

УДК 617.7-007.681-07

# ПРОБЛЕМЫ СКРИНИНГА ГЛАУКОМЫ: ПОИСК МАРКЁРОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

О.Е. ПОПОВА, соискатель<sup>1</sup>; врач-офтальмолог<sup>2</sup>;

Л.Я. ЯБЛОНСКАЯ, канд. мед. наук, заведующая областным глаукомным центром<sup>2</sup>;

В.С. КАЗАНЦЕВ, канд. техн. наук, вед. науч. сотрудник<sup>3</sup>;

М.Ю. ЯКУШЕВА, докт. мед. наук, вед. науч. сотрудник<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия», кафедра общественного здоровья и здравоохранения, Российская Федерация, Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3;

<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Российская Федерация, Екатеринбург, 620102, ул. Волгоградская, 185;

<sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Уральский научно-практический центр медико-социальных и экономических проблем здравоохранения», Российская Федерация, Екатеринбург, 620075, ул. Карла Либнехта, 8-Б;

<sup>4</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Российская Федерация, Екатеринбург, 620049, ул. Первомайская, 106.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

**Цель:** поиск маркера индивидуальной предрасположенности к первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

**Материалы и методы:** для исследования были сформированы 2 группы: основная, включавшая 60 человек с установленным диагнозом ПОУГ, и контрольная (60 человек). Обе группы подобраны путём попарного выравнивания по факторам риска: возраст, пол, наличие в анамнезе артериальной гипертонии. У всех 120 человек был проведен сбор дерматоглифических изображений обеих рук. Их расшифровка проводилась в соответствии с международной классификацией. Всего оценивался 61 признак у каждого испытуемого. Вся процедура сбора и обработка полученных изображений осуществлялась с помощью специального программно-аппаратного комплекса, включающего в себя: сканер для снятия пальцевых отпечатков, сканер для снятия ладонных отпечатков, стандартный персональный компьютер с установленной на нем программой «Дерматоглифика», предназначенной для управления процессом снятия пальцевых и ладонных изображений, расшифровки и кодирования дерматоглифической информации. Для многофакторной математической обработки использовались детерминистские методы распознавания образов.

**Результаты:** информация о 61 дерматоглифическом признаке достаточна для описания различий между больными ПОУГ и людьми без патологии глаз. Выявлена подсистема из 10 наиболее информативных признаков для оценки индивидуальной предрасположенности к ПОУГ. Анализ особенностей дерматоглифической картины у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы показал наличие существенных различий, свидетельствующих о возможных нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе и наличии генетических изменений в организме индивидуумов. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о нейродегенеративной природе этого заболевания, а также о возможном влиянии нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе на ее развитие.

**Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о наличии сильной ассоциативной связи характера дерматоглифов с ПОУГ. Простота, дешевизна и необременительность процедуры тестирования позволяют использовать этот биомаркер при проведении массового скрининга. Важным направлением дальнейшего научного поиска является оценка относительного вклада в формирование предрасположенности к глаукоме генетических и негенетических факторов.

**Ключевые слова:** глаукома, скрининг, индивидуальная предрасположенность, дерматоглифика.

## Для контактов:

Попова Ольга Евгеньевна, тел. моб. +7-961-774-23-14; e-mail: olga-popova.84@mail.ru

## ENGLISH

## PROBLEMS OF GLAUCOMA SCREENING: THE SEARCH FOR MARKERS OF INDIVIDUAL PREDISPOSITION

O.E. POPOVA, assistant<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>2</sup>;  
 L.YA. YABLONSKAYA, Ph.D., head of Regional Glaucoma Centre<sup>2</sup>;  
 V.S. KAZANTSEV, Ph.D., scientific member<sup>3</sup>;  
 M.YU. YAKUSHEVA, Med.Sc.D., leading research associate<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Medical University, department of Public Health, *Repina st., 3, Yekaterinburg, Russian Federation, 620028*;

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional clinical hospital N1, *Volgogradskaya str., 185, Yekaterinburg, Russian Federation, 620102*;

