

TARTU ÜLIKOOL  
Arstiteaduskond



# Juveniilne idiopaatiline artriit: avaldumise vanust mõjutavate geneetiliste tegurite analüüs Eesti lastel.

Dr. Mari Lootsmann

Juhendajad:  
Dr. Triin Jagomägi PhD  
ja  
Tiit Nikopensius PhD

-2023-

## Sisukord

<i>Sissejuhatus</i> .....	2
<i>Taust</i> .....	3
<b>JIA etiopatogenees</b> .....	4
<b>JIA kliiniline pilt</b> .....	5
<b>JIA alatüübid:</b> .....	5
<b>Alalõualiigese haaratus JIA korral ja olulisus hambaarstidele ning ortodontidele</b> .....	6
TML anatoomia ja funktsioon.....	7
Alalõualiigese eripära.....	8
Näo- ja lõualuude kasv ning dentoalveolaarne areng JIA patsientidel.....	10
TML kondülaarne kasvupeetus JIA korral: .....	11
TML hindamine .....	12
JIA diferentsiaaldiagnostika.....	16
TML artriidi ravi .....	17
<b>JIA geneetiline taust</b> .....	21
<i>Uuringu eesmärk</i> .....	26
<b>Metoodika</b> .....	26
Uuringu populatsioon.....	26
Eetiline heakskiit .....	26
Genotüüpiseerimine .....	26
Imputatsioon .....	26
Statistiline analüüs .....	27
<i>Tulemused ja arutelu</i> .....	28
<b>1. Kromosoom:</b> .....	30
CD55:.....	31
CR1: .....	31
IL-10 perekond:.....	32
<b>2. Kromosoom:</b> .....	33
IL1R1 ja IL1R2:.....	33
IL18R1: .....	35
<b>19. kromosoom:</b> .....	35
LILR-B1: .....	36
LILRA1 ja LILRA2: .....	36
LAIR1 ja LAIR2:.....	36
<i>Kokkuvõte</i> .....	40
<i>Tänuõnad</i> .....	42
<i>Kasutatud kirjandus</i> .....	43

## Sissejuhatus

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA) on lapseas kõige levinum ebaselge etioloogiaga krooniline reumaatiline haigus. Haigus on jagatud kliiniliste ja laboratoorsete tunnuste, haiguse kulu ja prognoosi alusel seitsmeks alarühmaks. Juveniilsele idiopaatilisele artriidile on iseloomulik artriit vähemalt ühes liigeses, mis algab enne 16. eluaastat ja on kestnud vähemalt kuus nädalat. JIA etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks - see on seotud nii geneetiliste kui ka keskkonnategurite koosmõjuga.

Viimaste kümnendite uuringud on toonud kaasa olulisi edusamme erinevates valdkondades, alates haiguste klassifikatsioonist kuni uute ravimeetoditeni. Geeniekspressiooni profiilide koostamise uuringud on tuvastanud erinevaid immuunmehhanisme, mis võivad tulevikus aidata kaasa paremaks haiguse patogeneesi mõistmiseks, riskifaktorite tuvastamiseks ning edukamate ravistrateegiatega väljatöötamiseks.

Juveniilne idiopaatiline artriit võib haarata ühte või enamat liigest. Haaratud võivad olla kõik keha liigesed, kaasa arvatud alalõualiiges. Viimase aastakümne jooksul on kasvanud teadustööde hulk, mis keskenduvad temporomandibulaarliigese (TML) artriidi diagnoosimisele ja ravile. TML artriit on JIA patsientidel sagedane ilming, mille ravimata jätmisel, võib olla kahjustav mõju liigese, näo- ja lõualuude kasvule ning alalõua funktsioonile.

Kestvat kvaliteetset ravi läbiviimist pakub kõige paremini multidistsiplinaarne meeskond, tingituna asjaolust, et patsiendid võivad vajada sagedast ravimiskeemi modifitseerimist ja lisaks taastusravi ning vahel kirurgilist sekkumist; ortodontilist ja psühholoogilist tuge.

Lõputöö eesmärgiks on anda lühike ülevaade JIA olemusest ning tuvastada uusi seoseid lookustes, mis võivad soodustada JIA tekke riski Eesti patsientidel ning nende seost haiguse avaldumise vanusega. Teiseks eesmärgiks on kirjeldada TML haaratust ja selle ravi JIA patsientidel.

Uuringu käigus võrreldi 259 JIA patsiendi genotüüpiseerimistulemusi. Uuringugruppi kuulusid JIA diagnoosiga lapsed (144 tüdrukut ja 115 poissi) Eesti populatsioonist, kellel teostati kogu genoomi assotsiatsioonianalüüs. Kogu genoomi hõlmavate assotsiatsiooniuuringute eesmärgiks on suurendada haiguste geneetilise vastuvõtlikkusega seostatavate lookuste arvu, et parandada haiguse diagnoosimise täpsust, haiguse kulu ja komplikatsioonide ning ravimitele alluvuse prognoosimist.

## Taust

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA) on kõige sagedamini esinev süsteemne sidekoehaigus lapseas. Juveniilne tähendab, et haigusnähud tekivad enne 16. eluaastat. Idiopaatiline tähendab, et haiguse põhjust ei teata, vallandavateks teguriteks võivad olla infektsioon, trauma, stress, nihked hormonaalses tasakaalus või väliskeskonna mõjud.

JIA tekkemehhanisme ei mõisteta veel täpselt, kuid tõenäoline tundub keskkonna ja pärilikkuse tegurite koostoime. JIA-d iseloomustab steriilne põletik vähemalt ühes liigeses, mis kestab vähemalt 6 nädalat.

Euroopas on JIA keskmine levimus üks tuhandele (Jordan A. jt., 2006). Aastatel 1998-2000 oli keskmine haigestumus JIA-sse Eesti lastel 21,7 saja tuhande kuni 16-aastase lapse kohta (Pruunsild C. jt., 2007). Haigestuda võib igas vanuses, kuid kõige sagedamini algab haigus 1-3 aasta vanustel lastel, tüdrukutel on kalduvus haigestuda sagedamini kui poistel ja varem (Berntson L. jt., 2003) (Ravelli A. jt., 2007).

2000-ndal aastal kasutusele võetud bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite abil on JIA-ga laste ravitulemused oluliselt paranenud. (Sterba Y, 2016). Tänapäeval on elukestva remissiooni võimalus olenevalt JIA alatüübist varieeruv, kuid keskmiselt üks kolmandik patsientidest paraneb täielikult. (Fantini F, 2003).

Alalõua- ehk temporomandibulaarliigese (TML) haaratus varieerub 38 ja 72% vahel, olenevalt diagnoosimismeetodist (Karhulahti T. jt., 1993). TML artriit võib alguses kulgeda asümptomaatilisel ja sellest tulenevalt on diagnostiline uuring alalõualiigesest vajalik kõigil JIA patsientidel (Arabshahi B. jt., 2006). Kontrastainega magnetresonantstomograafiat (MRI) peetakse kuldstandardiks, millega usaldusväärselt diagnoosida nii ägedat alalõualiigese artriiti kui ka liigese deformatsiooni ning sellel võib olla otsene mõju raviotsustele ja/või ravimi määramisele (Stoll ML. jt., 2018).

Biomarkerid (kui see mõiste siia tuua, siis vajaks ehk lahti selgitamist – BM-d on mitmeid – kliinilised, laboratoorsed jne) on väärtuslikud näitajad õigeks diagnoosimiseks ja sobiva raviprotokoll valikuks. Geneetiliste tegurite alusel võib olla võimalik teha kindlaks, millistel isikutel on suurem kalduvus TML haaratuse tekkeks või prognoosida selle raskusastet (Wadhwa S. jt., 2008).

Kui TML haaratus jääb õigel ajal diagnoosimata, siis tekkinud liigese kahjustus võib põhjustada mitmeid funktsionaalseid häireid, näiteks alalõua vähenenud liikuvust ja mälumislihaste probleeme (Wadhwa S. jt., 2008). Ortodontiliselt võib TML artriit oluliselt piirata alalõua sagitaal- ja vertikaalsuuna kasvu, mis omakorda võib põhjustada tõsist mikrognaatiat ja eesmist lahiambumust koos oluliste esteetiliste probleemide ja funktsionaalsete piirangutega (von Bremen J R. jt., 2011).

TML haaratuse varajane diagnoosimine JIA patsientidel võib vähendada lõualuude kasvupiiratud ja hambakaarte vahelisi kõrvalekaldeid. Samuti suureneb nende patsientide ravi edukuse tõenäosus (Pedersen jt., 1998). Vajalikud on regulaarsed diagnoosijärgsed patsiendi kliinilised läbivaatused, et jälgida näo- ja lõualuude kasvu ja funktsiooni. TML haaratusega JIA patsientide ravi põhineb psühholoogilisel nõustamisel, ravimite, füsioteraapia, oklusaalsete aparaatide, ortodontia ja kirurgia kombinatsioonil (Te Veldhuis EC. jt., 2014). Piiratud arusaamise tõttu haiguse etioloogiast ja patogeneesist puudub terviklik konsensus

diagnoosimise ja ravi planeerimise osas, seetõttu peavad paljud patsiendid pikaajaliselt taluma kurnavat valu, mis oluliselt mõjutab nende elu kvaliteeti (Wadhwa S. jt., 2008).

Patsiendile prima ravi pakkumiseks on oluline koostada terapeutiline strateegia lähtudes individuaalsetest vajadustest, arvestades patsiendi vanust, JIA alatüüpi ja haiguse aktiivsust ning ravi läbiviimiseks tuleb rakendada interdistsiplinaarset meeskonnatööd (Herlin T. 2002).

JIA primaarne ravi läbiviija on laste reumatoloog. Vajadusel tuleb kaasata teiste erialade spetsialistid, et tagada patsiendi mitmekülgne toetamine ja prima ravi pakkumine. Meeskonda võivad lisaks reumatoloogile kuuluda näiteks: ortopeedid, kes on spetsialiseerunud luu- ja liigesehaiguste või vigastuste ravile ja kirurgiale ja silmaarstid, kes diagnoosivad ja ravivad silmahaigusi; Lisaks veel ka füsioterapeudid, kes aitavad säilitada või parandada liigeste funktsiooni müofunktsionaalse teraapia abil. Kirurg viib vajadusel läbi operatiivse ravi; ortodont saab vajadusel rakendada funktsionaalseid aparate ja vähendada ortodontilise ravi abil tekkinud dentofatsiaalseid kõrvalekaldeid; tegevusterapeudid, kes õpetavad, kuidas kaitsta liigeseid, minimeerida valu, sooritada igapäevaseid tegevusi ja säästa energiat; reumaõed, kes on reumatoloogile abiks visiitide korraldamise, analüüside kogumise, ravimiinfo ja juhiste osas; vaimse tervise spetsialistid, kes aitavad lastel toime tulla raskustega kodus ja koolis, mis võivad tuleneda nende tervislikust seisundist; sotsiaaltöötajad, kes aitavad lapsel ja perel artriidist põhjustatud elustiili muutustega toime tulla.

## JIA etiopatogenees

Haiguse täpne etioloogia on siiani ebaselge. Uuringud viitavad erinevate geneetiliste ja keskkonnategurite koosmõjule. Infektsioone koos stressi ja traumadega peetakse hetkel kõige peamisteks etioloogilisteks teguriteks (Weiss JE., 2005). Viiteid on ka soolestiku mikroobioomi rollile autoimmuunhaiguste, sealhulgas JIA tekkes (Verwoerd A. jt., 2016). Autoimmuunhaiguste suurenenud esinemissagedus JIA patsientide seas viitab haiguse geneetilisele alusele (Pralhad S., 2002).

JIA patogeneesi vallandajateks peetakse mitmesuguseid infektsioone: sooleinfektsioonid, parvoviirus B19, punetised, mumps, B-hepatiit, Epstein-Barri viirus, mükoplasma ja klamüüdia infektsioonid (Aslan M. jt., 2011); (Gonzalez B. jt., 2007). Potentsiaalsed päästikindutseeritud T-lümfotsüüdid ja aktivatsiooni tulemusena sekreteeritud tsütokiinid soodustavad liigeste hävimist. Makrofaagid, mida aktiveerivad sekreteeritud vahendajad, toodavad põletikku esile kutsuvaid tsütokiine [interleukiin (IL)-1 *beeta*, IL-6, tuumori nekroosifaktor (TNF)- $\alpha$ ]. Liigesepõletikuga suureneb sünoviaalvedelikus ägeda faasi markerite [C-reaktiivne valk (CRP), erütrotsüütide settekiiruse (ESR)] tase. Kui sünoviaalkelmes algab põletikuprotsess, tekib eksudatiivne faas (rakkude infiltratsioon ja granulatsioonikoe moodustumine), mis põhjustab sünoviaalkihi paksenemist. Haiguse faasid on omavahel seotud aktiivse faasi ja järgneva immunopatoloogilise põletikureaktsiooniga ning selle tulemusena kujuneb välja krooniline haigus. Liigeskoe hävimisel asendab kahjustunud koe granulatsioonkude, moodustades pannuse. Pannus infiltreerub ja erodeerib liigeskõhre ja ümbritsevat luud.

## JIA kliiniline pilt

JIA võib mõjutada kõiki liigeseid (Barut K. jt., 2017). JIA tunnuseks on pikaajaline liigesepõletik ja sellele võib lisanduda mitmeid muid üldnähte. Liigesepõletik avaldub kroonilise sünoviidi, liigese valu ehk artralgiaga ja tursena, tagajärjeks on liikumiskiiratus. Liigesepõletiku tüüpiliseks tunnuseks on pikema puhkuse järgne liigese kangus, mida esineb kõige rohkem just hommikuti. Väikelastel avaldub haigus tavaliselt järsku - sagedaseks kaebuseks on, et laps ei saa hommikul peale ärkamist kõndida, kuna liigesed on jäigad ja turses. Enamasti püüavad lapsed valu leevendamiseks liigest kergelt kõveras hoida.

JIA puhul hakkab õhuke liigesekelme ehk sünoviaalkelme paksenema ja sinna infiltreeruvad põletikurakud. Samal ajal suureneb liigeseõõnes oleva liigesevedeliku hulk. Liigese pidev kergelt kõverdatud asend ja vähene liikuvus põhjustavad lihaste ja pehmete kudede atroofiat, väljavenimist või kokkutõmbumist, mis kõik viivad liigese väärasendi ja jäigastumiseni.

## JIA alatüübid:

Rahvusvahelise Reumatoloogia Assotsiatsioonide Liiga (ILAR) 2001. aasta konsensuskonverentsi kohaselt eristatakse 7 erinevat JIA alatüüpi (Petty RE. jt., 2004). Haigusvormi eristatakse peamiselt selle põhjal, kas haigestumisel esineb lisaks ka üldnähte nagu palavik, halb enesetunne, lihasvalud, nahalööve ning siseelundite haaratus, või on haigusest haaratud ainult liigesed. Viimasel juhul jaotatakse haigus alatüüpideks esimesel kuuel haiguskuul haaratud liigese arvu järgi: oligoartriit ehk ühe kuni nelja liigese põletik ja polüartriit ehk viie ja enama liigese põletik.

### JIA alatüübid: (ILAR, 2001)

- Oligoartriit
- Reumatoidfaktor (RF) positiivne polüartriit
- Reumatoidfaktor (RF) negatiivne polüartriit
- Süsteemsete nähtudega JIA (sJIA)
- Entesiidiga seotud artriit
- Juveniilne psoriaatiline artriit
- Diferentseerumata JIA

Haiguse alatüüp diagnoositakse esimese poole aasta jooksul peale esmaste haigustunnuste avaldumist. Diagnoosimiseks kasutatakse lisaks kliinilisele pildile ka laboratoorsete analüüside tulemusi. Täpse alatüübi määramisega on võimalik hinnata komplikatsioonide tekke tõenäosust, nagu näiteks krooniline silmapõletik (<https://www.reumaliit.ee/juveniilne-idiopaatiline-artriit>, 2021). JIA-d esineb tüdrukutel sagedamini kui poistel, kuid alatüüpide jaotuvuses esineb varieeruvust.

Kõige sagedamini esineb oligoartriiti, mille esinemissagedus on 50-60% (Weiss JE. jt., 2007). Teiste alatüüpide esinemissagedused on järgnevad: RF-negatiivne polüartriit 11-28%, psoriaatiline artriit 2-15%, RF-positiivne polüartriit 2-7%, entesiidiga seotud artriit 1-7%.

## Alalõualiigese haarus JIA korral ja olulisus hambaarstidele ning ortodontidele

Niibo jt. artikkel annab hea ülevaate kaasaegsetest võtetest, kuidas käsitleda ja jälgida TML probleemidega JIA patsiente (Niibo P. jt., 2016). Oluline roll parima kvaliteediga ravi pakkumiseks on standardiseeritud uurimis- ja jälgimisprotokollidel, mida saaksid hambaarstid ja ortodontid rakendada rutiinse läbivaatusvisiidi käigus. Temporomandibulaarliigese artriit on sageli asümptomaatiline. Kui see tekib lapseas, võib see mõjutada alalõualiigese kasvu, mis võib läbi liigese kahjustumise põhjustada kasvule ebasoodsaid pikaajalisi tagajärgi. Protokollide eesmärgiks on näo- ja lõualuude kasvu ja TML haarususe sümptomite tekkimise ning progresseerumise hindamine ning vajadusel varajase sekkumisstrateegia väljatöötamine. Kuigi JIA ravi on viimastel aastakümnetel uute ravivõimaluste tõttu dramaatiliselt muutunud, võib TML artriit siiski haiguse käigus progresseeruda. Kliiniline kogemuse näitab, et TML artriit allub halvemini JIA ravis kasutatavatele ravimeetoditele kui teiste liigese artriit.

Uuringute alusel tekib juveniilse idiopaatilise artriidiga temporomandibulaarliigeses kudede kahjustumine 40–96% patsientidest (Stoll ML. jt., 2018). TML võib olla haaratud kõikide JIA vormide puhul ning olla ainuke artriidist haaratud liiges (Stoll ML. jt., 2015). Praeguste teadmiste põhjal ei ole võimalik ette ennustada patsiendi individuaalset TML haarususe tekkeriski (Collin M. jt., 2022). TML haarususe riskide hindamiseks vajalike andmete kogumist raskendavad asjaolud, et TML haarusus varieerub erinevate JIA vormide puhul, samuti varieeruvad kasutatavad uurimis- ja diagnoosimismeetodid ning lisaks esineb uuritavate populatsioonide erinevus.

TML haarususe diagnoosimine hilineb sageli, kuna see areneb sageli asümptomaatiliselt, mis on viinud selleni, et TML on varasemalt nimetatud „unustatud liigeseks“ (Arabshahi B. jt., 2006). TML artriit võib põhjustada muutusi liigeses, häirides nende igapäevast funktsiooni ning näo välimuses läbi lõualuude kasvupeetuse. Levinuimateks kaebusteks on: suu maksimaalse avamise piiratus, valu rääkimisel, söömisraskused, otalgia, kaela-, õla- ja peavalu ning piinlikkus näo välimuse osas (Stoll ML. jt., 2018); (Engstrom AL. Jt., 2007). TML artriidi ravi hilinemine võib häirida normaalset alalõualuu kasvu, põhjustades patsientidele kraniofatsiaalseid deformatsioone ning häirivaid funktsionaalseid raskusi.

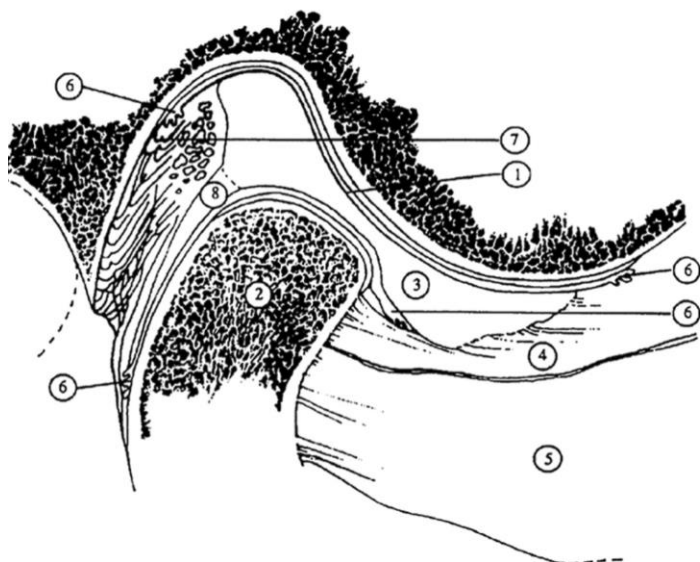
Collin ja teised viisid läbi uuringu, kus hinnati 59 JIA patsiendi TML haarusust valu esinemise ja maksimaalse suu avamise ning koonuskiir-kompuutertomograafia (CBCT) alusel (Collin M. jt., 2022). Patsiendid jagati CBCT leiu alusel kahte rühma olenevalt sellest, kas CBCT-l tuvastati või ei tuvastatud TML deformatsiooni. 52% lastest, kellel tuvastati CBCT-l TML deformatsioon, ja 18% lastest, kellel ei tuvastatud CBCT leidu, esinesid TML sümptomid. TML deformatsioonidega lastel oli suu maksimaalse avamise ulatus koos kaasneva valuga keskmiselt väiksem, kuid jäi kliinilise normi piiridesse. Ka osteoartriidi ja osteoartroosi diagnoos oli rohkem levinud TML deformatsioonidega laste rühmas. Kokkuvõttes esines radiograafiliste TML deformatsioonidega ja ilma leiuta rühma vahel vähe erinevusi, kuid varasemad TML sümptomid ja vähenenud maksimaalne suu avamise mõõt koos valuga võivad viidata TML kaasatusele. TML haarususe hindamine JIA patsientidel on jätkuvalt vajalik, kuigi selle täpsus ei pruugi olla kõige parem.

