

## ОСОБЛИВОСТІ HLA-DR АСОЦІАЦІЙ З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

Салата П.М.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ

**Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома, асоціація, гени системи HLA (human leukocyte antigens), офтальмологія.

### Вступ

Відкриття асоціацій між HLA (human leukocyte antigens) і хворобами було фактом, який змінив клінічні уявлення в сучасній медицині. Те, що існують хвороби, що передаються успадковано, тобто генетично детерміновані, відомо давно. Проте, ці хвороби пов'язані з поломками в генетичному апараті. Феномен асоціацій HLA і хворобою має іншу природу: він пов'язаний з абсолютним повноцінним генотипом, в якому, проте, є свої запрограмовані чинники ризику для організму людини, що з'являється на світ здоровим.

До початку 80-х років 20 сторіччя основні асоціації, або основні чинники ризику, були виявлені в межах HLA-A, B-локусов. І, оскільки до цього часу збільшилася точність HLA-DR типування за рахунок використання полімеразної ланцюгової реакції, то були виявлено багато асоціацій HLA-залежних захворювань з DR-антигенами. У багатьох випадках саме взаємозв'язок хвороба – HLA-DR первинний; асоціації з HLA-A, B, як правило, існують за рахунок високого нерівноважного зчеплення певних антигенів HLA-A, B і DR [1].

Наявність відповідних антигенів HLA пов'язана з ризиком розвитку понад 500 захворювань [2], в тому числі захворювань очей [7]. Крім того, на розвиток захворювання мають вплив такі фактори як вік, стать, раса, вплив зовнішнього середовища, кліматичні умови та ін.

Значне розповсюдження глаукоми, складності ранньої діагностики та лікування є причинами уваги до цього захворювання зі сторони вчених та лікарів.

Дослідження генів системи HLA при первинній відкритокутій глаукомі (ПВКГ) проводилися багатьма вченими ще з 70-х років минулого сторіччя. Але це були дослідження генів HLA I класу [8]. У Греції ПВКГ супроводжувалася підвищенням рівня HLA A2 антигену [5], в Ізраїлі – B7 і B17 [10] і на Кавказі – B7 і B12 [9]. В Америці у негроїдної раси спостерігався дефіцит антигенів HLA – A1 і A11 [3].

Останнім часом проводили дослідження і генів II класу системи HLA, але недостатня кількість обстежуваних чи відсутність контрольних груп не дають повноти достовірності отриманих даних [4, 6], тому проведення досліджень по визначенню генів II класу системи HLA у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою є актуальним для дослідження в даний час.

**Мета роботи:** встановлення асоціативних зв'язків між HLA з первинною відкритокутовою глаукомою.

**Методи дослідження.** Офтальмологічні методи досліджень: візометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, тонографія, тонометрія, офтальмоскопія, статична та динамічна периметрія, пахіметрія, оптична когерентна томографія, конфокальна скануюча лазерна офтальмоскопія. Визначення специфічностей генів HLA DRB1 та HLA DQB1 виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

При оцінці взаємозв'язку HLA – DR – антигенів з ПВКГ необхідно встановити: 1) чи існує статистично значуща різниця між частотою носіїв антигена гістосумісності в групі хворих і в групі здорових осіб. Якщо різниця статистично значуща, це свідчить про генетичний чинник, в даному випадку HLA – антигени, носійство якого повертає до захворювання; 2) наскільки сильна асоціація між антигеном і хворобою. У клінічній практиці широко використовують метод, що оцінює ступінь асоціації між антигеном і хворобою, критерій відносного ризику (RR-relative risk). Біологічний сенс показника – визначення ступеня ризику розвитку хвороби у носіїв антигена в порівнянні з індивідами, що не несуть даний антиген. Показники відносного ризику більше 2 вважаються значущими. Для характеристики асоціацій введений ще один показник, що доповнює показник відносного ризику, – етіологічна фракція (EF, у). Біологічний сенс EF – визначення негайного впливу певного антигена на розвиток хвороби. Формула етіологічної фракції враховує частоту відповідного алеля в популяції, якщо етіологічна фракція  $y=0$ , то асоціації між хворобою і антигеном немає; при позитивних асоціаціях має значення вище 0 до 1.