<sup>3</sup>Ural Scientific Practical Centre «Uralmedsotseconomproblem», *Karl Liebknecht st., 8-B, Yekaterinburg, Russian Federation, 620075*;

<sup>4</sup>Institute of Immunology and Physiology, UB RAS, *Pervomayskaya st., 106, Yekaterinburg, Russian Federation, 620049*.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

### Abstract

**Aim:** the search of a marker of individual predisposition to POAG.

**Materials and methods:** 2 groups have been formed for the purposes of the study: the case group comprised 60 subjects with POAG and the control group — 60 healthy subjects. The groups were arranged in pairs leveled by such risk factors as age, sex and arterial hypertension in past medical history. Dermatoglyphic images of both hands were collected from all the 120 subjects. The international classification was used for the analysis. A total of 61 parameter was estimated for each subject of the study. The collecting and processing of the images was carried out with the use of special hardware and software, which included: the scanner for fingerprint image capture, palm print scanner and a standard personal computer with specialized «Dermatoglyphics» software, designed to manage the finger and palm print scanning, decoding and encoding dermatoglyphic information.

**Results:** the information about the complex of 61 dermatoglyphic and digito-palmar parameters is sufficient to

describe the differences between patients with POAG and people without this disease. A subsystem of 10 most informative parameters for the evaluation of individual predisposition to POAG was revealed. The analysis of the dermatoglyphic pattern in patients with POAG and the control group showed significant differences indicating possible abnormalities in the hypothalamic-pituitary system and the presence of genetic changes. These results support the hypothesis of neurodegenerative nature of the disease, as well as a possible impact of hypothalamic-pituitary axis abnormalities on its development.

**Conclusion:** there is a strong association between dermatoglyphic and digito-palmar prints and POAG. Simplicity, low cost and easily performed testing procedures allow the use of this biomarker in conducting mass screening. An important area for further scientific research is the evaluation of genetic and non-genetic factors contribution to the formation of predisposition to glaucoma.

**Key words:** glaucoma, screening, individual predisposition, dermatoglyphics.

Глаукома является глобальной медико-социальной проблемой, поскольку занимает ведущее место среди причин необратимой слепоты и слеповидения. В настоящее время в мире насчитывается около 67 млн больных глаукомой и, согласно прогнозам, в 2020 г. их количество составит 79,6 млн, также стоит отметить, что значительно число пациентов, частично или полностью потерявших зрение от этой патологии — 11,2 млн человек [1]. В целом по России, несмотря на наличие достаточно большого ассортимента противоглаукомных препаратов и постоянное обновление их ассортимента, а также внедрение новых прогрессивных методик

оперативного лечения, наблюдается рост общей заболеваемости глаукомой, составивший за 2006-2010 гг. 6,6% с 892,4 до 951,2 на 100000 человек [2]. Аналогичная тенденция наблюдается и в отдельных регионах страны, в частности, в Свердловской области с 2000 по 2009 гг. она увеличилась на 30,8%, с 780,0 до 1020,0 на 100000 [3]. Заслуживает внимания и тот факт, что глаукома занимает в России первое место в структуре причин инвалидности по зрению: в целом по стране её доля составляет около 24%, но во многих регионах этот показатель значительно выше, например, в Рязанской области он равен 39% [4], а в Свердловской области — 40,9% [3].

В данный момент проблеме изучения этиологии, патогенеза, а также разработке методик медикаментозного и хирургического лечения уделяется пристальное внимание. Среди известных форм заболевания наиболее часто встречается первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), для которой характерно скрытое начало и медленное течение. Так, по данным Quigley et al [1], 62% больных глаукомой даже не подозревают о её наличии. Следствием этого становится позднее обращение к врачу и диагностика болезни в III-IV стадиях, когда лечение малоэффективно, вероятность восстановления зрительных функций отсутствует, что влечет за собой потерю трудоспособности и возникновение потребности в высокотехнологичных методах лечения и дорогостоящих средствах реабилитации. В связи с этим важной задачей является совершенствование системы мероприятий по раннему выявлению признаков ПОУГ, что позволит обеспечить своевременное начало лечения, и, как следствие, предотвращение преждевременной слепоты и инвалидности.

