jaakkola, E., Crane, M. K., Laiho, K., et al. 2004. The effect of transforming growth factor β 1 gene polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 43(1), 32–38.
113. Jaakkola, E., Herzberg, I., Laiho, K., et al. 2006. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 65, 775–780.
114. Jacques, P., Elewaut, D. 2008. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 1, 364–371.
115. Jenkinson, T. R., Mallorie, P. A., Whitelock, H. C., et al. 1994. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 21, 1694–1698.
116. Ji, S. X., Yin, X. L., Yuan, R. D., et al. 2012. Clinical features of ankylosing spondylitis associated with acute anterior uveitis in Chinese patients. *Int J Ophthalmol.* 5, 164–166.
117. Jois, R. N., Macgregor, A. J., Gaffney, K. 2008. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care. *Rheumatology (Oxford)*. 47(9), 1364–1366.
118. Kadi, A., Costantino, F., Izac, B., et al. 2013. Brief Report: The *IL23R* Nonsynonymous Polymorphism rs11209026 Is Associated With Radiographic Sacroiliitis in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 65, 2655–2660.
119. Kamiya, M., Harada, A., Mizuno, M., et al. 2001. Association between a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene and genetic susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 26(11), 1264–1266.
120. Karimi, M., Goldie, L. C., Cruickshank, M. N., et al. 2009. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system. *Eur J Hum Genet.* 17(11), 1454–1462.
121. Kariuki, S. N., Crow, M. K., Niewold, T. B. 2008. The PTPN22 C1858T polymorphism is associated with skewing of cytokine profiles toward high interferon-alpha activity and low tumor necrosis factor alpha levels in patients with lupus. *Arthritis Rheum.* 58(9), 2818–2823.
122. Kawabe, T., Matsushima, M., Hashimoto, N., et al. 2011. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity. *Nagoya J Med Sci.* 73(3-4), 69–78.
123. Kenna, T. J., Brown, M. A. 2013. Immunopathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Rheumatol.* 8(2), 265–274.
124. Khan, M. A. 2000. HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol.* 27(5), 1110–1114.
125. Khan, M. A. 2002. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 136, 896–907.
126. Khan, M. A. 2013. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr Rheumatol Rep.* 15(10), 362.
127. Khan, M. A., van der Linden, S. M. 1990. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum.* 20, 107–113.
128. Kiltz, U., Baraliakos, X., Karakostas, P., et al. 2012. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res.* 64, 1415–1422.
129. Kim, T. J., Lee, S., Joo, K. B., et al. 2014. The presence of peripheral arthritis delays spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis: Observation Study of the Korean Spondyloarthropathy Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 53(8), 1404–1408.
130. Kim, T. J., Na, K. S., Lee, H. J., et al. 2009. HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 27, 574–579.

131. Kook, H., Jin, S. H., Lee, S., et al. 2020. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis according to uveitis based on the observation study of Korean spondyloarthropathy registry. *Arch Rheumatol.* 35(x), i-vi. Available at: doi:10.5606/ArchRheumatol.2020.7095 [viewed 21.05.2019.].
132. Krausgruber, T., Saliba, D., Ryzhakov, G., et al. 2010. IRF5 is required for late-phase TNF secretion by human dendritic cells. *Blood.* 115(22), 4421–4430.
133. Lambert, R. G. W., Dhillon, S. S., Jhangri, G. S., et al. 2004. High prevalence of symptomatic enthesopathy of the shoulder in ankylosing spondylitis: Deltoid origin involvement constitutes a hallmark of disease. *Arthritis Rheum.* 51(5), 681–690.
134. Landewe, R., Dougados, M., Mielants, H., et al. 2009. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 68(6), 863–867.
135. Larbi, A., Viala, P., Moalinari, N., et al. 2014. Assessment of MRI abnormalities of the sacroiliac joints and their ability to predict axial spondyloarthritis: a retrospective pilot study on 110 patients. *Skeletal Radiol.* 43, 351–358.
136. Lauten, M., Matthias, T., Stanulla, M., et al. 2002. Association of initial response to prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia and polymorphisms within the tumour necrosis factor and the interleukin-10 genes. *Leukemia.* 16(8), 1437–1442.
137. Lautermann, D., Braun, J. 2002. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 20, S11–15.
138. Laval, S. H., Timms, A., Edwards, S., et al. 2001. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 68(4), 918–926.
139. Lee, Y. H., Bae, S. C., Choi, S. J., et al. 2015. Associations between the functional CD40 rs4810485 G/T polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus.* 24(11), 1177–1183.
140. Lee, Y. H., Song, G. G. 2009. Lack of association of TNF-alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 48(11), 1359–1362.
141. Lee, Y. H., Song, G. G. 2019. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis. *Z Rheumatol.* 78(3), 272–280.
142. Li, G., Diogo, D., Wu, D., et al. 2013. Human genetics in rheumatoid arthritis guides a high-throughput drug screen of the CD40 signaling pathway. *PLoS Genet.* 9(5), e1003487. Available at: doi: 10.1371/journal.pgen.1003487 [viewed 08.01.2018.].
143. Li, X. Y., Liang, C. H., Parkman, V., et al. 2018. The association between TNF- α 238A/G and 308A/G polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: An updated PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 97(43), e12883. Available at: doi:10.1097/MD.00000000000012883 [viewed 09.03.2018.].
144. Li, Z., Brown, M. A. 2017. Progress of genome-wide association studies of ankylosing spondylitis. *Clin Transl Immunology.* 6(12), e163. Available at: doi:10.1038/cti.2017.49 [viewed 17.04.2019.].
145. Lin, Q., Lin, Z., Gu, J., et al. 2010. Abnormal high-expression of CD154 on T lymphocytes of ankylosing spondylitis patients is down-regulated by etanercept treatment. *Rheumatol Int.* 30(3), 317–323.
146. Lin, Z., Bei, J.-X., Shen, M., et al. 2011. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nature Genet.* 44(1), 73–77.
147. Linssen, A., Rothova, A., Valkenburg, H. A., et al. 1991. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 32(9), 2568–2578.
148. Liu, H., An, X., Yang, Y., et al. 2013. Association of rs10954213 polymorphisms and haplotype diversity in interferon regulatory factor 5 with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 33(1), 15–21.
149. López-Medina, C., Garrido-Castro, J. L., Castro-Jiménez, J., et al. 2018. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clin Rheumatol.* 37(6), 1581–1588.
150. Lories, R. J., Haroon, N. 2017. Evolving concepts of new bone formation in axial spondyloarthritis: Insights from animal models and human studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 31(6), 877–886.

151. Lories, R. J., Luyten, F. P., de Vlam, K. 2009. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 11(2), 221. Available at: doi:10.1186/ar2642 [viewed 17.02.2019.].
152. Lu, S., Yan, Y., Li, Z., et al. 2017. Determination of Genes Related to Uveitis by Utilization of the Random Walk with Restart Algorithm on a Protein-Protein Interaction Network. *Int J Mol Sci.* 18(5), 1045. Available at: doi: 10.3390/ijms18051045 [viewed 17.07.2019.].
153. Lukas, C., Landewe, R., Sieper, J., et al. 2009. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 68, 18–24.
154. Lv, C., Wang, Y., Wang, J., et al. 2011. Association of Interleukin-10 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med.* 34(6), E370.
155. Ma, H. J., Yin, Q. F., Wu, Y., et al. 2017. TNF- α -308 polymorphism determines clinical manifestations and therapeutic response of ankylosing spondylitis in Han Chinese. *Med Clin (Barc).* 149(12), 517–522.
156. Macfarlane, T. V., Abbood, H. M., Pathan, E., et al. 2017. Relationship between diet and ankylosing spondylitis: a systematic review. *Eur J Rheumatol.* 5(1), 45–52.
157. Machado, P., Landewe, R., Braun, J., et al. 2010. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 69(8), 1465–1470.
158. Machado, P., Landewé, R., Lie, E., et al. 2011. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 70, 47–53.
159. Machado, P. M., Landewé, R., van der Heijde, D. 2018. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 77, 1539–1540.
160. Maksymowych, W. P., Chou, C. T., Russell, A. S. 1995. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 54, 128–130.
161. Maksymowych, W. P., Inman, R. D., Gladman, D. D., et al. 2009. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 60, 1317–1323.
162. Malinowski, K. P., Kawalec, P. 2015. The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 15(2), 285–300.
163. Manchikanti, L., Singh, V., Datta, S., et al. 2009. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* 12(4), E35–70.
164. Manolova, I., Ivanova, M., Stoilov, R., et al. 2014. Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor- α gene with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 28(6), 1108–1114.
165. Márquez, A., Cénit, M. C., Cordero-Coma, M., et al. 2013. Two functional variants of IRF5 influence the development of macular edema in patients with non-anterior uveitis. *PLoS One.* 8(10), e76777. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0076777 [viewed 23.07.2019].
166. Martelossi Cebinelli, G. C., Paiva Trugilo, K., Badaró Garcia, S., et al. 2016. TGF-1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw.* 27(4), 81–89.
167. Mathieu, S., Soubrier, M. 2018. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 78(6), e57. Available at: doi:10.1136/annrheumdis-2018-213317 [viewed 23.03.2019].
168. McGarry, F., Cousins, L., Sturrock, R. D., et al. 2002. A polymorphism within the Transforming Growth Factor β 1 gene is associated with ankylosing spondylitis (AS). *Arthritis Res.* 4(Suppl 1), 22. Available at: doi:10.1186/ar462 [viewed 17.07.2019].
169. McGonagle, D., Thomas, R. C., Schett, G. 2014. Spondyloarthritis: may the force be with you? *Ann Rheum Dis.* 73, 321–323.
170. McHugh, M. L. 2012. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 22(3), 276–282.
171. Mease, P. J., Heijde, D., V., Karki C., et al. 2018. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 70(11), 1661–1670.

172. Meng, X., Wang, W., Liu, Y., et al. 2017. Association Between Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (PTPN22) Polymorphisms and Risk of Ankylosing Spondylitis: A Meta-analysis. *Med Sci Monit.* 23, 2619–2624.
173. Milanez, F. M., Saad, C. G., Viana, V. T., et al. 2016. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther.* 18, 52. Available at: doi:10.1186/s13075-016-0949-6 [viewed 22.03.2019].
174. Molnar, C., Scherer, A., Baraliakos, X., et al. 2018. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 77, 63–69.
175. Molto, A., Gossec, L., Meghnaithi, B., et al. 2018. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis.* 77(1), 124–127.
176. Mortha, A., Chudnovskiy, A., Hashimoto, D., et al. 2014. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science.* 343(6178), 1249288. Available at: doi:10.1126/science.1249288 [viewed 28.02.2019.].
177. Navarro-Compán, V., Plasencia-Rodríguez, C., de Miguel, E., et al. 2017. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open.* 3(2), e000524. Available at: doi:10.1136/rmdopen-2017-000524 [viewed 28.03.2019.].
178. Nelson, M. R., Tipney, H., Painter, J. L., et al. 2015. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* 47(8), 856–860.
179. Niu, Q., Wei, W., Huang, Z., et al. 2019. Association between food allergy and ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 98(6), e14421. Available at: doi:10.1097/MD.00000000000014421 [viewed 28.03.2019.].
180. Nossent, J. C., Sagen-Johnsen, S., Bakland, G. 2014. Tumor Necrosis Factor- Promoter -308/238 Polymorphism Association with Less Severe Disease in Ankylosing Spondylitis is Unrelated to Serum TNF- and Does Not Predict TNF Inhibitor Response. *J Rheumatol.* 41(8), 1675–1682.
181. O'Shea, F., Saloned, D., Inman, R. 2007. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 34(1), 5–7.
182. Orozco, G., García-Porrúa, C., López-Nevot, M. A., et al. 2005. Lack of association between ankylosing spondylitis and a functional polymorphism of PTPN22 proposed as a general susceptibility marker for autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 65(5), 687–688.
183. Ostergaard, M., Lambert, R. G. 2012. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 4(4), 301–311.
184. Ottaviani, S., Allanore, Y., Tubach, F., et al. 2012. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 14, R115. Available at: doi:10.1186/ar3841 [viewed 28.03.2019.].
185. Pazar, B., Safrany, E., Gergely, P., et al. 2009. Association of ARTS1 Gene Polymorphisms with Ankylosing Spondylitis in the Hungarian Population: The rs27044 Variant Is Associated with HLA-B*2705 Subtype in Hungarian Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 37(2), 379–384.
186. Pedersen, S. J., Maksymowych, W. P. 2018. Beyond the TNF- α Inhibitors: New and Emerging Targeted Therapies for Patients with Axial Spondyloarthritis and their Relation to Pathophysiology. *Drugs* 78(14), 1397–1418.
187. Peters, A. L., Stunz, L. L., Bishop, G. A. 2009. CD40 and Autoimmunity: The Dark Side of a Great Activator. *Semin. Immunol.* 21(5), 293–300.
188. Peters, M. J., Visman, I., Nielen, M. M. J., et al. 2010. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis.* 69(3), 579–581.
189. Pimentel-Santos, F. M., Ligeiro, D., Matos, M., et al. 2009. Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Clin Exp Rheumatol.* 27(5), 800–806.
190. Poddubnyy, D. A., Marker-Hermann, E., Kaluza-Schilling, W., et al. 2011. Relation of HLA-B27, Tumor Necrosis Factor- Promoter Gene Polymorphisms, and T Cell Cytokine Production in Ankylosing Spondylitis – A Comprehensive Genotype-Phenotype Analysis from an Observational Cohort. *J Rheumatol.* 38(11), 2436–2441.

