

П.М. Салата

КОРЕЛЯЦІЯ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ІЗ СПЕЦИФІЧНОСТЯМИ ГЕНА HLA-DRB1, ВИЗНАЧЕНИМИ У ХВОРИХ З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

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

Резюме. в статті представлені результати дослідження клінічних показників у хворих з первинною відкритокутовою глаукомою і їх асоціацію з специфічностями гена HLA-DRB1.

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

Вступ

Наявність відповідних антигенів HLA пов'язана з ризиком розвитку понад 500 захворювань [2, 5], в тому числі захворювань очей [9]. 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 відкритокутовій глаукомі проводилися багатьма вченими ще з 70-х років минулого сторіччя. Але це були дослідження генів HLA I класу [10].

Останнім часом були проведені дослідження генів II класу системи HLA, але недостатня кількість обстежуваних чи відсутність контрольних груп не дають повноти достовірності отриманих даних [7, 8], 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 клінічними показниками у хворих з первинною відкритокутовою глаукомою.

Матеріали та методи дослідження

На базі очного відділення Центральної міської (Олександрівської) клінічної лікарні м. Києва було обстежено 80 хворих (134 ока) з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ). 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.

Офтальмологічні методи досліджень: візометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, тонографія, тонометрія, офтальмоскопія, статична та динамічна периметрія, пахіметрія, оптична когерентна томографія, конфокальна скануюча лазерна офтальмоскопія. Офтальмологічне обстеження хворих на ПВКГ проводили в динаміці. Термін спостереження – до трьох років.

Визначення специфічностей генів HLA DRB1 виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Спочатку виділяли ДНК із проб крові хворих, а потім здійснювали типування генів HLA DRB1 (15 специфічностей) в полімеразній ланцюговій реакції [6].

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 [3].

Отримані кількісні результати досліджень оброблені методами варіаційної статистики з використанням значень середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої арифметичної (m), квадратичного відхилення (σ), достовірності результатів досліджень (t), критерій Ст'юдента для відсотків (частот) [1], рівня значущості (p).

Результати та обговорення

У хворих на первинну відкритокутову глаукому із низьким рівнем відтоку внутрішньоочної рідини – $C < 0,20$ (табл.1) достовірна різниця була визначена у DRB1*07 специфічності гена HLA DRB1 – $55,55 \pm 11,71\%$ ($25,0 \pm 4,84\%$ – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,05$; RR – 3,75 (4,83–3,09).

ТАБЛИЦЯ 1

ЧАСТОТА СПЕЦИФІЧНОСТЕЙ ГЕНА HLA DRB1 У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ ІЗ НИЗЬКИМ КОЕФІЦІЄНТОМ ЛЕГКОСТІ ВІДТОКУ ВНУТРІШНЬООЧНОЇ РІДИНИ

| DRB1 | C (коефіцієнт легкості відтоку) | | Хворі на ПВКГ, (n=80) |
|-------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | < 0,20 , (n=18) | | |
| | Частота (%) ± m* | p – рівень значущості | |
| DRB1*01 | 33,33±11,11 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*02 | 33,33±11,11 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*04 | 22,22±9,79 | >0,05 | 22,5±4,67 |
| DRB1*07 | 55,55±11,71 | <0,05 | 25,0±4,84 |
| DRB1*08 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*09 | - | - | - |
| DRB1*10 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*11(05) | 33,33±11,11 | >0,05 | 32,5±5,24 |
| DRB1*12(05) | 11,11±7,41 | >0,05 | 5,0±2,44 |
| DRB1*13 | 11,11±7,41 | >0,05 | 32,5±5,24 |
| DRB1*14(06) | 11,11±7,41 | >0,05 | 10,0±3,58 |
| DRB1*15 | 22,22±9,79 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*16 | 22,22±9,79 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*17(03) | 22,22±9,79 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*18(03) | 11,11±7,41 | >0,05 | 10,0±3,58 |

Примітки:

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

ТАБЛИЦЯ 2

ЧАСТОТА СПЕЦИФІЧНОСТЕЙ ГЕНА HLA DRB1 У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ПІГМЕНТАЦІЇ ТРАБЕКУЛИ ПРИ ГОНІОСКОПІЇ

| DRB1 | Високий рівень пігментації при гоніоскопії, (n=36) | | Хворі на ПВКГ, (n=80) |
|-------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | Частота (%) ± m* | p – рівень значущості | |
| DRB1*01 | 44,4±8,28 | <0,01 | 27,5±4,99 |
| DRB1*02 | 27,78±7,46 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*04 | 22,22±6,93 | >0,05 | 22,5±4,67 |
| DRB1*07 | 22,22±6,93 | >0,05 | 25,0±4,84 |
| DRB1*08 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*09 | - | - | - |
| DRB1*10 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*11(05) | 27,78±7,46 | >0,05 | 32,5±5,24 |
| DRB1*12(05) | - | - | 5,0±2,44 |
| DRB1*13 | 27,78±7,46 | >0,05 | 32,5±5,24 |
| DRB1*14(06) | 11,11±5,24 | >0,05 | 10,0±3,58 |
| DRB1*15 | 22,22±6,93 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*16 | 16,67±6,21 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*17(03) | 27,78±7,46 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*18(03) | 16,67±6,21 | >0,05 | 10,0±3,58 |

