

# ОСОБЛИВОСТІ АСОЦІАЦІЙ МІЖ СИСТЕМОЮ ГЕНІВ HLA DQB1 І ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

Салата П.М.

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

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

## Вступ

Поширення первинної глаукоми, яка посідає друге місце в структурі причин сліпоти у всіх регіонах світу, набуло характеру пандемії. Прогнозується, що у 2010 р. у світі налічуватиметься до 12,3 млн. сліпих внаслідок глаукоми, з них кожний другий випадок – внаслідок первинної відкритокутової глаукоми (ВООЗ 2000).

В Україні за період з 1996 до 2007 рр. глаукома перемістилася з четвертого на друге рейтингове місце (15–20%) серед причин інвалідності дорослого населення внаслідок захворювання органа зору [2].

Відкриття асоціацій між HLA ((human leukocyte antigens) і хворобами, генетичній запрограмованості схильності до захворювань було фактом, який змінив клінічні уявлення в сучасній медицині. Для ранньої діагностики необхідно розшифрувати геном, генетичний код кожного захворювання. Свій генетичний профіль як групу крові геном зберігає.

Наявність відповідних антигенів HLA пов'язана з ризиком розвитку захворювань очей [5]. Недостатня кількість обстежуваних чи відсутність контрольних груп не дають повноти достовірності отриманих даних [3, 4], 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 системою генів HLA DQB1 і 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 DQB1 виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

У клінічній практиці використовують метод, що оцінює ступінь асоціації між антигеном і хворобою, критерій відносного ризику (RR-relative risk) – визначення ступеня ризику розвитку хвороби у носіїв антигена в порівнянні з індивідами, що не несуть даний антиген. Показники відносного ризику більше 2 вважаються значущими [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 роки. Контрольну групу склали 70 здорових (140 очей) людей віком від 49 до 85 років.

## Результати та обговорення

Проведені генетичні дослідження по типуванню специфічностей гена HLA DQB1 у хворих на первинну відкритокутову глаукому показали більшу частоту наступних специфічностей: DQB1\*0201, DQB1\*0602-0608 та DQB1\*0301. Як видно з даних табл. 1, частота специфічності DQB1\*0301 становила  $30,0 \pm 5,12\%$  і була майже однаковою з даними отриманими в контрольній групі –  $28,6 \pm 5,4\%$ . Достовірна різниця мала місце по специфічностях DQB1\*0602-0608 –  $30\%$  ( $8,57\%$  – у контрольній групі) –  $p < 0,001$  – RR-4,57 (3,99-6,01); DQB1\*0201 становила  $27,5\%$  ( $8,57\%$  – у контрольній групі) –  $p < 0,01$  – RR-4,05 (3,56-5,27); EF-0,19 (0,17-0,21).

У таблиці 2 можна побачити розподіл специфічностей гена HLA DQB1 у хворих на первинну відкритокутову глаукому в залежності від статі.

Значну відмінність в отриманих даних серед специфічностей, які часто зустрічаються має специфічність DQB1\*0503, що наявна у  $83,3\%$  жінок та лише у  $16,7\%$  чоловіків, а також DQB1\*0502/0504, що мають  $75\%$  жінок та лише  $25\%$  чоловіків.

Дані, наведені в табл. 3, свідчать про високу частоту DQB1\*0201, DQB1\*0303, DQB1\*0602-0608, DQB1\*0301, DQB1\*0601, DQB1\*0501 специфічностей гена HLA DQB1 у чоловіків хворих на первинну відкритокутову глаукому. У чоловіків контрольної групи визначалася висока частота DQB1\*0303, DQB1\*0301, DQB1\*0601 специфічностей гена HLA DQB1. Достовірна різниця була визначена у DQB1\*0201 –  $21,62 \pm 6,77\%$  ( $3,13 \pm 3,07\%$  – у контрольній групі) –  $p < 0,05$  – RR-8,53 (8,27-9,04); EF-0,19 (0,17-0,21) та у DQB1\*0602-0608 –  $24,32 \pm 7,05\%$  ( $6,25 \pm 4,27\%$  – у контрольній групі) –  $p < 0,05$  – RR-4,82 (3,8-10,33); EF-0,19 (0,17-0,21) специфічностей гена HLA DQB1 серед чоловіків хворих на первинну відкритокутову глаукому та чоловіків контрольної групи.

