

УДК 617.7–007.681–021.3:575.174.015.3

Математичний аналіз значення поліморфізму Pro72Arg гену TP53 у виникненні та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми

С. Ю. Могілевський¹, д-р мед. наук, проф., С. В. Зяблицев², д-р мед. наук, проф., Л. І. Денисюк¹, асистент, В. Г. Гур'янов², канд. фіз-мат. наук

¹Кафедра офтальмології
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика;

²Національний медичний
університет ім. О. О. Богомольця

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

Актуальність. Одним з головних чинників первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) є підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ). Крім цього, велике значення має активація апоптозу гангліозних клітин сітківки, який обумовлює розвиток глаукоматозної нейропатії та регулюється білком p53. Сучасними дослідженнями показано наявність зв'язку між розвитком ПВКГ та поліморфізмом гену TP53.

Мета дослідження — провести математичний аналіз значення поліморфізму Pro72Arg гену TP53 у виникненні та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми.

Матеріал і методи. Групу випадків склали 172 хворих на ПВКГ, контрольну групу — 98 пацієнтів без такого діагнозу (загалом — 270 осіб). Офтальмологічне обстеження проводилося тричі: при первинному обстеженні, через один і два роки; за критеріями DDLs визначали стадію ПВКГ. Факторними ознаками при побудові моделі багатофакторної логістичної регресії були «Стадія ПВКГ при первинному обстеженні» (Y1), «Ранг ВОТ при первинному обстеженні» (Y2), динаміка стадій ПВКГ протягом двох років спостереження (Y1D), динаміка рангу ВОТ (Y2D). Вхідними змінними були стать, вік, давність захворювання, генотип, а також стадія ПВКГ та ранг ВОТ на момент первинного обстеження (ВОТ0). Поліморфні варіанти гену TP53 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США). Математичний аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

Результати дослідження. Для показника «Стадії ПВКГ при первинному обстеженні» встановлено асоціацію з тривалістю захворювання та генотипом: ризик тяжкої стадії для пацієнтів-носіїв генотипу Pro72Arg вище ($p=0,01$), ВШ=3,5 (95 % ВІ 1,3–9,5) порівняно з носіями генотипу Pro72Pro. Виявлено також зростання ($p=0,04$) ризику розвитку важкої стадії ПВКГ для пацієнтів-носіїв генотипу Arg72Arg, ВШ=3,2 (95 % ВІ=1,1–9,7), порівняно з носіями генотипу Pro72Pro. Встановлена асоціація прогресування «Рангу ВОТ при первинному обстеженні» з віком пацієнта, тривалістю захворювання та генотипом: виявлено зростання ($p=0,04$) ризику високого ВОТ для пацієнтів з генотипом Arg72Arg, ВШ=2,64 (95 % ВІ=1,04–6,67) порівняно з іншими генотипами. Також встановлена асоціація швидкості прогресування стадії ПВКГ з тривалістю захворювання: шанси переходу хворого у наступну стадію зростають більш ніж у два рази ($p<0,001$) на кожен рік збільшення тривалості хвороби. Швидкість прогресування ВОТ має асоціацію із статтю хворого: для чоловіків шанси збільшення ВОТ у 2,3 рази нижче ($p=0,035$), ніж для жінок.

Висновок. Встановлена залежність виникнення ПВКГ від генотипу поліморфізму Pro72Arg гену TP53: у носіїв гетеро- та гомозиготного генотипу за мутантною проапоптозною алеллю 72Arg збільшено ризик розвитку важкої ПВКГ та ризик високого ВОТ.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, поліморфізм Pro72Arg гена TP53, математичний аналіз, прогресування, внутрішньоочний тиск.

Актуальність. В нозологічній структурі первинної інвалідності по зору первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) в Україні займає 15 % [1]. В 2014 році поширеність глаукоми в Україні серед населення віком від 18 років і старше склала 212 516 осіб або 601,9 на 100 000 населення [2]. До теперішнього часу немає чіткого і загальноприйнятого визначення глаукоми. Протягом більшої частини минулого століття кардинальними ознаками глаукоми вважали підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), пов'язане з погіршенням відтоку внутрішньоочної рідини. Сьогодні у більшості публікацій глаукому визначають як оптичну нейропатію, а погіршення відтоку рідини та підвищення ВОТ — як фактори ризику її розвитку [3, 4]. Крім цих факторів, на сучасному етапі більшу увагу приділяють активації апоптозу гангліонарних клітин, який обумовлює розвиток глаукоматозної нейропатії [5, 6]. Оскільки білок p53 є одним із основних регуляторів апоптозу, рівень його активності залежить не тільки від рівня експресії гену TP53, але й від поліморфізмів цього гену, експресія яких по-різному впливає на активацію та синтез білка [7]. Сучасними дослідженнями показано наявність зв'язку між розвитком ПВКГ та поліморфізмом гену TP53 [8–10].