Примітки:

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

У хворих на первинну відкритокутову глаукому із високим рівнем пігментації трабекули (табл.2) встановлено достовірне підвищення DRB1*01 специфічності гена HLA DRB1 – 44,4±8,28% (27,5±4,99% – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,01$; RR–2,11 (2,31-1,95). Це може свідчити про наявність цієї специфічності у пацієнтів із високим рівнем пігментації трабекули. Низьким рівнем пігментації при гоніоскопії вважали наявність першого ступеня пігментації, особливо у хворих із другою та третьою стадіями глаукомного процесу. Високим рівнем пігментації вважали наявність третього ступеня пігментації, особливо у хворих із першою стадією глаукомного процесу.

У підгрупі із значно підвищеним коефіцієнтом трофіки внутрішніх оболонок ока у хворих на первинну відкритокутову глаукому (табл.3) достовірна різниця була визначена у DRB1*13 специфічності гена HLA DRB1 – 64,0±9,6% (32,5±5,24% – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,01$; -RR–3,69 (4,53-3,18).

Індивідуальна норма визначалася по таблиці Т.В. Шлопак, залежно від рівня P0, що вимірювався під час тонографії та рівня діастолічного тиску в плечовій артерії, що вимірювався в той же день [4].

Висока частота DRB1*01, DRB1*11(05), DRB1*14(06), DRB1*15, DRB1*16, DRB1*17(03) специфічностей гена HLA DRB1 визначалася (табл.4) у підгрупі з товщиною рогівки >570 нм; (n=7 пацієнтів / 14 очей). Достовірна різниця була визначена у DRB1*01 специфічності гена HLA DRB1 – 71,43±17,07% (27,5±4,99% – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,05$; RR–6,59 (15,99-4,18).

Дані в підгрупі з товщиною рогівки 530–570 нм; (n=18 пацієнтів / 34 ока) показують підвищення частоти DRB1*02, DRB1*13, DRB1*15 специфічностей гена HLA DRB1. Достовірна різниця була визначена у DRB1*13 специфічності гена HLA DRB1 – 61,11±11,49% (32,5±5,24% – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,05$; RR–3,26 (4,37-2,63).

У підгрупі з товщиною рогівки <530 нм; (n=10 пацієнтів / 18 очей) виявлено підвищення DRB1*04 та DRB1*11(05) специфічностей гена HLA DRB1. Достовірна різниця була визначена у DRB1*04 специфічності гена HLA DRB1 – 70,0±14,49% (32,5±5,24% – серед всіх хворих на ПВКГ) – $p < 0,05$; RR–4,85 (8,99-3,39).

ТАБЛИЦЯ 3

ЧАСТОТА СПЕЦИФІЧНОСТЕЙ ГЕНА HLA DRB1 У ХВОРИХ НА ПВКГ ІЗ ВИСОКИМ КОЕФІЦІЄНТОМ ТРОФІКИ ВНУТРІШНІХ ОБОЛОНОК ОКА

| DRB1 | КТ ≥ 0,40, (n=25) | | Хворі на ПВКГ, n=80 |
|-------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| | Частота (%) ± m* | p – рівень значущості | |
| DRB1*01 | 28,0±8,98 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*02 | 28,0±8,98 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*04 | 20,0±8,0 | >0,05 | 22,5±4,67 |
| DRB1*07 | 28,0±8,98 | >0,05 | 25,0±4,84 |
| DRB1*08 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*09 | - | - | - |
| DRB1*10 | - | - | 2,5±1,74 |
| DRB1*11(05) | 28,0±8,98 | >0,05 | 32,5±5,24 |
| DRB1*12(05) | 8,0±5,42 | >0,05 | 5,0±2,44 |
| DRB1*13 | 64,0±9,6 | <0,01 | 32,5±5,24 |
| DRB1*14(06) | 16,0±7,33 | >0,05 | 10,0±3,58 |
| DRB1*15 | 16,0±7,33 | >0,05 | 27,5±4,99 |
| DRB1*16 | 16,0±7,33 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*17(03) | 20,0±8,0 | >0,05 | 20,0±4,47 |
| DRB1*18(03) | 4,0±3,92 | >0,05 | 10,0±3,58 |

Примітки:

- 1.* m – похибка відсотка;
2. "-" – показник не визначався.