На базі очного відділення Центральної міської (Олександрівської) клінічної лікарні м. Києва було обстежено 80 хворих (134 ока) з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ). Вік хворих становив від 37 до 84 років. Середній вік чоловіків – 67 років. Середній вік жінок – 70 років. Середній вік обстежених хворих становив 69 років. Контрольну групу склали 70 здорових (140 очей) людей віком від 49 до 85 років.

### Результати та обговорення

За даними табл. 1, достовірна різниця й асоціація у групі хворих на первинну відкритокутову глаукому, в порівнянні з групою здорових людей, мала місце по специфічностях DRB1\*01 –  $27,5 \pm 4,99\%$  ( $10 \pm 3,58\%$  – у контрольній групі) – RR-3,41 (3,06-4,23); EF-0,19 (0,17-0,21) та DRB1\*13 –  $32,5 \pm 5,24\%$  ( $8,57 \pm 3,35\%$  – у контрольній групі) – RR-5,14 (4,48-6,8); EF-0,26 (0,23-0,29).

Таблиця 1

**Частота специфічностей гена HLA DRB1 у хворих на первинну відкритокутову глаукому (n=80) та у здорових людей (n=70)**

Специфічність HLA	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk) <sup>1</sup>
	Хворі, (n=80)	Контрольна група, (n=70)	
DRB1*01	27,5±4,99	10,0±3,58	3,41 (3,06-4,23)
DRB1*02	27,5±4,99	21,45±4,91	1,39 (1,34-1,46)
DRB1*04	22,5±4,67	24,31±5,13	0,9 (0,91-1,02)
DRB1*07	25,0±4,84	20,02±4,78	1,33 (1,29-1,4)
DRB1*08	2,5±1,74	2,86±1,17	0,87 (0,44-1,05)
DRB1*09	–	5,72±2,78	–
DRB1*10	2,5±1,74	4,29±2,42	0,57 (0,4-0,62)
DRB1*11(05)	32,5±5,24	32,89±5,6	0,98 (0,97-1,0)
DRB1*12(05)	5,0±2,44	10,0±3,58	0,47 (0,38-0,51)
DRB1*13	32,5±5,24	8,57±3,35	5,14 (4,48-6,8)
DRB1*14(06)	10,0±3,58	11,44±3,8	0,86 (0,83-0,87)
DRB1*15	27,5±4,99	28,6±5,4	0,95 (0,93-0,96)
DRB1*16	20,0±4,47	11,44±3,8	1,33 (1,18-1,62)
DRB1*17(03)	20,0±4,47	10,0±3,58	1,25 (1,16-1,67)
DRB1*18(03)	10,0±3,58	7,15±3,08	1,44 (0,68-1,87)

Дані табл. 2 свідчать, що висока частота DRB1\*01, DRB1\*02, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*11(05), DRB1\*13, DRB1\*15 специфічностей гена HLA DRB1 визначалася у чоловіків, хворих на первинну відкритокутову глаукому. Серед чоловіків контрольної групи встановлена висока частота DRB1\*02, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*11(05), DRB1\*15, DRB1\*17(03) специфічностей гена HLA DRB1.

Достовірна різниця і асоціація була визначена у DRB1\*01 – 24,32±7,05% (6,25±4,28% – у контрольній групі) – RR-4,79 (3,88-10,39); EF-0,19 (0,11-0,23) у DRB1\*13 – 32,43±7,69% (9,37±5,15% – у контрольній групі) – RR-5,76 (3,94-7,46); EF-0,25 (0,21-0,29) та DRB1\*17(03) – 18,92±6,44%

$$^1 \text{Відносний ризик} = \frac{(\% \text{ антигенпозитивних хворих}) \times (\% \text{ антигеннегативних контрольних осіб})}{(\% \text{ антигеннегативних хворих}) \times (\% \text{ антигенпозитивних контрольних осіб})}$$

(9,38±5,15% – у контрольній групі) RR-2,25 (2,0–3,22); EF-0,11 (0,09-0,13) специфічностей гена HLA DRB1 серед чоловіків, хворих на первинну відкритокутову глаукому, та чоловіків контрольної групи.