В настоящее время для скрининга заболевания используется совокупность таких методов, как тонометрия, кинетическая периметрия и офтальмоскопия. Стоит обратить внимание, что цель такого скрининга — не диагностика болезни, а лишь выявление в популяции людей с повышенным риском развития глаукомы для проведения их углубленного обследования и постановки точного диагноза. Существуют следующие виды скрининга: массовый (универсальный), внеплановый и специальный. Массовый скрининг проводится путем вызова в поликлинику и осмотра всех лиц определенного возраста, проживающих на конкретной территории. Такой скрининг представляет собой малоэффективный и экономически неоправданный способ выявления групп риска, требующий высоких затрат со стороны медицинского персонала. Так, по данным, приводимым Е.Б. Никифоровой с соавт. [5], в Самарской области при массовых профилактических осмотрах населения доля лиц, у которых была впервые выявлена глаукома, составляет только 0,8-0,89%.

Внеплановый скрининг представляет собой осмотр лиц, которые обратились в поликлинику с другими заболеваниями и посетили врача-офтальмолога по рекомендации других врачей-специалистов. Специальный скрининг направлен только на группу лиц, имеющих различные факторы риска развития глаукомы. Данный вид обследования населения наиболее эффективен и целесообразен экономически [6].

Клинические методы, имеющие высокую специфичность и чувствительность (конфокальная лазерная офтальмоскопия, оптико-когерентная томография, лазерная поляриметрия), являются весьма дорогостоящими, что делает невозможным их

повсеместное использование в программах скрининга на современном этапе. По данным литературы, от 50 до 87% случаев заболевания глаукомой остаются недиагностированными (Baltimore Eye Survey — 54%, Proyecto VER — 62%, Latino Eye Study — > 75%, Aravind Eye Study (India) — 93%, Rotterdam Eye Study — 53%, Egna-neumarkt Study — 87%, Blue Mountains Eye Study — 50%) [7].

В связи с этим в настоящее время остро стоит задача разработки критериев для выявления в популяции компактной группы людей, отличающихся повышенным индивидуальным риском возникновения глаукомы.

Основной концепцией патогенеза ПОУГ в настоящее время признана многофакторная теория. Согласно ей, заболевание следует рассматривать как следствие взаимодействия организма человека и факторов окружающей среды, при этом вклад внешних и внутренних компонентов в развитие конкретного заболевания может быть различным. С одной стороны, находятся патологии, строго детерминированные наследственностью, так называемые генные и хромосомные заболевания, за развитие которых отвечает один ген или совокупность генов, при этом влияние факторов внешней среды сводится к минимуму. С другой стороны, это заболевания, в возникновении которых основная роль принадлежит факторам внешней среды (различные виды травм). Между этими крайними группами патологий находится много большая группа заболеваний с так называемой наследственной предрасположенностью, развитие которых происходит вследствие взаимодействия генотипа человека и факторов внешней среды. Эти заболевания могут быть моногенной и полигенной природы. Полигенная предрасположенность встречается чаще, она обусловлена сочетанием аллелей нескольких, как правило, нормальных генов, определённая комбинация которых в совокупности с факторами внешней среды приводит к развитию так называемых мультифакторных заболеваний. При этом наличие генетической предрасположенности не означает неизбежность развития мультифакторного заболевания, т. к. оно возникает лишь при определенном неблагоприятном сочетании генетической предрасположенности с многими негенетическими, в том числе и средовыми, факторами риска. Как показывают исследования последних лет, ПОУГ относится к группе мультифакторных заболеваний с наследственной предрасположенностью. Преобладающее число специалистов склонны считать, что при ПОУГ в этом взаимодействии ведущая роль принадлежит генетическим особенностям. Исходя из этих теоретических положений, важной задачей в оценке предрасположенности к мультифакторным заболеваниям (в частности к ПОУГ) является поиск соответствующего маркера.