## TML anatoomia ja funktsioon

Et paremini mõista TML artriidiga kaasnevaid muutusi, on vajalik tunda TML anatoomiat ja funktsiooni. Alalõualiigese anatoomiline ristlambilõige on välja toodud joonisel 1. TML on sünoviaalliiges, mis koosneb neljast liigendpinnast: oimuloo glenoidne lohk, diski ülemine ja alumine pind ning alalõualuu kondüül (Dawson P., 2006).

Alalõualiigese keskel asub disk ja see jagab liigese kaheks osaks, kummalgi on oma sünoviaalruum. Liikumine alumises osas koosneb pöörlemisest ja väljendub lõua liigutamisenä üles-alla suunal. Liikumine ülemises sektsioonis koosneb libisemisest või translatsioonist ja avaldub alalõualuu ettesuunamisega. Mõlemad liigutused on suu maksimaalseks avanemiseks ja funktsioneerimiseks väga olulised (Park JT. jt., 2013). Disk-kondüüli kompleksi häire võib väljenduda liigeshelides või valulikkuses alalõua liigutamisel ja/või piiratud suu avatavuses (Dawson P., 2006).

Joonis 1. Ristlambilõige alalõualiigese (Dawson P., 2006).

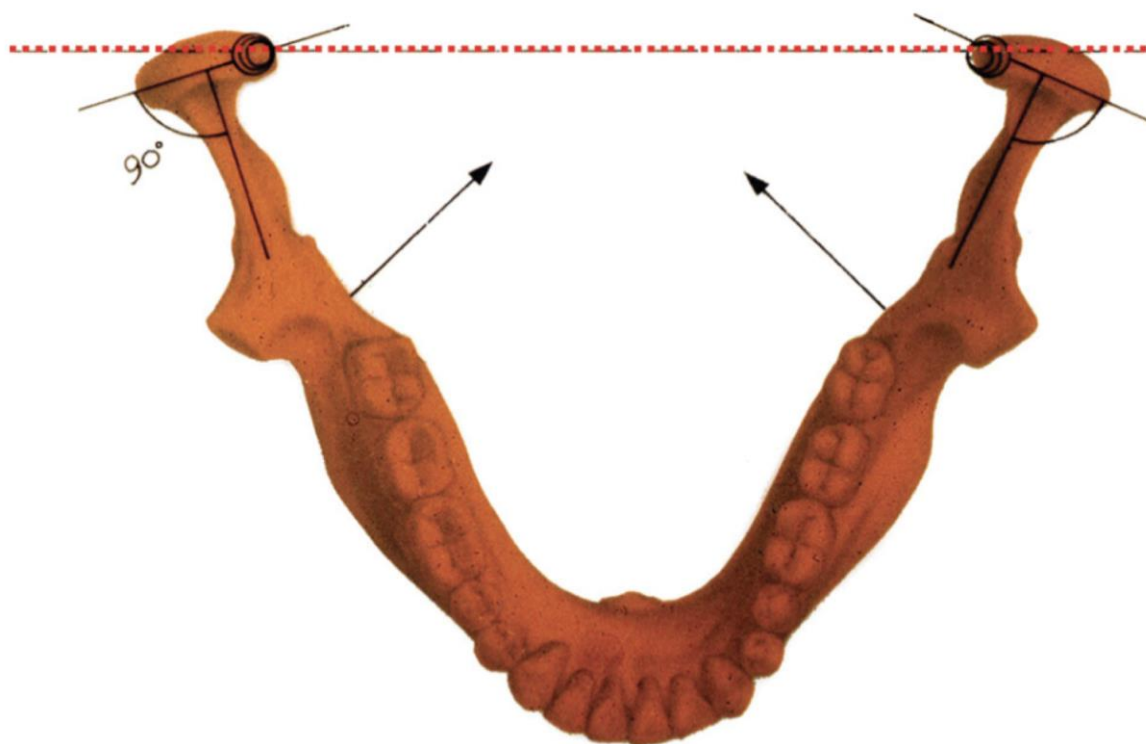


1. Eminentsi tagumine kaldpind;
2. Kondüül;
3. Kaksiknõgus disk, sobitub nii kumera kondüüli kui ka kumera eminentsiaga;
4. Ülemine külgmise pterigoidlihas;
5. Alumine külgmise pterigoidlihas;
6. Sünoviaalkude;
7. Diskitagune ehk retrodisktaalne kude, koos diski tagumise kinnitusega temporaalluu külge;
8. Diski tagumine ligamentkinnitus kondüüli külge.

TML on kaksikliiges. Üks kondüül ei saa liikuda ilma, et toimuks liikumine ka vastaspoolel (Dawson P., 2006). Kondüül asub tavaliselt umbes 90-kraadise nurga all alalõualuu *ramuse* tasapinnaga nagu näha joonisel 2. Kuna kondüülid ei ole paralleelsed horisontaalteljega, siis on kondüülide mediaalsed poolused ainsad pöörlemispunktid, mis võimaldavad fikseeritud pöörlemistelge. See tähendab, et kondüülide külgmised poolused peavad liikuma translatsiooniga, isegi kui mediaalsed poolused pöörlevad ümber fikseeritud telje nagu toimub tsentraalse suhte korral.



Joonis 2. Alalõualuu pealtvaade (Dawson P., 2006).



Kondüül asetub alalõualuu *ramuse* tasapinnaga umbes 90-kraadise nurga all.

#### Alalõualiigese eripära

Alalõualiiges omab spetsiifilisi anotoomilisi ja arengulisi erinevusi kõigist teistest liigestest. (Niibo P. jt., 2016).

Lisaks kaksikliigeseks olemisele muudab TML ainulaadseks see, et hammaste asend mõjutab alalõualiigese funktsiooni. Hammaste maksimaalse interkuspatsiooni saavutamiseks sunnitakse TML mälumislihaste poolt liikuma nii, et hambad sobituksid korralikult kokku ja see võib põhjustada disk-kondüüli-kompleksi häireid.

Alalõualuu kondüüli kõhre loetakse sekundaarseks kõhreks võrreldes kõigis teistes liigestes leiduva primaarse liigesekõhrega (Symons NB., 1965). Sekundaarseks peetakse seda kõhre nii evolutsioonilises mõttes, embrüonaalse päritolu poolest kui ka ehituslikult (Enlow MG., 1996)

TML erineb ka histoloogilisel tasandil teistest inimese keha liigestest. TML liigespind koosneb fibrooskõhrest, samas kui teistes sünoviaalliigestes on see kaetud hüaliinse kõhrega. Fibrooskõhr peab paremini vastu suurtele oklusaaljõududele kui seda taluks hüaliinne kõhr (Milam SB, 2005). Fibrooskõhr on vähem vastuvõtlik vananemise mõjudele ja sel on parem paranemisevõime.

Evolutsioonilisest vaatenurgast arvatakse, et imetajate kondülaarkõhre ainulaadne sidekoeline kate oli varasemalt periost (Enlow MG. 1996). Kondüüli periosteumi diferentseerumata sidekoe tüvirakud arenesid suure survejõu tõttu osteoblastide asemel kondroblastideks. Muutunud funktsionaalsete ja arengutingimuste tõttu tekkis seeläbi alalõualuu kondüüli piirkonnas „sekundaarne“ kõhr, mitte luu.

Embrüonaalses vaates ei arene kondülaarne kõhr loote primaarse kõhre rakkude diferentseerumisest nagu Meckeli kõhr ja basikraaniumi kõhr (Enlow MG. 1996). Antud piirkonnale mõjuv suur jõud põhjustab lokaalset isheemiat ning selline keskkond kutsub kohastumuseks esile osteogeneesi asemel kõhre moodustumise.

Kondüüli keskosa pinnal toimub kohastumuseks endokondraalne kasv (Enlow MG. 1996). Piirdunud endokondraalne kasvu piirkond on tingitud asjaolust, et artikulatsioonijõud on seal liiga suured, et võimaldada intramembranooset kasvu, kuna periosteaalne osteogenees ei ole rõhuga kohandunud ning sellel on madal survejõudude lävi. Antud piirkonna kasvu toimumiseks on vajalik ilma veresoonteta struktuur, mille tagab endokondraalne kasv. Endokondraalne kasvumehhanism on keha kohastumus, mis võimaldab kasvu vastu liigestuvat pinda.

Alalõualuu kondüülikõhre loetakse ehituslikult sekundaarseks, sest sisaldab mõlemat tüüpi kollageeni ja ka kondroidluud. Selline kohastumus võimaldab kondüülile erinevaid kasvusuundi (Mizoguchi I. jt., 2013). TML erisust võib lugeda kohanemisreaktsiooniks kondüüli keerulise biomehaanilise keskkonnaga.

Uuringud viitavad, et kondüül on oluline kasvu toimumise koht. Varasemalt loeti seda piirkonda kasvu juhtivaks keskuseks, kuigi hilisemad uuringud ei toeta seda teooriat, et TML kõhrerakud omavad geneetiliselt sisse programmeeritud kasvuprotsessi (Proffit W. Jt., 2018). Võrrelduna keha teiste piirkondade kõhredega, on alalõualuu kondüüli siirdamisel täheldatud puuduvat või piirdunud kasvu ning laboratoorses tingimustes on täheldatud oluliselt madalamat kasvupotentsiaali (Delatte M. jt., 2004).

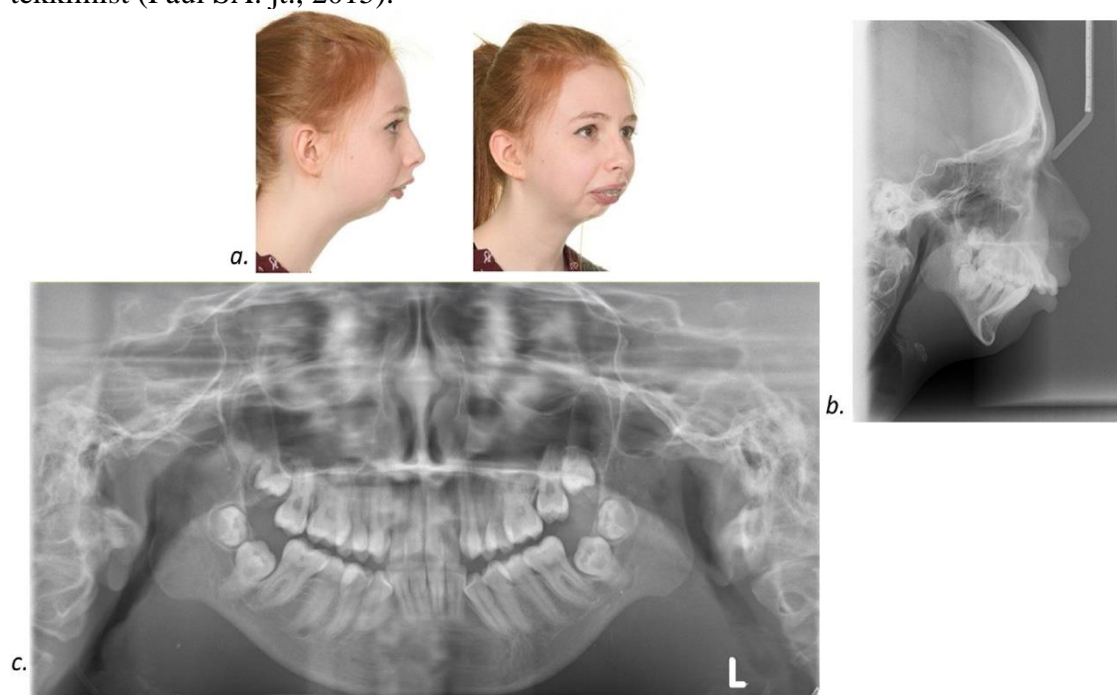
Juhul kui alalõualuu kondüülkaela piirkonnas toimub murd, siis kondüüli pea tavaliselt retrakteerub külgmise pterigoidlihase tõmbejõu tõttu ning aja jooksul resorbeerub. Lastel esinevad kondülaarsed luumurrud suhteliselt sageli. Juhul kui kondüül oleks oluline kasvukeskus, võiksid pärast sellist vigastust tekkida tõsised kasvuhäired. Kaks Skandinaavias tehtud uuringut näitasid, et pärast lapse alalõualuu kondüüli murdumist oli tõenäoline, et kondülaarjätke regenereerub ligikaudu oma algse suuruseni (Gilhuus-Moe O., 1969); (Lund K., 1974). Uuritavatest 15–20% täheldati kasvupeetust, mida seostatakse pehmete kudede traumaga ning sellest tuleneva armistumisega.

Nende andmete alusel käsitletakse kondüüli piirkondliku kasvuväljana, mis pakub kohandumust lokaalsetele kasvutingimustele (Enlow MG., 1996). Alalõualuu kasvu määravaks teguriks loetakse funktsionaalse maatriksi teooriat. Selle teooria alusel toimub luude kasv vastusena funktsionaalsetele vajadustele, mida vahendavad pehmed koed (Moss M., 1997).

## Näo-ja lõualuude kasv ning dentoalveolaarne areng JIA patsientidel

Alalõualiigese artriit lapsepõlves ja noorukieas võib mõjutada kondülaarset kasvu ja seda peetakse JIA patsientide näostruktuuri ja hammaste oklusiooni muutuste peamiseks põhjuseks. (Fjeld MG., 2010). Erinevalt teistest sünoviaalsetest liigestest asub TML kasvuplaat õhukese fibrooskõhre kihi all, mis paikneb kondülaarpea pinna lähedal (Leibur E. jt., 2011). Kui pannus erodeerib ennast kasvupotentsiaaliga rakkudeni, võib see piirata alalõualuu kasvu (Rønning O. jt., 1974).

Liigesekahjustus lapse arengu ajal piirab kondüüli vertikaalset kasvu, mis soodustab alalõualuu taha ja alla suunas roteerumist, tingituna mälumislihaste tõmbest (Pirttiniemi P. jt., 2009). Alalõua taha-alla roteerumine viib iseloomulike JIA näo-kolju tunnusteni nagu alalõua retrognatia, suurenenud goniaalne nurk ja näo alumise kõrguse vähenemine. Retrognaatiline alalõualuu annab patsientidele tüüpilise kumera Angle klass II näoprofiili (joonis 3) ja patsientidel esineb soodumus eesmiseks lahihambumuseks (Patel K. jt., 2022). Alalõua kasvupeetus võib olla nii ulatuslik, et see võib soodustada uneaegsete hingamisprobleemide tekkimist (Paul SA. jt., 2015).



Joonis 3. Raskekujuline klass II hambumus JIA patsiendil. Allikas (Patel K. jt., 2022)

- a) patsiendi näo fotod enne ravi alustamist
- b) patsiendi CEPH enne ravi alustamist
- c) patsiendi OPTG enne ravi alustamist

Näo asümmeetriat täheldatakse patsientidel, kellel esineb ühepoolne TML haaratus, kusjuures lõug kaldub kahjustatud piirkonna suunas. TML haaratusega JIA patsientidel on leitud enam alalõualuu asümmeetriat, võrrelduna patsientidega, kellel TML ei ole haaratud (Twilt M. jt., 2006). Seega võib alalõua asümmeetria olla abiks TML haaratuse diagnoosimisel. Asümmeetriat on tuvastatud rohkem ka patsientidel, kellel esineb ühepoolset või kahepoolset, aga ebaproportsionaalselt (üks kondüül on tugevamini kahjustatud kui teise poole kondüül) alalõualiigese artriit.

Chatzigianni et al läbiviidud uuringus leiti, et kahepoolne kondülaarne haaratus JIA-ga lastel näib vähendavat alakaare pikkust, suurendades samal ajal alumiste esihammaste ebaregulaarsuse indeksit (Chatzigianni A. jt., 2018). Angle klass II/1 hambumus esines 28,8% ning 50% lastest oli tuvastatav ühe või mõlemapoolne TML haaratus.

Uuringutes käsitletud täiskasvanud JIA patsientide näo-ja koljuluude kasvu hindamisel on leitud, et kasvuhäireid esineb sageli, eriti neil, kellel on TML kahepoolset haaratud. Samas leiti, et kasvuhäired ei järgnenud alati TML haaratusele, isegi mitte varajase diagnoosimise puhul. Arvidsson ja teised hindasid JIA patsientide näo-ja lõualuid keskmiselt 27 aastat peale diagnoosi saamist (Arvidsson LZ. jt., 2010). 60 patsiendist 57%-l leiti sagitaalseid kraniofatsiaalseid kasvuhäireid ja 27%-l mikrognaatiat. TML-artriidiga patsientidest esines 70%-l kasvuhäireid. Mikrognaatiat esines ainult kahepoolse TML-artriidiga patsientidel. Kahepoolse TML haaratusega rühmal oli oluliselt erinev kraniofatsiaalne morfoloogia kui tervel kontrollgrupil ja patsientidel, kellel TML-d ei olnud haaratud.

JIA võib kaudselt mõjutada ka hambaid ja igemeid. Käeline tegevus võib olla liigesepõletiku poolt piiratud, mis võib raskendada suuhügieeni hoidmist. Lisaks esineb suurenenud soodumus alumiste hammaste kuhjumisele, mis koos tõstavad hamba- ja igemeprobleemide esinemise tekkimise riski JIA-ga patsientidel, võrreldes tervete lastega (Synodinos PN. jt., 2008). Dentofatsiaalset muutuse teket võib samuti soodustada vähenenud liigese funktsioon. (Kovalko I. jt., 2018).

#### TML kondülaarne kasvupeetus JIA korral:

Kasvupeetuse põhjuseid on raske tuvastada, kuna on palju erinevaid kasvu mõjutavaid tegureid, nagu näiteks põletikku soodustavate tsütokiinide kõrge tase ja kortikosteroidide pidev kasutamine JIA kontrolli all hoidmiseks, lisaks ka alatoitumus ja immobilisatsioon (Celiker R. jt., 2003). On leitud, et kondülaarse piirkonna hävitamine on JIA-ga patsientide seas laialt levinud ning, et põletikuline protsess põhjustab erosiivseid kahjustusi kondüülis (Voog Ü. jt., 2003).

Kondüülis asuv kasvupotentsiaaliga kõhre piirkond asub liigesepinna lähedal (Dawson P., 2006). Alalõualiigest haarav artriit võib läbi põletiku protsessi põhjustada selles piirkonnas morfoloogilisi muutusi või ümberkujunemist ning läbi selle mõjutada alalõualuu kui ka näo kasvustrit. JIA puhul on näo ja alalõualuu kasvumuutusi seostatud mitmete kliiniliselt oluliste tagajärgedega, sealhulgas alalõualuu vähenenud mõõtmed ja maloklusioon, hammaste kuhjumine ja eesmine lahi (Fjeld MG. jt., 2009)

Kõrgenenud tsütokiinide tase ja kauakestev kortikosteroidravi võivad mõjutada keha kasvuhormooni taset (de Carvalho RT. jt., 2012) Kortikosteroidide kasutamine alalõualuu kasvufaasi ajal võib põhjustada luu epifüüsi enneaegset kinnikasvamist (Ringold S. jt., 2011). Sellised muutused tulevad ilmsiks kõige sagedamini patsientidel vanuses 9 kuni 12 aastat. Sel perioodil toimub kasvuspurt, millega kaasneb kiirem lõualuu kasv (Synodinos PN jt., 2008).

## TML hindamine

Nagu iga teine liiges, võib ka alalõualiiges olla JIA esmane või ainus artriidi ilming. Lisaks võib alalõualiigese haardatus olla asümptomaatiline isegi märgatava radioloogilise liigesekahjustuse korral. Sellest tulenevalt on soovituslik temporomandibulaarliigese regulaarne kliiniline hindamine, et vajadusel alustada õigeaegset ravi ja ennetada tõsiste tüsistuste tekkimist. (Schmidt C. jt., 2022). Siinkohal saaksid hambaarstid ja ortodontid omada olulist rolli TML haardatuse hindamisel ja skriinimisel.

Alalõualiigest on keeruline hinnata nii kliiniliselt kui ka visualiseerimisuuringutega. TML kliinilist hindamist raskendab asjaolu, et haiguse algusperioodil puudub nähtav liigese turse ning valu võib puududa või olla minimaalne ja seetõttu lapsespatsioon ei pruugi ise valu TML piirkonnas kaevata. Kirjanduse alusel on laste tundlikus TML kaebuste osas madal. Weiss jt. hindasid 32 äsja diagnoositud JIA-ga last ja leidsid, et TML valu ja düsfunktsiooni sümptomid esinesid 26% ehkki kõigil leiti MRT-ga hinnates artriidile iseloomulikke muutused alalõualiigese (Weiss PF. jt., 2008). Tingituna sellest on väga oluline TML kliinilisele hindamisele kaasata ka liigese visualiseerimismeetodid.