Як свідчать дані табл. 3, визначалася висока частота DRB1\*01, DRB1\*02, DRB1\*07, DRB1\*11(05), DRB1\*13, DRB1\*15, DRB1\*16 специфічностей гена HLA DRB1 у жінок, хворих на первинну відкритокутову глаукому. У жінок контрольної групи визначалася висока частота DRB1\*04, DRB1\*11(05), DRB1\*15 специфічностей гена HLA DRB1. Крім того, достовірна різниця і асоціація була визначена у DRB1\*01 – 30,23±7,0% (10,52±4,97% – у контрольній групі) – RR-3,69 (4,28-5,14); EF-0,22 (0,19-0,26); DRB1\*02 – 30,23±7,0% (15,79±5,91% – у контрольній групі) – RR-2,33 (2,14-2,44); EF-0,17 (0,15-0,19); DRB1\*13 – 32,56±7,15% (7,89±4,30% – у контрольній групі) – RR-5,64 (4,74-9,15); EF-0,29 (0,23-0,31); DRB1\*16 – 23,23±6,44 (7,89±4,30% – у контрольній групі) – RR-3,54 (3,04-5,43); EF-0,17 (0,14-0,19); DRB1\*17(03) – 20,93±6,20% (10,52±4,97% – у контрольній групі) – RR-2,25 (2,03-2,94); EF-0,14 (0,11-0,17) специфічностей гена HLA DRB1 серед жінок, хворих на первинну відкритокутову глаукому, та жінок контрольної групи.

**Висновки**

Встановлено асоціацію між генами HLA DRB1\*01 та DRB1\*13 (RR>2, EF>0 до 1) і первинною відкритокутовою глаукомою. Рекомендовано визначати специфічності генів системи HLA для встановлення груп ризику щодо розвитку первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів.

Таблиця 2

**Частота специфічностей гена HLA DRB1 у чоловіків, хворих на первинну відкритокутову глаукому та у здорових людей**

Специфічність HLA	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk)
	Хворі, (n=37)	Контрольна група, (n=32)	
DRB1*01	24,32±7,05	6,25±4,28	4,79 (3,88-10,39)
DRB1*02	24,30±7,00	28,13±7,90	0,82 (0,81-0,82)
DRB1*04	29,72±7,50	25,00±7,65	1,27 (1,06-1,36)
DRB1*07	27,02±7,30	25,00±7,65	1,11 (1,08-1,17)
DRB1*08	–	3,13±3,07	–
DRB1*09	–	9,37±5,15	–
DRB1*10	5,40±3,70	3,13±3,07	1,72 (1,51-1,77)
DRB1*11(05)	32,43±7,69	34,37±8,39	0,92 (0,67-0,94)
DRB1*12(05)	5,40±3,70	6,25±4,28	0,86 (0,85-0,87)
DRB1*13	32,43±7,69	9,37±5,15	5,76 (3,94-7,46)
DRB1*14(06)	10,81±5,10	15,62±6,42	0,66 (0,59-0,67)
DRB1*15	27,03±7,30	25,00±5,66	1,11 (1,03-1,18)
DRB1*16	16,22±6,06	15,62±6,42	1,04 (1,01-1,1)
DRB1*17(03)	18,92±6,44	9,38±5,15	2,25 (2,0-3,22)
DRB1*18(03)	10,81±6,08	6,25±4,28	1,82 (1,73-2,47)

Таблиця 3.

**Частота специфічностей гена HLA DRB1 у жінок,  
хворих на первинну відкритокутову глаукому та у здорових людей**

Специфічність HLA	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk)
	Хворі, (n=43)	Контрольна група, (n=38)	
DRB1*01	30,23±7,0	10,52±4,97	3,69 (4,28-5,14)
DRB1*02	30,23±7,0	15,79±5,91	2,33 (2,14-2,44)
DRB1*04	16,28±5,63	23,68±6,89	0,63 (0,59-0,64)
DRB1*07	23,25±6,44	15,79±5,91	1,62 (1,52-1,84)
DRB1*08	4,65±3,21	2,63±2,59	1,77 (1,45-1,8)
DRB1*09	–	2,63±2,59	–
DRB1*10	–	5,26±3,62	–
DRB1*11(05)	32,56±7,15	31,58±7,54	1,05 (1,02-1,08)
DRB1*12(05)	4,65±3,21	13,16±5,48	0,37 (0,18-0,54)
DRB1*13	32,56±7,15	7,89±4,30	5,64 (4,74-9,15)
DRB1*14(06)	9,30±4,42	7,89±4,30	1,08 (0,01-1,38)
DRB1*15	27,91±6,84	31,58±7,54	0,83 (0,82-0,84)
DRB1*16	23,25±6,44	7,89±4,30	3,54 (3,04-5,43)
DRB1*17(03)	20,93±6,20	10,52±4,97	2,25 (2,03-2,94)
DRB1*18(03)	9,30±4,42	7,89±4,30	1,14 (0,87-1,38)