Мета дослідження — провести математичний аналіз значення поліморфізму Pro72Arg гену TP53 у виникненні та прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми.

Матеріал та методи

У даному дослідженні брали участь 172 хворих на ПВКГ (група випадків). До контрольної групи увійшло 98 пацієнтів без такого діагнозу (загалом — 270 осіб). У групі з ПВКГ чоловіків було 78 (45 %), жінок — 94 (55 %). У контрольній групі чоловіків було 46 (47 %), жінок 52 (53 %). Вік пацієнтів на момент виявлення ПВКГ склав 57,3±1,1 років. Згідно до загальноприйнятого протоколу обстеження хворих із ПВКГ у кожного пацієнта збирали скарги та анамнез, виконували візометрію, периметрію Humphrey, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію. За їх результатами пацієнту встановлювали стадію ПВКГ згідно класифікацією DDLS [11]. Таке обстеження проводилося всім пацієнтам тричі: при первинному обстеженні, через один і два роки після нього. Для виявлення факторних ознак, пов'язаних із важкістю патологічного процесу та динаміки його прогресування і оцінки ступеня впливу цих факторів, було використано багатофакторну логістичну регресію.

Для оцінки тяжкості патологічного процесу були використані наступні змінні: «Стадія ПВКГ при первинному обстеженні» (Y1), при цьому Y1=1 при високому ступені порушення (у випадку III або IV стадій) та Y1=0 при невисокому ступені порушення (у випадку I або II стадій), а також «Ранг ВОТ при первинному обстеженні (ВОТ0, Y2), при цьому Y2=1 при великому ступені порушення (у випадку, коли ранг ВОТ0=3) та Y2=0 при невеликому ступені порушення (у випадку, коли ранг ВОТ0=1 або 2).

Для оцінки динаміки розвитку патологічного процесу були використані такі показники: динаміка стадій ПВКГ протягом

двох років спостереження (Y1D), при цьому Y1D=1 при швидкому розвитку хвороби, тобто при прогресуванні ПВКГ за два роки спостереження, або коли вже на початку дослідження ПВКГ діагностувалася у IV стадії; Y1D=0 був у випадках, коли ПВКГ за два роки спостереження, не змінювалася (стабільний стан), а також оцінювали динаміку рангу ВОТ (Y2D), при цьому Y2D=1 у випадку прогресування, тобто збільшення ВОТ за два роки спостереження, або коли ранг ВОТ вже на початку дослідження дорівнював 3; Y2D=0 при відсутності зміни рангу ВОТ протягом дослідження. У якості факторних ознак аналіз проводили за такими показниками: стать, вік, давність захворювання, генотип, стадія ПВКГ на момент первинного обстеження та ранг ВОТ на момент первинного обстеження (ВОТ0). Ранжирування результатів вимірювання ВОТ проводили згідно рекомендацій [12]: нормальний (ранг 1) — до 23 мм рт.ст.; помірно підвищений (ранг 2) — до 32 мм рт.ст. та високий тиск (ранг 3) — 33 мм рт.ст. та вище.

Для генетичного дослідження у пацієнтів за їх інформованою згодою, одноразово збирали кров з кубітальної вени у кількості 2,5 мл у вакутайнери («Sarstedt», Німеччина). Поліморфні варіанти гену TP53 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США). Розраховували частоту розподілу генотипів та алелей, критерій Крускала–Уолліса та значення F (однофакторний дисперсійний аналіз). Математичний аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

Результати та їх обговорення

Стадія ПВКГ при первинному обстеженні (Y1).