JIA patsiendi TML kliiniliste kaebuste hulka võib kuuluda valu suu avamisel ja funktsioonil, vähenenud suu avamise ulatus ning hommikune jäikus (Patel K. jt., 2022).

Nagu kõigi liigeste puhul, tuvastab tavaline radiograafia ja kompuutertomograafia artriidi tagajärjel tekkinud kõvade kudede muutusi ning ei suuda tuvastada aktiivset haigusfaasi. Ultraheli diagnostika tundlikkuse kohta alalõualiigese artriidi hindamise osas esineb erinevaid andmeid, gadoliiniumi kontrastainega magnetresonantstomograafiat (Gd-MRT) peetakse diagnostika kuldstandardiks (Patel K. jt., 2022). On leitud, et see on kõige tundlikum meetod varajaste artriitiliste muutuste, aktiivse põletiku ja sellega seotud tagajärgede tuvastamiseks (Kovalko I. jt., 2018). Tabelis 1 on välja toodud erinevad kasutatavad TML artriidi visualiseerimismeetodid koos nende eeliste ja puudustega.

Aktiivse TML artriidi puhul on vajalik hoolikas alalõua kahjustuse jälgimine. TML kahjustuse hindamisel on oluline jälgida MRT leidu, suu maksimaalse avatuse ulatust, samuti olla tähelepanelik võimaliku dentofatsiaalse kasvu muutuse ja asümmeetria tekke osas.

Kui artriit on asümptomaatiline ega kahjusta liigest, võib piisata süsteemse ravi kohandamisest ja hoolikast jälgimisest. Kui aga TML artriit põhjustab liigesele olulist kahjustust, nagu näiteks luude erosioon või diski nihkumine, siis võib olla vajalik lisada süsteemsele ravile lokaalne ravimeetod.

Tabel 1. TML artriidi visualiseerimismeetodid

Meetod	Eelised	Puudused	Kasutus
Gd-MRT	Hea tundlikkus varajaste artriitiliste muutuste osas	Rahaliselt kulukas	Artriidi muutuste hindamise kuldstandard
	Visualiseerib aktiivset põletikku ja selle tagajärgi	Aeganõudev	
	Visualiseerib liigesdiski	Noorematel lastel vajalik sedatsioon	
UH	Näitab aktiivset põletikku, luumuutusi ja haiguse progresseerumist	Madal tundlikkus haiguse varajaseks äratundmiseks	Sobilik meetod haiguse aktiivsuse ja kulu jälgimiseks
		Raske hinnata diskid	
		Sõltub uuringu läbiviijast	
CT	Võrreldes OPG-ga rohkem anotoomilist infot	Ei tuvasta aktiivset artriiti	Sobilik meetod potentsiaalsete kirurgiliste patsientide tuvastamiseks
CBCT	Madal ja suunatud kiirgusdoos	Ei tuvasta aktiivset artriiti	Dentofatsiaalsete muutuste ja kasvuhälvete hindamiseks parem meetod kui Gd-MRT
		Ei saa hinnata pehmeid kudesid	
OPG	Lihntne ligipääs	Madal tundlikkus haiguse varajase staadiumi ära tundmiseks	Sobilik meetod algtaseme hindamiseks ja selle alusel saab määrata järgnevad täpsustavad uuringud
	Haiguse hilisemate staadiumite luu muutused tuvastatavad	Ei tuvasta aktiivset artriiti	

Tabelis on välja toodud erinevad visualiseerimismeetodid TML artriidi hindamiseks, nende puudused ja eelised ning peamised kasutuskohad

Gd-MRT: Gadoliiniumi kontrastaine magnetresonantstomograafia

UH: Ultraheli

CT: Kompuutertomograafia

CBCT: Koonuskiire kompuutertomograafia

OPG: Ortopantomogramm

#### *TML füüsiline läbivaatus:*

TML füüsilise läbivaatusel ilmnevad artriidi tunnused pigem haiguse hilisemas faasis. See on tingitud asjaolust, et algav artriit ei avaldu TML-s tursena ning liigesemuutust saab tuvastada, siis kui luu struktuuris ja kasvus on patoloogilised muutused juba toimunud. Seega on oluline hinnata ka TML sümmeetriat, morfoloogiat ja liigeselisi. Lisaks pöörata tähelepanu palpeerimistundlikkusele mälumislihastel ja liigesel ning alalõua asümmeetrilisele ja piiratud liikumisele (Stoustrup P. jt., 2017).

Lastel, kes on vanuseliselt valmis koostööks, on soovituslik mõõta suu maksimaalset avatust. Samas tuleb silmas pidada, et üksikul mõõdul on madal prognostiline väärtus, kuna tervete laste maksimaalse suu avamise mõõt varieerub suures ulatuses (Muller L. jt., 2013) Keskmine väärtus on 45 mm ja normipärane mõõt varieerub 25 mm kuni 70 mm vahel. Siiski viitab maksimaalse suu avamise ulatuse vähenemine tõenäoliselt TML artriidile, nagu ka näo asümmeetria ja teiste ülalpool käsitletud sümptomite teke.

Tervete lastega võrreldes on JIA-ga lastel täheldatud alalõualuu liigutuste piiratud, kuid need mõõdud on individuaalselt väga varieeruvad. (de Sonnaville WFC. jt., 2021). TML haaratusega lastel on täheldatud suuremal määral AMIO (aktiivne maksimaalne interintsisaalne avatavus), PMIO (passiivne maksimaalne interintsisaalne avatavus) vähenemist ja suuremat erinevust parema ja vasema külgliigutuste väärtusel. Kirjanduses on välja toodud, et võrreldes tervete grupiga on TML haaratusega lastel leitud 8,27 mm võrra madalam AMIO, 7,68 mm madalam PMIO ja 0,96 mm suurem erinevus vasakpoolse ja parempoolse külgliigutuste väärtuses.

Kahjuks ei ole ühte kindlat suure tundlikkusega markerit, mis viitaks TML artriidiga haaratusele. Koos ja teised hindasid viit artriidi parameetrit: TML klikk funktsioonil, asümmeetriline suu avanemine, valu mälumislihaste palpeerimisel, valu TML palpeerimisel ning vähenenud suu maksimaalne avanemine (Koos B. jt., 2014). 80-1% JIA patsientidel ilmnesid TML artriidi nähud Gd-MRT-l. Esines palju nii valenegatiivseid kui ka valepositiivseid tulemusi. Keskmine spetsiifilisus oli 0,81, kuid tundlikkus oli madal, madalaim väärtus oli kuni 0,42. Kokkuvõtvalt võib väita, et füüsiline läbivaatus ei ole eraldiseisvalt adekvaatne meede hindamiseks TML artriidist haaratust.

#### *Radiograafia ja kompuutertomograafia:*

Nagu iga liigese puhul, annab TML radiograafia teavet artriist tekkinud struktuurilistest muutustest kohta. Haiguse aktiivsust sellega määrata ei saa. Lisaks on TML raske hinnata tavalisel 2D röntgenülevõttel, sest liiges kattub koljupõhimiku struktuuridega ning tekivad varjustused. Kompuutertomograafia (CT) annab tavalise radiograafiaga võrreldes täpsemaid anatomsilisi andmeid ja seda kasutatakse peamiselt kirurgilist ravi vajavate patsientide tuvastamiseks (Patel K. jt., 2022).

Koonuskiire kompuutertomograafia võimaldab alalõualuust paremini fookuseerida, minimeerides seeläbi ümbritseva aju ja näo radiatsiooni doosi. JIA patsientide ja kontrollgrupi vahel, kellele tehti muul põhjustel CBCT, olid hõlpsasti eristatavad artriidile viitavad liigestunnused nagu kondülaarne lamendumine ja erosioon ning samuti osteofüütide moodustumine (Al-Shwaikh H. jt., 2016). JIA patsientidel ei ole leitud usaldusväärset suhet TML valukaebuse ja CBCT-l tuvastatavate liigesmuutuste vahel, välja arvatud oligoartikulaarsel alatüübil (Fischer J. Jt., 2021).

#### *Ultraheli:*

Kirjanduse alusel on kõige enam UH-ga leitav TML JIA-le viitav parameeter liigese efusioon ehk liigse vedeliku kogunemine liigesruumi (Marino A. jt., 2022). Teine levinud artriidile viitav leid on luulised kondülaarsed kõrvalekalded.

Võrreldes MRT-ga on ultraheli eeliseks madalam uuringu maksumus ning puudub vajadus sedatsiooniks. Hinnates ultraheli kasu-kahjutegurit on ultraheli sobilik meede TML artriidi

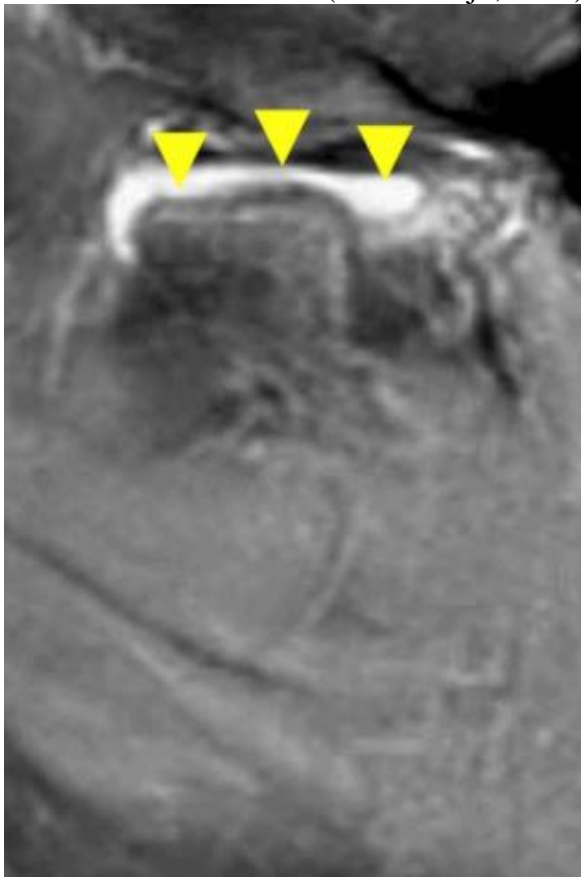
patsientide väljasõelumiseks (Kirkhus E. jt., 2016); (Assaf AT jt, 2013). Samas on MRT koos kontrastainega täpsem, et määrata artriidi põletiku aktiivsust ja tekkinud muutusi, eriti haiguse varajases staadiumis (Marino A. jt., 2022). MRT-d ei ole mõistlik sageli korrata, sest protseduur on kallid ning võib vajada sedatsiooni. Esmane MRTTja sellele järgnevad korduvad ultraheliuuringud võivad olla sobivaks variandiks oluliste muutuste kindlaks tegemiseks ja haiguse kulu jälgimiseks (Marino A. Jt., 2022).

#### *Magnetresonantstomograafia (MRT):*

On leitud, et kliinilised sümptomid koos MRT leidudega ei ole usaldusväärne meetod hindamiseks aktiivse TML artriidi olemasolu või puudumist (Weiss P.F jt., 2008). Seetõttu tuleks sümptomaatilise ja asümptomaatilise lõualuu kõrvalekaldega patsientidel kaaluda kontrastainega MRT-d. MRT puudusteks on kulukus, suur ajakulu ning asjaolu, et väikelapsed võivad vajada sedatsiooni või üldanesteasiat.

TML artriidi hindamise kuldstandardiks loetakse kontrastainega Gd-MRT-d, kuna see võimaldab tuvastada nii aktiivseid artriidi muutusi kui ka artriidi tagajärgi (Schmidt C. jt., 2022). Aktiivsele artriidile viitavad liigesevedelik, luuüdi turse ja kontrastsuse suurenemine (joonis 4). Tekkinud artriidi muutustele viitavad muutused kondüüli või ketta kujus, pannuse ja osteofüütide tekkimine (joonis 5). Kondüülile on iseloomulik lameneamine ning diskil võib näha lameneamist, killustumist ja/või nihkumist (Kellenberger CJ. jt., 2015).

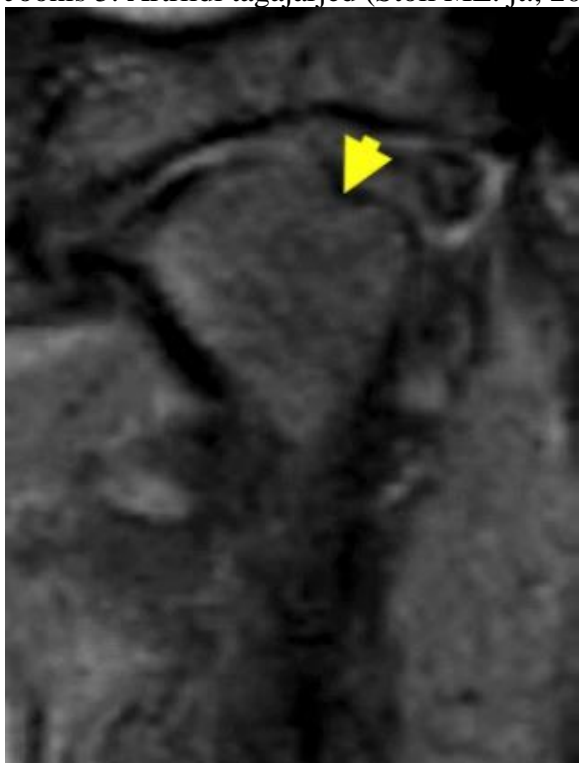
Joonis 4. Aktiivne artriit (Stoll ML. jt., 2018)



Kontrastainega MRT-l on näha paksenenud sünoovium ja kontrastsuse suurenemine (kollased nooled) polüartikulaarse JIA-ga 13-aastase tüdruku vasaku TML sagitaalsel kujutisel.



Joonis 5. Artriidi tagajärjed (Stoll ML. jt., 2018)



11-aastase juveniilse entesiidiga seotud artriidiga noormehe kontrastainega MRT paremast alalõualüigesest. Kollane nool viitab kondülaarsele erosioonile.

Kirjandus viitab, et ka lastel, kes ei põe artriiti, võib MRT-l tuvastada väikest kontrastsuse tõusu, kuid nendel juhtudel ei kaasne muid artriidile viitavaid tunnuseid. (Stoll ML K. C., 2018)

### *Vereanalüüs*

JIA on heterogeenne haiguste rühm, seega kliiniline hindamine ja uurimine on JIA ja selle konkreetse alatüübi määramisel kõige olulisemad. Biomarkerid nagu reumatoidfaktor (RF), seerumi tuumavastane antikeha (ANA) ja C-reaktiivne valk (CRV) ei oma JIA puhul kõrget diagnostilist väärtust. Põletikulised markerid on vaatamata liigesepõletikule tavaliselt normi väärtustes; reumatoidfaktoril ei ole haiguse teket prognoosivat tähendust ja ANA on madalates tiitrites tihti positiivne ka tervetel lastel. Olemasolevaid ja uudseid biomarkereid uuritakse, et aidata prognoosida haiguse kulgu, tüsistuste arengut ja ravivastust. (Duurland CL. jt. 2014).

### *JIA diferentsiaaldiagnostika*

Lapsel, kellel esinevad isoleeritud TML artriidi tunnused, on esmalt vajalik diferentsiaaldiagnostika idiopaatilisest kondülaarsest resorptsioonist, mida nimetatakse ka sisemiseks kondülaarseks resorptsiooniks (Sarver DM. jt., 2013).

Isoleeritud TML artriidi eristamine idiopaatilisest kondülaarsest resorptsioonist võib osutuda keeruliseks. Eriti arvestades asjaolu, et ka tervetel lastel võib esineda teatud määral liigesevedelikku või kontrastsuse suurenemist. Seega ainult nende leidude alusel ei ole võimalik diagnoosida JIA-d. Samas põletikulised muutused nagu sünoviaalne paksenemine ja kondülaarne erosioon on idiopaatilise kondülaarse resorptsiooni puhul pigem haruldased ja viitavad suurema tõenäosusega JIA-le ( Young A., 2017). Lisaks, kuigi diski nihkumine on idiopaatilise kondülaarse resorptsiooni puhul tavaline, siis diski enda kahjustumine on

haruldane ja viitab jällegi pigem JIA-le (Wolford LM. jt., 2015). Ka ühepoolne liigese haaratus on iseloomulikum leid JIA-le.

### TML artriidi ravi

TML artriidi ravi eeldab mitmekülgset sekkumist, et pakkuda edukat sümptomaatilist leevendust, ravida aktiivset haigust, ennetada liigeskahjustusi ja võimalikke kraniofatsiaalseid kasvuhäireid (Patel K . jt., 2022)

Eestis jälgib ja haldab JIA artriidi ravi laste reumatoloog. JIA-ga lapsed, kelle MRT alalõualiigese pilt on normipärane, ei vaja üldjuhul täiendavaid uuringuid, välja arvatud juhul kui tekivad TML artriidi sümptomid.

TML artriidi ravi edukust prognoosivaid andmeid on kirjanduses minimaalselt. Retrospektiivsed uuringud on näidanud, et TML ravivastus võib teiste liigeste omaga võrreldes olla halvem ja hilisem, mistõttu on soovituslik TML artriidi ravis intraartikulaarne lähenemine. Raske TML haaratuse puhul on lisaks võimalus kasutada splinte ja/või kirurgilist ravi (Stoll ML. jt., 2018).

Uuringud viitavad, et TML ei pruugi süsteemsele ravile nii hästi reageerida kui teised liigesed. (Stoll ML. jt., 2012). On ebaselge, miks TML ravivastus võrreldes teiste liigestega on väiksem. TML liigesruum asub füüsiliselt kondülaarpea kasvatsoonile lähedal ja evolutsiooniliselt ning biokeemiliselt on tegemist unikaalse liigesega.

Vaatamata nendele tähelepanekutele on kaudseid tõendeid selle kohta, et TML artriit reageerib kas või osaliselt süsteemsele immunosupressiivsele ravile. On leitud, et haiguse pikem kestvus korreleerub väiksema TML artriidi tekkimise tõenäosusega JIA populatsioonis, mis viitab sellele, et ravi ise oli alalõualiigest kaitsev (Stoll ML. jt., 2012). Need leiud on selgelt vastuolus vanema kirjandusega, milles haiguse kestvus oli otseses seoses progresseeruvalt halveneva radiograafilise leiuga (Larheim TA. jt., 1982).

### *JIA süsteemne ravi*

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid) aitavad JIA korral valu kontrolli all hoida ja põletikku vähendada, kuid need ei ennetata liigeskahjustuse tekkimist (Niibo P. jt., 2016). Uuringute alusel on JIA ravis kasutatavad haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid (DMARD-id) efektiivsemad haiguse kontrolli all hoidmiseks.

Metotreksaati kasutatakse kõige sagedamini ja see on näidanud TML kahjustumist vähendavat toimet ja sellest tingitud liigese deformatsiooni minimeerimist, eriti poliartikulaarse JIAga patsientidel (Ince DO. jt., 2000). Bioloogiliste ravimite, nagu TNF-i inhibiitorid ja interleukiini inhibiitorid, väljatöötamine on veelgi parandanud JIA kontrolli. Nüüd kasutatakse neid sageli siis, kui ainult metotreksaadiga ei saa haigust kontrolli alla (Stoll ML. jt., 2014).

### *TML artriidi intraartikulaarne ravi:*

TML artriidi intraartikulaarne kortikosteroidravi aitab vähendada JIA patsientidel subjektiivseid sümptomeid ja lõualuu funktsiooni häirumist lühiajalises ja pikaajalises perspektiivis (Schmidt C. jt., 2022). Nende süstide kasutamine on näidustatud ainult juhul, kui süsteemne farmakoloogiline ravi ebaõnnestub. Selle põhjuseks on tõsiste pikaajaliste tüsistuste arvu suurenemine, eriti korduva kasutamise korral. Võimalikud kaasnevad riskid on

kondrotoksiline toime kuni temporomandibulaarse liigese täieliku hävimiseni, liigese heterotoopne luustumine ja piiratud alalõua kasv kasvueas JIA-ga patsientidel.

Alalõualuu kasvu on pärast kortikosteroidide süstimist juveniilse idiopaatilise artriidi korral MRT-ga hinnanud Lochbuhler jt. (Lochbuhler N. jt., 2015). Uuritaval 33-l JIA patsiendil tuvastati intraartikulaarse kortikosteroididravi järgselt küll põletikulise protsessi taandumist kuid lisaks ka alalõualuu kasvu muutust.