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Зарецкая Ю.М. / Ю.М. Зарецкая, В.Ю. Абрамов. Новые антигены тканевой совместимости человека. (HLA-DR: теория, клиника, практика). – М.: Медицина, 1986. – 176 с.
2. Якобисяк М. Иммунологія: підручник [для студ. вищ. навч. закл.] / Марек Якобисяк [переклад з польської за ред. проф. В. В. Чоп'як]. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
3. Becker B., Shin D. HLA – antigens and primary open – angle glaucoma in black Americans // Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci. – 1977. – Vol. 16. – P. 175–176.
4. Ferreri G., D'Andrea A., Castagna I. et al. The role of class I and class II HLA antigens in primary open angle glaucoma (POAG). // Acta Ophthalmologica Scandinavica. – 1998. – Vol. 76. – Issue 227. – P. 17–19.
5. Gabriel L., Renieri N. and Stavropoulos C. Frequency of HLA antigens in Greek patients with open-angle glaucoma // Ophthalmologica. – 1981. – Vol. 182 (1). – P. 49–53.

6. Gil-Carrasco F., Vargas-Alarcon G., Zuniga Joaquin et al. HLA-DRB and HLA-DQB loci in the genetic susceptibility to develop glaucoma in Mexicans // American Journal of Ophthalmology. – 1999. – Vol. 128. – Issue 3. – P. 297–300.
7. Goverdhan S. V., Lotery A. J. and Howell W. M. HLA and eye disease: a synopsis // International Journal of Immunogenetics. – 2005. – Vol. 32(6). – P. 333–342.
8. Mayr W. R. and Grabner G. HLA antigens-risk factors for primary open-angle glaucoma? // Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalm. – 1978. – Vol. 207. – P. 291–298.
9. Shin D. H., Becker B., Bell C. E. HLA in primary open-angle glaucoma // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1977. – Vol. 55(1-6). – P. 546–550.
10. Ticho U., Cohen T., Brautbar C. Absence of association between HLA antigens and primary open-angle glaucoma in Israel // Isr. J. Med. Sci. – 1979. – Vol. 15. – P. 124–127.

**ОСОБЕННОСТИ HLA-DR- АССОЦИАЦИЙ  
С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ**

Салата П.Н.

Национальный медицинский университет  
имени А.А.Богомольца, Киев, Украина

**Резюме.** В статье приведены данные исследований генов системы HLA и установление ассоциативных связей с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Обследование 80 больных также включало офтальмологические методы исследования: биомикроскопию, пахиметрию, гониоскопию, тонографию, тонометрию, офтальмоскопию, периметрию. Полученные результаты иммуногенетических исследований показывают, что существует ассоциация между генами системы HLA-DR

(RR>02; EF>0) и ПОУГ. Рекомендовано определение специфичностей DRB1\*01 и DRB1\*13 у пациентов для установления групп риска в отношении развития ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, ассоциация, гены системы HLA, офтальмология.

**FEATURES OF HLA-DR- ASSOCIATIONS WITH  
PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

Salata P.M.

National O.O.Bogomolets Medical university,  
Kyiv, Ukraine

**Summary.** In the article information of genes of the system of HLA and establishment of associative connections is resulted with primary open-angle glaucoma ((POAG). The inspection of 80 patients also includes the ophthalmology methods of research: biomicroscopy, pachimetry, gonioscopy, tonography, tonometry, ophthalmoscopy, perimetry. The results of genetic researches show that association is between the genes of the system of HLA-DR (RR >2; EF >0) and POAG. The study is recommended DRB1\*01 and DRB1\*13 at patients. It will allow to determine risk groups in regard to development of POAG

**Key words:** primary open-angle glaucoma, association, genes of the system of HLA, ophthalmology.