У таблиці 4 наведена частота специфічностей гена HLA DQB1 у жінок хворих на первинну відкритокутову глаукому та у жінок контрольної групи (здорових людей).

Таблиця 1

**Частота специфічностей гена HLA DQB1 у хворих на первинну відкритокутову глаукому (n=80) та у здорових людей (n=70)**

Специфічність	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk) <sup>1</sup>
	Хворі, (n=80)	Контрольна група, (n=70)	
DQB1*0201	27,5±4,99	8,57±3,35	4,05 (3,56-5,27)
DQB1*0302	20,0±4,47	31,46±5,5	0,54 (0,52-0,55)
DQB1*0303	20,0±4,47	17,16±4,55	1,21 (1,17-1,27)
DQB1*0602-0608	30,0±5,12	8,57±3,35	4,57 (3,99-6,01)
DQB1*0301	30,0±5,12	28,6±5,4	1,07 (1,05-1,09)
DQB1*0304	15,0±3,99	8,57±3,35	1,88 (1,73-2,24)
DQB1*0601	25,0±4,87	32,89±5,6	0,68 (0,67-0,69)
DQB1*0305	2,5±1,74	1,43±1,41	1,77 (1,5-1,8)
DQB1*0501	22,5±4,67	15,73±4,35	1,54 (1,48-1,69)
DQB1*0502/4	10,0±3,58	17,16±4,55	0,54 (0,47-0,57)
DQB1*0503	7,5±2,94	2,86±1,99	2,76 (2,29-5,5)
DQB1*0401/0402	5,0±2,44	1,43±1,41	3,63 (1,31-2,74)

Примітка.\* m – похибка відсотка.

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

Таблиця 2

**Розподіл специфічностей гена HLA DQB1 у хворих на первинну відкритокутову глаукому залежно від статі**

Специфічність	Загальна кількість	Чоловіки, (n=37)		Жінки, (n=43)	
		n	%	n	%
DQB1*0201	22	8	36,4%	14	63,6%
DQB1*0302	16	5	31,3%	11	68,7%
DQB1*0303	16	10	62,5%	6	37,5%
DQB1*0602-0608	24	9	37,5%	15	62,5%
DQB1*0301	24	12	50,0%	12	50,0%
DQB1*0304	12	7	58,3%	5	41,7%
DQB1*0601	20	8	40,0%	12	60,0%
DQB1*0305	2	1	50,0%	1	50,0%
DQB1*0501	18	9	50,0%	9	50,0%
DQB1*0502/0504	8	2	25,0%	6	75,0%
DQB1*0503	6	1	16,7%	5	83,3%
DQB1*0401/0402	4	1	25,0%	3	75,0%

Таблиця 3

**Частота специфічностей гена HLA DQB1 у чоловіків хворих на первинну відкритокутову глаукому та у здорових людей**

Специфічність	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk) <sup>1</sup>
	Хворі, (n=37)	Контрольна група, (n=32)	
DQB1*0201	21,62±6,77	3,13±1,07	8,53 (8,27-9,04)
DQB1*0302	-	-	-
DQB1*0303	27,03±7,30	28,13±7,95	0,95 (0,93-0,97)
DQB1*0602-0608	24,32±7,05	6,25±4,27	4,82 (3,8-10,33)
DQB1*0301	32,43±7,69	28,13±7,95	1,23 (1,19-1,3)
DQB1*0304	18,92±6,44	6,25±4,27	3,5 (2,88-7,05)
DQB1*0601	21,62±6,77	28,13±7,95	0,7 (0,69-0,71)
DQB1*0305	2,70±2,66	-	-
DQB1*0501	24,32±7,05	12,50±5,85	2,25 (2,03-2,93)
DQB1*0502/4	5,41±3,72	18,72±6,89	0,25 (0,13-0,29)
DQB1*0503	2,70±2,66	3,13±3,07	0,86 (0,67-0,77)
DQB1*0401/0402	2,70±2,66	3,13±3,07	0,89 (0,88-1,67)

Примітки: 1.\* m – похибка відсотка; 2. “-” – показник не визначався.