Teine välja pakutud intraartikulaarne ravivorm on liigesesisene infliksimabi (TNF-alfa inhibiitor) manustamine. (Stoll ML. jt., 2015). Intraartikulaarne ravi tuumori nekroosifaktori inhibiitoritega suurtesse liigestesse on näidanud mõningast efektiivsust psoriaatilise artriidiga patsientidel (Fiocco U. jt., 2010), kaasa arvatud nendel patsientidel, kellel on ravi intraartikulaarsete kortikosteroididega ebaõnnestunud (Carubbi F. jt., 2016). Kahjuks ei ole JIA-ga lastel tehtud uuringud suutnud seda edu korrata (Stoll ML. jt., 2015). Piiravaks teguriks võib olla ravimdoosi suurus, mida on võimalik lapse alalõualiigesele manustada. Korduvad süstid liigesesse on osutunud vähem tõhusaks ja tüsistuste oht suureneb. Lisaks ei mõjuta antud ravim haiguse progresseerumist ja lihtne artrotsentees/artroskoopia võib pakkuda sarnast kliinilist kasu (Patel K. jt., 2022).

Eelnevat arvestades on soovituslik kasutada intraartikulaarset ravi TML artriidi korral ainult ravile raskesti alluvate juhtumite puhul, ning ravimeetodit kasutada ühekordselt. Kokkuvõtteks, hoolimata TML artriidi intraartikulaarse ravi lühiajalisest efektist, jääb sellise ravimeetodi pikaajaline kasu küsitavaks.

#### *Funktsionaalsed ortodontilised aparaadid (FOA):*

Näo ja lõualuu normaalse kasvu säilitamiseks on JIA-ga lastel kasutatud mehaanilisi meetodeid nagu funktsionaalsed ortodontilised aparaadid, et suunata lõualuude kasvu. Kasutatakse kahte tüüpi funktsionaalseid aparaate: aktiivsed või stabiliseerivad (Schmidt C. jt., 2022).

Hambumust stabiliseerivaid aparaate kasutatakse TML toetamiseks ja tasakaalustamiseks ning näo piirkonna valu ja ebamugavustunde vähendamiseks (Stoustrup P. jt., 2014). Neid saab kasutada nii kasvuperioodil kui ka kasvu lõpetanud luustikuga patsientidel. Aparaat tagab tasakaalustatud oklusaalsed kontaktid ning vähendab valu alalõua liikumisel, kaasaarvatud hammustamisel ja alalõua külgmistel liigutustel. Oluline on silmas pidada, et oklusaalse splindi pikaajaline kasutamine võib piirata dentoalveolaarset kasvu (Schmidt C. jt., 2022).

Seevastu aktiivseid aparaate saab kasutada kasvavatel lastel, tavaliselt vanuses 8-16 aastat. Eesmärgiks on soodustada alalõualuu kasvu artriidist haaratud poolel, seeläbi vähendades asümmeetriat ja vajadust luu deformatsiooni kirurgiliseks korrigeerimiseks (Stoustrup P. jt., 2013). Täieliku kondülaarse kasvukeskuse hävimisega patsientidel võivad need aparaadid funktsionaalse maatriksi teooria alusel võimaldada kompenseerivat kasvu (Moss ML. jt. 1969).

Nii stabiliseeriv kui ka aktiivne aparaat soodustavad ka lihasjõudude sümmeetrilist ja tasakaalustatud jaotumist lõualuudele. Kuigi ortodontilised seadmed võivad kasvuhälvet märkimisväärselt parandada, nõuavad need head koostöövalmidust ja režiimi jälgimist patsiendi poolt ning äärmiselt oluline on ravi õigeaegne ajastus, sest vajalik on lõualuude kasvupotentsiaali rakendamine. Funktsionaalsete aparaatide kasutamisel ei ole täheldatud olulisi kõrvaltoimeid (Pedersen TK. jt., 2015). Üldine konsensus on, et funktsionaalseid aparaate kasutatakse siis kui artriit on meditsiiniliselt hea kontrolli all ehk mitte aktiivse artriidi

ajal (Pedersen TK. jt, 2015). Rasketel juhtudel ei pruugi funktsionaalsete aparaatide kasutamine ennetada kirurgilise sekkumise vajadust tulevikus.

Funktsionaalsete aparaatide edukuse kohta ei ole kõrgekvaliteetseid uuringuid. Uuringud on läbi viidud väikesel hulgal JIA lastel ja uuringutes puudub kontrollgrupp. Arusaadaval põhjusel ei ole eetilise teadustulemuste nimel jätta osa lapsi ilma ravita. Portelli jt. poolt avaldatud retrospektiivses uuringus hinnati 53 JIA-ga lapse ravi edukust funktsionaalse aparaadiga (Portelli M. jt., 2014). Peale kaks aastat kestnud ravi leiti sihtgrupil valu vähenemine ja maksimaalse suu avamise ulatuse suurenemine, kuigi jällegi puudus võrdlus kontrollgrupiga.

Loomudelitel läbiviidud uuringud kinnitavad ja annavad teaduslikult põhjendatud aluse kasutada TML artriidiga laste raviks funktsionaalseid aparaate. Laboris indutseeritud TML artriidiga küülikute andmed näitasid, et stabiliseerivad ortodontilised aparaadid vähendasid märkimisväärselt kondulaarset hävimist ja luukoe kadu, võrreldes kontrollgrupi küülikutega. (von Bremen J. jt., 2017).

### *Kirurgia:*

Kirurgiline sekkumine on ainus vahend anatoomiliste kõrvalekallete korrigeerimiseks kui lapse luustik on lõpetanud kasvamise. Kirurgilist ravi kasutatakse skeleti- ja oklusaalsete deformatsioonide korrigeerimiseks, kuid sellel on oma roll ka obstruktiivse uneapnoe (OSA) sümptomite parandamisel (Frid P. jt., 2019). JIA lõppfaasi deformatsioone saab ravida erinevate kirurgiliste võimalustega, millest igapähele on oma riskid ja eelised, kuid viimasel ajal on üha rohkem tunnustatud täieliku alloplastilise TML asendamise rolli (Patel K. jt. 2022).

Üldjuhul ei võeta kirurgiat ette aktiivse TML artriidi puhul ning operatsioon lükatakse aega kui lapse luuline kasv on lõppenud (Norholt SE. jt., 2015). Erandiks on TML anküloos, mille puhul on näidustatud varasem kirurgiline sekkumine, nagu artroplastika või liigese proteesimine.

Praegu ei ole üht selget parimat kirurgilise ravi võimalust, kuna kõige sobivama lähenemisviisi otsustamine põhineb mitmel teguril. Nende hulka kuuluvad patsiendi vanus, deformatsiooni ulatus, haiguse aktiivsus ja kirurgi eelistus/kogemus (Frid P. jt., 2019). Rasketel deformatsioonide korral on sageli vaja kombineeritud lähenemist.

### *Artroplastika*

Patsientidel, kellel on TML disk pöördumatult kahjustatud, võib olla näidustatud diskektomia. (Sidebottom AJ. jt., 2013). TML kroonilise artriidiga patsientidega läbiviidud uuringud on näidanud, et diskektomia võib parandada alalõua funktsiooni (Bjørnland T. jt., 1995). Siiski on vaja täiendavaid uuringuid nende edukuse kohta JIA patsientidel.

### *Distraktsiooni osteogeneesi ja ortognaatne kirurgia*

Distraktsiooni osteogeneesi puhul teostatakse osaline osteotoomia ramuse korteksis ning paigaldatakse aparaat, mille igapäevasel aktiveerimisel on võimalik lõualuusi mehaaniliselt pikendada. Aparaaadi aktiveerimisel tekib aeglaselt uut luud juurde sarnaselt kasvuprotsessiga. Seda protseduuri kasutatakse tavaliselt näokolju deformatsioonide korral, nagu näiteks Pierre Robin'i sündroom koos hingamisteede obstruktsiooniga.

Ortognaatne kirurgia on levinud protseduur dentoskeetaalsete deformatsioonide rekonstrueerimiseks, mida ei ole võimalik ainult ortodontiliste ravimeetoditega lahendada. Kirurgia eesmärgiks on parandada hambumust ja näo esteetilist väljanägemist, säätides

lõualuude segmendid täpselt sobivasse asendisse. Ortognaatne kirurgia planeeritakse enamasti vanusesse, kus näolõualuude kasv on lõppenud, sest operatsioon ei mõjuta luude edasist kasvu.

Võimalus on kirurgiliselt korrigeerida nii alalõua kui ka ülalõua asendit ja vajadusel opereeritakse mõlemat lõualuud, et saavutada parim ravitulemus. Alalõua asendi sättimiseks kasutatakse tavaliselt mõlemapoolset sagitaalset lõhestusmeetodit (BSSO *bilateral sagittal osteotomy*). Ülalõuas on levinud *Le Fort I* tehnika, mis võimaldab ülalõualuud nihutada kõigis kolmes tasapinnas.

#### Autoloogiline liigese asendamine

Autoloogilist siirdamist saab läbi viia patsientidel, kelle skeletaalne kasv on lõppenud. Kuid suurem kasu võib olla patsientidel, kes alles kasvavad, kuna protseduuri järgselt võib transplantaadil olla potentsiaali kasvada koos patsiendiga. Protseduuri järgselt on JIA patsientidel täheldatud funktsiooni paranemist ja luulise profiili paranemist koos TML sümptomite vähenemisega (Frid P. jt., 2019).

Autoloogilise siirdamisega kaasnevate tüsistuste hulka võib kuuluda siirdatud koe ülekasvamise oht, mis võib viia edasise asümmeeria tekkeni. Lisaks siirde resorptsioon, anküloos ja doonorkoha kahjustumine (Svensson B.jt. 1998). Kaasnevate võimalike riskide tõttu on suurenenud huvi alloplastilise rekonstrueerimise vastu.

#### Alloplastiline liigese asendamine

Alalõualiiigese täielik alloplastiline asendamine on näidustatud raske deformatsiooni, anküloosi, tõsiste funktsionaalsete raskuste, eesmise lahihambumuse või ortognaatilise operatsiooni järgse kondülaarse retsidiivi korral (Patel K. jt. 2022). Protseduuri saab läbi viia iseseisvalt, kuid sageli tehakse seda ka samaaegse ortognaatilise operatsiooniga. (Stoor P. Jt., 2018). See võib olla eriti kasulik raskematel ja keerulisematel juhtudel, kuna tagab parema kudede vastupanuvõime edasisele artriidist tingitud kudede hävimisele ja võib võimaldada suuremal määral alalõualuu ettepoole kasvamist (Resnick CM. jt., 2019).

JIA patsientidel võivad kaasneda uneaegsed hingamishäired, mis on lisanäidustus TML täieliku kirurgilise asendamise kasuks, kuna protseduur võimaldab märkimisväärset ja stabiilset alalõualuu ettesuunamist (Paul S.A jt., 2015).

Võrreldes autoloogse TML rekonstrueerimisega on alloplastilise meetodi eeliseks puuduv vajadus doonorkoha järele, lühem operatsiooni kestvus ning vähenenud korduva anküloosi tekkerisk (Saeed NR. jt., 2002). Liseeliseks on ka võimalus alustada kohe pärast operatsiooni füsioteraapiaga.

Üle 20 aasta retrospektiivsed ülevaated on kirjeldanud pikaajalisi häid kliinilisi tulemusi alloplastilise liigese asendamise protseduuriga (Wolford LM. jt., 2015). Nagu igal operatiivsel sekkumisel, on ka sellel protseduuril võimalikud riskid. Võimalik on implantaadi lahtitulemine, alloplastilise liigese kulumine aja jooksul ning risk hiidrakulise võõrkeha reaktsiooni vallandumiseks („*giant cell foreign body reaction*“) (Saeed NR. jt., 2001).

Üldiselt peetakse alloplastilist TML asendamist ohutuks ja tõhusaks protseduuriks, millel on usaldusväärne keskmine kuni pikaajaline stabiilsus (Patel K. jt. 2022). Protseduuri järgselt on näha kliiniliselt paranenud funktsiooni ja skeletaalset lõualuude suhte paranemist.

## Psühholoogiline tugi

JIA haigusprotsess võib põhjustada märkimisväärset näo deformatsiooni. Sellel võib olla suur mõju lapse enesekindlusele ja suhetele eakaaslastega, mõjutades seega üldist elukvaliteeti. Lisaks stress, tingituna kroonilise valu kannatamisest. Sellest tingituna on psühhosotsiaalne tugi väga oluline osa multidistsiplinaarsest lähenemisviisist JIA patsientide ravis (Patel K. jt. 2022).

## JIA geneetiline taust

Geneetiliste seoste leidmisel on üks oluline eelis peaaegu kõikide teiste kliiniliste või laboratoorsete uuringute ees: genotüüp on olemas enne haiguse väljakujunemist. Seroloogiline või patohistoloogiline leid võib olla haiguse põhjuseks, tagajärjeks või kaasuvaks nähtuseks. Seevastu geneetika tähendab tõenäolist põhjuslikku seost, isegi kui seose kindlakstegemine on sageli keerukaks väljakutseks (Plenge RM. jt., 2013). Kui geneetika peegeldab mehhanismi, siis sarnane geneetiline taust on tugev tõend ühise patofüsioloogia kohta.

Artriidi geneetilise tausta osas on oluliselt rohkem andmeid täiskasvanute reumatoidartriidi (RA) kui JIA kohta, tingituna viimase oluliselt harvemast esinemisest. Väiksema uuritavate arvu tõttu on ka raskem leida ja tõendada haiguse põhjuslikkust. Samas on piisavalt tõendeid, et RA ja JIA jagavad osaliselt ühist geneetilist tausta. JIA ja teiste põletikuliste artriidi vormide osaliselt kattuv geneetiline eelsoodumus joonistub välja hiljuti ilmunud ülevaatlikust artiklist (Nigrovic PA. jt., 2019).

Juveniilne idiopaatiline artriit esindab heterogeenset rühma kliinilisi fenotüüpe, millel on varieeruv geneetiline taust. Laste ja täiskasvanute põletikulistel artriidi vormidel on osaliselt kattuv geneetiline leid, mis viitab ka sarnasele patofüsioloogiale, kuid tegemist on siiski kahe erineva haigusega.

21. sajandi alguses kasutati kandidaatgeenide uuringuid, millega ei suudetud leida statistiliselt tugevaid seoseid geenivariantide ja JIA avaldumise vahel. Leiti seoseid üksikute ühiste markeritega RA ja teiste autoimmuunhaigustega seostatud geenides. Uuringu tulemuste tõlgendamist muutis keerulisemaks valimis olnud patsientide jagunemine alatüüpidesse ja JIA alatüüpide geneetilise tausta teatav varieeruvus. Lisaks uuritavate väikesele arvule ning raskustele korrata uutes uuringutes varasemaid geenileide kinnitavaid tulemusi, oli ka leitud seoste statistiline olulisus nõrk. Hiljem on valdavalt kasutatud kogu genoomi assotsiatsiooniuuringuid (GWAS), millega on suudetud esile tuua mitmeid uusi haiguse tekke riski mõjutavaid lookusi. Inimese leukotsüütide antigeen (*HLA*) *B27* ja teised *HLA* koetüübid on kõige sagedamini mainitud JIA riski tõstvad geneetilised tegurid (Barut K, 2017).

Laialdasi ja hästi dokumenteeritud seoseid JIA ja *HLA* piirkonna vahel on tuvastatud enam kui 40 aasta jooksul, leid varieerub seoses haiguse fenotüübiga (Rachelefsky GS. jt., 1974); (Førre O. jt., 1983).

2013ndaks aastaks oli tuvastatud ainult kaks *HLA* piirkonnast väljaspool asuvat üldtunnustatud JIA-ga seostatud lookust: *PTPN22* ja *PTPN2*, tingituna geneetiliste uurimismeetodite tundlikkusest ja suurem edasimineku toimus 2013-ndal aastal, kui avaldati kogu genoomi assotsiatsiooniuuring, kus tuvastati 14 mitte-*HLA* lookust JIA genoomselt olulise geneetilise riskifaktorina (Hinks A. jt., 2013). Lisaks leidsid autorid ka 11 lookust, mille puhul on seotus JIA-ga küllaltki tõenäoline. Nad võrdlesid 2816 JIA patsiendi genotüüpide jaotust 13056 kontrollrühma indiviidi genotüüpide jaotusega, kasutades statistiliselt olulise seose lävendiks

( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), sama lävendit on kasutatud ka antud töös. Kohordid koosnesid Euroopa päritolu populatsioonidest USA-s, Ühendkuningriigis ja Saksamaal.

2017 läbiviidud GWAS analüüsist lisandus 9 uut JIA-ga seotud lookust (McIntosh LA. jt., 2017). McIntosh uuringus osales Euroopa päritolu 2,751 oligoartriidi või RF negatiivse polüartriidiga patsienti, kontrollgrupis oli 15,886 isikut. Tuvastatud 37 JIA-ga seotud lookust on välja toodud tabelis 2.

Tabel 2: Laiaulatuslike kogu genoomi assotsiatsiooniuuringutega (GWAS) on leitud 37 lookust, mida seostatakse JIA-ga (Nigrovic PA. jt., 2019).

	Lookus	Chr	Riskide suhe (OR)	P-väärtus	Viide
Genoomiülene tähtsus					
1	<i>HLA-DQB1 – HLADQA2</i>	6	6.01	$3.14 \times 10^{-174}$	Hinks, Cobb 2013
2	<i>PTPN22</i>	1	1.59	$3.19 \times 10^{-25}$	Hinks, Cobb 2013
3	<i>STAT4</i>	2	1.29	$1.28 \times 10^{-13}$	Hinks, Cobb 2013
4	<i>PTPN22</i>	18	1.31	$1.44 \times 10^{-12}$	Hinks, Cobb 2013
5	<i>ANKRD55</i>	5	0.78	$4.40 \times 10^{-11}$	Hinks, Cobb 2013
			0.79	$2.73 \times 10^{-11}$	Hinks, Cobb 2013
6	<i>IL2-IL21</i>	4	0.79	$6.24 \times 10^{-11}$	Hinks, Cobb 2013
7	<i>TYK2</i>	19	0.56	$1 \times 10^{-10}$	Hinks, Cobb 2013
8	<i>IL2RA</i>	10	0.72	$8 \times 10^{-10}$	Hinks, Cobb 2013
9	<i>SH2B3-ATXN2</i>	12	1.20	$2.60 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
			1.20	$1.61 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
10	<i>ERAP2-LNPEP</i>	5	1.32	$7.50 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
			1.31	$7.37 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
11	<i>UBE2L3</i>	22	1.24	$6.20 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
12	<i>C5orf56-IRF1</i>	5	0.84	$1.02 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			0.76	$9.73 \times 10^{-10}$	Hinks, Cobb 2013
13	<i>RUNX1</i>	21	0.78	$1.06 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			0.78	$5.44 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
14	<i>IL2RB</i>	22	0.84	$1.55 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
15	<i>ATP8B2-IL6R</i>	1	1.33	$2.75 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			1.36	$1.26 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
16	<i>FAS</i>	10	1.18	$2.93 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
17	<i>ZFP36L1</i>	14	0.77	$1.59 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			0.77	$1.24 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
Oletuslik seos					
18	<i>LTBR</i>	12	1.20	$5.10 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			1.24	$4.54 \times 10^{-9}$	Hinks, Cobb 2013
19	<i>IL6</i>	7	1.19	$5.80 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
			1.19	$3.36 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
20	<i>COG6</i>	13	0.84	$1.61 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
			0.84	$4.52 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
21	<i>13q14</i>	13	1.18	$1.77 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
22	<i>CCR1-CCR3</i>	3	0.78	$1.88 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
23	<i>PRR5L</i>	11	0.80	$3.35 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
			0.78	$1.90 \times 10^{-8}$	Hinks, Cobb 2013
24	<i>PRM1-RMI2</i>	16	0.81	$4.46 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013

			0.85	$2.40 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
25	<i>RUNX3</i>	1	1.16	$4.66 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
26	<i>TIMMDC1-CD80</i>	3	1.20	$0.630 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
			1.22	$3.64 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
27	<i>JAZF1</i>	7	1.25	$6.60 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
			1.28	$1.12 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
28	<i>AFF3-LONRF2</i>	2	1.25	$8.83 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
			1.24	$8.10 \times 10^{-7}$	Hinks, Cobb 2013
29	<i>JAK1</i>	1	0.78	$4.18 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
30	<i>PRR9_LOR</i>	1	1.43	$5.12 \times 10^{-8}$	McIntosh 2017
31	<i>PTH1Rc</i>	3	1.23	$1.87 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
32	<i>ILDRI_CD86</i>	3	1.45	$6.73 \times 10^{-8}$	McIntosh 2017
33	<i>LINC00L51</i>	6	1.42	$5.80 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
34	<i>AH11_LINC00271</i>	6	1.18	$3.48 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
35	<i>HBP1</i>	7	0.84	$7.29 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
36	<i>WDFY4</i>	10	1.27	$1.79 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017
37	<i>RNF215</i>	22	1.19	$3.09 \times 10^{-7}$	McIntosh 2017

Chr- kromosoom

OR- odds ratio ehk riskide suhe

Esimesed 17 lookust omavad statistiliselt genoomselt olulist tähtsust ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ); ülejäänud 20 lähenesid sellele künnisele, kuid ei saavutanud seda ja seetõttu ei saa nende seost veel üksüheselt kinnitada. Kui ühe lookuse kohta esitatakse kahe variandi andmed, esindab teine imputeeritud varianti, mille statistiline olulisuse tase on kõrgem kui kiibil määratud variandil. Lookuste *LTBR*, *IL6*, *COG6* ja *PRRL5* puhul on need imputeeritud variandid genoomiülese tähtsusega. Rasvases kirjas lookused on bioloogiliselt tähenduselt tõenäolised kandidaatgenid.