При відборі ознак, що пов'язані з важкістю патологічного процесу (за показником стадії ПВКГ при первинному обстеженні) в багатофакторній логістичній моделі використано метод покрокового відкидання ознак (Backward, критичний поріг виключення — $p > 0,1$). Було відібрано дві ознаки: давність захворювання та генотип. Модель, яка побудована на цих ознаках, адекватна ($\chi^2=70$, $p < 0,001$). Площа під кривою операційних характеристик, AUC=0,81 (95 % ВІ=0,75–0,87), статистично значуще ($p < 0,001$) перевищує 0,5. У таблиці 1 наведені результати аналізу зв'язку стадії ПВКГ при первинному обстеженні з факторними ознаками у рамках багатофакторної моделі регресії.

Модель прогнозування важкості патологічного процесу (за показником стадії ПВКГ при первинному обстеженні) може бути описана формулою 1:

$$\ln\left(\frac{Y1}{1-Y1}\right) = -4,0 + 1,5 \times T + K_r, \quad (1)$$

де Y1 — імовірність важкого патологічного процесу (за показником стадії ПВКГ при первинному обстеженні), T — тривалість захворювання (роки), K_r — коефіцієнт, що залежить від генотипу хворого ($K_r=0$ для Pro72Pro, $K_r=1,3$ для Pro72Arg, $K_r=1,2$ для Arg72Arg).

За результатами аналізу багатофакторної логістичної моделі регресії встановлено, що існує асоціація ступеня важкості патологічного проце-

Таблиця 1. Коефіцієнти багатофакторної логістичної моделі регресії прогнозування важкості патологічного процесу (за показником стадії ПВКГ при первинному обстеженні)

Факторна ознака		Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	ВШ (95 % ВІ)
Тривалість захворювання		1,5±0,2	<0,001*	4,3 (2,7–7,1)
Генотип	Pro72Arg vs Pro72Pro	1,3±0,5	0,01*	3,5 (1,3–9,5)
	Arg72Arg vs Pro72Pro	1,2±0,6	0,04*	3,2 (1,1–9,7)
Constant		-4,0±0,7	–	–

Примітка: * — коефіцієнт в багатофакторній моделі статистично значущо відрізняється від 0, $p < 0,05$

су (за показником стадії ПВКГ при первинному обстеженні) з тривалістю захворювання: із збільшенням тривалості захворювання шанси розвитку більш важкої стадії ПВКГ вище більш ніж у 4 рази ($p < 0,001$), ВШ=4,3 (95 % ВІ=2,7–7,1) на кожен рік тривалості хвороби. Встановлено, що при стандартизації за іншими факторами шанси більш важкої стадії для пацієнтів із генотипом Pro72Arg гену TP53 у 3,5 рази більше ($p = 0,01$), ВШ=3,5 (95 % ВІ=1,3–9,5) порівняно з генотипом Pro72Pro гена TP53. Виявлено також підвищення ризику ($p = 0,04$) важкої стадії більш ніж у 3 рази для пацієнтів із генотипом Arg72Arg гену TP53, ВШ=3,2 (95 % ВІ=1,1–9,7) порівняно з генотипом Pro72Pro гену TP53.

Ранг ВОТ при первинному обстеженні (ВОТ₀, Y₂).

При відборі ознак, що пов'язані з важкістю патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обстеженні), в багатофакторній логістичній моделі використано метод покрокового відкидання ознак (Backward, критичний поріг виключення — $p > 0,1$). Було відібрано три ознаки: вік, давність захворювання та генотип. Модель, що була побудована на цих ознаках, адекватна ($\chi^2 = 62,8$; $p < 0,001$). Площа під кривою операційних характеристик AUC=0,87 (95 % ВІ=0,81–0,91), що статистично значуще ($p < 0,001$) перевищує 0,5. У таблиці 2 наведені результати аналізу зв'язку рангу ВОТ при первинному обстеженні з факторними ознаками у рамках багатофакторної моделі регресії.

Модель прогнозування важкості патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обстеженні) може бути описана формулою 2:

$$\ln\left(\frac{Y_2}{1-Y_2}\right) = -0,4 - 0,09 \times B + 1,4 \times T + K_r, \quad (2)$$

де Y₂ — імовірність важкого патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обсте-

женні), B — вік хворого (роки), T — тривалість захворювання (роки), K_r — коефіцієнт, що залежить від генотипу хворого (K_r=0 для Pro72Pro і Pro72Arg, K_r=1,0 для Arg72Arg).