191. Poddubnyy, D., Rudwaleit, M., Haibel, H., et al. 2011. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 70(8), 1369–1374.
192. Polo Y La Borda, J., Campos, J., Sanz, J., et al. 2019. Predictive clinical-genetic model of long-term non-response to tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis.* 22(8), 1529–1537.
193. Pradeep, D. J., Keat, A., Gaffney, K. 2008. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 47(7), 942–945.
194. Proft, F., Poddubnyy, D. 2018. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 10(5-6), 129–139.
195. Raffener, B., Ometto, F., Bernardi, L., et al. 2014. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Case Rep Med.* 2014, 471319. Available at: doi:10.1155/2014/471319 [viewed 08.03.2019.].
196. Raychaudhuri, S., Remmers, E. F., Lee, A. T., et al. 2008. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 40(10), 1216–1223.
197. Ramiro, S., van Tubergen, A., Stolwijk, C., et al. 2013. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res Ther.* 15(1): R14. Available at: doi:10.1186/ar4144 [viewed 08.03.2019.].
198. Ramiro, S., van der Heijde, D., van Tubergen, A., et al. 2014. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 73(8), 1455–1461.
199. Ranganathan, V., Ciccia, F., Zeng, F., et al. 2017. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 69(9), 1796–1806.
200. Ranganathan, V., Gracey, E., Brown, M. A., et al. 2017. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 13(6), 359–367.
201. Reveille, J. D. 2015. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 34(6), 1009–1018.
202. Robinson, P. C., Claushuis, T. A., Cortes, A., et al. 2015. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 67(1), 140–151.
203. Robinson, P. C., Wordsworth, B. P., Reveille, J. D., et al. 2013. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 72, 162–164.
204. Rocha Loures, M. A., Macedo, L. C., Reis, D. M., et al. 2018. Influence of *TNF* and *IL17* Gene Polymorphisms on the Spondyloarthritis Immunopathogenesis, Regardless of HLA-B27, in a Brazilian Population. *Mediators Inflamm.* 2018: 1395823. Available at: doi:10.1155/2018/1395823 [viewed 09.03.2019.].
205. Rosas, J., Linares-Tello, F., Senabre-Callego, J. M., et al. 2017. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 35(1), 145–148.
206. Rovite, V., Wolff-Sagi, Y., Zaharenko, L., et al. 2018. Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. *J Epidemiol.* 28(8), 353–360.
207. Rozas, J., Ferrer-Mata, A., Sánchez-DelBarrio, J. C., et al. 2017. DnaSP 6: DNA Sequence Polymorphism Analysis of Large Data Sets. *Mol Biol Evol.* 34(12), 3299–3302.
208. Rudwaleit, M., Haibel, H., Baraliakos, X., et al. 2009. The Early Disease Stage in Axial Spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 60, 717–727.
209. Rudwaleit, M., Jurik, A. G., Hermann, K. A., et al. 2009. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 68, 1520–1527.
210. Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., et al. 2009. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 68, 777–783.

211. Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., et al. 2011. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 70, 25–31.
212. Ruyssen-Witrand, A., Luxembourger, C., Cantagrel, A., et al. 2019. Association between IL23R and ERAP1 polymorphisms and sacroiliac or spinal MRI inflammation in spondyloarthritis: DESIR cohort data. *Arthritis Res Ther.* 21(1), 22. Available at: doi:10.1186/s13075-018-1807-5 [viewed 06.07.2019.].
213. Rusman, T., van Vollenhoven, R. F., van der Horst-Bruinsma, I. E. 2018. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 20(6), 35. Available at: doi:10.1007/s11926-018-0744-2 [viewed 06.03.2019.].
214. Safrany, E., Melegh, B. 2009. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Curr Med Chem.* 16(28), 3766–3774.
215. Safrany, E., Szell, M., Csongei, V., et al. 2010. Polymorphisms of the IL23R Gene Are Associated with Psoriasis but not with Immunoglobulin A Nephropathy in a Hungarian Population. *Inflammation.* 34(6), 603–608.
216. Sanjabi, S., Zenewicz, L. A., Kamanaka, M., et al. 2009. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 9(4), 447–453.
217. Santos, S.G., Lynch, S., Campbell, E. C., et al. 2008. Induction of HLA-B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells. *Arthritis Res Ther.* 10(4), R100. Available at: doi:10.1186/ar2492 [viewed 06.02.2019.].
218. Sari, I., Alacacioglu, A., Kebapcilar, L., et al. 2010. Assessment of soluble cell adhesion molecules and soluble CD40 ligand levels in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 77(1), 85–87.
219. Schiotis, R., Sánchez, A., Escudero, A., et al. 2013. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 34(6), 793–801.
220. Schneeberger, E. E., Marengo, M. F., Dal Pra, F., et al. 2014. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 34(3), 497–501.
221. Seldin, M. F., Shigeta, R., Laiho, K., et al. 2005. 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.* 6(8), 720–722.
222. Seng, J. J. B., Kwan, Y. H., Low, L. L., et al. 2018. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers.* 23(4), 335–338.
223. Shmagel, A., Foley, R., Ibrahim, H. 2016. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res.* 68(11), 1688–1694.
224. Sieper, J., Appel, H., Braun, J., et al. 2008. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: Implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 58, 649–656.
225. Sieper, J., Braun, J. 2011. *Ankylosing Spondylitis in Clinical Practice.* Springer-Verlag London Limited.
226. Sieper, J., Braun, J., Kingsley, G. H. 2000. Report on fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 720–734.
227. Sieper, J., Listing, J., Poddubnyy, D., et al. 2016. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 75(8), 1438–1443.
228. Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., et al. 2009. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 68(Suppl 2), ii1–ii44.
229. Sieper, J., Rudwaleit, M., Khan, M. A., et al. 2006. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Prac. Res Clin Rheumatol.* 20(3), 401–417.
230. Sieper, J., van der Heijde, D., Landewe, R., et al. 2009. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 68, 784–788.

231. Sigurdsson, S., Padyukov, L., Kurreeman, F. A. S., et al. 2007. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 56(7), 2202–2210.
232. Slobodin, G., Rosner, I., Kessel, A. 2018. Dendritic cells in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 38(5), 1231–1235.
233. Smets, I., Fiddes, B., Garcia-Perez, J. E., et al. 2018. Multiple sclerosis risk variants alter expression of co-stimulatory genes in B cells. *Brain.* 141(3), 786–796.
234. Sode, J., Bank, S., Vogel, U., et al. 2018. Genetically determined high activities of the TNF- α , IL23/IL17, and NF κ B pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. *BMC Med Genet.* 19(1), 165. Available at: doi.org/10.1186/s12881-018-0680-z [viewed 02.03.2019.].
235. Soker, G., Bozkirli, E. D., Soker, E., et al. 2016. Magnetic resonance imaging evaluation of shoulder joint in patients with early stage of ankylosing spondylitis: A case-control study. *Diagn Interv Imaging.* 97(4), 419–424.
236. Stanek, A., Cholewka, A., Wieloszynski, T., et al. 2017. Increased Levels of Oxidative Stress Markers, Soluble CD40 Ligand, and Carotid Intima-Media Thickness Reflect Acceleration of Atherosclerosis in Male Patients with Ankylosing Spondylitis in Active Phase and without the Classical Cardiovascular Risk Factors. *Oxid Med Cell Longev.* 9712536. Available at: doi.org/10.1155/2017/9712536 [viewed 02.01.2018.].
237. Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J. D., et al. 2013. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 74(1), 65–73.
238. Stone, M., Warren, R. W., Bruckel, J., et al. 2005. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 53(3), 445–451.
239. Su, W., Du, L., Liu, S., et al. 2018. ERAP1/ERAP2 and RUNX3 polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis susceptibility in Chinese Han. *Clin Exp Immunol.* 193(1), 95–102.
240. Sun, H., Li, Q., Jin, Y., et al. 2018. Associations of tumor necrosis factor- α polymorphisms with the risk of asthma: a meta-analysis. *Exp Mol Pathol.* 105(3), 411–416.
241. Sun, L., Wu, R., Xue, Q., et al. 2016. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 95(28): e4233. Available at: doi:10.1097/MD.0000000000004233 [viewed 02.03.2019.].
242. Sun, R., Huang, Y., Zhang, H., et al. 2013. MMP-2, TNF- α and NLRP1 polymorphisms in Chinese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep.* 40(11), 6303–6308.
243. Szczypiorska, M., Sánchez, A., Bartolomé, N., et al. 2011. ERAP1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford).* 50(11), 1969–1975.
244. Taurog, J. D., Chhabra, A., Colbert, R. A. 2016. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 374, 2563–2574.
245. Temel, G., Erdogan, S. 2017. Determining the sample size in agreement studies. *Marmara Med J.* 20, 101–112.
246. Thjodleifsson, B., Geirsson, A. J., Björnsson, S., et al. 2007. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: A genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum.* 56(8), 2633–2639.
247. Thomas, G. T., Willner, D., Robinson, P. C., et al. 2017. Genetic diagnostic profiling in axial spondyloarthritis: a real world study. *Clin Exp Rheumatol.* 35(2), 229–233.
248. Thompson, C. D., Matta, B., Barnes, B. J. 2018. Therapeutic Targeting of IRFs: Pathway-Dependence or Structure-Based? *Front Immunol.* 9, 2622. Available at: doi:10.3389/fimmu.2018.02622 [viewed 23.07.2019.].
249. Tizaoui, K., Kim, S. H., Jeong, G. H., et al. 2019. Association of PTPN22 1858C/T Polymorphism with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Bayesian Approach. *J Clin Med.* 8(3), 347. Available at: doi:10.3390/jcm8030347 [viewed 02.07.2019.].
250. Tong, Q., Zhao, D. B., Bajracharya, P., et al. 2012. TNF- α -857 and -1031 polymorphisms predict good therapeutic response to TNF- α blockers in Chinese Han patients with ankylosing spondylitis. *Pharmacogenomics.* 13(13), 1459–1467.

251. Tong, Q., Zhao, L., Qian, X. D., et al. 2013. Association of TNF- α polymorphism with prediction of response to TNF blockers in spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 14(14), 1691–1700.
252. Ulus, Y., Akyol, Y., Bilgici, A., et al. 2018. Association of work instability with fatigue and emotional status in patients with ankylosing spondylitis: comparison with healthy controls. *Clin Rheumatol.* 38(4), 1017–1024.
253. Underwood, M. R., Dawes, P. 1995. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 34(11), 1074–1077.
254. Uthoff, S. M. S., Hunt, L. E., Grant, B. S., et al. 2002. T-Cell Receptor γ : A Microsatellite Marker for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 9(1), 88–93.
255. van der Heijde, D., Calin, A., Dougados, M., et al. 1999. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 26(4), 951–954.
256. van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., et al. 2017. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 76(6), 978v991.
257. van der Linden, S. M., Valkenburg, H. A., Cats, A. 1984. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 27, 361–368.
258. van der Linden, S. M., Valkenburg, H. A., de Jongh, B. M., et al. 1984. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 27(3), 241–249.
259. van der Paardt, M., Crusius, J. B., García-González, M. A., et al. 2005. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms. *Ann Rheum Dis.* 64(4), 616–619.
260. van Gaalen, F. A., Verduijn, W., Roelen, D. L., et al. 2013. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 72(6), 974–978.
261. van Halm, V. P., van Denderen, J. C., Peters, M. J. L., et al. 2006. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 65(11), 1473–1477.
262. van Mechelen, M., Lories, R. J. 2016. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 28, 176–180.
263. van Praet, L., Jans, L., Carron, P., et al. 2014. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis.* 73(3), 1186–1189.
264. van Praet, L., van den Bossch, F. E., Jacques, P., et al. 2013. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 72(3), 414–417.
265. Vander Cruyssen, B., Muñoz-Gomariz, E., Font, P., et al. 2009. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 49(1), 73–81.
266. Varkas, G., Vastesaeger, N., Cypers, H., et al. 2018. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 70(10), 1588–1596.
267. Vastesaeger, N., van der Heijde, D., Inman, R. D., et al. 2011. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 70(6), 973–981.
268. Vazgiourakis, V. M., Zervou, M. I., Choulaki, C., et al. 2011. A common SNP in the CD40 region is associated with systemic lupus erythematosus and correlates with altered CD40 expression: implications for the pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 70(12), 2184–2190.
269. Wanders, A. J., Landewe, R. B., Spoorenberg, A., et al. 2004. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 50, 2622–2632.