В последние годы было выполнено большое количество исследований, направленных на поиск генов, ассоциированных с развитием ПОУГ [8]. Приведенные в статье И.А. Романенко данные, обобщающие их результаты, указывают на наличие шести известных в настоящее время локусов генов, ответственных за развитие ПОУГ: *GLC1A*, *GLC1B*, *GLC1C*, *GLC1D*, *GLC1E*, *GLC1F* [9]. В двух из них удалось выявить гены, ассоциированные с этим заболеванием: ген *MYOC*, кодирующий белок миоциллин, расположенный в локусе *GLC1A*, и ген *OPTN*, ответственный за выработку оптиконеврина, содержащийся в локусе *GLC1E*. Было установлено, что мутации в гене *MYOC* встречаются лишь в 2-10% случаев у лиц с ПОУГ, однако выполненные в России исследования не дают исчерпывающей информации для оценки особенностей в вариациях генов в российской популяции в целом [10]. Так, по данным исследований, проведенных А.З. Калентьевой [11], частота мутации Q368X гена миоцилина, даже в группе лиц с отягощенным семейным анамнезом ПОУГ, составляет лишь 1,35%, а мутация R368H гена цитохрома вообще не была выявлена ни среди больных глаукомой, ни в контрольной группе.

На сегодняшний день в геноме человека найдены несколько десятков локусов ДНК, изменения в которых могут быть ассоциированы с глаукомой. Основная их часть приведена в работе Fuse [8]. Вместе с тем, как отмечает М.Е. Иванова [12], генетические механизмы развития ПОУГ до сих пор остаются неясны, но в то же время известна группа генов, для которых в настоящее время лучше, чем для других, изучены причинно-следственные взаимодействия в патогенезе развития глаукомы. К этой группе следует относить гены: миоцилина (*MYOC*), оптиконеврина (*OPTN*), цитохрома P450 первого семейства подсемейства В полипептид 1 (*CYP1D1*), WD повторяющегося домена (*WDR36*) и нейтрофина 4 (*NTF4*) [12].

Таким образом, обобщая имеющуюся информацию о генетической природе глаукомы, можно констатировать: несмотря на то что связь мутаций в некоторых генах с развитием этого заболевания уже доказана, истинное количество генов, участвующих в реализации предрасположенности к глаукоме, до сих пор неизвестно. Кроме того, в результате работы над программой «Геном человека» было установлено, что гены работают не поодиночке, они включены в сложную систему взаимодействий между собой, на основании чего было введено понятие «генная сеть», то есть группа координированно функционирующих генов, обеспечивающих формирование фенотипических признаков всего организма. Как отмечает В.С. Баранов [13], современная генетика — это генетика сложных и на сегодняшний день недостаточно изученных взаи-

модействий генов внутри нескольких генных сетей, между генными сетями, а также между генными сетями и факторами внешней среды.

В этих условиях многие исследователи отмечают, что прямая информация об особенностях генотипа из-за ограниченности знаний, а также сложности и дороговизны генетического тестирования, в настоящее время представляет преимущественно теоретический интерес, а для практической оценки генетической предрасположенности требуется достаточно простой и недорогой, но в то же время обладающий высокой ассоциацией с болезнью генетический маркер.

В клинической генетике для оценки полигенных систем наиболее часто в качестве таковых используются антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) и характер дерматоглифов — кожных узоров на пальцах и ладонях. Результаты ранее проведенных эпидемиологических исследований с использованием HLA-антигенов и дерматоглифики показали, что последняя имеет высокую степень ассоциации с различными видами болезней, при этом имеет явное преимущество из-за простоты и необременительности процедуры тестирования [14].

Характер дерматоглифов часто применяется для оценки генетической предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе к наследственным, онкологическим, сердечно-сосудистым, эндокринным, инфекционным и другим. Несмотря на этот факт, при анализе литературы, посвященной изучению дерматоглифических признаков при различных заболеваниях, нам встретилась только одна работа, посвященная изучению дерматоглифической картины у больных ПОУГ [15].