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

Таблиця 4

**Частота специфічностей гена HLA DQB1 у жінок хворих на первинну відкритокутову глаукому та у здорових людей**

Специфічність	Частота (%) ± m*		Відносний ризик (RR-relative risk) <sup>1</sup>
	Хворі, (n=43)	Контрольна група, (n=38)	
DQB1*0201	32,56±7,15	13,16±5,49	3,18 (2,87-4,09)
DQB1*0302	25,58±6,65	21,05±6,62	1,29 (1,24-1,38)
DQB1*0303	13,95±5,28	7,89±4,37	1,89 (1,7-2,6)
DQB1*0602-0608	34,88±7,26	10,53±4,98	4,55 (3,97-6,49)
DQB1*0301	27,91±6,84	28,95±7,36	0,95 (0,93-0,97)
DQB1*0304	11,63±4,89	10,53±4,98	1,12 (1,08-1,23)
DQB1*0601	27,91±6,84	36,84±6,16	0,66 (0,60-0,69)
DQB1*0305	2,33±2,30	2,63±2,59	0,87 (0,75-0,88)
DQB1*0501	20,93±6,20	18,42±6,29	1,17 (1,13-1,25)
DQB1*0502/4	13,95±5,28	15,79±5,91	0,864 (0,859-0,865)
DQB1*0503	11,63±4,89	2,63±2,59	4,87 (1,8-3,6)
DQB1*0401/0402	6,98±3,88	-	-

Примітки: 1. \* m – похибка відсотка; 2. “-” – показник не визначався.

Як видно з даних таблиці 3.17, визначалася висока частота DQB1\*0201, DQB1\*0302, DQB1\*0602-0608, DQB1\*0301, DQB1\*0601, DQB1\*0501 специфічностей гена HLA DQB1 у жінок хворих на первинну відкритокутову глаукому. У жінок контрольної групи визначалася висока частота DQB1\*0302, DQB1\*0301, DQB1\*0601 специфічностей гена HLA DQB1. Достовірна різниця була визначена у DQB1\*0201 – 32,56±7,15% (13,16±5,49% – у контрольній групі) – p < 0,05 – RR-4,82 (3,8-10,33); EF-0,19 (0,17-0,21) та у DQB1\*0602-0608 – 34,88±7,26% (10,53±4,98% – у контрольній групі) – p < 0,01 – RR-4,82 (3,8-10,33); EF-0,19 (0,17-0,21) специфічностей гена HLA DQB1 серед жінок хворих на первинну відкритокутову глаукому та жінок контрольної групи.

**Висновки.** Встановлено асоціацію між генами DQB1\*0201, DQB1\*0602-0608 специфічностей гена HLA DQB1 (RR>2, EF>0 до 1) і генетичною схильністю к захворюванню – первинною відкритокутовою глаукомою.

Рекомендовано визначати специфічності генів системи HLA для встановлення груп ризику щодо розвитку первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів і надавати переваги превентивній медицині.

**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. Рыков С.А. *Заболеваемость, распространённость офтальмопатологии и инвалидность вследствие неё в Украине / С. А. Рыков, О. П. Витовская, Г.И. Степанюк // Новости глаукомы. – 2009. – № 1. – С. 34–35.*
3. 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.
4. 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.
5. 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.

**ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАЦИЙ  
МЕЖДУ СИСТЕМОЙ ГЕНОВ HLA DQB1  
И ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

Салата П.Н.

Национальный медицинский университет  
имени А.А.Богомольца, г.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-DQB1 (RR>02; EF>0) и ПОУГ. Рекомендовано определение DQB1\*0201 и DQB1\*0602-0608 специфичностей гена HLA-DQB1 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 DQB1\*0201 and DQB1\*0602-0608 at patients. It will allow to determine risk groups in regard to development of POAG

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