270. Wanders, A. J., van der Heijde, D., Landewé, R., et al. 2005. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 52(6), 1756–1765.
271. Wang, N. G., Wang, D. C., Tan, B. Y., et al. 2015. TNF- α and IL10 polymorphisms interaction increases the risk of ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol.* 8(11), 15204–15209.
272. Wang, Q. W., Zeng, P. Y., Cai, Y. M., et al. 2012. Expression of transforming growth factor beta 1 and connection tissue growth facotr in ankylosing spondylitis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 44(2), 244. (abstract in English).
273. Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., et al. 2019. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 71(10), 1599–1613.
274. Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton, P. R., et al. 2007. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 39(11), 1329–1337.
275. Wendling, D., Prati, C., Demattei, C., et al. 2013. Anterior Chest Wall Pain in Recent Inflammatory Back Pain Suggestive of Spondyloarthritis. Data from the DESIR Cohort. *J Rheumatol.* 40(7), 1148–1152.
276. Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., et al. 2012. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 92(4), 414–417.
277. Wink, F., Arends, S., Maas, F., et al. 2019. High prevalence of hip involvement and decrease in inflammatory ultrasound lesions during tumour necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 58(6), 1040–1046.
278. Wu, W., Ding, Y., Chen, Y., et al. 2012. Susceptibility to ankylosing spondylitis: evidence for the role of ERAP1, TGFb1 and TLR9 gene polymorphisms. *Rheumatol Int.* 32(8), 2517–2521.
279. Xia, Y., Liang, Y., Guo, S., et al. 2018. Association between cytokine gene polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 94(1115), 508–516.
280. Xu, W. D., Xie, Q. B., Zhao, Y., et al. 2015. Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: A meta-analysis. *Sci Rep.* 5, 18584. Available at: doi:10.1038/srep18584 [viewed 02.07.2019.].
281. Xu, W., Ye, D. 2011. Interferon regulatory factor (IRF)-5: a potential therapeutic target for ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 32(12), 4065–4067.
282. Yamada, Y., Okuizumi, H., Miyauchi, A., et al. 2000. Association of transforming growth factor beta1 genotype with spinal osteophytosis in Japanese women. *Arthritis Rheum.* 43(2), 452–460.
283. Yao, Y., Liu, N., Zhou, Z., et al. 2019. Influence of ERAP1 and ERAP2 gene polymorphisms on disease susceptibility in different populations. *Hum Immunol.* 80(5), 325–334.
284. Yao, C., Sakata, D., Esaki, Y., et al. 2009. Prostaglandin E2–EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion. *Nat Med.* 15(6), 633–640.
285. Yu, R. Y., Brazaitis, J., Gallagher, G. 2015. The Human IL-23 Receptor rs11209026 A Allele Promotes the Expression of a Soluble IL-23R–Encoding mRNA Species. *J Immunol.* 194(3), 1062–1068.
286. Yu, X., Wei, B., Dai, Y., et al. 2014. Genetic polymorphism of interferon regulatory factor 5 (IRF5) correlates with allograft acute rejection of liver transplantation. *PLoS One.* 9(4), e94426. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0094426 [viewed 23.07.2019.].
287. Zaid, Y., Senhaji, N., Bakhtaoui, F. Z., et al. 2018. The PTPN22 C1858T (R620W) functional polymorphism in inflammatory bowel disease. *BMC Res Notes.* 11(1), 783. Available at: doi:10.1186/s13104-018-3875-7 [viewed 02.07.2019.].
288. Zeboulon, N., Dougados, M., Gossec, L. 2008. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 67(7), 955–959.
289. Zhang, Q., Qi, J., Hou, S., et al. 2014. A functional variant of PTPN22 confers risk for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome but not for ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 9(5), e96943. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0096943 [viewed 02.07.2019.].
290. Zhang, G., Zhang, J., Kuang, M., et al. 2018. The role of TNF alpha polymorphism and expression in susceptibility to nasal polyposis. *Immunol Invest.* 47(4), 360–371.

291. Zhang, Y., Xu, H., Hu, X., et al. 2014. Histopathological changes in supraspinous ligaments, ligamentum flava and paraspinal muscle tissues of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 19(4), 420–29.
292. Zhang, L., Yan, J., Wang, Y. X., et al. 2013. Association of TGF- β 1 +869C/T promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 40(8), 4811–4817.
293. Zhong, L., Wang, W., Song, H. 2018. Complex role of IL-23R polymorphisms on ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 14(7), 635–643.
294. Zhou, L., Lopes, J. E., Chong, M. M., et al. 2008. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function. *Nature.* 453(7192), 236–240.
295. Zochling, J., Braun, J. 2005. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 23(Suppl. 39), S133–S141.
296. Zwiers, A., Kraal, L., van de Pouw Kraan, T. C. T. M., et al. 2012. Cutting Edge: A Variant of the IL-23R Gene Associated with Inflammatory Bowel Disease Induces Loss of MicroRNA Regulation and Enhanced Protein Production. *J Immunol.* 188(4), 1573–1577.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

Starptautiski citējamās publikācijas

1. Zepa, J., Bulina, I., Lavrentjevs, V., Vinkalna, I., Nikitina-Zake, L., Andersone, D., Lejnieks, A. 2018. The Impact of Body Mass Index on Disease Progression in Ankylosing Spondylitis, *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. 72(1), 23–28.
2. Zepa, J., Silamikele, L., Bulina, I., Lavrentjevs, V., Trapina, I., Klovins, J., Andersone, D., Lejnieks, A., Nikitina-Zake, L. 2018. CD 40 rs 4810485 T > G polymorphism and susceptibility to ankylosing spondylitis in the Latvian population. *Genetics and Molecular Research*. 17 (3), gmr18081. Available at: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr18081>

Vietēji citējamās publikācijas

1. Zepa, J., Buliņa, I., Sikora, E., Ābelīte, S., Astiča, I., Zepa, L., Nikitina-Zake, L., Andersone, D., Lejnieks, A. 2013. Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes saistība ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem. *RSU Zinātniskie raksti*. 52–59.
2. Buliņa, I., Zepa, J., Jaunalksne, I., Lavrentjevs, V., Astiča, I., Sikora, E., Ābelīte, S., Andersone, D. 2012. Seruma audzēja nekrotizējošā faktora alfa TNF α un tā I tipa receptora TNF α R1 izmaiņas anti-TNF alfa terapijas laikā ankilozējošā spondilīta pacientiem. *Latvijas Universitātes raksti*. 788, 34–46.

Tēzes un ziņojumi starptautiskās konferencēs

1. Zepa, J., Bulina, I., Nikitina-Zake L., Klovins J., Jurka A., Tretjakovs P., Lejnieks A., Andersone D. the 33rd European Workshop for Rheumatology Research: Lack of Association of Serum Interleukin-17 and Interleukin-23 Levels with Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis in Latvia. 28.02.2013. – 02.03.2013. Prague, Czech Republic. *Ann Rheum Dis*. 72(Suppl 1), A78.
2. Zepa, J., Bulina I., Lavrentjevs, V., Kadike, S., Nikitina-Zake, L., Lejnieks, A., Andersone, D. the 34rd European Workshop for Rheumatology Research: Uveitis is not associated with the cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. 20.02.2014. – 22.02.2014. Lisbon, Portugal. *Ann Rheum Dis*. 73, A38–A39.
3. Zepa, J., Zepa, L., Bulina, I., Sarbantovica, A., Lavrentjevs, V., Sikora, E., Lejnieks, A., Andersone, D., Klovins, J., Nikitina-Zake, L. the 35th Scandinavian Congress of Rheumatology: The Use of the mSASSS Method by Different Specialists. 20.09.2014. – 23.09.2014. Stockholm, Sweden. *Scand J Rheumatol*. 43(Suppl 127), 71.
4. Zepa, J., Zepa, L., Bulina, I., Sarbantovica, A., Lavrentjevs, V., Sikora, E., Lejnieks, A., Andersone, D., Klovins, J., Nikitina-Zake, L. the 35th Scandinavian Congress of Rheumatology: A Number of Autoimmunity-related Gene Polymorphisms are not

Associated with Ankylosing Spondylitis in Latvian Population. 20.09.2014. – 23.09.2014. Stockholm, Sweden. *Scand J Rheumatol*. 43(Suppl 127), 65–66.

5. Zepa, J., Zepa, L., Bulina, I., Sarbantovica, A., Lavrentjevs, V., Sikora, E., J.Arajs, J., Lejnieks, A., Andersone, D., Klovins, J., Nikitina-Zake, L. MYRACE: Young Rheumatologist Forums: Association of PTPN22 rs2476601 polymorphism and TGFB1 rs 1800470 with ankylosing spondylitis in Latvian population. 26.09.2013. – 28.09.2013. Bad Wiesse, Germany.
6. Zepa, J., Bulina, I., Lavrentjevs, V., Zepa, L., Priedite, I., Nikitina-Zake, L., Lejnieks, A., Andersone, D. the 9th International Congress on Spondyloarthropathies: Impact of uveitis on characteristics of patients with ankylosing spondylitis. 23.10.2014. – 25.10.2014. Gent, Belgium.

Tēzes un ziņojumi vietējās konferencēs

1. Zepa, J., Buliņa, I., Sikora, E., Ābelīte, S., Astiča, I., Zepa, L., Nikitina-Zake, L., Andersone, D., Lejnieks, A. RSU 2013. gada Zinātniskā konference. Stenda referāts: Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes saistība ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem.
2. Zepa, J., Buliņa, I., Kadiķe, S., Priedīte, I., Lavrentjevs, V., Zepa, L., Nikitina-Zake, L., Lejnieks, A., Andersone, D. LU 2014. gada Zinātniskā konference. Mutiskais referāts: Mugurkaula rentgenoloģisko izmaiņu saistība ar ķermeņa masas indeksu un vēdera apkārtmēru pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Citas starptautiski citējamās publikācijas

1. Sivera, F., Ramiro, S., Cikes, N.,, Zepa, J.,, et al. 2015. Differences and similarities in rheumatology specialty training programmes across European countries. *Ann Rheum Dis*. 74(6), 1183–1187. Available at: doi:10.1136/annrheumdis-2014-206791 (member of the Working Group)
2. Sivera, F., Ramiro, S., Cikes, N.,, Zepa, J.,, et al. 2016. Rheumatology training experience across Europe: analysis of core competences. *Arthritis Res Ther*. 18(1),213. Available at: doi:10.1186/s13075-016-1114-y (member of the Working Group)
3. Beyer, C., Ramiro, S., Sivera, F.,, Zepa, J.,, et al. 2016. Educational needs and preferences of young European clinicians and physician researchers working in the field of rheumatology. *RMD Open*. 2(2), e000240. Available at: doi:10.1136/rmdopen-2015-000240 (collaborator)

Pateicības

Medicīnā nav iespējams veikt pētnieciskos darbus vienatnē, tas vienmēr ir komandas darbs.

Vēlos izteikt visdziļāko pateicību par morālo atbalstu un profesionālo palīdzību: darba vadītājiem *Dr. habil. med.* profesorei Dainai Andersonei un *Dr. med.* profesoram Aivaram Lejniekam, promocijas darba zinātniskajai konsultantei *Dr. med.* Lienei Ņikitinai-Zaķei, Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra direktoram *Dr. med.* profesoram Jānim Kļoņam un biologam Lailai Silamiķelei, konsultantei statistikas jautājumos *Dr. med.* Ilvai Trapiņai, manai kolēģei un dvēseliski tuvam draugam reimatoloģei Initai Buliņai, manam skolotājam reimatologam Vladimiram Lavrentjevam, radioloģei Ilzei Priedītei, radiologam Helmutam Kidikas, laborantei Ivetai Marksai, medicīnas māsām Ludmilai Isajevai un Anželai Kirjanovai, Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra un Diagnostiskās radioloģijas institūta kolēģiem.

Sirsnīgs paldies pacientiem un kontroles grupai par piekrišanu piedalīties pētnieciskajā darbā un doto iespēju paplašināt zināšanas reimatoloģijas nozarē.

Izsaku pateicību RSU Doktorantūras nodaļas dekānei *Dr. med.* profesorei Sandrai Lejniecei, pētniecības procesa organizatorei *Dr. med.* Irēnai Rogovskai, promocijas procesa koordinatorei Laurai Stepanovai un Doktorantūras nodaļas darbiniekiem par atbalstu un augstu prasīgumu darba izpildē.

Sirsnīgs paldies manai vidusskolas latviešu valodas skolotājai *Dr. paed.* Beatrisei Garjānei un manas ģimenes draugiem Evijai un Andrim Tārēm par morālo atbalstu un palīdzību.

Vissirsnīgākā pateicība manai ģimenei – vīram Armandam un meitai Paulai Amandai, maniem vecākiem un vecvecākiem, kā arī mana vīra vectēvam *Dr. habil. med.* profesoram Jānim Baltkājam par izpratni, atbalstu un izturību visos promocijas darba tapšanas posmos un ārsta darba gaitās.

Pielikumi

Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma indekss (BASDAI)
(Sieper, Rudwaleit et al., 2009; van der Heijde et al., 1999)

Lūdzu, atzīmējiet ar krustiņu atbildi, kas vislabāk raksturo Jūsu pašsajūtu.
Visas atbildes attiecināmas uz pēdējo nedēļu.



1. Kā Jūs raksturotu vispārējā nespēka/noguruma izteiktības pakāpi, ko Jums rada slimība?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nav izteikti traucē

2. Kā Jūs raksturotu mugurkaula kakla, jostas un gūžu locītavu sāpju izteiktības pakāpi, ko Jums rada slimība? (Cik ļoti Jums sāp mugurkaula kakla, jostas daļa un gūžu locītavas?)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nav izteikti traucē
/nemaz nesāp /ļoti sāp

3. Kā Jūs raksturotu sāpju izteiktības pakāpi locītavās, kas nav saistītas ar mugurkaulu un gūžu locītavām? (Cik ļoti Jums sāp citas locītavas?)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nav izteikti traucē
/nemaz nesāp /ļoti sāp

4. Cik lielas sāpes vai diskomfortu Jums var izraisīt pieskārieni vai nejaušs fizisks spiediens kādai Jūsu ķermeņa daļai ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nav sāpes izteikti sāp

5. Cik izteikti traucēta ir Jūsu pašsajūta stīvuma dēļ mugurā, pamostoties no rīta?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nav izteikti traucē

6. Cik ilgi Jūs izjūtat stīvumu mugurā no rīta pēc pamošanās (h – stundas)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0h 1h 2 h un vairāk

Rezultāts: $((N1+N2+N3+N4) + (N5+N6)/2) / 5 = \text{aktivitāte (0 līdz 10)}$

Ankilozējošā spondilīta funkcionālo spēju pašnovērtējuma anketa (BASFI)
(*Calin et al., 1994*)

Lūdzu, atbildiet uz jautājumiem par ikdienas aktivitāšu veikšanas grūtībām, to novērtējot no 0 līdz 10 (0 – bez jebkādam grūtībām, 10 – nav iespējas veikt). Visas atbildes attiecināmas uz pēdējo nedēļu.