ТАБЛИЦЯ 4

ЧАСТОТА СПЕЦИФІЧНОСТЕЙ ГЕНА HLA DRB1 У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ
ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТОВЩИНИ РОГІВКИ

| DRB1 | Товщина рогівки >570 нм; n=7 пац. (14 очей) | | Товщина рогівки 530-570 нм; n=18 пац. (34 ока) | | Товщина рогівки <530 нм; n=10 пац. (18 очей) | |
|-------------|--|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | Частота (%) ± m* | p - рівень значущості | Частота (%) ± m* | p - рівень значущості | Частота (%) ± m* | p - рівень значущості |
| DRB1*01 | 71,43±17,07 | <0,05 | 16,67±8,78 | >0,05 | 20,0±12,65 | >0,05 |
| DRB1*02 | 28,57±17,07 | >0,05 | 38,89±11,49 | >0,05 | - | - |
| DRB1*04 | 14,29±13,23 | >0,05 | 11,11±7,41 | >0,05 | 70,0±14,49 | <0,05 |
| DRB1*07 | 14,29±13,23 | >0,05 | 22,2±9,79 | >0,05 | 30,0±14,49 | >0,05 |
| DRB1*08 | - | - | - | - | - | - |
| DRB1*09 | - | - | - | - | - | - |
| DRB1*10 | - | - | - | - | 10,0±9,49 | >0,05 |
| DRB1*11(05) | 42,86±18,7 | >0,05 | 22,2±9,79 | >0,05 | 50,0±15,81 | >0,05 |
| DRB1*12(05) | 14,29±13,23 | >0,05 | 5,56±5,42 | >0,05 | - | - |
| DRB1*13 | 14,29±13,23 | >0,05 | 61,11±11,49 | <0,05 | 30,0±14,49 | >0,05 |
| DRB1*14(06) | 42,86±18,7 | >0,05 | - | - | 20,0±12,65 | >0,05 |
| DRB1*15 | 42,86±18,7 | >0,05 | 33,3±11,11 | >0,05 | 20,0±12,65 | >0,05 |
| DRB1*16 | 42,86±18,7 | >0,05 | 22,2±9,79 | >0,05 | 10,0±9,49 | >0,05 |
| DRB1*17(03) | 42,86±18,7 | >0,05 | 5,56±5,42 | <0,05 | 20,0±12,65 | >0,05 |
| DRB1*18(03) | - | - | 5,56±5,42 | >0,05 | 10,0±9,49 | >0,05 |

Примітки:

- 1.* m – похибка відсотка;
2. "-" – показник не визначався.

Висновки

Підсумовуючи результати, можна вважати, що важливе значення при первинній відкритокутовій глаукомі має встановлена кореляція між клінічними показниками і наступними специфічностями:

1) за значне зниження рівня легкості відтоку внутрішньоочної рідини – DRB1*07 специфічність гена HLA DRB1;

2) за високий рівень пігментації трабекули – *01 специфічність гена HLA DRB1;

3) за значне зниження трофіки внутрішніх оболонок ока – *13 специфічність гена HLA;

4) у пацієнтів із товщиною рогівки <530 нм виявлено підвищення DRB1*04 специфічності гена HLA DRB1.

Рекомендовано визначати специфічності генів системи HLA DRB1 для встановлення груп ризику щодо розвитку первинної відкритокутової глаукоми у пацієнтів.

КОРРЕЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИЗ СПЕЦИФИЧНОСТЯМИ ГЕНА HLA-DRB1, ОПРЕДЕЛЁННЫМИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Салата П.Н.

Резюме. В статье представлены результаты исследования клинических показателей у больных с первичной открытоугольной глаукомой в ассоциации со специфичностями гена HLA-DRB1.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, гены системы HLA (human leukocyte antigens).

CORRELATION OF CLINICAL INDEXES WITH A HLA-DRB1 GENE VARIETIES DEFINED AT PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA*Salata P.M.*

Abstract. *in the article the represented results of research of clinical indexes at patients with primary open-angle glaucoma and their association from a gene HLA-DRB1.*

Keywords: *primary open-angle glaucoma, genes of the system of HLA (human leukocyte antigens).*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Михаил Юрьевич Антомонов. – К. : „Фірма Малого Друку”. – 2006. – 558 с.
2. Бондаренко А. Л. HLA и болезни : [монография] / Алла Львівна Бондаренко. – Киров : КГС, – 1999. – 194 с.
3. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Юлия Михайловна Зарецкая – М. : Медицина, 1983. – 208 с.
4. Шлопак Т. В. Показатель трофики внутренних оболочек глаза как прогностический тест при глаукоме / Т. В. Шлопак // Офтальмол. журн. – 1977. – № 5. – С. 339–341.
5. Якобисяк М. Імунологія : підручник [для студ. вищ. навч. закл.] / Марек Якобисяк [переклад з польської за ред. проф. В. В. Чоп'як]. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
6. Entz M. R., Toliat J., Hampe R., Valentonyte S., Jenisch P., Nurnberg M., Nagy P. New strategies for efficient typing of HLA class-II loci DQB1 and DRB1 by using Pyrosequencing // Tissue Antigens. – 2005. – Vol. 65. – P. 67–80.
7. 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.
8. Gil-Carrasco F., Vargas-Alarcón G., Zúñiga Joaquín 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.
9. 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.
10. Mayr W. R. and Grabner G. HLA antigens-risk factors for primary open-angle glaucoma? // Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. – 1978. – Vol. 207. – P. 291–298.