За результатами аналізу багатофакторної логістичної моделі регресії встановлена наявність асоціації ступеня важкості патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обстеженні) з віком пацієнта: із збільшенням віку ризик більш високого ВОТ зменшений ($p < 0,001$), ВШ=0,91 (95 % ВІ=0,86–0,96) на кожен рік віка пацієнта.

При стандартизації за віком шанси більш високого рангу ВОТ при первинному обстеженні збільшуються більш ніж у 4 рази ($p < 0,001$) із збільшенням тривалості захворювання, ВШ=4,1 (95 % ВІ=2,2–7,4), на кожен рік. При стандартизації за іншими факторами виявлено зростання у 2,6 рази ($p = 0,04$) ризику високого ВОТ для пацієнтів із генотипом Arg72Arg гену TP53, ВШ=2,64 (95 % ВІ=1,04–6,67) порівняно з генотипом Pro72Arg чи Pro72Pro гену TP53.

Прогресування стадії ПВКГ (Y_{1D}).

При відборі ознак, що пов'язані із швидкістю розвитку патологічного процесу (за показником динаміки стадій ПВКГ) в багатофакторній логістичній моделі використано метод покрокового відкидання ознак (Backward, критичний поріг виключення — $p > 0,1$). Була відібрана лише одна ознака: давність захворювання. Модель, побудована на цьому показнику, адекватна ($\chi^2 = 21,1$, $p < 0,001$). Площа під кривою операційних характеристик AUC=0,77 (95 % ВІ=0,70–0,83), що статистично значуще ($p < 0,001$) перевищує 0,5. У таблиці 3 наведені результати аналізу швидкості прогресування важкості ПВКГ за показником динаміки стадій з факторними ознаками.

Таблиця 2. Коефіцієнти багатофакторної логістичної моделі регресії прогнозування важкості патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обстеженні)

Факторна ознака		Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	ВШ (95 % ВІ)
Вік		-0,09±0,03	<0,001*	0,91 (0,86–0,96)
Тривалість захворювання		1,4±0,3	<0,001*	4,1 (2,2–7,4)
Генотип	Arg72Arg vs Pro72Pro	1,0±0,5	0,04*	2,64 (1,04–6,67)
	Constant	0,4±1,5	–	–

Примітка: * — коефіцієнт в багатофакторній моделі статистично значущо відрізняється від 0, $p < 0,05$

Таблиця 3. Коефіцієнти логістичної моделі регресії прогнозування швидкості розвитку патологічного процесу (за показником динаміки стадій ПВКГ)

Факторна ознака	Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	ВШ (95 % ВІ)
Тривалість захворювання	0,8±0,2	<0,001*	2,2 (1,5–3,2)
Constant	-0,12±0,36	–	–

Примітка: * — коефіцієнт моделі статистично значущо відрізняється від 0, $p < 0,05$

Модель прогнозування швидкості розвитку патологічного процесу (за показником динаміки стадій ПВКГ) може бути описана формулою 3:

$$\ln\left(\frac{Y1D}{1-Y1D}\right) = -0,12 + 0,8 \times T_r, \quad (3)$$

де Y1D — імовірність швидкого розвитку патологічного процесу (за показником динаміки стадій ПВКГ), T_r — тривалість захворювання (роки).

За результатами аналізу встановлена наявність асоціації швидкості прогресування стадії ПВКГ з тривалістю захворювання: із збільшенням тривалості захворювання шанси переходу хворого у наступну стадію зростають більш ніж у 2 рази ($p < 0,001$), ВШ=2,2 (95 % ВІ=1,5–3,2) на кожен рік. При цьому критичний поріг прийняття рішення (за аналізом ROC-кривої) >0 років, а швидкість процесу прогнозується невеликою лише на початкових стадіях захворювання.

Динаміка ВОТ (Y2D).

При відборі ознак, що пов'язані із швидкістю розвитку патологічного процесу (за показником динаміки ВОТ) в багатофакторній логістичній моделі використано метод покрокового відкидання ознак (Backward, критичний поріг виключення — $p > 0,1$). Була відібрана лише одна ознака — стать хворого. Модель, що побудована на цьому показнику, адекватна ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,03$). Площа під кривою операційних характеристик AUC=0,60 (95 % ВІ=0,52–0,67), що статистично значуще ($p < 0,001$) перевищує 0,5. У таблиці 4 наведені результати аналізу зв'язку позитивної динаміки ВОТ з факторними ознаками.