Lisaks tuvastasid Nikopensius T. jt. 2021 aasta uuringus Eesti patsientidel 12 mitte-HLA lookust, mida ei olnud varem JIA eelsoodumusega seostatud (Nikopensius T. jt. 2021). Uuringu käigus võrreldi 263 JIA patsiendi genotüübiandmeid 6956 kontrollindiviidiga Eesti Biopangast ([www.biobank.ee](http://www.biobank.ee)). Uuringus leiti seitse nominaalset statistiliselt olulist JIA-ga seotud lookust. Uuritavad jagati kahte gruppi: kõik JIA patsiendid ja eraldi kõige levinum haiguse alatüüp oligoartriit. Kõige tugevamad seosed tulid välja JIA kogugrupis lookustel *PRKG1*, *LTBP1*, *ELMO1*. Kõige tugevamad seosed oligoartriidi grupis olid: *NFIA*, *LTBP1*, *MX1*, *CD200R1*. Uuringus leiti seosed ka kahe varasemalt JIA oligoartriidi grupis tekkeriskiga seostatud lookusega: *CLECI6A* ja *VCTNI* (Albers HM. jt., 2014), olles veelkordseks kinnituseks nende osalemisele JIA geneetilises eelsoodumuses.

Leitud nominaalsed ja varasemalt JIA-ga seostatud lookused on välja toodud tabelis 3 ja 4. Uuringus leitud lookused on seotud immunoloogiliselt oluliste molekulaarsete radadega ja esindavad tõenäoliselt genoomseid piirkondi, mis suurendavad Eesti patsientidel geneetilist vastuvõtlikkust JIA avaldumisele. See uuring suurendas teadaolevate JIA riskilookuste arvu ja andis täiendavaid tõendeid geneetilise riski lookuste kattumisest JIA ja mitmete teiste autoimmuunhaiguste, eriti reumatoidartriidi vahel.



Tabel 3. Eesti patsientidel tuvastatud nominaalselt olulised lookused JIA kogugrupis (Nikopensius T. jt., 2021).

C hr	Positsioon	dbSNP ID	Alleelid	Geen	MAF*		P-väärtus	OR**	95% CI***
					Patsiendid	Kontrollid			
1	18,013,430	rs12742364	T/A	<i>PADI4</i>	0,096	0,154	$5,06 \times 10^{-5}$	0,583	0,434– 0,782
2	33,218,037	rs219158	A/G	<i>LTBP1</i>	0,513	0,413	$9,45 \times 10^{-6}$	1,498	1,258– 1,783
3	106,629,698	rs182399829	A/T	<i>PRDMI</i>	0,400	0,327	$7,23 \times 10^{-5}$	1,371	1,148– 1,638
4	106,651,006	rs73776556	C/T	<i>ATG5</i>	0,389	0,315	$3,20 \times 10^{-5}$	1,389	1,161– 1,661
5	37,157,641	rs2111035	C/A	<i>ELMO1</i>	0,245	0,160	$1,05 \times 10^{-5}$	1,703	1,389– 2,087
6	122,539,123	rs1564569	A/G	<i>HAS2</i>	0,337	0,251	$2,47 \times 10^{-5}$	1,510	1,255– 1,817
7	53,762,921	rs2454539	C/T	<i>PRKGI</i>	0,513	0,413	$2,54 \times 10^{-6}$	1,501	1,261– 1,787
8	24,420,128	rs9624387	C/T	<i>CABINI</i>	0,062	0,031	$3,74 \times 10^{-5}$	2,066	1,429– 2,985

Chr- kromosoom

OR- odds ratio ehk riskide suhe

MAF\*- harvem esineva alleeli (alleel 2) esinemise sagedus

95% CI\*\*\* -confidence intervals

Tabel 4. Eesti JIA patsientidel tuvastatud nominaalselt olulised lookused Oligoartikulaarse JIA grupis (Nikopensius T. jt., 2021).

Chr	Positsioon	dbSNP ID	Alleeli d	Geen	MAF*		P-väärtus	OR**	95% CI***
					Patsiendid	Kontrollid			
1	62,090,537	rs143623883 0	T/A	<i>NFIA</i>	0,478	0,377	$5,05 \times 10^{-6}$	0,661	0,540– 0,809
1	117,884,022	rs11586858	G/A	<i>VTCN1</i>	0,178	0,256	$5,80 \times 10^{-5}$	1,590	1,222– 2,067
2	33,218,037	rs219158	A/G	<i>LTBP1</i>	0,528	0,413	$9,95 \times 10^{-6}$	1,591	1,300– 1,947
3	112,484,400	rs62263666	T/C	<i>CD200RI</i>	0,265	0,347	$2,59 \times 10^{-5}$	0,677	0,539– 0,850
7	37,157,641	rs2111035	C/A	<i>ELMO1</i>	0,247	0,160	$9,37 \times 10^{-5}$	1,723	1,362– 2,179
10	61,620,478	rs141412077	A/G	<i>UBE2D1</i>	0,076	0,034	$1,45 \times 10^{-5}$	2,357	1,600– 3,473
13	81,150,170	rs2154130	C/T	<i>SPRY2</i>	0,322	0,433	$6,18 \times 10^{-5}$	1,605	1,294– 1,991
16	11,563,226	rs11074991	C/A	<i>CLEC16A</i>	0,204	0,292	$6,03 \times 10^{-5}$	0,620	0,483– 0,796
19	6,785,961	rs808843	G/A	<i>VAVI</i>	0,159	0,103	$2,75 \times 10^{-5}$	1,637	1,240– 2,160
21	42,816,368	rs28449257	C/G	<i>MXI</i>	0,250	0,324	$1,65 \times 10^{-5}$	0,696	0,551– 0,878

Chr- kromosoom

OR- *odds ratio* ehk riskide suhe

MAF\*- harvem esineva alleeli (alleel 2) esinemise sagedus

95% CI\*\*\* -*confidence intervals*

Tehnoloogilised ja bioinformaatilised edusammud on andnud olulisi uusi teadmisi JIA geneetikast. Kõige elementaarsemal tasemel näitavad nii *HLA* kui ka mitte-*HLA* lookuste uuringud, et geneetilise tausta poolest on ülemineku piirjoon JIA ja täiskasvanute artriidi vahel hägune. Pigem esindab põletikuline artriit kontiinumit haiguse avaldumise vanuse spektril. See üldine väide ei välista teatud artriidi vormide olemasolu, mis on piiratud peamiselt ühe või teise vanuserühmaga. Näiteks oligoartikulaarne artriit, millega kaasneb krooniline uveit, on levinud varases lapsepõlves ja täiskasvanutel fenotüübina praktiliselt olematu, samas kui seropositiivne artriit on väikelastel haruldane.

## Uuringu eesmärk

Kogu genoomi hõlmavate assotsiatsiooniuuringute eesmärgiks on suurendada haiguste, sealhulgas JIA geneetilise vastuvõtlikkusega seostatavate lookuste arvu, et parandada haiguse diagnoosimise täpsust, haiguse kulu ja komplikatsioonide ning ravimitele alluvuse prognoosimist. Uuringu eesmärgiks oli tuvastada uusi seoseid lookustes, mis võivad soodustada JIA tekke riski Eesti patsientidel ning nende seost haiguse avaldumise vanusega.

## Metoodika

### Uuringu populatsioon

Uuringu käigus võrreldi 259 JIA patsiendi genotüpiseerimistulemusi. Uuringugruppi kuulusid JIA diagnoosiga 144 tüdrukut ja 115 poissi Eesti populatsioonist, kellel teostati kogu genoomi assotsiatsioonianalüüs.

Patsiendid kaasati uuringusse tavapärase lastereumatoloogi visiidi käigus SA TÜ Kliinikumi lastekliinikus. Kogu valimi keskmine vanus JIA diagnoosimisel oli 9 aastat. Keskmine vanus JIA diagnoosimisel oli poistel 8 aastat ja tüdrukutel 11 aastat.

JIA alatüüpide jaotus peegeldas kogu grupi siseseid tüüpilisi proportsioone, hõlmates peamiselt oligoartriiti (192) ja polüartriiti (56 reumatoidfaktor (RF) negatiivset ja 2 RF-positiivset); neljal patsiendil oli psoriaatiline artriit, kolmel entesiidiga seotud artriit ja ühel patsiendil oli vastavalt süsteemne ja muu artriit. Alalõualiigese haaratust hindas reumatoloog.

Antud lõputöös on geenide ja nende poolt kodeeritavate valkude toime kirjeldamise aluseks kasutatud GeneCards andmebaasi, mis sisaldab integreeritud kujul suurel hulgal geenianalüütikule olulist genoomset informatsiooni.

### Eetiline heakskiit

Antud uuringu andmed võeti varasema uuringu andmekogust, kasutatud on seal olevaid vaikivaid andmeid. Uuringu teostamiseks anti heakskiit Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomiteelt. Väljastatud kooskõlastuste number on 194T-19. Kõik patsiendid andsid uuringus osalemiseks informeeritud nõusoleku.

### Genotüpiseerimine

GWAS-i jaoks genotüpiseeriti kõik patsientide DNA proovid Illumina HumanOmniExpress BeadChip mikrokiiptidega vastavalt tootja protokollile. Kiibikatsed teostati TÜ Eesti geenivaramu tuumiklaboris. Saadud genotüübiandmete kvaliteedi kontrolli järgselt viidi läbi põhikomponentide analüüs (Principal component analysis PCA) EIGENSTRAT tarkvaraga ning tulemusi kasutati kovariaatidena järgnevas regressioonianalüüsis.

Kvaliteedikontrolli protseduurid hõlmasid järgmisi välistamiskriteeriume: *marker call rate* < 0.95, *minor allele frequency* (MAF) < 0.01, *sample call rate* (missingness) < 0.95 ning oluline kõrvalekalle Hardy–Weinberg tasakaalust ( $P < 1 \times 10^{-6}$ ).

### Imputatsioon

Imputeerimiseks kasutati 2240 Eesti Biopanga geenidoonori, kellel oli määratud kogu genoomi järjestus (WGS), andmestikku. Pärast kvaliteedikontrolli koostatud võrdluspaneel sisaldas 16 583 468 ühenukleotiidset variandi (SNV) andmestikku. Sellise üleriigilise – Eesti populatsioon - võrdluspaneeli kasutamine suurendab oluliselt madalama sagedusega (alleeli sagedus 0,5–

10%) variantide imputeerimise täpsust, võrreldes tavaliselt kasutatavate võrdluspaneelidega nagu näiteks 1000 Genoomi Projekti 3. faas. Imputeerimine viidi läbi TÜ Eesti geenivaramus, kasutades IMPUTE versiooni 2.2.2.

#### Statistiline analüüs

Logistilise regressiooni abil testiti uuritavate variantide seost JIA avaldumise vanusega additiivse (*additive model*) geneetilise mudeli alusel. Assotsiatsioonitest viidi läbi imputatsioonil saadud genotüübiandmestikus, kasutades SNPTEST-i versiooni 2.5.2. Genoomse tähendusrikkuse lävendväärtuseks kasutati klassikalist  $P < 5 \times 10^{-8}$  väärtust. Suurusjärg  $P < 1 \times 10^{-4}$  võeti statistiliselt olulise (*nominal significance*) seose lävendiks, arvestades olemasoleva uuringugrupi suurust. Imputeerimise andmestikus kasutati ainult kõrge kvaliteediga genotüpiseeritud ühenukleotiidseid variante: kvaliteeti hinnati infoskoori ( $> 0,6$ ) ja usaldusskoori ( $> 0,9$ ) abil.

## Tulemused ja arutelu

Lõputöö eesmärgiks oli tuvastada võimalikke uusi JIA geneetilise vastuvõtlikkuse ja haiguse avaldumise vanusega seostatavaid lookuseid, mis asuvad väljaspool HLA piirkonda, kasutades kogu genoomi hõlmavat assotsiatsiooni (GWAS) uuringut Eesti populatsioonis. Uuringus tuvastati kolm statistiliselt olulist varianti, mis võivad omada rolli JIA patogeneesis ja JIA avaldumise vanuses Eesti populatsioonis. Tuvastatud statistiliselt olulised variandid on rs1971761 esimeses kromosoomis, rs73007235 2. kromosoomis ja rs75376732 19.-ndas kromosoomis.

Genotüüpiseerimistulemused saadi 259 patsiendi kohta, kellest kõige noorem on vanuses 0,8 aastat ning kõige vanem 16,3 aastat. Keskmine vanus haiguse avaldumisel on 9,2 aastat. Patsientidest enamus on tüdrukud, 55,6% (144 patsienti) poiste osakaal on väiksem - 44,4% (115 patsienti). Patsientide vanus kuude osas on arvatud 10-ndik süsteemi, et lihtsustada andmete analüüsi.

Kolm statistiliselt kõige olulisemat ( $P < 1 \times 10^{-4}$ ) varianti on välja toodud tabelis 5. Uuringus tuvastatud geneetilised muutused asuvad DNA mittekodeerivas järjestuses. Leitud variantidel on põhjust eeldada reguloorset efekti, mis võib mõjutada lähedalasuvate bioloogilistest olulistest geenide funktsiooni.

Tabel 5. Eesti JIA patsientidel tuvastatud statistiliselt olulised lookused

Chr	Positsioon	dbSNP ID	Alleel 1	Alleel 2	Maf *	P-väärtus	Beeta**	se***	Geeni regioon
1	207405368	rs1971761	T	C	0.253	$3.95 \times 10^{-5}$	0.4649	0.1111	<i>CD55</i> ;
									<i>CR1</i>
									<i>IL10 perekond</i>
2	103549819	rs73007235	G	A	0.141	$2.42 \times 10^{-5}$	0.7322	0.1702	<i>IL1R1 &amp; IL1R2</i>
									<i>IL18R1</i>
19	55125237	rs75376732	C	G	0.319	$6.06 \times 10^{-5}$	-0.4801	0.1177	<i>LILRB1</i>
									<i>LILRA1/2</i>
									<i>LAI1/2</i>

Chr- kromosoom

\*Maf - harvem esineva alleeli (alleel 2) esinemise sagedus

\*\*beeta - riskide suhe

\*\*\*se - standard viga

Tabelis 6 on välja toodud Eesti patsientide JIA alatüübid. Kõige sagedasem on oligoartriit, mida esineb pea kolmel neljandikul (74%) haigetest. Sageduselt järgmisena (22%) esineb poliartriit ning kõik muud vormid moodustavad allesjäänud 4%. Võrreldes varasemalt avaldatud alatüüpide uuringutega on antud uuringus Eesti lastel oligoartriidi levimus kõrgem - 74% - võrrelduna teistes uuringutes avaldatud levimusega 50-60%. Samuti on veidi väiksem antud uuringus psoriaatilise artriidiga patsientide osakaal: antud uuringus 1,5% võrrelduna teistes uuringutes toodud 2–15%. Teiste alatüüpide levimuse varieeruvus jääb varasemalt avaldatud protsentide piiresse. Varieeruvus antud uuringu patsientide JIA alatüüpides võib olla tingitud osaliselt ka elanikkonna geneetilisest ja etnilisest taustast ning nende erinevusest võrreldes teiste uuritud populatsioonidega.

Tabel 6. Eesti JIA patsientide haiguse alatüübid ning nende esinemise sagedus

Fenotüüp	Patsientide arv	Osakaal
Oligoartriit	192	74%
Polüartriit	57	22%
Psoriaatiline artriit	4	1.5%
Entesiidiga seotud artriit	3	1.2%
Diferentseerumata JIA	2	0.8%
sJIA	1	0.4%
Kokku	259	

Tabelis 7 on välja toodud JIA patsiendid, kellel leiti TML haaratus. TML haaratust hindas laste reumatoloog tavapärase läbivaatuse käigus. Osalenud patsientidest 55-l tuvastati alalõualiiigesel artriidi tunnused, see on koguvalimist 21,2%.

TML haaratusega grupist moodustavad tüdrukud 69% (38 patsienti). Võrreldes kogu patsientide rühmaga (55,6%) on TML haaratusega grupis tüdrukute osakaal kõrgem. Antud grupis esinevate haiguse fenotüüpide jaotuvus on sarnane üldgrupile. Oligoartriit moodustab suurema enamuse - 72,7% (üldgrupis 74%), järgneb polüartriit 21,8% (üldgrupis 22%) ja psoriaatiline artriit 5,5% (üldgrupis 1,5%). TML haaratus erineb üldgrupist psoriaatilise artriidiga vormil, aga kuna valimis osalenute arv on liiga väike, ei saa nende andmete põhjal teha järeldusi.

Tabel 7. Eesti JIA uuringus osalenud patsiendid, kellel tuvastati TML haaratus.

	Patiendi ID	Fenotüüp	TML haaratus	Vanus	Sugu
1	JAE392	Oligoartriit	+	0.8	M
2	JAE320	Oligoartriit	+	1	M
3	JAE119	Oligoartriit	+	1.5	M
4	JAE126	Oligoartriit	+	1.9	M
5	JAE506	Polüartriit	+	3	N
6	JAE404	Oligoartriit	+	4	M
7	JAE365	Oligoartriit	+	5	M
8	JAE401	Oligoartriit	+	5.3	M
9	JAE150	Oligoartriit	+	5.4	M
10	JAE317	Oligoartriit	+	5.5	N
11	JAE148	Oligoartriit	+	6	N
12	JAE545	Polüartriit	+	7.3	N
13	JAE384	Oligoartriit	+	8	N
14	JAE186	Oligoartriit	+	8.8	M
15	JAE525	Polüartriit	+	8.8	N
16	JAE300	Oligoartriit	+	9	N
17	JAE368	Oligoartriit	+	9.2	N
18	JAE136	Oligoartriit	+	9.3	N
19	JAE372	Oligoartriit	+	9.8	N
20	JAE850	Psoriaatiline artriit	+	9.8	M
21	JAE376	Oligoartriit	+	10	M

22	JAE342	Oligoartriit	+	10.2	N
23	JAE379	Oligoartriit	+	10.3	N
24	JAE853	Psoriaatiline artriit	+	10.4	N
25	JAE543	Polüartriit	+	10.9	N
26	JAE328	Oligoartriit	+	11	N
27	JAE351	Oligoartriit	+	11	N
28	JAE407	Oligoartriit	+	11	N
29	JAE505	Polüartriit	+	11.2	N
30	JAE541	Polüartriit	+	11.3	M
31	JAE529	Polüartriit	+	11.4	N
32	JAE400	Oligoartriit	+	11.6	N
33	JAE524	Polüartriit	+	11.8	M
34	JAE302	Oligoartriit	+	12	N
35	JAE382	Oligoartriit	+	12	N
36	JAE188	Oligoartriit	+	12.1	N
37	JAE305	Oligoartriit	+	12.1	M
38	JAE327	Oligoartriit	+	12.9	N
39	JAE380	Oligoartriit	+	12.9	N
40	JAE408	Oligoartriit	+	13	N
41	JAE520	Polüartriit	+	13.3	N
42	JAE312	Oligoartriit	+	13.4	N
43	JAE389	Oligoartriit	+	13.4	N
44	JAE142	Oligoartriit	+	13.4	M
45	JAE354	Oligoartriit	+	13.4	M
46	JAE398	Oligoartriit	+	13.5	N
47	JAE516	Polüartriit	+	13.5	N
48	JAE539	Polüartriit	+	13.8	N
49	JAE358	Oligoartriit	+	14	N
50	JAE390	Oligoartriit	+	14	N
51	JAE367	Oligoartriit	+	14.4	N
52	JAE503	Polüartriit	+	14.4	N
53	JAE366	Oligoartriit	+	14.6	M
54	JAE851	Psoriaatiline artriit	+	14.9	N
55	JAE406	Oligoartriit	+	15	N
<b>Keskmine:</b>				10.1	

TML haaratusega tulbas on märgitud ära JIA patsientide hulgast need, kellel tuvastati TML artriidile viitavad sümptomid.

Patsientide vanus kuude osas on arvatud 10-ndik süsteemi, et lihtsustada andmete analüüsi.

Assotsiatsiooniuringu statistiliselt olulisimad tulemused

### 1. Kromosoom:

Kromosoomis 1 leiti statistiliselt kõige olulisem seos variandil rs1971761, mille lähedal asuvad mitmed bioloogiliselt olulised geenid: *CD55* ja *CRI* ja *IL-10* perekonna geenid (*IL-10*, *IL-19*, *IL-20* ja *IL-24*).