1. Vai Jūs varat uzvilkt zeķes bez citu cilvēku palīdzības?
2. Vai Jūs varat pacelt uz grīdas nokritušu pildspalvu bez mazākās piepūles?
3. Vai Jūs varat aizsniegt augšējos plauktus skapī bez otra cilvēka palīdzības vai bez krēsla (vai cita priekšmeta, uz kā pakāpties) palīdzības?
4. Vai Jūs varat piecelties no krēsla, neizmantojot krēsla rokturus vai kādu citu palīgierīci?
5. Vai Jūs varat piecelties kājās no guļus uz muguras stāvokļa bez jebkādam grūtībām?
6. Vai Jūs varat nostāvēt 10 minūtes bez jebkādas piepūles un diskomforta?
7. Vai Jūs varat uzkāpt 12 līdz 15 pakāpienus (solis - pakāpiens) bez palīdzības, bez pieturēšanās pie margām, nūjiņas?
8. Vai Jūs varat paskatīties pār plecu, negriežoties ar visu ķermeni uz sāniem?
9. Vai Jūs varat veikt fiziskās aktivitātes, kas prasa piepūli (darbs dārzā, sporta aktivitātes vai ārstnieciskā vingrošana)?
10. Vai Jūs varat veikt visus ikdienas darbus darbā un mājās?

Centrālās medicīnas ētikas komitejas un RSU Ētikas komitejas lēmumi

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Rīgā, Cēsu ielā 31/6, LV1012, 3.stāvs 323. kabinets

tel. 7043776

fax 7043701

08. maijs 2008.g. A-3

Lēmums Nr.3

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2008.gada 8. maijā izskatīja Latvijas Biomedicīnas pētījuma un studiju centra iesniegto pieteikuma projektu „Veselo kontroļu datu un audu paraugu atlase no valsts iedzīvotāju genoma datu bāzes”

Pamatojoties uz Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2008. gada 8. maija sēdes protokola Nr. 3 punktu 7, tiek izsniegts atzinums, ka Latvijas Biomedicīnas pētījuma un studiju centrs var veikt veselo kontroļu datu un audu paraugu atlasi no valsts iedzīvotāju genoma datu bāzes un tas nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas komitejas
priekšsēdētāja vietnieks



prof. A. Lejnietis

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Jūlija Zepa
RSU Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: Ankilizējošā spondolīta ģenētiskie aspekti un to saistība ar sirds un asinsvadu slimību riskiem Latvijā

Iesniegšanas datums: 01.09.2011.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids:

(X) Pētījuma populācija: 100-120 ar ankilizējošo spondolītu un 200 kontroles slimnieki

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

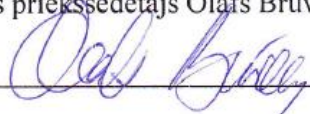
1. atļaujas no ārstniecības iestādes vadības

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts




Ētikas komitejas sēdes datums: 06.10.2011.

Ankilozējošā spondilīta pacienta datu anketa

1. Vārds, uzvārds
2. Pacientam pētījumā piešķirtais kods
3. Vecums
4. Dzimums: vīrietis – 1; sieviete – 2.
5. Tautība
6. Vecāku tautība
7. Dzīvesvieta: pilsēta – 1, lauki – 2.
8. Izglītība: augstākā – 1, vidējā profesionālā – 2, pamatskola – 3
9. Fiziskā aktivitāte: jā – 1, nē – 2; fiziskās aktivitātes veids –
10. Saslimšanas vecums –
11. Diagnozes noteikšanas gads –
12. AS 1. pakāpes radniekam: jā – 1, nē – 2
13. Augums (cm) –
14. Ķermeņa masa (kg) –
15. Vēdera apkārtmērs (nabas rajonā) (cm) –
16. Ķermeņa masas indekss (KMI):
17. Blakusslimības:
 - 17.1. Arteriālā hipertensija: jā – 1, nē – 2
 - 17.2. Miokarda infarkts: jā – 1, nē – 2
 - 17.3. Insults: jā – 1, nē – 2
 - 17.4. Cukura diabēts: jā – 1, nē – 2
18. Smēķēšana: jā – 1, nē – 2
19. Uveīts: jā/anamnēzē – 1, nē – 2
20. Pacienta slimības aktivitātes vispārējs novērtējums (0–10)
21. Ārsta pacienta slimības aktivitātes vispārējs novērtējums (0–10)
22. Rīta stīvums ilgums (BASDAI 6. jautājums)
23. Rīta stīvuma izteiktības pakāpe (BASDAI 5. jautājums)
24. Nogurums (BASDAI 1. jautājums)
25. Perifērās locītavas: 0 – nav artrīta; 1 – ir/anamnēzē artrīts
 - 25.1. Sāpīgo locītavu skaits (68) –
 - 25.2. Pietūkušo locītavu skaits (44) –
 - 25.3. Protezētas locītavas: ir – 1, nav – 2
 - 25.4. Locītavu sāpju novērtējums (BASDAI 3. jautājums)
26. Entezopātiju izteiktības pašnovērtējums (BASDAI 4. jautājums)
27. Muguras sāpju novērtējums (BASDAI 2. jautājums)
28. BASDAI (0–10) –
29. BASFI (0–10) –
30. CRP (mg/L)
31. ASDAS_{CRP} –
32. BASMI (novērtējums pēc 3 punktu skalas) –
 - 32.1. Laterālā muguras fleksija (vidējais starp kreiso un labo pusi) (cm)
 - 32.2. Tragus – sienas attālums (vidējais starp kreiso un labo pusi) (cm)
 - 32.3. Lumbārā fleksija (modificēts Šobēra tests) (cm)
 - 32.4. Maksimāls starppotīšu attālums (cm)
 - 32.5. Cervikālā rotācija (°)
33. Krūškurvja ekskursijas (cm)
34. HLA-B27: 1 – pozitīvs, 2 – negatīvs
35. mSASSS (0–72)
36. AS terapijā pielietotā terapija:
 - 36.1. Nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis: jā – 1, nē – 2
 - 36.2. Prednizolons (vai metilprednizolons; zāļu forma): jā – 1, nē – 2
 - 36.3. Sulfasalazīns: jā – 1, nē – 2
 - 36.4. Metotreksāts: jā – 1, nē – 2
 - 36.5. Audzēja nekrozes faktora α inhibitors (TNF α): jā – 1, nē – 2
 - 36.5.1. BASDAI pirms terapijas uzsākšanas ar TNF α inhibitoru
 - 36.5.2. BASDAI pēc 12 terapijas mēnešiem ar TNF α inhibitoru

**Kandidātgēnu polimorfismu alēļu/genotipu sadalījums kontroles un ankilozējošā
spondilīta (AS) pacientu grupās**

Gēns	SNP	Alēle/ Geno- tips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^							
			Kontrole	AS	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %		
ERAP1	rs30187	G	64,29	64,29	1,00	0,00	-	-	-	-	-	-
		A	35,71	35,71			-	-	-	-	-	-
		GG	39,61	35,71	0,39	0,09	-	-	-	-	-	-
		GA	49,35	57,14			-	-	-	-	-	-
		AA	11,04	7,14			-	-	-	-	-	-
	rs10050860	G	82,14	85,20	0,37	0,04	-	-	-	-	-	-
		A	17,86	14,80			-	-	-	-	-	-
		GG	66,88	72,45	0,65	0,06	-	-	-	-	-	-
		GA	30,52	25,51			-	-	-	-	-	-
		AA	2,60	2,04			-	-	-	-	-	-
	rs26653	G	31,49	36,22	0,27	0,05	-	-	-	-	-	-
		C	68,51	63,78			-	-	-	-	-	-
		GG	9,09	10,20	0,43	0,08	-	-	-	-	-	-
		GC	44,81	52,04			-	-	-	-	-	-
		CC	46,10	37,76			-	-	-	-	-	-
IL23R	rs10889677	A	27,27	33,67	0,13	0,07	-	-	-	-	-	-
		C	72,73	66,33			-	-	-	-	-	-
		AA	8,44	13,27	0,32	0,09	-	-	-	-	-	-
		AC	37,66	40,82			-	-	-	-	-	-
		CC	53,90	45,92			-	-	-	-	-	-
	rs11209026	G	89,61	89,80	0,95	0,00	-	-	-	-	-	-
		A	10,39	10,20			-	-	-	-	-	-
		GG	89,61	89,80	0,96	0,00	-	-	-	-	-	-
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		AA	10,39	10,20			-	-	-	-	-	-
	rs2201841	A	72,08	66,33	0,17	0,06	-	-	-	-	-	-
		G	27,92	33,67			-	-	-	-	-	-
		AA	52,60	45,92	0,38	0,09	-	-	-	-	-	-
		AG	38,96	40,82			-	-	-	-	-	-
		GG	8,44	13,27			-	-	-	-	-	-
TNFA	rs1800629	G	75,32	89,80	5,50 ×10 ⁻⁵	0,18	-	-	-	2,88	1,70	4,90
		A	24,68	10,20			-	-	-	0,35	0,20	0,59
		GG	75,32	89,80	4,35 ×10 ⁻³	0,18	R	R	R	2,88	1,36	6,10
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		AA	24,68	10,20			0,35	0,16	0,73	0,35	0,16	0,73
CD40	rs4810485	G	82,47	71,43	3,45 ×10 ⁻³	0,13	-	-	-	0,53	0,35	0,81
		T	17,53	28,57			-	-	-	1,88	1,23	2,88
		GG	70,78	51,02	6,03 ×10 ⁻³	0,20	R	R	R	0,43	0,25	0,73
		GT	23,38	40,82			2,42	1,38	4,25	2,26	1,31	3,91
		TT	5,84	8,16			1,94	0,71	5,32	1,43	0,53	3,85
IL10	rs1800896	A	53,90	54,08	0,97	0,00	-	-	-	-	-	-
		G	46,10	45,92			-	-	-	-	-	-
		AA	32,47	27,55	0,28	0,10	-	-	-	-	-	-
		AG	42,86	53,06			-	-	-	-	-	-
		GG	24,68	19,39			-	-	-	-	-	-

Gēns	SNP	Alēle/ Geno- tips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^							
			Kontrole	AS	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %		
TGFβ1	rs1800469	C	44,16	43,88	0,95	0,00	-	-	-	-	-	-
		T	55,84	56,12			-	-	-	-	-	-
		CC	44,16	43,88	0,97	0,00	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	55,84	56,12			-	-	-	-	-	-
	rs1800470	T	58,12	62,76	0,30	0,05	-	-	-	-	-	-
		C	41,88	37,24			-	-	-	-	-	-
		TT	35,06	36,73	0,26	0,10	-	-	-	-	-	-
		TC	46,10	52,04			-	-	-	-	-	-
		CC	18,83	11,22			-	-	-	-	-	-
IRF5	rs10954213	A	56,17	53,06	0,49	0,03	-	-	-	-	-	-
		G	43,83	46,94			-	-	-	-	-	-
		AA	31,82	29,59	0,75	0,05	-	-	-	-	-	-
		AG	48,70	46,94			-	-	-	-	-	-
		GG	19,48	23,47			-	-	-	-	-	-
	rs2004640	T	24,03	25,51	0,49	0,03	-	-	-	-	-	-
		G	75,97	74,49			-	-	-	-	-	-
		TT	24,03	25,51	0,79	0,02	-	-	-	-	-	-
		TG	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		GG	75,97	74,49			-	-	-	-	-	-
	rs3757385	G	59,74	58,16	0,73	0,02	-	-	-	-	-	-
		T	40,26	41,84			-	-	-	-	-	-
		GG	37,01	36,73	0,84	0,04	-	-	-	-	-	-
		GT	45,45	42,86			-	-	-	-	-	-
		TT	17,53	20,41			-	-	-	-	-	-
PTPN22	rs2476601	C	77,27	67,35	1,39 ×10 ⁻²	0,11	-	-	-	0,61	0,41	0,90
		T	22,73	32,65			-	-	-	1,65	1,11	2,46
		CC	77,27	67,35	0,08	0,11	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	22,73	32,65			-	-	-	-	-	-

[^] – izredžu attiecības (OR) vērtība AS riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama un alēlēm bija tikai multiplikatīvais modelis, bet genotipiem gan adaptīvais, gan multiplikatīvais modeļi; R – references genotips adaptīvajā modelī. Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss.

Kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta pacientiem ar un bez uveīta (UV)

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^						
			Ar UV	Bez UV	p	V	OR _A	CI 95%	OR _M	CI 95%	
<i>ERAP1</i>	rs30187	G	63,64	64,62	0,89	0,01	-	-	-	-	-
		A	36,36	35,38			-	-	-	-	-
		GG	30,30	38,46	0,30	0,16	-	-	-	-	-
		GA	66,67	52,31			-	-	-	-	-
		AA	3,03	9,23			-	-	-	-	-
	rs10050860	G	89,39	83,08	0,24	0,08	-	-	-	-	-
		A	10,61	16,92			-	-	-	-	-
		GG	78,79	69,23	0,44	0,13	-	-	-	-	-
		GA	21,21	27,69			-	-	-	-	-
		AA	0,00	3,08			-	-	-	-	-
	rs26653	G	39,39	34,62	0,51	0,05	-	-	-	-	-
		C	60,61	65,38			-	-	-	-	-
		GG	12,12	9,23	0,78	0,07	-	-	-	-	-
		GC	54,55	50,77			-	-	-	-	-
		CC	33,33	40,00			-	-	-	-	-
<i>IL23R</i>	rs10889677	A	30,30	35,38	0,48	0,05	-	-	-	-	-
		C	69,70	64,62			-	-	-	-	-
		AA	18,18	10,77	0,06	0,24	-	-	-	-	-
		AC	24,24	49,23			-	-	-	-	-
		CC	57,58	40,00			-	-	-	-	-
	rs11209026	G	90,91	89,23	0,71	0,03	-	-	-	-	-
		A	9,09	10,77			-	-	-	-	-
		GG	90,91	89,23	0,80	0,03	-	-	-	-	-
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-
		AA	9,09	10,77			-	-	-	-	-
	rs2201841	A	69,70	64,62	0,48	0,05	-	-	-	-	-
		G	30,30	35,38			-	-	-	-	-
		AA	57,58	40,00	0,06	0,24	-	-	-	-	-
		AG	24,24	49,23			-	-	-	-	-
		GG	18,18	10,77			-	-	-	-	-
<i>TNFA</i>	rs1800629	G	90,91	89,23	0,71	0,03	-	-	-	-	-
		A	9,09	10,77			-	-	-	-	-
		GG	90,91	89,23	0,80	0,03	-	-	-	-	-
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-
		AA	9,09	10,77			-	-	-	-	-
<i>CD40</i>	rs4810485	G	68,18	73,08	0,47	0,05	-	-	-	-	-
		T	31,82	26,92			-	-	-	-	-
		GG	42,42	55,38	0,30	0,16	-	-	-	-	-
		GT	51,52	35,38			-	-	-	-	-
		TT	6,06	9,23			-	-	-	-	-
<i>IL10</i>	rs1800896	A	68,18	46,92	4,76	0,20	-	-	2,42	1,30	4,52
		G	31,82	53,08			-	-	0,41	0,22	0,77
		AA	45,45	18,46	1,08	0,30	R	R	3,68	1,45	9,31
		AG	45,45	56,92			0,32	0,12	0,85	0,63	0,27
		GG	9,09	24,62			0,15	0,04	0,64	0,31	0,08

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze [^]							
			Ar UV	Bez UV	p	V	OR _A	CI 95%	OR _M	CI 95%		
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	C	42,42	44,62	0,77	0,02	-	-	-	-	-	-
		T	57,58	55,38			-	-	-	-	-	-
		CC	42,42	44,62	0,84	0,02	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	57,58	55,38			-	-	-	-	-	-
	rs1800470	T	66,67	60,77	0,42	0,06	-	-	-	-	-	-
		C	33,33	39,23			-	-	-	-	-	-
		TT	42,42	33,85	0,68	0,09	-	-	-	-	-	-
		TC	48,48	53,85			-	-	-	-	-	-
		CC	9,09	12,31			-	-	-	-	-	-
<i>IRF5</i>	rs10954213	A	50,00	54,62	0,54	0,04	-	-	-	-	-	-
		G	50,00	45,38			-	-	-	-	-	-
		AA	27,27	30,77	0,81	0,07	-	-	-	-	-	-
		AG	45,45	47,69			-	-	-	-	-	-
		GG	27,27	21,54			-	-	-	-	-	-
	rs2004640	T	18,18	29,23	0,09	0,12	-	-	-	-	-	-
		G	81,82	70,77			-	-	-	-	-	-
		TT	18,18	29,23	0,24	0,12	-	-	-	-	-	-
		TG	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		GG	81,82	70,77			-	-	-	-	-	-
	rs3757385	G	51,52	61,54	0,18	0,10	-	-	-	-	-	-
		T	48,48	38,46			-	-	-	-	-	-
		GG	21,21	44,62	2,96 ×10⁻²	0,27	R	R	R	0,33	0,13	0,88
		GT	60,61	33,85			3,77	1,35	10,48	3,01	1,26	7,16
		TT	18,18	21,54			0,56	0,16	1,99	0,81	0,28	2,35
<i>PTPN22</i>	rs2476601	C	72,73	64,62	0,25	0,08	-	-	-	-	-	-
		T	27,27	35,38			-	-	-	-	-	-
		CC	72,73	64,62	0,42	0,08	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	27,27	35,38			-	-	-	-	-	-

[^] – izredžu attiecības (OR) vērtība uveīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama un alēlēm bija tikai multiplikatīvais modelis, bet genotipiem gan adaptīvais, gan multiplikatīvais modeļi; R – references genotips adaptīvajā modelī. Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss.

**Kandidātgēnu polimorfismu alēļu un genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta
pacientiem ar un bez perifēra artrīta (PA) esības**

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^							
			Ar PA	Bez PA	p	V	OR _A	CI 95%	OR _M	CI 95%		
ERAP1	rs30187	G	67,54	59,76	0,26	0,08	-	-	-	-	-	-
		A	32,46	40,24			-	-	-	-	-	-
		GG	38,60	31,71	0,24	0,17	-	-	-	-	-	-
		GA	57,89	56,10			-	-	-	-	-	-
		AA	3,51	12,20			-	-	-	-	-	-
	rs10050860	G	82,46	89,02	0,20	0,09	-	-	-	-	-	-
		A	17,54	10,98			-	-	-	-	-	-
		GG	64,91	82,93	1,26 ×10⁻²	0,30	R	R	R	0,38	0,14	1,01
		GA	35,09	12,20			3,68	1,24	10,88	3,89	1,32	11,48
		AA	0,00	4,88			n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		G	35,96	36,59			-	-	-	-	-	-
		C	64,04	63,41			-	-	-	-	-	-
	rs26653	GG	8,77	12,20	0,80	0,07	-	-	-	-	-	-
		GC	54,39	48,78			-	-	-	-	-	-
		CC	36,84	39,02			-	-	-	-	-	-
		CC	36,84	39,02			-	-	-	-	-	-
IL23R	rs10889677	A	32,46	35,37	0,67	0,03	-	-	-	-	-	-
		C	67,54	64,63			-	-	-	-	-	-
		AA	12,28	14,63	0,92	0,04	-	-	-	-	-	-
		AC	40,35	41,46			-	-	-	-	-	-
		CC	47,37	43,90			-	-	-	-	-	-
	rs11209026	G	89,47	90,24	0,86	0,01	-	-	-	-	-	-
		A	10,53	9,76			-	-	-	-	-	-
		GG	89,47	90,24	0,90	0,01	-	-	-	-	-	-
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		AA	10,53	9,76			-	-	-	-	-	-
	rs2201841	A	67,54	64,63	0,67	0,03	-	-	-	-	-	-
		G	32,46	35,37			-	-	-	-	-	-
		AA	47,37	43,90	0,92	0,04	-	-	-	-	-	-
		AG	40,35	41,46			-	-	-	-	-	-
		GG	12,28	14,63			-	-	-	-	-	-
TNFA	rs1800629	G	91,23	87,80	0,43	0,06	-	-	-	-	-	-
		A	8,77	12,20			-	-	-	-	-	-
		GG	91,23	87,80	0,58	0,06	-	-	-	-	-	-
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		AA	8,77	12,20			-	-	-	-	-	-
CD40	rs4810485	G	71,93	70,73	0,85	0,01	-	-	-	-	-	-
		T	28,07	29,27			-	-	-	-	-	-
		GG	52,63	48,78	0,86	0,05	-	-	-	-	-	-
		GT	38,60	43,90			-	-	-	-	-	-
		TT	8,77	7,32			-	-	-	-	-	-
IL10	rs1800896	A	51,75	57,32	0,44	0,06	-	-	-	-	-	-
		G	48,25	42,68			-	-	-	-	-	-
		AA	22,81	34,15	0,42	0,13	-	-	-	-	-	-
		AG	57,89	46,34			-	-	-	-	-	-
		GG	19,30	19,51			-	-	-	-	-	-

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^							
			Ar PA	Bez PA	p	V	OR _A	CI 95%	OR _M	CI 95%		
TGFβ1	rs1800469	C	36,84	53,66	1,93 ×10 ⁻²	0,17	-	-	-	0,50	0,28	0,90
		T	63,16	46,34			-	-	-	1,98	1,11	3,54
		CC	36,84	53,66	0,10	0,17	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	63,16	46,34			-	-	-	-	-	-
	rs1800470	T	58,77	68,29	0,17	0,10	-	-	-	-	-	-
		C	41,23	31,71			-	-	-	-	-	-
		TT	31,58	43,90	0,35	0,15	-	-	-	-	-	-
		TC	54,39	48,78			-	-	-	-	-	-
		CC	14,04	7,32			-	-	-	-	-	-
IRF5	rs10954213	A	50,00	57,32	0,31	0,07	-	-	-	-	-	-
		G	50,00	42,68			-	-	-	-	-	-
		AA	22,81	39,02	0,15	0,20	-	-	-	-	-	-
		AG	54,39	36,59			-	-	-	-	-	-
		GG	22,81	24,39			-	-	-	-	-	-
	rs2004640	T	24,56	26,83	0,72	0,03	-	-	-	-	-	-
		G	75,44	73,17			-	-	-	-	-	-
		TT	24,56	26,83	0,80	0,03	-	-	-	-	-	-
		TG	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		GG	75,44	73,17			-	-	-	-	-	-
	rs3757385	G	57,02	59,76	0,70	0,03	-	-	-	-	-	-
		T	42,98	40,24			-	-	-	-	-	-
		GG	35,09	39,02	0,92	0,04	-	-	-	-	-	-
		GT	43,86	41,46			-	-	-	-	-	-
		TT	21,05	19,51			-	-	-	-	-	-
PTPN22	rs2476601	C	68,42	65,85	0,71	0,03	-	-	-	-	-	-
		T	31,58	34,15			-	-	-	-	-	-
		CC	68,42	65,85	0,79	0,03	-	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-
		TT	31,58	34,15			-	-	-	-	-	-

[^] – izredžu attiecības (OR) vērtība perifērā artrīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama un alēlēm bija tikai multiplikatīvais modelis, bet genotipiem gan adaptīvais, gan multiplikatīvais modeļi; R – references genotips adaptīvajā modelī. Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss. n.d. – nebija datu (nebija iespējams aprēķināt).

Kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu sadalījums ankilozējošā spondilīta pacientiem ar un bez uveīta (UV) un/vai perifēra artrīta (PA) esības

Ģēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %				Statistiskā analīze	
			UV un PA	Tikai UV	Tikai PA	Neviena no izpaušmēm	p	V
ERAP1	rs30187	G	67,65	59,38	67,50	60,00	0,73	0,08
		A	32,35	40,63	32,50	40,00		
		GG	35,29	25,00	40,00	36,00	0,52	0,17
		GA	63,41	67,38	53,90	47,04		
	rs10050860	AA	0,00	6,25	5,00	16,00	0,46	0,12
		G	88,24	90,63	80,00	88,00		
		A	11,76	9,38	20,00	12,00	3,21 ×10⁻²	0,27
		GG	76,47	81,25	60,00	84,00		
		GA	23,06	18,38	39,20	7,84		
		AA	0,00	0,00	0,00	8,00		
	rs26653	G	47,06	31,25	31,25	40,00	0,38	0,13
		C	52,94	68,75	68,75	60,00		
		GG	17,65	6,25	5,00	16,00	0,58	0,15
		GC	57,65	49,00	51,45	47,04		
		CC	23,53	43,75	42,50	36,00		
IL23R	rs10889677	A	26,47	34,38	35,00	36,00	0,80	0,07
		C	73,53	65,63	65,00	64,00		
		AA	11,76	25,00	12,50	8,00	0,24	0,20
		AC	28,82	18,38	44,10	54,88		
		CC	58,82	56,25	42,50	36,00		
	rs11209026	G	88,24	93,75	90,00	88,00	0,85	0,06
		A	11,76	6,25	10,00	12,00		
		GG	88,24	93,75	90,00	88,00	1,00	0,06
		GA	0,00	0,00	0,00	0,00		
	rs2201841	AA	11,76	6,25	10,00	12,00	0,81	0,07
		A	73,53	65,63	65,00	64,00		
		G	26,47	34,38	35,00	36,00	0,25	0,20
		AA	58,82	56,25	42,50	36,00		
		AG	28,82	18,38	44,10	54,88		
TNFA	rs1800629	GG	11,76	25,00	12,50	8,00	0,79	0,07
		G	94,12	87,50	90,00	88,00		
		A	5,88	12,50	10,00	12,00	0,91	0,07
		GG	94,12	87,50	90,00	88,00		
		GA	0,00	0,00	0,00	0,00		
CD40	rs4810485	AA	5,88	12,50	10,00	12,00	0,73	0,08
		G	64,71	71,88	75,00	70,00		
		T	35,29	28,13	25,00	30,00	0,62	0,15
		GG	35,29	50,00	60,00	48,00		
		GT	57,65	42,88	29,40	43,12		
IL10	rs1800896	TT	5,88	6,25	10,00	8,00	2,73 ×10⁻²	0,22
		A	61,76	75,00	47,50	46,00		
		G	38,24	25,00	52,50	54,00	0,10	0,24
		AA	35,29	56,25	17,50	20,00		
		AG	51,88	36,75	58,80	50,96		
		GG	11,76	6,25	22,50	28,00		

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %				Statistiskā analīze	
			UV un PA	Tikai UV	Tikai PA	Neviena no izpausmēm	p	V
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	C	29,41	56,25	40,00	52,00	0,08	0,19
		T	70,59	43,75	60,00	48,00		
		CC	29,41	56,25	40,00	52,00	0,36	0,18
		CT	0,00	0,00	0,00	0,00		
		TT	70,59	43,75	60,00	48,00		
	rs1800470	T	58,82	75,00	58,75	64,00	0,41	0,12
		C	41,18	25,00	41,25	36,00		
		TT	29,41	56,25	32,50	36,00	0,73	0,14
		TC	57,65	36,75	51,45	54,88		
		CC	11,76	6,25	15,00	8,00		
<i>IRF5</i>	rs10954213	A	44,12	56,25	52,50	58,00	0,63	0,09
		G	55,88	43,75	47,50	42,00		
		AA	17,65	37,50	25,00	40,00	0,61	0,15
		AG	51,88	36,75	53,90	35,28		
		GG	29,41	25,00	20,00	24,00		
	rs2004640	T	11,76	25,00	30,00	28,00	0,22	0,15
		G	88,24	75,00	70,00	72,00		
		TT	11,76	25,00	30,00	28,00	0,54	0,15
		TG	0,00	0,00	0,00	0,00		
		GG	88,24	75,00	70,00	72,00		
	rs3757385	G	47,06	56,25	61,25	62,00	0,50	0,11
		T	52,94	43,75	38,75	38,00		
		GG	11,76	31,25	45,00	44,00	0,17	0,21
		GT	69,18	49,00	31,85	35,28		
		TT	17,65	18,75	22,50	20,00		
<i>PTPN22</i>	rs2476601	C	76,47	68,75	65,00	64,00	0,62	0,10
		T	23,53	31,25	35,00	36,00		
		CC	76,47	68,75	65,00	64,00	0,86	0,10
		CT	0,00	0,00	0,00	0,00		
		TT	23,53	31,25	35,00	36,00		

Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss. N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo bija salīdzinātas četras grupas ankilozējošā spondilīta pacientiem.