Модель прогнозування швидкості розвитку патологічного процесу (за показником динаміки ВОТ) може бути описана формулою 4:

$$\ln\left(\frac{Y2D}{1-Y2D}\right) = -0,12 + K_c, \quad (4)$$

де Y2D — імовірність швидкого розвитку патологічного процесу (за показником динаміки ВОТ), K_c — коефіцієнт, що залежить від статі хворого ($K_c = 0$ для

Таблиця 4. Коефіцієнти логістичної моделі регресії прогнозування швидкості розвитку патологічного процесу (за показником динаміки ВОТ)

Факторна ознака	Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	ВШ (95 % ВІ)
Стать: Чоловіча Жіноча	-0,81±0,38	0,035*	0,44 (0,21–0,95)
Constant	-1,7±0,3	–	–

Примітка: * — коефіцієнт моделі статистично значущо відрізняється від 0, $p < 0,05$

жінок, $K_c = -0,81$ для чоловіків). За результатами аналізу встановлена наявність асоціації швидкості прогресування патологічного процесу (за показником динаміки ВОТ) із статтю хворого: для чоловіків шанси збільшення ВОТ у 2,3 рази нижче ($p = 0,035$), ВШ=0,44 (95 % ВІ=0,21–0,95) у порівнянні з жінками.

Висновки

1. В результаті проведених досліджень показані деякі закономірності формування та розвитку ПВКГ. Встановлена наявність асоціації ступеня важкості патологічного процесу (за показником стадій ПВКГ при первинному обстеженні) з тривалістю захворювання та генотипом. При стандартизації за іншими факторами ризик важкої стадії ПВКГ для пацієнтів із генотипом Pro72Arg суттєво вище ($p = 0,01$), ВШ=3,5 (95 % ВІ 1,3–9,5) порівняно з генотипом Pro72Pro.

2. Виявлено зростання ($p = 0,04$) ризику важкої стадії ПВКГ для пацієнтів із генотипом Arg72Arg гену TP53, ВШ=3,2 (95 % ВІ=1,1–9,7) порівняно з генотипом Pro72Pro.

3. Показана асоціація ступеня важкості патологічного процесу (за показником рангу ВОТ при первинному обстеженні) з віком пацієнта, тривалістю захворювання та генотипом. Встановлено, що при стандартизації за іншими факторами має місце зростання ($p = 0,04$) ризику високого ВОТ для пацієнтів з генотипом Arg72Arg гену TP53, ВШ=2,64 (95 % ВІ=1,04–6,67) порівняно з генотипом Pro72Arg чи Pro72Pro. Показники прогресування не виявили прямого зв'язку з генотипом.

4. Встановлена наявність асоціації швидкості прогресування стадії ПВКГ з тривалістю захворювання: шанси переходу хворого у наступну стадію зростають більш ніж у два рази ($p < 0,001$) на кожен рік збільшення тривалості захворювання. Швидкість прогресування ВОТ має асоціацію із статтю хворого: для чоловіків шанси збільшення ВОТ у 2,3 рази нижче ($p = 0,035$), ніж у жінок.

Література

1. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік: аналітико-інформаційний довідник / [Ппатов А. В., Мороз О. Н., Голик В. А. та ін.]; за ред. начальника відділу медико-соціальної експертизи Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України С. І. Черняка. — Дніпропетровськ: Акцент ПП, 2015. — 167 с.
2. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005–2014 роки / Аналітично-статистичний довідник. — К.: Логос, 2015. — 230 с.
3. **Завгородняя Н. Г.** Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Завгородняя, Н. В. Пасечникова // Монография — Запорожье: «Агентство «Орбита-ЮГ». — 2010. — 192 с.
4. **Нестеров А. П.** Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 2. — С. 47–48.
5. **Александровська Л. М.** Первинна відкритокутова глаукома: патогенез / Александровська Л. М., Пенішкевич Я. І. // Молодий вчений. — 2014. — № 3 (06). — С. 108–110.
6. **Белоусова А. И.** Генетические механизмы апоптоза в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Белоусова А. И., Витковский Ю. А. // Дальневосточный медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 113–115.
7. **Dumont P.** The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential / P. Dumont, J. L. Leu, A. C. Della Pietra [et al.] // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 33. — P. 357–365.
8. **Логунов Н. А.** Роль проапоптотического полиморфизма p53 (C72G) в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы резидентов Забайкальского края / Н. А. Логунов, А. И. Белоусова, Ю. А. Витковский // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 3. — С. 97–100.
9. **Ressiniotis T.** Primary open angle glaucoma is associated with a specific p53 gene haplotype / T. Ressiniotis, P. G. Griffiths, M. Birch [et al.] // J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 41. — P. 296–298.
10. **Acharya M.** Distribution of p53 codon 72 polymorphism in Indian primary open angle glaucoma patients / M. Acharya, S. Mitra, A. Mukhopadhyay [et al.] // Mol. Vis. — 2002. — Vol. 8. — P. 367–371.
11. **Flammer J.** Glaucoma / J. Flammer. — Verlag Hans Huber, 2001. — 416 p.
12. **Нестеров А. П.** Глаукома / А. П. Нестеров. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2008. — 360 с.