### *CD55:*

Esimeses kromosoomis tuvastatud variandile kõige lähemal *downstream*-järjestuses asuv bioloogiliselt oluline geen on *CD55* (teise nimega *DAF* ehk „*Decay accelerating factor*“). *CD55* geen kodeerib samanimelist glükoproteiini, mis osaleb komplemendi kaskaadi reguleerimises. *CD55* valgu peamine ülesanne on kaitsta rakke komplemendi vahendatud rünnakute eest (Medof ME. jt., 1987). *CD55* valgu seondumine komplemendi valkudega kiirendab nende lagundamist, häirides seeläbi kaskaadi ja hoides ära peremeesrakkude kahjustamise. Lisaks komplemendi aktiveerimise regulatsioonile, osaleb *CD55* ka adaptiivsete T-rakkude vastuste regulatsioonil (Capasso M. jt., 2006). Tuvastatud on, et *CD55* omab rolli immuunsuse reguleerimises erinevate autoimmuunhaiguste nagu näiteks süsteemse erütematoosluupuse (SLE) patogeneesis (Toomey CB. jt., 2014).

JIA ja *CD55* vaheliste seoste kohta varasemaid uuringuid avaldatud ei ole. Pahwa jt. leidsid, et *CD55* taseme langus võib olla RA soodustav tegur (Pahwa R. jt., 2016). Uuringu raames võrreldi 75 RA patsienti 75 terve kontrollgrupi liikmega, määrates perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (PBMC ehk *peripheral blood mononuclear cells*) *CD55* ja tsütokiinide (IFN- $\gamma$ , IL-17A ja IL-10) ekspressiooni taset. Leiti, et et RA patsientidel on *CD55* tase langenud nii mRNA ekspressiooni tasemel kui ka veres ringlevate rakkude pinnal. Lisaks leidsid nad, et IL-17A ja IL-10 ekspressioon oli patsientidel kõrgem. Lisaks on hiire mudelil leitud, et *CD55* intraartikulaarne manustamine vähendab põletiku protsessi artriidi korral (Harris CL. jt., 2002). Andmed viitavad, et PBMC-*CD55* taseme langus võib olla RA soodustav tegur.

Komplemendi aktiveerimist peetakse oluliseks sündmuseks RA põletikulises kaskaadis. (Piccoli AK. jt., 2011). Uuringud viitavad, et *CD55* võib omada kaitsvat rolli RA korral, vältides komplemendi vahendatud kahjustusi sünoviaalmembraanis (Davies ME. jt., 1994). Selle alusel võib oletada, et muutunud *CD55* tase võib omada rolli ka JIA patsientide patogeneesis.

### *CR1:*

Esimeses kromosoomis tuvastatud variandile *downstream*-järjestuses läheduselt järgmine bioloogiliselt oluline geen on *CR1*. *CR1* on *CD55* paraloo. Geeni poolt kodeeritav valk on komplemendi retseptor tüüp 1 (CR1), tuntud ka kui C3b/C4b retseptor või CD35.

CR1 retseptor esineb erütrotsüütide, leukotsüütide, glomerulaarsete podotsüütide ja põrna folliikulite dendriitrakkude membraanil. CR1 on põhiline komplemendi reguleeriv valk. Valk vahendab rakulist seondumist osakeste külge, mis on komplemendi kaskaadi aktiveerinud. On tuvastatud, et komplemendi vahendatud raku- ja koekahjustused aitavad oluliselt kaasa autoimmuunhaiguste patogeneesile (Song WC., 2006). Mutatsioone selles geenis või antud valgu taseme langust on seostatud mitmete erinevate haigustega, seal hulgas süsteemse erütematoosluupusega.

JIA ja *CR1* vaheliste seoste kohta varasemaid uuringuid avaldatud ei ole. Samas on uuringuid mis viitavad, et langenud CR1 tase võib soodustada RA teket ja kulgu. Anand jt. uuringus osales 45 RA patsienti ja 66 tervet isikut (Anand D. jt., 2014). Nad leidsid, et RA patsientidel esines vereanalüüsis madalam L-CR1 transkript võrrelduna kontrollgrupiga.



### *IL-10* perekond:

Kromosoom ühes tuvastatud variandile asuvad lähedal ka interleukiinide perekond 10 (*IL-10*) geenid, alates kõige lähedamal asuvast *IL-24*, sellele järgnevad *IL-20*, *IL-10* ja *IL-19*. Lookus asub geneetilisest variandist *upstream*-järjestuses ehk vastassuunas kui *CD55* ja *CR1* geenid.

*IL-10* perekonna geenid kodeerivad vastavaid *IL-10* perekonna tsütokiine. Tsütokiinid on valgulised signaalühendid, mis kontrollivad paljusid erinevaid raku funktsioone, sealhulgas proliferatsiooni, diferentseerumist ja rakkude ellujäämist, apoptoosi ning osalevad ka mitmetes patoloogilistes protsessides. *IL-10* perekonna tsütokiinid võib nende funktsioonide alusel jagada kolme alaklassi (W. Ouyang, 2011). Esimene klass sisaldab ainult *IL-10*.

Teine klass hõlmab *IL-20* alam perekonna tsütokiine, sealhulgas *IL-19*, *IL-20*, *IL-22*, *IL-24* ja *IL-26*. Need tsütokiinid toimivad peamiselt peremeesorganismi kaitsemehhanismide esilekutsumiseks, mis kontrollivad patogeeni sissetungi ja järgnevat immuunreaktsiooni (Ouyang W. jt., 2011). Kolmas grupp on *IL-28* grupp.

Tsütokiin *IL-10* omab immunosupressiivseid funktsioone, et vähendada liigset ja kontrollimatust põletikulisest protsessist põhjustatud koekahjustusi (Engelhardt KR. jt., 2014). *IL-10* reguleerib alla antigeeni esitlevate rakkude, nagu makrofaagide ja monotsüütide, sünteesitud põletikku soodustavate tsütokiinide, sealhulgas *IL-1 alfa* ja *beeta*, *IL-6*, *IL-8* ja *TNF-alfa* vabanemist. Häirib ka antigeeni esitlust, vähendades MHC (*major histocompatibility complex*) II klassi ja kaasstimuleerivate molekulide ekspressiooni, inhibeerides seeläbi nende võimet indutseerida T-rakkude aktivatsiooni. Samuti suurendab see B-rakkude ellujäämist, proliferatsiooni ja antikehade tootmist ning võib blokeerida NF-kappa B aktiivsust. *IL-10* geeni oluline paraloo on *IL-20*.

*IL-10* geeniperekonna geenide üksikute polümorfismidega on avaldatud mitmeid uuringuid erinevates populatsioonides ning tulemused JIA-ga seotuse kohta on vasturääkivad. Lisaks esinevad erisused erinevate JIA vormide puhul. *IL-10* perekonna geeni variantidega on varasemalt seostatud suurenenud riski JIA tekkeks (Omoyinmi E. jt., 2012) (Möller J. jt., 2010). On leitud alanenud *IL-10* produktsiooni taset süsteemse artriidi (sJIA) patsientidel võrreldes tervete kontrollgrupiga. (Müller K. jt., 1998). Ka hiirte mudeli uuringu andmed viitavad, et langenud *IL-10* tootmine soodustab JIA patogeneesi (Imbrechts M. jt., 2018). Kuid samas on tuvastatud ka kõrgeenenud *IL-10* mRNA (Barnes MG., 2009) ja plasmatasemed (de Jager WE., 2007) sJIA grupis võrreldes tervete kontrollgrupiga. Lisaks on avaldatud uuring, kus ei tuvastatud *IL-10* polümorfismide seost kõrgeenenud JIA riskiga, sealhulgas ka sJIA grupis (Jung JH. jt., 2022). Tulemuste varieeruvus võib olla põhjustatud süsteemse ja teiste JIA alatüüpide suhteliselt erinevast geneetilisest taustast ning asjaolust, et uuringud on läbi viidud erinevatel rahvastiku gruppidel (Hinks A. jt., 2013).

Lisaks on kirjeldatud *IL-10* geneetiliste variantide seoseid erinevate teiste põletikuliste ja autoimmuunhaigustega, sealhulgas RA (Lard LR. jt., 2003), Behcet'i tõve (Remmers EF. jt., 2010), mitteinfektsioosse uveiidi (Atan D. jt., 2010), ja I tüüpi diabeediga (Barrett JC. jt., 2009).

*IL-19*, *IL-20* ja *IL-24* poolt kodeeritud tsütokiine ekspresseerivad monotsüüdid, fibroblastid ja mitmed epiteelirakud. *IL-19* ja *IL-24* ekspresseerivad veel lisaks ka B-rakud (Rutz S. jt., 2014).

*IL-19* roll immuunvastuses ja põletikuprotsessis on veel ebaselge. On esitatud hüpotees, et endogeenne *IL-19* ekspressioon on vastuseks põletikulisele stiimulile, mis on osa

kompenseerivast mehhanismist põletiku summutamiseks (Leigh T. jt, 2020). 2021. aastal on esitatud hüpotees, et IL-19 puhul ei ole tegemist põletikku pärssiva, vaid immunoregulaatorse tsütokiiniga (Fujimoto Y. jt., 2021). IL-19 rolli väljaselgitamiseks on veel vajalikud edasised uuringud.

IL-20 ja IL-24 tsütokiinidel on leitud põletikuprotsessi soodustav toime. IL-20 ja IL-24 suurendavad põletikueelsete molekulide, nagu monotsüütide kemoatraktandi valk 1 (MCP1) tootmist ja on seostatud luude erosiooni ja haiguse radiograafilise progresseerumisega. (Kragstrup TW. jt., 2018). On viiteid, et IL-20 suurendab osteoklastogeneesi ja osteoklastide poolt vahendatud luu erosiooni läbi Nukleaar Faktor Kappa B (NF-kB) signaaliraja ning, et IL-20 inhibeerimine võib vähendada osteoklastide diferentseerumist ja luu resorptsiooni (Liu Y. jt., 2021). Soodumus tõusnud IL-20 ja IL-24 tasemele võib omada rolli JIA patogeneesis.

Antud uuringus ilmnes statistiliselt oluline geneetiline muutus JIA grupis, kellel avaldus haigus uuringugrupi keskmisest avaldumisvanusest hiljem. Geneetiline muutus asub regioonis, mille lähedal asuvad immunoloogiliselt olulised geenid: *CRI* ja *CD55* ning *IL-10* perekonna tsütokiinide geeniklaster. Seost näidanud variant võib asuda antud geenide regulaatorsel alal ning seeläbi mõjutada nende ekspressiooni ja funktsiooni taset organismis. On võimalik, et geneetilised variandid, mis mõjutavad *CR1*, *CD55* ja *IL-10* perekonna tsütokiinide ekspressioonide taset, omavad rolli JIA patogeneesis ning seeläbi mõjutavad, millises vanuses haigus avaldub.

Antud uuringu tulemus võib olla täiendavaks vihjeks, et muutunud *CRI* ja *CD55* ekspressiooni tase võib lisaks RA-le olla ka JIA teket mõjutav geneetiline tegur läbi muutunud võime pärssida komplemendi vahendatud kaskaadi.

Seniste uuringute alusel on IL-10 tsütokiinide perekonna täpne roll JIA patogeneesis ebaselge. Uuringud viitavad, et IL-10 tsütokiinide perekond omab rolli põletiku protsessi moduleerimises, mõjutades põletikku soodustavate tsütokiinide, sealhulgas IL-1, IL-6 ja TNF-*alfa* vabanemist. Samuti on viiteid, et IL-10 perekonna tsütokiinide taseme muutus võib mõjutada osteoklastogeneesi ja osteoklastide poolt vahendatud luu erosiooni ning haiguse radiograafilist progresseerumist.

On võimalik, et töös leitud geneetiline variant, mis mõjutab *CD55* ja *CRI* ning *IL-10* tsütokiinide perekonna ekspressiooni, omab rolli JIA patogeneesi aritmeetilisest keskmisest hilisemal avaldumisel.

## 2. Kromosoom:

Kromosoomis 2 leiti statistiliselt oluline seos variandil rs73007235, mille lähedal asuvad bioloogiliselt olulised geenid: *IL18R1*, *IL1R1* ja *IL1R2*.

### *IL1R1* ja *IL1R2*:

Geenid *IL1R1* ja *IL1R2* kodeerivad samanimelisi tsütokiinide retseptoreid: interleukiin-1 retseptor 1 (IL-1R1) ja interleukiin-1 retseptor 2 (IL-1R2). Mõlemad on olulised vahendajad tsütokiinidega seotud immuun- ja põletikulistes reaktsioonides.

Retseptoritele IL-1R1 ja IL-1R2 kinnituvad tsütokiinid on interleukiin-1 *alfa* (IL-1A) ja *beta* (IL-1B) ning interleukiini-1 retseptori antagonistid (IL1RA). IL-1RA blokeerib seondudes retseptori mõju. IL-1R1 seondumine IL-1ga soodustab järgvat põletikuprotsessi, osaledes NF-

kB, Mitogeen-Aktiveeritud Proteiinkinaasi (MAPK) ja teistes IL-1 sõltuvates signaalradades. *IL-1RI*-ga seotud autoimmuunhaiguste hulka kuuluvad Schnitzleri sündroom ja autoinflammatoorne CINCA sündroom.

Tsütokiin interleukiin-1 *alfa* soodustab põletikuprotsessi. IL-1A toodavad monotsüüdid ja makrofaagid proproteiinina, mis vabaneb vastusena rakukahjustusele ning kutsub järgnevalt esile rakkude apoptoosi. Lisaks stimuleerib vabanenud IL-1A tümotsüütide proliferatsiooni, mis omakorda kutsub esile IL-2 vabanemise, B-rakkude küpsemise ja proliferatsiooni ning fibroblastide kasvufaktori vabanemise. On viiteid, et IL-1A valgud osalevad artriidi põletikulises reaktsioonis, stimuleerides sünoviaalrakkudes prostaglandiini ja kollageenaasi vabanemist.

*IL-1A* geeni polümorfismi on varasemalt seostatud reumatoidartriidiga (Zhu L. jt, 2021). Antud tsütokiini tootmise blokeerimine või selle aktiivsuse pärssimine vähendab põletikulisi reaktsioone ja võib leevendada kõrge immuunvastusega seotud haiguste kulgu, nagu näiteks juveniilne idiopaatiline artriit, reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, osteoartriit.

Interleukiin-1 *beeta* on samuti oluline põletikulise vastuse vahendaja ja osaleb mitmesugustes rakulistes protsessides, sealhulgas rakkude proliferatsioonis, diferentseerumises ja apoptoosis. IL-1B loetakse tugevaks põletikku soodustavaks tsütokiiniks. Antud tsütokiini vabanemine indutseerib prostaglandiinide sünteesi, neutrofiilide sissevoolu ja aktivatsiooni, T-rakkude aktivatsiooni ja tsütokiinide tootmist, B-rakkude aktivatsiooni ja antikehade tootmist ning fibroblastide proliferatsiooni ja kollageeni tootmist. Antud tsütokiini on varasemalt seostatud inimese osteoartriidi patogeneesiga.

IL-1R2 on peibutusretseptor IL-1R1-le, seondudes samade ligandidega. Tegemist on mittesignaaliandva retseptoriga, seondudes konkureerivalt samade tsütokiinidega ja takistades nende seondumist IL-1R1-ga, mis omakorda pärssib nende ligandide aktiivsust. Kõige tugevam seondumine on IL-1B-ga, halvemini seotakse IL-1A ja IL1R1.

Nii IL-1R1 kui ka IL-1R2 esinevad normaalse, terve luu osteoklastidel. Küll aga on leitud, et IL-1R2 ekspressiooni tase on alla surutud patoloogiliselt aktiveeritud osteoklastidel, soodustades järgnevat tõsist luukoe hävimist osteoporoosi protsessis (De Martinis jt., 2020).

Uuringuid, mis seostaksid otseselt *IL1R1* ja *IL1R2* polümorfismi kõrgendatud JIA riskiga veel avaldatud ei ole. Küll aga on IL-1 inhibeeriv ravi andnud häid tulemusi JIA ravis. Hiljutine kohortuuring süsteemse JIA patsientidel näitas häid kliinilisi tulemusi kasutusel olevatele IL-1 inhibiitorravimitega (Anakinra ja Canakinumab) (Lainka E. jt., 2021). Kuue aasta jooksul jälgiti Saksamaal 202 JIA patsiendi ravivastust. Ravi oli patsientide poolt hästi talutav, vastuvõetava ohutusprofiiliga ja piisava tõhususega.

Ülevaatlik artikkel *IL-1RI* rollist krooniliste põletikuliste haiguste puhul inim- ja loomudelitel viitab retseptori rollile kroonilise valu patoloogias ning näitas IL-1 pärssivate ravimeetodite potentsiaalset kasu krooniliste põletikuliste haigustega patsientide valu leevendamisel (Mailhot B. jt., 2020).

*IL1R1* (rs3917318, rs956730, rs1049057) ja *IL1R2* (rs3218977, rs719250, rs4851527, rs3218896, rs2072472) polümorfisme on varasemalt seostatud reumatoidartriidi tõusnud tekkeriski soodumusega. 2021. aasta Hiina Han populatsioonis läbiviidud geneetilises analüüsis leiti, et *IL1R1* ja *IL1R2* polümorfismid võivad olla seotud kõrgendatud RA

avaldumise tõenäosusega. (Liu X. jt., 2021). Samuti on leitud, et osteoporoosi puhul on patoloogiliselt aktiveeritud osteoklastide pinnal IL1R2 ekspressioon alla surutud, põhjustades tõsist luude hävimist (De Martinis jt., 2020).

#### *IL18R1:*

Geen *IL18R1* kodeerib valku interleukiin-18 retseptor 1 (IL-18R1). See retseptor seob spetsiifiliselt interleukiin-18 (IL-18) ja on oluline IL-18 vahendatud signaaliradades. Antud retseptoriga seonduvat tsütokiini IL-18 loetakse põletikku soodustavaks mediaatoriks. IL-18 osaleb polariseeritud T-helper 1 (Th1) rakkude ja tõenäoliselt ka looduslike tapjarakkude (NK, *natural killer*) immuunvastustes. IL-18 moodustab oma retseptoritega (IL-18R1 ja IL-18RAP-ga) signaaliülekanne kompleksi, mis aktiveerib NF-kappa-B, käivitades põletikuliste vahendajate sünteesi. Seda tsütokiini on seostatud erinevate elundite kahjustustega ning potentsiaalselt eluohtliku seisundiga, mida nimetatakse tsütokiinide tormi sündroomiks.

*IL18R1* polümorfisme ei ole varasemates uuringutes seostatud JIA geneetilise eelsoodumuse ega patoloogiaga. Küll aga on viiteid, et kõrgeenenud IL-18 tase on potentsiaalne marker süsteemse JIA haiguse kulu ennustamiseks ja remissiooni hindamiseks. (Mizuta M, 2021)

Antud uuringus leiti statistiliselt oluline geneetiline variant JIA grupis, kellel avaldus haigus keskmisest vanusest hiljem. Geneetiline muutus asub 2. kromosoomi regioonis, mille lähedal asuvad immunoloogiliselt olulised geenid: *IL18R1*, *IL1R1* ja *IL1R2*. Seost näidanud variant võib asuda antud geenide regulatoorsel alal ning mõjutada nende ekspressiooni ja funktsiooni organismis ning seeläbi omada rolli JIA patogeneesis.

Uuringuid, mis seostaksid otseselt *IL1R1*, *IL1R2*, *IL18R1* polümorfisme kõrgendatud JIA riskiga veel avaldatud ei ole. Kodeeritavad retseptorid seostuvad IL-1 perekonna tsütokiinidega, mis osalevad Th1 ja tõenäoliselt NK-rakkude vahendatud immuunvastustes ning aktiveerivad NF-kB raja, käivitades põletikuliste vahendajate sünteesimist. IL-1 inhibeeriv ravi on andnud häid kliinilisi tulemusi JIA ravis, vähendades põletikulisi reaktsioone ja leevendades JIA artriidi kulgu. IL-1 tsütokiinid omavad koos IL-6 ja TNF *alfaga* JIA põletikulises reaktsioonis olulist rolli.

Antud uuring võib olla viiteks, et *IL1R1*, *IL1R2*, *IL18R1* regiooni polümorfismid võivad mõjutada JIA patogeneesi ning omada rolli JIA avaldumises Eesti populatsioonis aritmeetilisest keskmisest vanusest hiljem.

## 19. kromosoom:

Üheksateistkümnendas kromosoomis leiti statistiliselt oluline seos variandil rs75376732. Antud variant asub *LILR* (*Leukocyte immunoglobulin-like receptor*) perekonna geeniklastis. Seost näidanud variandi vahetus läheduses *downstream*-järjestuses asub bioloogiliselt oluline geen *LILRB1*. Lisaks asuvad variandi lähedal *upstream*-järjestuses veel mitmed bioloogiliselt olulised geenid: *LILRA1* ja 2 ning *LAIR1* ja *LAIR2*.

Geenid *LILRB1*, *LILRA1* ja 2 ning *LAIR1* ja *LAIR2* kodeerivad samanimelisi valke ning need kuuluvad leukotsüütide immunoglobuliinilaoliste retseptorite (LILR) perekonda. LILR perekond on hästi tuntud inimese leukotsüütide antigeen (HLA) I klassi siduv ligand. Lisaks on viimastel aastatel üha enam tuvastatud uusi mitte-HLA ligande, mis samuti seostuvad LILR retseptoriga (Hirayasu K. jt., 2015).