IRF5, ERAP1 un IL23R gēnu trīs SNPs haplotipu sadale ankilozējošā spondilīta (AS) un kontroles grupās un ankilozējošā spondilīta pacientiem ar un/vai bez uveīta (UV) un/vai perifēra artrīta (PA) esības

Haplo- tips	Frekvence, %*		Statistiskā analīze		Frekvence, %*				Statistiskā analīze	
	Kontrole	AS	p	V	Ar UV un PA	Ar tikai UV	Ar tikai PA	Bez UV un PA	p	V
IRF5: rs10954213 / rs2004640 / rs3757385										
AGG	21,43	20,41	0,38	0,10	11,76	25,00	21,25	36,07	0,08	0,17
GGG	2,60	5,10			0,00	0,00	8,75	4,92		
ATG	32,79	28,57			29,41	28,13	27,50	24,59		
GTT	38,31	37,76			50,00	40,63	35,00	26,23		
GTG	2,92	4,08			5,88	3,13	3,75	3,28		
ATT	1,95	4,08			2,94	3,13	3,75	4,92		
ERAP1: rs30187 / rs10050860/ rs26653										
GGC	37,01	38,27	0,67	0,07	35,29	46,88	36,25	40,00	0,38	0,15
GGG	9,42	11,22			20,59	3,13	11,25	8,00		
AGG	22,08	25,00			26,47	28,13	20,00	32,00		
AGC	13,64	10,71			11,76	12,50	12,50	8,00		
GAC	17,86	14,80			5,88	9,38	20,00	12,00		
IL23R: rs10889677/ rs11209026/ rs2201841										
CCG	26,62	32,65	0,47	0,08	26,47	34,38	32,50	52,00	0,19	0,15
CCC	9,74	9,18			11,76	6,25	7,50	12,00		
TCC	62,34	57,14			61,76	59,38	57,50	36,00		
TCG	0,65	1,02			0,00	0,00	2,50	0,00		
CTG	0,65	0,00			0,00	0,00	0,00	0,00		

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo nebija statistiski ticamas atšķirības starp gadījuma un kontroles grupām un, jo bija salīdzinātas četras grupas ankilozējošā spondilīta pacientiem.

IRF5, ERAP1 un IL23R gēnu trīs SNPs haplotipu sadale ankilozējošā spondilīta pacientiem ar un bez uveīta (UV) un ar un bez perifēra artrīta (PA) esības

Haplo- tips	Frekvence, %*		Statistiskā analīze^							Frekvence, %*		Statistiskā analīze^	
	Ar UV	Bez UV	p ^{\$}	V ^{\$}	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95%		Ar PA	Bez PA	p	V
IRF5: rs10954213 / rs2004640 / rs3757385													
AGG	18,18	30,00			0,45	0,20	1,00	0,58	0,28	1,20	18,42	36,59	
GGG	0,00	7,69			n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6,14	3,66	
ATG	28,79	28,46	0,10 / 0,21 2,97 ×10 ⁻²	0,22	0,75	0,37	1,55	1,14	0,59	2,18	28,07	29,27	0,28
GTT	45,45	33,85			R	R	R	1,84	1,01	3,35	39,47	35,37	
GTG	4,55	3,85			-	-	-	-	-	-	4,39	3,66	
ATT	3,03	4,62			-	-	-	-	-	-	3,51	4,88	
ERAP1: rs30187 / rs10050860/ rs26653													
GCG	40,91	37,69			-	-	-	-	-	-	35,96	42,68	
GGG	12,12	10,00			-	-	-	-	-	-	14,04	6,10	
AGG	27,27	24,62	0,51	0,13	-	-	-	-	-	-	21,93	30,49	0,21
AGC	12,12	10,77			-	-	-	-	-	-	12,28	9,76	
GAC	7,58	16,92			-	-	-	-	-	-	15,79	10,98	
IL23R: rs10889677/ rs11209026/ rs2201841													
CCG	30,30	40,00			-	-	-	-	-	-	30,70	45,12	
CCC	9,09	9,23			-	-	-	-	-	-	8,77	9,76	
TCC	60,61	49,23	0,36	0,13	-	-	-	-	-	-	58,77	45,12	0,12
TCG	0,00	1,54			-	-	-	-	-	-	1,75	0,00	
CTG	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-	0,00	0,00	

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; ^ – izredžu attiecības (OR) vērtība uveīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvajā modelī; \$ – statistiskās analīzes vērtība bez retajiem haplotipiem/ ar retajiem haplotipiem, ja pirmā p vērtība tuvu statistiskajai robežai: 0,05 – 0,10; R – references genotips adaptīvajā modelī. n.d. – nebija datu (nebija iespējams aprēķināt). Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss.

Kopīgu signālu ceļa gēnu SNPs haplotipu sadale ankilozējošā spondilīta (AS) un kontroles grupās (A) un ankilozējošā spondilīta pacientiem ar un/vai bez uveīta (UV) un/vai perifēra artrīta (PA) esības (B)

A										
Haplo-tips	Frekvence, %*				Statistiskā analīze [^]					
	Kontrole	AS	p	V	OR _A	CI 95%	OR _M	CI 95 %		
TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēni: TNFA rs1800629 / CD40 rs4810485										
GG	61,69	63,27			R	R	R	1,07	0,74	1,55
AG	20,78	8,16	1,24	0,22	0,38	0,21	0,69	0,34	0,19	0,61
GT	13,64	26,53	×10⁻⁵		1,90	1,19	3,02	2,29	1,45	3,60
AT	3,90	2,04			-	-	-	-	-	-
IL10 rs1800896 / TGFB1 rs1800469 / TGFB1 rs1800470										
GCC	1,95	3,57			-	-	-	-	-	-
ACT	24,03	20,41			-	-	-	-	-	-
GCT	15,58	19,39			-	-	-	-	-	-
GTT	12,34	12,24	0,19	0,12	-	-	-	-	-	-
GTC	16,23	10,71			-	-	-	-	-	-
ATT	6,17	10,71			-	-	-	-	-	-
ATC	21,10	22,45			-	-	-	-	-	-
ACC	2,60	0,51			-	-	-	-	-	-

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; ^ – izredžu attiecības (OR) vērtība AS riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvais modelī

B

Haplotips	Frekvence, %*				Statistiskā analīze	
	Ar UV un PA	Ar tikai UV	Ar tikai PA	Bez UV un PA	p	V
TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēniem: TNFA rs1800629 / CD40 rs4810485						
GG	61,76	59,38	68,75	58,00	0,51	0,12
AG	2,94	12,50	6,25	12,00		
GT	32,35	28,13	21,25	30,00		
AT	2,94	0,00	3,75	0,00		
IL10 rs1800896 / TGFB1 rs1800469 / TGFB1 rs1800470						
GCC	0,00	0,00	5,00	6,00	1,90 ×10 ⁻²	0,22
ACT	23,53	37,50	13,75	18,00		
GCT	5,88	18,75	21,25	26,00		
GTT	26,47	3,13	11,25	10,00		
GTC	5,88	3,13	15,00	12,00		
ATT	2,94	15,63	12,50	10,00		
ATC	35,29	21,88	21,25	16,00		
ACC	0,00	0,00	0,00	2,00		

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo nebija statistiski ticamas atšķirības starp gadījuma un kontroles grupām un, jo bija salīdzinātas četras grupas ankilozējošā spondilīta pacientiem.

Kopīgu signālu ceļa gēnu SNPs haplotipu sadale ankilozējošā spondilīta pacientiem (A) ar un bez uveīta (UV) un (B) ar un bez perifēra artrīta (PA) esības

A

Haplo- tips	Frekvence, %*		Statistiskā analīze^							
	Ar UV	Bez UV	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95%		
TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēni: TNFA rs1800629 / CD40 rs4810485										
GG	60,61	64,62	0,71	0,06	-	-	-	-	-	
AG	7,58	8,46			-	-	-	-	-	
GT	30,30	24,62			-	-	-	-	-	
AT	1,52	2,31			-	-	-	-	-	
IL10 rs1800896 / TGFB1 rs1800469 / TGFB1 rs1800470										
GCC	0,00	5,38	2,08 ×10 ⁻²	0,27						
ACT	30,30	15,38			R	R	R	2,39	1,18	4,86
GCT	12,12	23,08			0,27	0,10	0,72	0,46	0,20	1,07
GTT	15,15	10,77			0,71	0,26	1,98	1,48	0,62	3,54
GTC	4,55	13,85			0,17	0,04	0,66	0,30	0,08	1,05
ATT	9,09	11,54			0,40	0,13	1,24	0,77	0,28	2,08
ATC	28,79	19,23			0,76	0,32	1,80	1,70	0,85	3,38
ACC	0,00	0,77								

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; ^ – izredžu attiecības (OR) vērtība uveīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvajā modelī.

B

Haplotips	Frekvence, %*		Statistiskā analīze	
	Ar PA	Bez PA	p	V
TNF saimes signālu ceļa proteīnu gēni: TNFA rs1800629 / CD40 rs4810485				
GG	66,67	58,54	0,16	0,14
AG	5,26	12,20		
GT	24,56	29,27		
AT	3,51	0,00		
IL10 rs1800896 / TGFB1 rs1800469 / TGFB1 rs1800470				
GCC	3,51	3,66	0,17	0,20
ACT	16,67	25,61		
GCT	16,67	23,17		
GTT	15,79	7,32		
GTC	12,28	8,54		
ATT	9,65	12,20		
ATC	25,44	18,29		
ACC	0,00	1,22		

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām.

Asociēto SNPs haplotipu kombināciju saistība (A) ar ankilozējošā spondilītu (kontroles un gadījumu grupa) (B) ar uveītu (UV), (C) ar perifēru artrītu (PA) un (D) ar uveītu un/vai perifēru artrītu (PA)

A									
Haplo-tips	Frekvence, %*		Statistiskā analīze^						
	Kontrole	AS	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %	
<i>TNFA</i> rs1800629 / <i>CD40</i> rs4810485 / <i>PTPN22</i> rs2476601									
GGC	48,38	40,82			R	R	R	0,74	0,51 1,06
GTC	10,71	17,35			1,92	1,11	3,33	1,75	1,04 2,93
GGT	13,31	22,45			2,00	1,21	3,31	1,89	1,18 3,02
GTT	2,92	9,18	3,87	0,26	3,73	1,60	8,67	3,36	1,48 7,64
AGC	15,26	7,14	×10⁻⁶		0,55	0,29	1,07	0,43	0,23 0,80
AGT	5,52	1,02			0,22	0,05	0,97	0,18	0,04 0,77
<i>ATC</i>	2,92	2,04			-	-	-	-	-
<i>ATT</i>	0,97	0,00			-	-	-	-	-

* – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; ^ – izredžu attiecības (OR) vērtība AS riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvajā modelī.

B									
Haplo-tips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^						
	Ar UV	Bez UV	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %	
<i>IRF5</i> rs3757385 / <i>IL10</i> rs1800896									
GG	22,73	36,15			R	R	R	0,52	0,26 1,02
TA	39,39	21,54	2,20	0,22	2,91	1,32	6,41	2,37	1,24 4,52
GA	28,79	25,38	×10⁻²		1,80	0,80	4,06	1,19	0,61 2,31
TG	9,09	16,92			0,85	0,29	2,50	0,49	0,19 1,28

^ – izredžu attiecības (OR) vērtība uveīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvajā modelī.

C									
Haplotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^						
	Ar PA	Bez PA	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %	
<i>ERAP1</i> rs10050860 / <i>TGFβ1</i> rs1800469									
GC	31,58	47,56			-	-	-	-	-
GT	50,88	41,46			R	R	R	-	-
AT	12,28	4,88	0,07	0,19	-	-	-	-	-
AC	5,26	6,10			-	-	-	-	-

^ – izredžu attiecības (OR) vērtība perifērā artrīta riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama; R – references haplotips adaptīvajā modelī.

D

Haplotips	Frekvence , %, visos paraugos^	Frekvence, %*				Statistiskā analīze	
		Ar UV un PA	Ar tikai UV	Ar tikai PA	Bez UV un PA	p	V
<i>IRF5</i> rs3757385/ <i>ERAP1</i> rs10050860/ <i>IL10</i> rs1800896 / <i>TGFβ1</i> rs1800469							
GGGT	14,88	17,65	6,25	10,00	15,00	0,16	0,23
GGGC	13,89	2,94	15,63	26,00	17,50		
GGAT	9,92	11,76	15,63	12,00	12,50		
GGAC	8,33	8,82	15,63	6,00	3,75		
GAGT	1,98	0,00	0,00	0,00	2,50		
GAGC	0,99	0,00	0,00	2,00	0,00		
GAAT	6,94	5,88	0,00	4,00	8,75		
GAAC	2,18	0,00	3,13	2,00	1,25		
TGGT	9,33	14,71	0,00	10,00	8,75		
TGGC	4,17	2,94	3,13	4,00	8,75		
TGAT	11,31	14,71	21,88	12,00	11,25		
TGAC	11,51	14,71	12,50	8,00	2,50		
TAGT	0,20	0,00	0,00	2,00	0,00		
TAGC	0,60	-	-	-	-		
TAAT	1,39	5,88	0,00	2,00	1,25		
TAAC	2,38	0,00	6,25	0,00	6,25		

[^] – kontroles un gadījuma grupas paraugos kopumā; * – slīprakstā retie haplotipi un to frekvences, kas statistiskajā analīzē netika ņemtas vērā; N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo nebija statistiski ticamas atšķirības starp gadījuma un kontroles grupām un, jo bija salīdzinātas četras grupas ankilozējošā spondilīta pacientiem.