Математический анализ значения полиморфизма Pro72Arg гена TP53 в возникновении и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы

С. Ю. Могилевский¹, д-р мед. наук, проф., С. В. Зяблицев², д-р мед. наук, проф.,
Л. І. Денисюк¹, ассистент, В. Г. Гурьянов, канд. физ-мат. наук

¹Кафедра офтальмологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика;

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца; Киев (Украина)

Актуальность. Одним из главных факторов первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышение внутриглазного давления (ВГД). Кроме этого, большое значение имеет активация апоптоза ганглиозных клеток сетчатки, который обуславливает развитие глаукоматозной нейропатии и регулируется белком p53. Современными исследованиями показано наличие связи между развитием ПОУГ и полиморфизмом гена TP53.

Цель исследования — провести математический анализ значения полиморфизма Pro72Arg гена TP53 в возникновении и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы.

Материал и методы. Группу случаев составили 172 больных ПОУГ, контрольную группу — 98 пациентов без такого диагноза (всего — 270 человек). Офтальмологическое обследование проводилось трижды: при первичном обследовании, через один и два года; по критериям DDLS определяли стадию ПОУГ. Фактор-

ными признаками при построении модели многофакторной логистической регрессии были «Стадия ПОУГ при первичном обследовании» (Y1), «Ранг ВГД при первичном обследовании» (Y2), динамика стадий ПОУГ в течение двух лет наблюдения (Y1D), динамика ранга ВГД (Y2D). Входными переменными были пол, возраст, давность заболевания, генотип, а также стадия ПОУГ и ранг ВГД на момент первичного обследования (ВГД0). Полиморфные варианты гена TP53 определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием реактивов TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США). Математический анализ данных проводился с использованием статистического пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 гг.).

Результаты исследования. Для показателя «Стадия ПОУГ при первичном обследовании» установлены ассоциации с длительностью заболевания и генотипом: риск тяжелой стадии для пациентов-носителей ге-

нотипа Pro72Arg выше ($p = 0,01$), ОШ = 3,5 (95 % ВИ 1,3–9,5) по сравнению с носителями генотипа Pro72Pro. Выявлено также увеличение ($p = 0,04$) риска развития тяжёлой стадии ПОУГ для пациентов-носителей генотипа Arg72Arg, ОШ = 3,2 (95 % ВИ = 1,1–9,7) по сравнению с носителями генотипа Pro72Pro. Установлена ассоциация прогрессии «Ранга ВГД при первичном обследовании» с возрастом пациента, длительностью заболевания и генотипом: выявлен рост ($p = 0,04$) риска высокого ВГД для пациентов с генотипом Arg72Arg, ОШ = 2,64 (95 % ВИ = 1,04–6,67) по сравнению с другими генотипами. Также установлена ассоциация скорости прогрессирования

стадии ПОУГ с длительностью заболевания: шансы перехода больного в следующую стадию растут более чем в два раза ($p < 0,001$) на каждый год увеличения продолжительности болезни. Скорость прогрессирования ВГД имеет ассоциации с полом больного: для мужчин шансы увеличения ВТО в 2,3 раза ниже ($p = 0,035$), чем для женщин.

Вывод. Установлена зависимость возникновения ПОУГ от генотипа полиморфизма Pro72Arg гена TP53: у носителей гетеро- и гомозиготного генотипа по мутантной проапоптозной аллели 72Arg увеличен риск развития тяжёлой ПВКТ и риск высокого ВГД.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм Pro72Arg гена TP53, математический анализ, прогрессирование, внутриглазное давление.

Поступила 18.10.2016