### *LILR-B1:*

*LILRB1* geen kodeerib valku LILR-B1 (*Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B1*). Retseptor ekspresseerub immuunrakkudel nagu näiteks T-rakud, B-rakud, NK-rakud. Retseptor seondub I klassi MHC antigeenidega, sealhulgas HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-G ja HLA-F alleelidega (Dulberger CL. jt., 2017).

Antigeeni seondumine retseptoriga edastab negatiivse signaali, mis pärsib immuunvastuse stimuleerimist. LILR-B1 seondumine inhibeerib antigeenispetsiifiliste T-rakkude paljunemist, stimuleerib IL-10 ja TGF-*beta* tootmist ning vähendab IL-2 ja IFN-*gamma* tootmist (Thomas R. jt., 2010). Hetkel on konsensuslik arvamus, et retseptori seondumine NK-rakkudel ja T-rakkudel MHC klassi molekuliga kaitseb sihtrakke lüüsi eest. Samuti arvatakse, et antud retseptor kontrollib põletikulisi reaktsioone ja tsütotoksilisust, et aidata keskenduda immuunvastusele ja piirata autoreaktiivsust.

*LILRB1* ning JIA vaheliste seoste kohta varasemaid uuringuid avaldatud ei ole. Uuringud viitavad, et LILR geeniklastri järjestus on väga polümorfne ning selle perekonna polümorfismid võivad olla olulisel määral seotud inimese immuunvastuste mitmekesisusega ning on leitud, et *LILRB1* polümorfismid võivad soodustada suurenenud vastuvõtlikust RA-le läbi ebapiisava inhibeeriva signaaliülekanne (Hirayasu K. jt., 2015).

### *LILRA1 ja LILRA2:*

Geenid *LILRA1* ja *LILRA2* kodeerivad samanimelisi valgulisi retseptoreid. *LILRA1* geen kodeerib retseptorit: LILR-A1 ehk Leukotsüütide immunoglobuliini sarnane retseptor A1 (*Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A1*). Kodeeritud valk ekspresseerub valdavalt B-rakkudel ning seostub klass I MHC antigeenidega ja osaleb immuunvastuse reguleerimisel. *LILRA1* geeni oluline paraloog on *LILRA2*.

*LILRA2* geen kodeerib retseptorit, mida ekspresseeritakse peamiselt monotsüütidel ja B-rakkudel ning madalamal tasemel dendriitrakkudel ning NK-rakkudel. Retseptor inhibeerib dendriitrakkude diferentseerumist ja antigeeni esitlust ning pärsib kaasasündinud immuunvastust. LILR-A1 ja LILR-A2 seotud radade hulka kuuluvad immunoregulaatorsed interaktsioonid lümfoidsete ja mitte-lümfoidsete rakkude ning kaasasündinud immuunsüsteemi vahel.

JIA eelsoodumusriskiga ei ole varasemalt *LILRA1* ja *LILRA2* geeni variante seostatud. *LILRA2* riskialleeliga on leitud võimalik seos süsteemse erütematoosluupuse (SLE) ja mikroskoopilise polüangiidi tekkeriskiga (Mamegano K. jt., 2008).

On leitud, et RA aktiivsus korreleerub muutunud LILR-A2 ekspressiooni tasemega (Tedla N. jt., 2011). Uuringus osalenud RA patsientidel leiti 75% sünoviaalkoe rakkudel tõusnud LILR-A2 ekspressioon; seejuures tuvastati suurenenud arv makrofaage ja lümfotsüüte, mis ekspresseerisid aktiveerivaid ja inhibeerivaid LILR-e oma pinnal. On võimalik, et nende rakkude vahendatud biokeemilised rajad võivad reguleerida rakkude aktivatsiooni taset ning haiguse ägenemist ja remissiooni. On võimalik, et ekspressioonimustri erinevused võivad kaasa aidata haiguse avaldumise heterogeensusele.

### *LAIR1 ja LAIR2:*

Geenid *LAIR1* ja *LAIR2* kodeerivad samanimelisi valke: LAIR-1 ja LAIR-2 (*Leukocyte Associated Immunoglobulin Like Receptor 1&2*).

*LAIR-1* kuulub nii immuunoglobuliinide superperekonda kui ka leukotsüütidega seotud inhibeerivate retseptorite perekonda. Kodeeritav valk on pärssiva toimega kollageeni siduv retseptor, mida leidub perifeersetes mononukleaarsetes rakkudes, sealhulgas NK-rakkudes, T-rakkudes ja B-rakkudes. Inhibeerivad retseptorid reguleerivad immuunvastust, et vältida keha enda rakkude lüüsimist. Retseptor moduleerib tsütokiinide tootmist CD4+ T-rakkudes, vähendades IL2 ja IFN-*gamma* tootmist, indutseerides samal ajal transformeeriva kasvufaktori *beeta* (TGF-B) sekretsiooni. Reguleerib alla ka IgG ja IgE tootmist B-rakkudes ning IL8, IL10 ja TNF sekretsiooni.

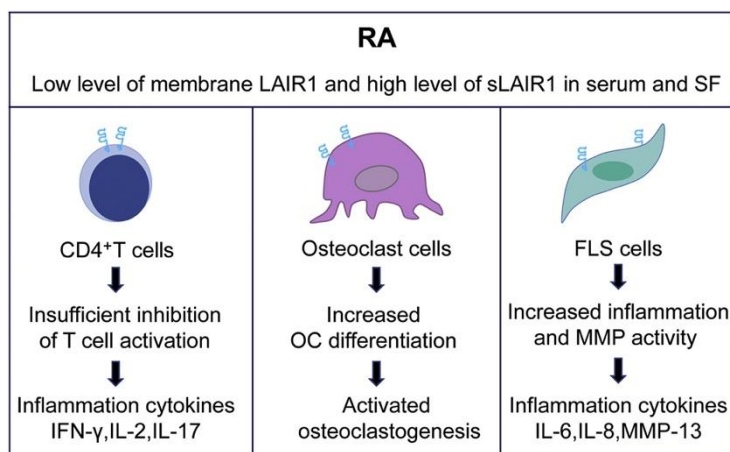
*LAIR-2* valk kuulub samuti immunoglobuliinide superperekonda ja moduleerib kaasasündinud immuunvastust. *LAIR-2* on lahustuv *LAIR-1* homoloog, mis antagoniseerib *LAIR-1* inhibeerivat funktsiooni, sidudes samu ligande. *LAIR-2* seotud radade hulka kuuluvad immunoregulaatorid interaktsioonid lümfoidsete ja mitte-lümfoidsete rakkude ning kaasasündinud immuunsüsteemi vahel.

*LAIR1* ja *LAIR2* ei ole varasemate uuringutega seostatud JIA eelsoodumusriskiga. Uuringutes on tuvastatud mitmeid seoseid *LAIR1* ja teiste autoimmuunhaigustega, sealhulgas RA ja SLE-ga ning Pemphigus foliaceus-ga ehk lehtketendava villtõvega (Guo N. jt., 2020); (Farias TDJ. jt., 2019). Laialdaselt ekspresseeritud inhibeeriva molekulina võib *LAIR-1* omada rolli mitmete autoimmuunhaiguste tekkel.

RA-ga patsientide seerumis, uriinis ja sünoviaalvedelikus on tuvastatud kõrgemat lahustunud *LAIR1* taset ning rakkude pinnal vähenenud *LAIR1* taset (Zhang Y. jt., 2013), (Guo N. jt., 2020). Hiirtel läbiviidud uuring on näidanud, et *LAIR-1* vastaste monoklonaalsete antikehade kasutamine võib inhibeerida osteoklastogeneesi (Zhang Y. jt., 2013).

*LAIR-1* võimalikku rolli RA patogeneesis kirjeldab joonis 6 (Guo N. jt., 2020). RA patsientidel on täheldatud märkimisväärselt langenud *LAIR1* ekspressiooni taset T-rakkude, osteoklastide ja fibroblastilaadsete sünoviotsüütide pinnal ning tõusnud lahustunud s*LAIR-1* taset seerumis ja sünoviaalvedelikus. RA patsientide tõusnud s*LAIR-1* tase võib konkureerivalt seostuda kollageenidega ja blokeerida *LAIR-1* inhibeerivat funktsiooni osteoklastidel, aidates lõpuks kaasa luude erosioonile. *LAIR-1* üleekspressioon rakkude pinnal võib vähendada fibroblastilaadsete sünoviotsüütide invasiooni ja põletikuliste tsütokiinide, sealhulgas IL-6, IL-8 ja matriksi metalloproteinaas-13 (MMP-13), vabanemist. RA patsientidel on täheldatud CD4+ T-rakkudel *LAIR-1* ekspressiooni taseme langust, mis võib tingida T-rakkude aktivatsiooni ebapiisavat inhibeerimist. See soodustab hüperreaktiivsuse seisundi süvenemist, mis hõlbustab autoimmuunhaiguste progresseerumist. Leiud viitavad, et *LAIR-1* võib omada RA puhul põletikuvastast toimet ja võib olla potentsiaalne terapeutiline sihtmärk RA patsientidele.

Joonis 6. LAIR1 võimalik roll RA patogeneesis (Guo N. jt., 2020).



RA patsientidel on täheldatud langenud LAIR1 ekspressiooni taset T-rakkude, osteoklastide ja fibroblastilaadsete sünoviotsüütide pinnal ning tõusnud lahustunud sLAIR1 taset seerumis ja sünoviaalvedelikus. Vähenenud LAIR-1 ekspressioon rakkude pinnal võib põhjustada inhibeeriva signaali nõrgenemise, mis soodustab omakorda vastavate rakkude aktiveerimist, viies lõpuks kontrollimatu põletiku ja autoimmuunhaiguste tekkeni.

OC-osteoklastid

FLS- fibroblastilaadsed sünoviotsüüdid

MMP- maatriksi metalloproteiinaas

SF-sünoviaalvedelik

SLE patsientide B-rakkudes on täheldatud LAIR-1 allareguleerimist (Guo N. jt., 2020). B-rakkude stimuleerimine kollageeniga *in vitro* on näidanud, et LAIR-1+ B-rakkude võime toota antikehasid on oluliselt vähenenud. Veelgi enam, LAIR-1 ligeerimine kollageeniga pärsib B-raku retseptori vahendatud signaaliülekanne sündmusi, sealhulgas NF- $\kappa$ B p65 translokatsiooni, mille tulemuseks on B-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni vähenemine (Colombo B.M. jt., 2012).

On võimalik, et LAIR-1 aktiveerimine võib olla strateegia põletiku kontrollimiseks ja võib pakkuda potentsiaalset terapeutilist lähenemisviisi autoimmuunhaiguste raviks (Myers LK. jt., 2021).

Antud uuringus leiti statistiliselt oluline geneetiline variant JIA grupis, kellel avaldus haigus keskmisest varasemas eas. Geneetiline variant asub 19. kromosoomi *LILR* perekonna geeniklastri regioonis *LILRB1*, *LILRA1*, *LILRA2*, *LAIR1* ja *LAIR2* geenide regulatoorses järjestuses ning võib seeläbi mõjutada nende ekspressiooni ja funktsiooni organismis ning omada rolli JIA patogeneesis.

*LILR* perekonna retseptorid ja nendega seonduvad ligandid omavad rolli põletikulise reaktsiooni moduleerimisel ja immuunvastuse stimuleerimisel, vahendades T-rakkude ning FLS rakkude IFN-*gamma* ja IL6 põletikku soodustavaid signaalradasid ning suurenenud osteoklastogeneesi ning selle vahendatud luu erosiooni.

Antud uuringu tulemus viitab võimalusele, et *LILR* perekonna vahendatud signaalrajad võivad omada rolli lisaks RA-le ka JIA patogeneesis. On võimalik, et muutunud *LILR* perekonna

ekspressiooni tasemed võivad omada soodustavat rolli JIA patogeneesi aritmeelisest keskmisest varasemale avaldumisele Eesti populatsioonis.



## Kokkuvõte

JIA nagu ka paljude muude multifaktoriaalsete haiguste etioloogias mängivad rolli nii geneetiline eelsoodumus kui ka erinevad keskkondlikud tegurid, mille tõttu on täpsete haiguseid soodustavate tegurite kindlakstegemine keerukas protsess. Geneetiliste riskitegurite määramise teevad keeruliseks veel geen-geeni ja geen-keskkonna vahelised interaktsioonid.

Edasimineku teadusuuringute meetodites on võimaldanud avastada aina rohkem uusi võimalikke haiguste geneetilise eelsoodumusega seostatavaid variante, kuid kindlasti on vajalikud edasised uuringud. Geneetiliste eelsoodumusvariantide ja geenilookuste kindlakstegemine võib aidata kaasa varajasemale diagnoosimisele, uute ja tõhusamate ravimeetodite avastamisele, individuaalsele raviskeemi määramisele.

JIA uuringute vähesuse põhjuseks on madalam haiguse esinemissagedus ning sellest tulenev väiksem valimi suurus. Teoreetiliselt jagavad JIA ja RA ja mitmete teiste autoimmuunhaiguste geneetilised eelsoodumustegurid ja patogeenes osalist ühisosa. Otsides uusi JIA geneetilisi eelsoodumusvariante saab osaliselt toetuda varasematele RA ja teiste autoimmuunhaiguste geneetika uuringute tulemustele. Siiski on vajalikud edasised suuremahulised uuringud, et saada täiendavaid andmeid JIA riskiteguritest.

Antud uuringu eesmärgiks oli tuvastada uusi seoseid lookustes, mis võivad soodustada JIA tekke riski Eesti patsientidel ning nende seost haiguse avaldumise vanusega. Uuringu käigus võrreldi 259 Eesti JIA patsiendi genotüpiseerimisandmetega teostatud kogu genoomi assotsiatsioonianalüüsi tulemusi ning tuvastati statistiliselt olulisimad variandid rs1971761 (1. kromosoomis), rs73007235 (2. kromosoomis) ja rs75376732 (19. kromosoomis). Nimetatud kolm statistiliselt olulist varianti võivad omada rolli JIA patogeneesis ja JIA avaldumise vanuses.

Kromosoomi 1 lookuses asuvad mitmed bioloogiliselt olulised geenid: *CD55* ja *CRI* ja *IL-10* perekonna geenid. Kromosoomi 2 lookuses asuvad bioloogiliselt olulised geenid: *IL18R1*, *IL1R1* ja *IL1R2*. 19. kromosoomi lookuses asub *LILR* perekonna geeniklaster. On võimalik, et geneetilised variandid, mis mõjutavad CR1, CD55 ja IL-10 perekonna tsütokiinide, IL-1 perekonna retseptorite (*IL18R1*, *IL1R1* ja *IL1R2*) ja LILR perekonna ekspressioonide taset, omavad rolli JIA patogeneesis ning seeläbi mõjutavad, millises vanuses haigus avaldub. Muutused antud geenide reguleerimises alades võivad mõjutada kehas toimuvaid põletikulisi protsesse läbi komplemendi kaskaadi alla surumise; IL-1, IL-10, IL-6, TNF-*alfa* ning NF-*κ*B ja MAPK signaalradade muutuste ning osteoklastide geneesi mõjutamise vahendusel.

JIA patsiendile parima ravi pakkumiseks on oluline interdistsiplinaarne meeskonnatöö. Primaarne JIA ravi koordineerija on laste reumatoloog. Vajaduse põhised kaasatakse professionaale teistelt elualadelt. Oma rolli meeskonna töös omavad ka ortodont ja hambaarst.

Osalenud patsientidest umbes 21% tuvastati alalõualiigesel artriidi tunnused. Haiguse avaldumise vanuse ja TML haaratuse vahel seoseid ei tuvastatud. Valimis osalenute arv ei pruugi olla piisav, et nende põhjal teha järeldusi.

Nagu iga teine liiges, võib ka alalõualiiges olla JIA esmane või ainus artriidi ilming. Tänapäevane artriidi ravi kaitseb ja ennetab TML muutuste tekke eest. TML haaratuse hindamist raskendab asjaolu, et haiguse algfaasis võib TML artriit olla asümptomaatiline. Pole kahtlust, et TML artriit on JIA sagedane tüsistus ja kui seda ei ravita, võib sellel olla laastav mõju liigese, näo- ja lõualuude kasvule ning alalõua funktsioonile. Hilinenud TML ravi võib

viia kudesid kahjustavate muutusteni alalõualuu kondüülis, mis võib soodustada alalõua asendi muutumist, kondüüli vertikaalse kasvu piiramist ja selle eesmise asendisse nihkumist. Nii liigespea kui selle lohu asendimuutus koos vähenenud vertikaalse kasvuga soodustavad alalõualuu tahapoole roteerumist, retronaatiat ja hambumushäirete tekkimist.

Kuigi kerge artriidi eristamine normipärasest leiust võib olla keerukas, ei tohi see jääda tahaplaanile. Hambaarstidel ja ortodontidel on liigese hindamisel oluline roll artriidi õigeaegsel diagnoosimisel ning seeläbi ka ulatusliku liigese kahjustuse tekkimise ennetamisel. TML füüsiline läbivaatus ei ole eraldiseisvalt piisav, et hinnata kas liiges on artriidist haaratud või mitte. MRT koos kontrastainega on TML artriidi aktiivsuse ja tekkinud muutuste hindamise kuldstandardiks.

Soovituslik oleks välja töötada ja rakendada standardiseeritud TML seisundi hindamisprotokollid, mis võiksid kuuluda rutiinsesse hambaarstide ja ortodontide läbivaatusprotokolli.

Vajalikud on edasised uuringud, et kujuneks parem arusaam alalõualiigese artriidi kulust ja ennustamiseks aktiivset põletikulist faasi ja võimalikku olulist kahjustust liigesele ning samuti alternatiivsete ravimeetodite uurimine.

## Tänuõnad

Suur tänu nõu ja toetuse eest ortodont dr. Triin Jagomägile PhD, genoomika teadur Tiit Nikopensiusele PhD ning lastereumatoloog dr. Chris Pruunsillale PhD.

Samuti suur tänu toetuse eest minu perekonnale.

Ja lõpetuseks lisaksin Stephen Hawking’u tsitaadi: „Kui töö ei suju ja muutub raskeks, siis tuleb teha kohvipaus.“

## Kasutatud kirjandus

1. Ai R, et al. (2016). Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun.* , 7:11849
2. Al-Shwaikh H, et al. (2016). Radiologic features of temporomandibular joint osseous structures in children with juvenile idiopathic arthritis. Cone beam computed tomography study. *Stomatologija.* , 18(2):51–60.
3. Albers HM, Reinards TH, Brinkman DM, Kamphuis SS, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, et al. Genetic variation in VTCN1 (B7–H4) is associated with course of disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1198–1201.
4. Anand D, K. U. (2014). Leucocyte complement receptor 1 (CR1/CD35) transcript and its correlation with the clinical disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.*, 176(3):327-335.
5. Arabshahi B, C. R. (2006). Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint. *Curr Opin Rheumatol.* , Sep;18(5):490-5. .
6. Arabshahi B, C. R. (2006). Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint. *Curr Opin Rheumatol.* , Sep;18(5):490-5. .
7. Arvidsson LZ, F. M. (2010). raniofacial growth disturbance is related to temporomandibular joint abnormality in patients with juvenile idiopathic arthritis, but normal facial profile was also found at the 27-year follow-up. *Scand J Rheumatol.*, 39(5):373-9.
8. Aslan M, K. O. (2011). Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* , 31:215–20.
9. Assaf AT, et al. (2013). Is high-resolution ultrasonography suitable for the detection of temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis? *Dentomaxillofac Radiol.*, 42(3):20110379.
10. Atan D, F.-B. S. (2010). Cytokine polymorphism in noninfectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* , 4133–4142.
11. Barnes, M. G. (2009). Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60: 2102–2112.
12. Barrett JC, C. D. (2009). Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*, 703–707.
13. Barut K, A. A. (2017). Juveniilne idiopaatiline artriit. *Balkan Med J.*, 5;34(2):90-101.
14. Berntson L, A. G. (2003). Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*, 30(10):2275-2282.
15. Bjørnland T., T.A. Larheim. Synovectomy and diskectomy of the temporomandibular joint in patients with chronic arthritic disease compared with diskectomies in patients with internal derangement. A 3-year follow-up study. *Eur J Oral Sci*, 103 (1995), pp. 2-7
16. Capasso M, D. L. (2006). Co stimulation via CD55 on human CD4 + T cells mediated by CD97. *J Immunol*, 177:1070–1077.
17. Carubbi F, et al. (2016). Safety and efficacy of intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha agents compared to corticosteroids in a treat-to-target strategy in patients with inflammatory arthritis and monoarthritis flare. *Int J Immunopathol Pharmacol.* , 29(2):252–266.
18. Celiker R, B. S. (2003). Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int.*, May;23(3):127-9.
19. Chatzigianni A, K. C. (2018). Dentoalveolar characteristics in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Orofac Orthop.*, Mar;79(2):133-139.