Kandidātgēnu polimorfismu genotipu saistība ar pirmo simptomu parādīšanās vecumu ankilozējošā spondilīta (AS) pacientiem

Gēns	SNP	Geno- tips	Pirmo simptomu parādīšanās vecums, gadi								Statistiskā analīze	
			Vid.	SD	Min	Max	CI 95 %		Med.	SKI	p*	η
ERAP1	rs30187	GG	27,23	7,11	18,00	41,00	24,79	29,67	27,00	11,00	0,14	0,02
		GA	25,27	6,35	18,00	43,00	23,57	26,97	24,50	9,75		
		AA	30,29	7,89	18,00	45,00	22,99	37,58	30,00	3,00		
	rs10050860	GG	26,07	6,72	18,00	45,00	24,48	27,66	26,00	10,00	0,46	0,07
		GA	27,12	7,32	18,00	43,00	24,10	30,14	25,00	12,00		
		AA	25,50	6,36	21,00	30,00	0,00	82,68	25,50	-		
	rs26653	CC	26,50	8,05	18,00	45,00	20,74	32,26	26,00	10,25	0,50	0,11
		CG	26,98	6,58	18,00	43,00	25,13	28,83	26,00	9,00		
		GG	25,38	6,89	18,00	41,00	23,08	27,67	23,00	12,00		
IL23R	rs10889677	CC	25,15	8,60	18,00	41,00	19,96	30,35	21,00	14,00	0,49	0,09
		CG	26,98	7,21	18,00	45,00	24,67	29,28	27,00	10,75		
		GG	26,09	5,94	18,00	40,00	24,30	27,87	26,00	9,00		
	rs11209026	AA	26,41	7,00	18,00	45,00	24,93	27,89	26,00	10,00	0,99	0,04
		AC	-	-	-	-	-	-	-	-		
		CC	25,60	5,21	19,00	33,00	21,87	29,33	25,50	9,75		
	rs2201841	GG	26,09	5,94	18,00	40,00	24,30	27,87	26,00	9,00	0,49	0,09
		GA	26,98	7,21	18,00	45,00	24,67	29,28	27,00	10,75		
		AA	25,15	8,60	18,00	41,00	19,96	30,35	21,00	14,00		
TNFA	rs1800629	AA	26,53	6,80	18,00	45,00	25,09	27,98	26,00	10,00	0,29	0,09
		AG	-	-	-	-	-	-	-	-		
		GG	24,50	7,03	18,00	37,00	19,47	29,53	22,50	11,75		
CD40	rs4810485	GG	26,38	6,96	18,00	45,00	24,40	28,36	25,50	11,00	0,48	0,11
		GT	26,75	6,86	18,00	41,00	24,56	28,94	26,00	10,00		
		TT	23,88	5,89	18,00	35,00	18,95	28,80	24,50	8,75		
IL10	rs1800896	GG	25,74	6,09	18,00	40,00	23,33	28,15	25,00	10,00	0,13	0,18
		GA	27,38	6,92	18,00	43,00	25,46	29,31	27,00	11,75		
		AA	24,26	7,28	18,00	45,00	20,75	27,77	21,00	11,00		
TGFβ1	rs1800469	CC	26,42	6,91	18,00	45,00	24,29	28,55	26,00	10,00	0,99	0,01
		CT	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TT	26,25	6,80	18,00	43,00	24,41	28,09	25,00	11,00		
	rs1800470	CC	26,39	7,13	18,00	45,00	23,98	28,80	26,00	10,00	0,81	0,06
		CT	26,53	6,74	18,00	43,00	24,63	28,43	25,00	10,00		
		TT	25,18	6,60	18,00	37,00	20,75	29,62	24,00	12,00		
IRF5	rs10954213	AA	25,97	7,66	18,00	43,00	23,05	28,88	23,00	10,00	0,70	0,06
		AG	26,74	6,42	18,00	45,00	24,83	28,65	26,00	10,25		
		GG	25,96	6,72	18,00	40,00	23,05	28,86	26,00	11,00		
	rs2004640	AA	25,12	6,97	18,00	43,00	22,24	28,00	23,00	9,50	0,24	0,10
		AG	-	-	-	-	-	-	-	-		
		GG	26,74	6,76	18,00	45,00	25,16	28,32	26,00	11,00		
	rs3757385	TT	25,47	7,29	18,00	45,00	23,01	27,94	23,00	10,00	0,44	0,10
		TG	26,90	6,46	18,00	41,00	24,89	28,92	26,50	11,00		
		GG	26,65	6,87	18,00	40,00	23,44	29,86	26,00	11,50		
PTPN22	rs2476601	TT	26,94	7,21	18,00	45,00	25,17	28,71	26,00	11,00	0,29	0,13
		TC	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TT	25,06	5,83	18,00	35,00	22,96	27,16	24,00	10,75		

* Statistiskā ticamība (p) Manna–Vitnija (divas grupas) vai Kruskala–Volisa (trīs grupas) testiem; Vid. – vidējā vērtība; SD – standartnovirze; Min – mazākā vērtība; Max – lielākā vērtība; CI 95% - vidējās vērtības ticamības intervāls 95%; Med. – mediāna; SKI – starp kvartiļu intervāls; η – eta jeb saistības koeficients starp nominālu un skaitlisku lielumu.

Kandidātģēnu polimorfismu genotipu un slimības ilguma ietekme uz mugurkaula strukturālo bojājumu (mSASSS) ankilozējošā spondilīta (AS) pacientiem

Mainīgie jeb faktoriālās pazīmes	Regresijas analīzes lielumi			
	R ²	p _R	Koeficients regresijas vienādojumam	p _F katram mainīgajam lielumam*
Konstance	0,15	7,45 × 10 ⁻⁴	7,77	-
Slimības ilgums			1,03	1,92 × 10 ⁻⁴
<i>ERAP1</i> rs30187			0,84	0,82
Konstance	0,16	4,99 × 10 ⁻⁴	14,25	-
Slimības ilgums			1,03	1,73 × 10 ⁻⁴
<i>ERAP1</i> rs10050860			-3,83	0,36
Konstance	0,15	7,51 × 10 ⁻⁴	10,71	-
Slimības ilgums			1,03	2,08 × 10 ⁻⁴
<i>ERAP1</i> rs26653			-0,65	0,85
Konstance	0,18	2,29 × 10 ⁻⁴	-1,78	-
Slimības ilgums			1,06	9,26 × 10 ⁻⁵
<i>IL23R</i> rs10889677			4,56	0,12
Konstance	0,15	6,91 × 10 ⁻⁴	10,89	-
Slimības ilgums			1,04	1,48 × 10 ⁻⁴
<i>IL23R</i> rs11209026			-1,50	0,65
Konstance	0,18	2,29 × 10 ⁻⁴	16,45	-
Slimības ilgums			1,06	9,26 × 10 ⁻⁵
<i>IL23R</i> rs2201841			-4,56	0,12
Konstance	0,16	6,04 × 10 ⁻⁴	6,49	-
Slimības ilgums			1,02	2,06 × 10 ⁻⁴
<i>TNFA</i> rs1800629			2,40	0,49
Konstance	0,15	6,98 × 10 ⁻⁴	6,81	-
Slimības ilgums			1,04	1,48 × 10 ⁻⁴
<i>CD40</i> rs4810485			1,39	0,67
Konstance	0,16	6,19 × 10 ⁻⁴	5,23	-
Slimības ilgums			1,04	1,49 × 10 ⁻⁴
<i>IL10</i> rs1800896			2,00	0,52
Konstance	0,16	5,46 × 10 ⁻⁴	12,62	-
Slimības ilgums			1,05	1,27 × 10 ⁻⁴
<i>TGFβ1</i> rs1800469			-1,73	0,41
Konstance	0,16	5,24 × 10 ⁻⁴	14,12	-
Slimības ilgums			1,04	1,46 × 10 ⁻⁴
<i>TGFβ1</i> rs1800470			-2,89	0,39
Konstance	0,20	5,65 × 10 ⁻⁵	-4,75	-
Slimības ilgums			1,11	3,88 × 10 ⁻⁵
<i>IRF5</i> rs10954213			6,59	2,28 × 10⁻²
Konstance	0,16	5,29 × 10 ⁻⁴	3,84	-
Slimības ilgums			1,06	1,21 × 10 ⁻⁴
<i>IRF5</i> rs2004640			2,04	0,39
Konstance	0,16	4,06 × 10 ⁻⁴	3,01	-
Slimības ilgums			1,06	1,09 × 10 ⁻⁴
<i>IRF5</i> rs3757385			3,18	0,26
Konstance	0,17	2,99 × 10 ⁻⁴	13,66	-
Slimības ilgums			1,08	8,65 × 10 ⁻⁵
<i>PTPN22</i> rs2476601			-3,04	0,17

Kandidātgēnu polimorfismu genotipu saistība ar 12 mēnešu laika perioda TNF α inhibitoru terapijas efektivitāti (pozitīva (BASDAI < 4 vai BASDAI mazināšanās par divām vienībām no izejas datiem bez pasliktināšanās gada laikā) un negatīva (BASDAI mazināšanās mazāk nekā par divām vienībām no izejas datiem novērtējuma perioda beigās) ankilozējošā spondilīta (AS) pacientiem

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^	
			Pozitīvs terapijas efekts	Negatīvs terapijas efekts	p	V
ERAP1	rs30187	G	62,20	57,69	0,68	0,04
		A	37,80	42,31		
		GG	31,71	23,08	0,89	0,08
		GA	60,98	69,23		
		AA	7,32	7,69		
	rs10050860	G	87,80	80,77	0,37	0,09
		A	12,20	19,23		
		GG	78,05	61,54	0,45	0,20
		GA	19,51	38,46		
		AA	2,44	0,00		
	rs26653	G	40,24	26,92	0,22	0,12
		C	59,76	73,08		
		GG	9,76	7,69	0,28	0,22
		GC	60,98	38,46		
		CC	29,27	53,85		
IL23R	rs10889677	A	28,05	34,62	0,52	0,06
		C	71,95	65,38		
		AA	9,76	7,69	0,65	0,15
		AC	36,59	53,85		
		CC	53,66	38,46		
	rs11209026	G	87,80	84,62	0,67	0,04
		A	12,20	15,38		
		GG	87,80	84,62	1,00	0,04
		GA	0,00	0,00		
		AA	12,20	15,38		
	rs2201841	A	71,95	65,38	0,52	0,06
		G	28,05	34,62		
		AA	53,66	38,46	0,66	0,15
		AG	36,59	53,85		
		GG	9,76	7,69		
TNFA	rs1800629	G	92,68	100,00	0,16	0,14
		A	7,32	0,00		
		GG	92,68	100,00	0,57	0,14
		GA	0,00	0,00		
		AA	7,32	0,00		
CD40	rs4810485	G	68,29	73,08	0,64	0,04
		T	31,71	26,92		
		GG	46,34	53,85	0,90	0,07
		GT	43,90	38,46		
		TT	9,76	7,69		

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^	
			Pozitīvs terapijas efekts	Negatīvs terapijas efekts	p	V
<i>IL10</i>	rs1800896	A	54,88	61,54	0,55	0,06
		G	45,12	38,46		
		AA	29,27	23,08	0,19	0,27
		AG	51,22	76,92		
		GG	19,51	0,00		
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	C	34,15	30,77	0,75	0,03
		T	65,85	69,23		
		CC	34,15	30,77	1,00	0,03
		CT	0,00	0,00		
		TT	65,85	69,23		
	rs1800470	T	54,88	65,38	0,34	0,09
		C	45,12	34,62		
		TT	26,83	30,77	0,32	0,22
		TC	56,10	69,23		
		CC	17,07	0,00		
<i>IRF5</i>	rs10954213	A	56,10	53,85	0,84	0,02
		G	43,90	46,15		
		AA	31,71	30,77	1,00	0,04
		AG	48,78	46,15		
		GG	19,51	23,08		
	rs2004640	T	21,95	23,08	0,90	0,01
		G	78,05	76,92		
		TT	21,95	23,08	1,00	0,01
		TG	0,00	0,00		
		GG	78,05	76,92		
	rs3757385	G	60,98	46,15	0,18	0,13
		T	39,02	53,85		
		GG	36,59	23,08	0,37	0,19
		GT	48,78	46,15		
		TT	14,63	30,77		
<i>PTPN22</i>	rs2476601	C	68,29	76,92	0,40	0,08
		T	31,71	23,08		
		CC	68,29	76,92	0,73	0,08
		CT	0,00	0,00		
		TT	31,71	23,08		

N.B.! Izredžu attiecība nav norādīta tabulā, jo nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām.

Kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu saistība ar slimības aktivitāti (aktīva slimība (BASDAI $\geq$ 4) vai neaktīva slimība (BASDAI $<$ 4)) gadu pēc TNF α inhibitoru terapijas uzsākšanas ankilozējošā spondilīta pacientiem

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze^									
			Aktīva slimība	Neaktīva slimība	p	V	OR _A	CI 95 %			OR _M	CI 95 %		
ERAP1	rs30187	G	66,67	57,58	0,35	0,09	-	-	-	-	-	-	-	
		A	33,33	42,42			-	-	-	-	-	-	-	
		GG	38,10	24,24	0,55	0,16	-	-	-	-	-	-	-	
		GA	57,14	66,67			-	-	-	-	-	-	-	
		AA	4,76	9,09			-	-	-	-	-	-	-	
	rs10050860	G	78,57	90,91	0,07	0,17	-	-	-	-	-	-	-	
		A	21,43	9,09			-	-	-	-	-	-	-	
		GG	57,14	84,85	2,24 ×10 ⁻²	0,36	R	R	R	4,20	1,16	15,19		
		GA	42,86	12,12			0,19	0,05	0,74	0,18	0,05	0,71		
		AA	0,00	3,03			n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
	rs26653	G	28,57	42,42	0,15	0,14	-	-	-	-	-	-	-	
		C	71,43	57,58			-	-	-	-	-	-	-	-
		GG	4,76	12,12	0,31	0,22	-	-	-	-	-	-	-	
		GC	47,62	60,61			-	-	-	-	-	-	-	-
		CC	47,62	27,27			-	-	-	-	-	-	-	-
IL23R	rs10889677	A	30,95	28,79	0,81	0,02	-	-	-	-	-	-	-	
		C	69,05	71,21			-	-	-	-	-	-	-	-
		AA	4,76	12,12	0,39	0,20	-	-	-	-	-	-	-	
		AC	52,38	33,33			-	-	-	-	-	-	-	-
		CC	42,86	54,55			-	-	-	-	-	-	-	-
	rs11209026	G	90,48	84,85	0,40	0,08	-	-	-	-	-	-	-	
		A	9,52	15,15			-	-	-	-	-	-	-	-
		GG	90,48	84,85	0,69	0,08	-	-	-	-	-	-	-	
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-	-	-
		AA	9,52	15,15			-	-	-	-	-	-	-	-
	rs2201841	A	69,05	71,21	0,81	0,02	-	-	-	-	-	-	-	
		G	30,95	28,79			-	-	-	-	-	-	-	-
		AA	42,86	54,55	0,39	0,20	-	-	-	-	-	-	-	
		AG	52,38	33,33			-	-	-	-	-	-	-	-
		GG	4,76	12,12			-	-	-	-	-	-	-	-
TNFA	rs1800629	G	100,00	90,91	4,44×10 ⁻²	0,19	-	-	-	n.d.	n.d.	n.d.		
		A	0,00	9,09			-	-	-	n.d.	n.d.	n.d.		
		GG	100,00	90,91	0,27	0,19	-	-	-	-	-	-	-	
		GA	0,00	0,00			-	-	-	-	-	-	-	-
		AA	0,00	9,09			-	-	-	-	-	-	-	-
CD40	rs4810485	G	73,81	66,67	0,43	0,08	-	-	-	-	-	-	-	
		T	26,19	33,33			-	-	-	-	-	-	-	-
		GG	52,38	45,45	0,78	0,13	-	-	-	-	-	-	-	
		GT	42,86	42,42			-	-	-	-	-	-	-	-
		TT	4,76	12,12			-	-	-	-	-	-	-	-
IL10	rs1800896	A	61,90	53,03	0,36	0,09	-	-	-	-	-	-	-	
		G	38,10	46,97			-	-	-	-	-	-	-	-
		AA	23,81	30,30	2,10×10 ⁻²	0,37	R	R	R	1,39	0,40	4,85		
		AG	76,19	45,45			0,47	0,13	1,69	0,25	0,08	0,88		
		GG	0,00	24,24			n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	

Gēns	SNP	Alēle/ Genotips	Frekvence, %		Statistiskā analīze [^]						
			Aktīva slimība	Neaktīva slimība	p	V	OR _A	CI 95 %	OR _M	CI 95 %	
TGFβ1	rs1800469	C	33,33	33,33	1,00	0,00	-	-	-	-	-
		T	66,67	66,67			-	-	-	-	-
		CC	33,33	33,33	1,00	0,00	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-
		TT	66,67	66,67			-	-	-	-	-
	rs1800470	T	59,52	56,06	0,72	0,03	-	-	-	-	-
		C	40,48	43,94			-	-	-	-	-
		TT	28,57	27,27	0,93	0,08	-	-	-	-	-
		TC	61,90	57,58			-	-	-	-	-
		CC	9,52	15,15			-	-	-	-	-
IRF5	rs10954213	A	54,76	56,06	0,89	0,01	-	-	-	-	-
		G	45,24	43,94			-	-	-	-	-
		AA	28,57	33,33	0,94	0,07	-	-	-	-	-
		AG	52,38	45,45			-	-	-	-	-
		GG	19,05	21,21			-	-	-	-	-
	rs2004640	T	23,81	21,21	0,75	0,03	-	-	-	-	-
		G	76,19	78,79			-	-	-	-	-
		TT	23,81	21,21	1,00	0,03	-	-	-	-	-
		TG	0,00	0,00			-	-	-	-	-
		GG	76,19	78,79			-	-	-	-	-
	rs3757385	G	50,00	62,12	0,21	0,12	-	-	-	-	-
		T	50,00	37,88			-	-	-	-	-
		GG	28,57	36,36	0,36	0,21	-	-	-	-	-
		GT	42,86	51,52			-	-	-	-	-
		TT	28,57	12,12			-	-	-	-	-
PTPN22	rs2476601	C	76,19	66,67	0,29	0,10	-	-	-	-	-
		T	23,81	33,33			-	-	-	-	-
		CC	76,19	66,67	0,55	0,10	-	-	-	-	-
		CT	0,00	0,00			-	-	-	-	-
		TT	23,81	33,33			-	-	-	-	-

[^] – izredžu attiecības (OR) vērtība aktīvas slimības riskam/aizsardzībai aprēķināta, ja atšķirība starp grupām bija statistiski ticama un alēlēm bija tikai multiplikatīvais modelis, bet genotipiem gan adaptīvais, gan multiplikatīvais modelis; R – references genotips adaptīvajā modelī. n.d. – nebija datu (nebija iespējams aprēķināt). Treknrakstā statistiski nozīmīgs lokuss.

Kandidātgēnu polimorfismu genotipu saistība ar BASDAI izmaiņām gada laikā pēc TNF α inhibitoru terapijas uzsākšanas ankilozējošā spondilīta pacientiem

Gēns	SNP	Geno- tips	BASDAI izmaiņas, vienības							Statistiskā analīze		
			Vid.	SD	Min	Max	CI 95 %		Med.	SKI	p*	η
<i>ERAP1</i>	rs30187	GG	3,11	1,83	-0,50	6,40	2,13	4,08	3,00	2,55	0,24	0,23
		GA	2,93	1,62	-1,50	5,40	2,36	3,49	3,10	2,95		
		AA	1,45	2,61	-2,20	4,00	-2,70	5,60	2,00	4,70		
	rs10050860	GG	3,11	1,74	-2,20	6,40	2,55	3,67	3,15	2,48	0,25	0,23
		GA	2,17	1,80	-1,50	4,70	1,08	3,25	2,50	2,75		
		AA	2,50	-	-	-	-	-	-	-		
	rs26653	CC	2,20	2,87	-2,20	5,60	-1,37	5,77	2,10	4,75	0,58	0,15
		CG	3,05	1,50	-1,50	5,40	2,49	3,61	3,15	2,18		
		GG	2,76	1,89	-0,50	6,40	1,85	3,67	2,80	3,30		
<i>IL23R</i>	rs10889677	CC	4,12	2,02	1,50	6,40	1,61	6,63	4,40	3,90	0,06	0,32
		CG	2,28	1,91	-2,20	5,10	1,43	3,12	2,75	2,38		
		GG	3,12	1,46	-0,50	5,40	2,54	3,70	3,20	2,10		
	rs11209026	AA	2,87	1,81	-2,20	6,40	2,34	3,40	3,10	2,50	1,00	0,00
		AC	-	-	-	-	-	-	-	-		
		CC	2,87	1,60	0,40	4,80	1,40	4,35	3,20	3,10		
	rs2201841	GG	3,12	1,46	-0,50	5,40	2,54	3,70	3,20	2,10	0,19	0,25
		GA	2,28	1,91	-2,20	5,10	1,43	3,12	2,75	2,38		
		AA	4,12	2,02	1,50	6,40	1,61	6,63	4,40	3,90		
<i>TNFA</i>	rs1800629	AA	2,85	1,80	-2,20	6,40	2,35	3,36	3,10	2,50	0,77	0,04
		AG	-	-	-	-	-	-	-	-		
		GG	3,17	1,46	1,80	4,70	-0,45	6,79	3,00	0,00		
<i>CD40</i>	rs4810485	GG	2,72	1,70	-2,20	4,80	2,04	3,41	3,05	2,45	0,71	0,12
		GT	3,10	1,72	0,20	6,40	2,36	3,84	3,20	2,60		
		TT	2,58	2,59	-1,50	5,10	-0,64	5,80	2,70	4,50		
<i>IL10</i>	rs1800896	GG	3,09	1,19	1,10	4,80	2,43	3,75	3,20	1,90	0,42	0,18
		GA	2,61	2,11	-2,20	6,40	1,84	3,39	2,50	3,10		
		AA	3,46	0,98	1,90	4,50	2,64	4,28	3,50	1,78		
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	CC	2,90	1,84	-2,20	5,40	1,98	3,82	3,05	2,23	0,93	0,01
		CT	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TT	2,86	1,76	-1,50	6,40	2,26	3,45	3,15	2,93		
	rs1800470	CC	2,75	1,96	-2,20	5,40	1,67	3,84	3,00	2,50	0,82	0,09
		CT	2,84	1,84	-1,50	6,40	2,18	3,50	3,00	3,05		
		TT	3,26	1,04	1,80	4,50	2,30	4,22	3,30	2,30		
<i>IRF5</i>	rs10954213	AA	3,15	2,20	-2,20	6,40	2,02	4,28	3,50	3,15	0,32	0,21
		AG	2,99	1,45	-0,50	4,80	2,40	3,58	3,10	2,53		
		GG	2,15	1,68	-1,50	4,40	1,02	3,29	2,10	1,50		
	rs2004640	AA	3,27	1,80	0,20	5,60	2,12	4,41	3,40	3,43	0,38	0,12
		AG	-	-	-	-	-	-	-	-		
		GG	2,76	1,77	-2,20	6,40	2,21	3,31	3,00	2,38		
	rs3757385	TT	3,33	1,52	0,20	5,60	2,57	4,08	3,35	1,85	4,96$\times$10⁻²	0,33
		TG	3,01	1,91	-2,20	6,40	2,24	3,78	3,20	2,63		
		GG	1,68	1,37	-1,50	3,30	0,70	2,66	2,00	1,43		
<i>PTPN2</i> 2	rs2476601	TT	2,75	1,93	-2,20	6,40	2,12	3,39	3,00	2,73	0,46	0,10
		TC	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TT	3,15	1,31	1,10	5,60	2,45	3,85	3,10	2,13		

* Statistiskā ticamība (p) Manna–Vitnija (divas grupas) vai Kruskala–Volisa (trīs grupas) testiem; Vid. – vidējā vērtība; SD – standartnovirze; Min – mazākā vērtība; Max – lielākā vērtība; CI 95% - vidējās vērtības ticamības intervāls 95%; Med. – mediāna; SKI – starp kvartiļu intervāls; η – eta jeb saistības koeficients starp nominālu un skaitlisku lielumu.

**Kopsavilkums par kandidātgēnu polimorfismu saistību ar ankilozējošā spondilīta (AS)
un/vai tā klīniskajām izpausmēm: uveītu un/vai perifēro artrītu**

Gēns	SNP ID numurs	Statistiski nozīmīga saistība / asociācija											
		AS			Uveīts pacienti ar AS			Perifērs artrīts pacienti ar AS			Uveīts un perifērs artrīts pacienti ar AS		
		A*	G^	H#	A*	G^	H#	A*	G^	H#	A*	G^	H#
<i>ERAP1</i>	rs30187												
	rs10050860							+			+	+	
	rs26653												
<i>IL23R</i>	rs10889677												
	rs11209026												
	rs2201841												
<i>TNFA</i> ^{\$}	rs1800629	+	+										
<i>CD40</i> ^{\$}	rs4810485	+	+	+									
<i>IL10</i>	rs1800896				+	+							
<i>TGFβ1</i>	rs1800469						+	+					+
	rs1800470												
<i>IRF5</i>	rs10954213												
	rs2004640						+						
	rs3757385					+							
<i>PTPN22</i> ^{\$}	rs2476601	+											

*A – alēle; ^G – genotips; #H – haplotips; ^{\$}*TNFA/CD40/PTPN22* haplotipa saistība ar slimību

Kopsavilkums par kandidātģēnu polimorfismu alēļu un genotipu saistību ar dažiem ankilozējošā spondilīta (AS) biomarkšiem

Gēns	SNP ID numurs	Pirmo simptomu parādīšanās vecums	mSASSS un slimības ilgums	TNF α inhibitoru terapijas pirmā gada efektivitāte (pēc BASDAI noteiktām izmaiņām)	Aktīva / neaktīva slimība pēc terapijas pirmā gada ar TNF α inhibitoru (BASDAI)	BASDAI izmaiņu tendence TNF α inhibitoru terapijas pirmā gada laikā
<i>ERAP1</i>	rs30187					
	rs10050860				genotips	
	rs26653					
<i>IL23R</i>	rs10889677					
	rs11209026					
	rs22011841					
<i>TNFA</i>	rs1800629				alēle	
<i>CD40</i>	rs4810485					
<i>IL10</i>	rs1800896				genotips	
<i>TGFβ1</i>	rs1800469					
	rs1800470					
<i>IRF5</i>	rs10954213		genotips			
	rs2004640					
	rs3757385					genotips
<i>PTPN22</i>	rs2476601					