20. Collin M, H. S.-M. (2022). Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis-Symptoms, clinical signs and radiographic findings. . *J Oral Rehabil.*, Jan;49(1):37-46.
21. Colombo B.M., P. C. (2012). Defective expression and function of the leukocyte associated Ig-like receptor 1 in B lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *PloS one*, 7 (2) (2012), p. e31903.
22. Davies ME, H. A. (1994). Upregulation of complement regulators MCP (CD46), DAF (CD55) and protectin (CD59) in arthritic joint disease. . *Scand J Rheumatol*, 23:316–321.
23. Dawson P. (2006). *Functional Occlusion From TMJ to Smile Design*. Elsevier .
24. de Carvalho RT, B. F. (2012). Temporomandibular joint alterations and their orofacial complications in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol.*, 52(6):907–911.
25. de Jager, W. E. (2007). Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 589–598.
26. De Martinis, M. G. (2020). Alarmins in osteoporosis, RAGE, IL-1, and IL-33 pathways: A literature review. *Medicina (Kaunas)*, 56(3).
27. de Sonnaville W.F.C., Speksnijder CM, Zuithoff NPA, Verkouteren DRC, Wulffraat NW, Steenks MH, Rosenberg AJWP. Mandibular range of motion in children with juvenile idiopathic arthritis with and without clinically established temporomandibular joint involvement and in healthy children; a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Jul 3;19(1):106.
28. Delatte M, J. V. (2004). Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: the femoral head and the mandibular condyle. *Eur J Oral Sci.*, 112:156-162.
29. Dulberger CL, M. C.-B. (2017). Human Leukocyte Antigen F Presents Peptides and Regulates Immunity through Interactions with NK Cell Receptors. . *Immunity.*, Jun 20;46(6):1018-1029.
30. Duurland C.L., L.R. Wedderburn. Current developments in the use of biomarkers for juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 16 (2014), p. 406
31. Engelhardt K.R., B. G. (2014). IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphism. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*, pp. 1-18.
32. Engstrom AL, W. A. (2007). Juvenile arthritis and development of symptoms of temporomandibular disorders: a 15-year prospective cohort study. *J Orofac Pain*, 21(2):120-126.
33. Enlow, M. G. (1996). *Essentials of Facial Growth*.
34. Farias TDJ, A. D.-E. (2019). Screening the full leucocyte receptor complex genomic region revealed associations with pemphigus that might be explained by gene regulation. . *Immunology.*, Jan;156(1):86-93.
35. Fiocco U, e. a. (2010). Synovial effusion and synovial fluid biomarkers in psoriatic arthritis to assess intraarticular tumor necrosis factor-alpha blockade in the knee joint. *Arthritis Res Ther.*, 12(4):R148.
36. Fischer J, Augdal TA, Angenete O, Gil EG, Skeie MS, Åstrøm AN, Tylleskär K, Rosendahl K, Shi XQ, Rosén A; NorJIA (Norwegian JIA Study — Imaging, oral health, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis).. In children and adolescents with temporomandibular disorder assembled with juvenile idiopathic arthritis - no association were found between pain and TMJ deformities using CBCT. *BMC Oral Health*. 2021 Oct 12;21(1):518. doi: 10.1186/s12903-021-01870-z. PMID: 34641860; PMCID: PMC8513178.

37. Fjeld MG, A. L. (2009). Average craniofacial development from 6 to 35 years of age in a mixed group of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Odontol Scand.*, 67(3):153-160.
38. Førre O, Dobloug JH, Høyeraal HM, Thorsby E. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum.* 1983 Jan;26(1):35-8. doi: 10.1002/art.1780260106. PMID: 6401993.
39. Frid P., C. Resnick, S. Abramowicz, et al. Surgical correction of dentofacial deformities in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 48 (2019), pp. 1032-1042
40. Fujimoto Y, K. N. (2021). Interleukin-19 as an Immunoregulatory Cytokine. *Curr Mol Pharmacol.*, 14(2):191-199.
41. Gilhuus-Moe, O. (1969). Fractures of the Mandibular Condyle in the Growth Period. *Stockholm: Scandinavian University Books.*
42. Gonzalez B, L. C. (2007). Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*, 34:1336–40.
43. Guo N, Z. K. (2020). Role and mechanism of LAIR-1 in the development of autoimmune diseases, tumors, and malaria: A review. *Curr Res Transl Med.* , Aug;68(3):119-124.
44. Harris CL, W. A. (2002). Coupling complement regulators to immunoglobulin domains generates effective anti-complement reagents with extended half -life in vivo. *Clin Exp Immunol*, 129:198–207.
45. Herlin T. (2002). Juvenil idiopatisk arthritis. *Ugeskr Laeger.*, Aug 19;164(34):3941-6.
46. Hinks A, C. J. (2013). Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*, 45:664–669.
47. Hirayasu K, A. H. (2015). Functional and genetic diversity of leukocyte immunoglobulin-like receptor and implication for disease associations. *J Hum Genet.* , Nov;60(11):703-8.
48. ILAR, 2001, International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001
49. Imbrechts M, A. A.-D. (2018). Insufficient IL-10 Production as a Mechanism Underlying the Pathogenesis of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol*, Nov 1;201(9):2654-2663.
50. Ince D.O., A. Ince, T.L. Moore. Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 118 (2000), pp. 75-83
51. Itaru Mizoguchi, Naoko Toriya, Yuya Nakao, Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage, *Japanese Dental Science Review*, Volume 49, Issue 4, 2013, Pages 139-150
52. Jordan A. jt, M. J. (2006). uvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective. *Pediatr Radiol.*, Aug;36(8):734-42.
53. Jung JH, K. J. (2022). Association between interleukin-10 polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis. *Minerva Pediatr (Torino).* , Feb;74(1):81-89.
54. Karhulahti T, Y. H. (1993). Mandibular condyle lesions related to age at onset and subtypes of juvenile rheumatoid arthritis in 15-year-old children. *Scand J Dent Res.* , 101(5):332-8.
55. Kellenberger C.J., L.Z. Arvidsson, T.A. Larheim. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joints in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Orthod*, 21 (2015), pp. 111-120

56. Kirkhus E, e. a. (2016). Temporomandibular joint involvement in childhood arthritis: comparison of ultrasonography-assessed capsular width and MRI-assessed synovitis. . *Dentomaxillofac Radiol.*, 45(8):20160195.
57. Koos B, e. a. (2014). Reliability of clinical symptoms in diagnosing temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis. . *J Rheumatol.* , 41(9):1871–1877.
58. Koos B, e. a. (2014). Reliability of clinical symptoms in diagnosing temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis. . *J Rheumatol.* , 41(9):1871–1877.
59. Kovalko I., P. Stoustrup, M. Twilt. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: challenges in diagnosis, treatment, and outcomes. *Curr Treat Options Rheumatol*, 4 (2018), pp. 44-54
60. Kragstrup TW, O. K. (2008). The expression of IL-20 and IL-24 and their shared receptors are increased in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Cytokine* , 41:16–23
61. Lainka E, B. M.-R.-H. (2021). Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. . *Pediatr Rheumatol Online J.*, Mar 22;19(1):38.
62. Lard LR, V. G. (2003). Association of the -2849 interleukin-10 promoter polymorphism with autoantibody production and joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 48: 1841–1848.
63. Larheim TA, e. a. (1982). The temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. Radiographic changes related to clinical and laboratory parameters in 100 children. *Scand J Rheumatol.*, 11(1):5–12.
64. Leibur E, Jagur O, Voog-Oras U. Temporomandibular joint arthroscopy. Dragoo JL, toimetaja. *Modern Arthroscopy* [Internet]. InTech; 2011. [Accessed 17 Jan 2016].
65. Leigh T, S. R. (2020). Resolution of inflammation in immune and nonimmune cells by interleukin-19. *Am J Physiol Cell Physiol.*, 1;319(3):C457-C464.
66. Liu X, P. L. (2021). The Impacts of IL1R1 and IL1R2 Genetic Variants on Rheumatoid Arthritis Risk in the Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Int J Gen* , May 28;14:2147-2159.
67. Lochbuhler N, e. a. (2015). Magnetic resonance imaging assessment of temporomandibular joint involvement and mandibular growth following corticosteroid injection in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 42(8):1514–1522.
68. Lund, K. (1974). Mandibular growth and remodelling process after mandibular fractures: a longitudinal roentgencephalometric study. *Acta Odontol Scand*, 32 (64):3-117.
69. Luyten, F. (1997). A scientific basis for the biologic regeneration of synovial joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 83(1):167–9.
70. Mailhot B, C. M.-B.-N. (2020). Neuronal interleukin-1 receptors mediate pain in chronic inflammatory diseases. *J Exp Med.*, Sep 7;217(9):e20191430.
71. Mamegano K, K. K. (2008). Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun*, Apr;9(3):214-23.
72. Marino A, De Lucia O, Caporali R. Role of Ultrasound Evaluation of Temporomandibular Joint in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022 Aug 19;9(8):1254.
73. McIntosh LA, M. M. (2017). Genome-wide association meta-analysis reveals novel juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci. *Arthritis Rheumatol*.
74. Medof ME, W. E. (1987). Identification of the complement decay-accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids. . *J Exp Med*, 165:848–864.

75. Milam SB. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. *Odontology*. 2005 Sep;93(1):7-15. doi: 10.1007/s10266-005-0056-7. PMID: 16170470.
76. Möller J. , C.-W. (2010). IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin. Exp. Rheumatol*, 28: 912–918.
77. Moss M.L., L. Salentijn. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod*, 55 (1969), pp. 566-577
78. Moss, M. (1997). The functional matrix hypothesis revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 112:8-11.
79. Moss, M. (1997). The functional matrix hypothesis revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 112:8-11.
80. Muller L, e. a. (2013). Maximal mouth opening capacity: percentiles for healthy children 4-17 years of age. *Pediatr Rheumatol Online J* , 11:17.
81. Müller, K. E. (1998). Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. . *Br. J. Rheumatol.*, 37: 562–569.
82. Myers LK, W. M. (2021). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and 20-Hydroxyvitamin D3 Upregulate LAIR-1 and Attenuate Collagen Induced Arthritis. . *Int J Mol Sci.*, Dec 12;22(24):13342.
83. Nigrovic PA, M.-B. M. (2019). Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification. . *Curr Opin Rheumatol*, Sep;31(5):401-410.
84. Niibo P, P. C.-O. (2016). Contemporary management of TMJ involvement in JIA patients and its orofacial consequences. *EPMA J*, 2;7(1):12.
85. Niibo P, P. C.-O. (2016). Contemporary management of TMJ involvement in JIA patients and its orofacial consequences. *EPMA J*, 2;7(1):12.
86. Nikopensius T, N. P.-O. (2021). Association analysis of juvenile idiopathic arthritis genetic susceptibility factors in Estonian patients. *Clin Rheumatol.*, Oct;40(10):4157-4165.
87. Norholt SE, B. E. (2015). Jaw surgery for correction of dentofacial anomalies caused by JIA. *Semin Orthod.*, 21(2):140–147.
88. Omoyinmi E, F. P. (2012). Association of the IL-10 gene family locus on chromosome 1 with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *PLoS ONE* , 7:e47673.
89. Ouyang W., S. R. (2011). Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 29; pp. 71-109.
90. Pahwa R, K. U. (2016). Modulation of PBMC-decay accelerating factor (PBMC-DAF) and cytokines in rheumatoid arthritis. . *Mol Cell Biochem.*, Mar;414(1-2):85-94.
91. Park JT, e. a. (2013). Realization of masticatory movement by 3-dimensional simulation of the temporomandibular joint and the masticatory muscles. *J Craniofac Surg.*, 24(4):e347–e351.
92. Patel K, Gerber B, Bailey K, Saeed NR. Juvenile idiopathic arthritis of the temporomandibular joint - no longer the forgotten joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Apr;60(3):247-256.
93. Paul S.A., S.S. Simon, B. Issac, et al. Management of severe sleep apnea secondary to juvenile arthritis with temporomandibular joint replacement and mandibular advancement. *J Pharm Bioallied Sci*, 7 (Suppl 2) (2015), pp. S687-90
94. Pedersen TK, C. B. (2015). Functional and orthopedic treatment in developing dentofacial growth deviation in juvenile idiopathic arthritis. . *Semin Orthod.*, 21(2):134–139.



95. Pedersen. (1998). Clinical aspects of orthodontic treatment for children with juvenile chronic arthritis. *Acta Odontol Scand.*, 56(6):366–368.
96. Petty RE, S. T.-C.-A.-A. (2004). International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. . *J Rheumatol.*, Feb;31(2):390-2.
97. Piccoli AK, A. A. (2011). Expression of complement regulatory proteins CD55, CD59, CD35, and CD46 in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*, 51:503–510.
98. Pirttiniemi P., T. Peltomäki, L. Müller, et al. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *Eur J Orthod*, 31 (2009), pp. 1-11
99. Plenge RM, S. E. (2013). Validating therapeutic targets through human genetics. *Nat Rev Drug Discov.*, Aug;12(8):581-94.
100. Portelli M, e. a. (2014). Temporomandibular joint involvement in a cohort of patients with juvenile Idiopathic arthritis and evaluation of the effect induced by functional orthodontic appliance: clinical and radiographic investigation. . *Eur J Paediatr Dent.*, 15(1):63–66.
101. Prahalad S, S. E. (2002). Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* , 46:1851–6.
102. Pruunsild C. jt, Uiho K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):649-53. PMID: 17888227.
103. Rachelefsky GS, Terasaki PI, Katz R, Stiehm ER. Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1974 Apr 18;290(16):892–893.
104. Ravelli A, M. A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England).*, 369(9563):767-778.
105. Remmers EF, C. F. (2010). Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet*, 698–702.
106. Resnick C.M., P. Frid, S.E. Norholt, et al. An algorithm for management of dentofacial deformity resulting from juvenile idiopathic arthritis: results of a multinational consensus conference. *J Oral Maxillofac Surg*, 77 (2019), pp. 1152.e1-1152.e33
107. Ringold S, T. M. (2011). Heterotopic ossification of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. . *J Rheumatol*, 38(7):1423–1428.
108. Rönning O, Väliaho ML, Laaksonen AL. The involvement of the temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1974;3(2):89–96.
109. Rutz S, W. X. (2014). The IL-20 subfamily of cytokines - from host defence to tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol.*, 14:783–95.
110. Saeed N.R., N.M. McLeod, R. Hensher. Temporomandibular joint replacement in rheumatoid-induced disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39 (2001), pp. 71-75
111. Saeed N.R., R. Hensher, N.M. McLeod, et al. Reconstruction of the temporomandibular joint autogenous compared with alloplastic. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40 (2002), pp. 296-299
112. Sarver DM, J. S. (2013). Condylar degeneration and diseases – local and systemic etiologies. . *Semin Orthod.*, 19:89–96.

113. Schmidt C, Ertel T, Arbogast M, Hügler B, Kalle TV, Neff A; Collaborators. The Diagnosis and Treatment of Rheumatoid and Juvenile Idiopathic Arthritis of the Temporomandibular Joint. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Jan 28;119(4):47-54.
114. Schmidt C, Reich R, Koos B, Ertel T, Ahlers MO, Arbogast M, Feurer I, Habermann-Krebs M, Hilgenfeld T, Hirsch C, Hügler B, von Kalle T, Kleinheinz J, Kolk A, Ottil P, Pautke C, Riechmann M, Schön A, Skroch L, Teschke M, Wuest W, Neff A. Controversial Aspects of Diagnostics and Therapy of Arthritis of the Temporomandibular Joint in Rheumatoid and Juvenile Idiopathic Arthritis-An Analysis of Evidence- and Consensus-Based Recommendations Based on an Interdisciplinary Guideline Project. *J Clin Med.* 2022 Mar 22;11(7):1761. doi: 10.3390/jcm11071761. PMID: 35407368; PMCID: PMC8999183.
115. Sidebottom A.J., R. Salha. Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51 (2013), pp. 191-198
116. Song WC. Complement regulatory proteins and autoimmunity. *Autoimmunity.* 2006 Aug;39(5):403-10. doi: 10.1080/08916930600739647. PMID: 16923540.
117. Stoll M.L. Stoll, R.Q. Cron. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*, 12 (2014), p. 13
118. Stoll ML, C. R. (2015). Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the last frontier. *Int J Clin Rheumatol.*, 10:273–286.
119. Stoll ML, Cron RQ, Saurenmann RK. Systemic and intra-articular anti-inflammatory therapy of temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Orthod.* 2015;21(2):125–133.
120. Stoll ML, e. a. (2012). Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*, 39(9):1880–1887.
121. Stoll ML, et al. Magnetic resonance imaging findings following intraarticular infliximab therapy for refractory temporomandibular joint arthritis among children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2155–2159.
122. Stoll ML, K. C. (2018). Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol Online J.*, Apr 25;16(1):32.
123. Stoor P. , Z. Hodzic, S. Arte. Surgical treatment of dentofacial deformities caused by juvenile idiopathic arthritis. *J Craniofac Surg*, 29 (2018), pp. e51-7
124. Stoustrup P, e. a. (2013). Intra-articular steroid injection for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum.*, 43(1):63–70.
125. Stoustrup P, e. a. (2014). Management of temporomandibular joint arthritis-related orofacial symptoms in juvenile idiopathic arthritis by the use of a stabilization splint. *Scand J Rheumatol.*, 43(2):137–145.
126. Stoustrup P, e. a. (2017). Clinical orofacial examination in juvenile idiopathic arthritis: international consensus-based recommendations for monitoring patients in clinical practice and research studies. *J Rheumatol*, 44(3):326–333.
127. Stoustrup P, et al. Orthopaedic splint treatment can reduce mandibular asymmetry caused by unilateral temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Orthod.* 2013;35(2):191–198.
128. Svensson B., R. Adell. Costochondral grafts to replace mandibular condyles in juvenile chronic arthritis patients: long-term effects on facial growth. *J Craniofac Surg*, 26 (1998), pp. 275-285
129. Symons NB. A histochemical study of the secondary cartilage of the mandibular condyle in the rat. *Arch Oral Biol.* 1965 Jul-Aug;10(4):579-84. doi: 10.1016/0003-9969(65)90003-8. PMID: 4225253.

130. Synodinos PN, P. I. (2008). Oral health and orthodontic considerations in children with juvenile idiopathic arthritis: review of the literature and report of a case. *J Ir Dent Assoc*, 54(1):29–36.
131. Synodinos PN, P. I. (2008). Oral health and orthodontic considerations in children with juvenile idiopathic arthritis: review of the literature and report of a case. *J Ir Dent Assoc*, 54(1):29–36.
132. Te Veldhuis EC, T. V. (2014). Treatment management of children with juvenile idiopathic arthritis with temporomandibular joint involvement: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, May;117(5):581-589.e2. .
133. Tedla N, A. H.-C. (2011). Expression of activating and inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in rheumatoid synovium: correlations to disease activity. *Tissue Antigens*, Apr;77(4):305-16.
134. Thomas R, M. T. (2010). Leukocyte immunoglobulin-like receptors as new players in autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, Apr;38(2-3):159-62.
135. Toomey CB, C. D. (2014). The role of decay accelerating factor in environmentally induced and idiopathic systemic autoimmune disease. *Autoimmune Dis*, 452853:12.
136. Twilt M, S. A.-A.-S. (2008). Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 59(4):546–552.
137. Verwoerd A, T. H. (2016). The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.*, Sep 20;14(1):55. doi: 10.1186/s12969-016-0114-4. .
138. von Bremen J, e. a. (2017). Histologic effects of mandibular protrusion splints in antigen-induced TMJ arthritis in rabbits. *Pediatr Rheumatol Online J.*, 15(1):27.
139. von Bremen J, R. S. (2011). Orthodontic and dentofacial orthopedic management of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature. *Orthod Craniofac Res.*, Aug;14(3):107-15.
140. Voog U, A. P. (2003). Inflammatory mediators and radiographic changes in temporomandibular joints of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand*, Feb;61(1):57-64.
141. Wadhwa S, K. S. (2008). TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ.*, Aug;72(8):930-47.
142. Weiss JE, I. N. (2005). Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*, 52:413–42.
143. Weiss JE, I. N. (2005). Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*, 52:413–42.
144. Weiss P.F., B. Arabshahi, A. Johnson, et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis Rheum*, 58 (2008), pp. 1189-1196
145. Weiss PF, e. a. (2008). High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis Rheum*, 58(4):1189–1196.
146. William Proffit, H. F. (2018). *Contemporary Orthodontics*.
147. Wolford L.M., L.G. Mercuri, E.D. Schneiderman, et al. Twenty-year follow-up study on a patient-fitted temporomandibular joint prosthesis: the Techmedica/TMJ Concepts device. *J Oral Maxillofac Surg*, 73 (2015), pp. 952-960
148. Wolford LM, G. J. (2015). Condylar resorption of the temporomandibular joint: how do we treat it? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, 27(1):47–67.

149. Young A. (2017). Idiopathic condylar resorption: the current understanding in diagnosis and treatment. *J Indian Prosthodont Soc.*, 17(2):128–135.
150. Zhang Y., Y. D. (2013). Expression of leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 (LAIR-1) on osteoclasts and its potential role in rheumatoid arthritis. *Clinics*,, pp. 475-481.
151. Zhu L, C. P. (2021). Associations between Polymorphisms in the IL-1 Gene and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Evidence from a Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* , 182(3):234-242.