Результаты исследований с использованием в качестве генетических маркеров дерматоглифов остаются крайне противоречивыми, причинами чего, на наш взгляд, являются недостатки применяемых методов анализа. Один из них заключается в том, что такие исследования обычно строятся на сравнении частот встречаемости конкретного дерматоглифического признака в основной (больные изучаемой болезнью) и контрольной (люди без проявлений исследуемой патологии) группах. Статистическая достоверность выявленных различий оценивается по критерию Стьюдента, а также проводится расчет величины относительного риска. Вместе с тем при таком подходе игнорируется тот факт, что предрасположенность к болезням ассоциируется не с отдельным фрагментом папиллярных узоров, а со всей их совокупностью, характерной для конкретного индивидуума. В связи с этим данный методический подход является не вполне адекватным решаемой задаче, так как для обработки такой многомерной информации требуются специальные методы многофакторного математического анализа.

Второй недостаток состоит в том, что основная и контрольная группы, как правило, формируются без выравнивания по основным факторам риска. В части исследований они иногда балансируются по полу и возрасту, но при этом неэлиминированным остается влияние многих других факторов. Это приводит к тому, что при неизбежном отличии исследуемых групп по таким неучтенным факторам искомая ассоциация болезни с генетическими маркерами остается недоказанной.

Цель исследования — поиск маркера индивидуальной предрасположенности к ПОУГ.

В качестве такового была избрана дерматоглифика. Причины такого выбора были следующие.

1. В сравнительных исследованиях с одновременным использованием и HLA-антигенов, и дерматоглифов было установлено, что дерматоглифика является более надежным и в то же время более простым для изучения маркером генетической предрасположенности к различным заболеваниям [14].

2. Этот биомаркер в наибольшей степени пригоден для проведения программ скрининга из-за своей простоты, дешевизны и необременительности процедуры тестирования.

3. Имеются результаты исследований, хотя и противоречивые, свидетельствующие об ассоциации дерматоглифического фенотипа с ПОУГ.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Свердловского областного глаукомного центра. Были обследованы 150 пациентов с установленным диагнозом ПОУГ различных стадий и длительностью заболевания, из них 69 мужчин и 81 женщина, средний возраст  $68,4 \pm 0,7$ , и 104 здоровых лица: 38 мужчин и 66 женщин, средний возраст  $57 \pm 1,3$ . В дальнейшем были сформированы 2 группы: основная, включавшая 60 больных с установленным диагнозом ПОУГ, и контрольная (60 человек), состоявшая из пациентов без заболевания глаз. Обе группы подобраны парно-сопряженным методом с выравниванием по следующим факторам риска: возраст, пол, наличие в анамнезе артериальной гипертонии. Элиминация влияния именно этих факторов объясняется тем, что большинство исследователей относит их к наиболее значимым факторам риска развития глаукомы. При этом численность основной и контрольной групп совпадает, и каждому члену основной соответствует один член контрольной группы с одинаковыми значениями «мешающих» факторов.

У всех 120 человек был проведен сбор дерматоглифических изображений обеих рук. Анализ данных, полученных в результате исследования, проводился в соответствии с международной классификацией Penrose [16]. Всего оценивался 61 параметр, отражающий пальцевые (гребневой счет и тип узора на каждом пальце) и ладонные (ладонный

гребневой счет, наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, направление главных ладонных линий A, B, C и D, величина угла atd, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых промежутках) узоры.

Вся процедура сбора и расшифровки полученных изображений осуществлялась с помощью специального программно-аппаратного комплекса «Дерматоглифика», разработанного совместно со специалистами ЗАО «Папилон» (г. Миасс, Челябинская область), включающего специальный сканер для снятия пальцевых отпечатков; роликовый сканер для снятия ладонных отпечатков; стандартный (серийный) персональный компьютер с операционной системой Windows, с установленной на нем специально созданной программой «Дерматоглифика», предназначенной для управления процессом снятия пальцевых и ладонных изображений, их расшифровки и кодирования дерматоглифической информации.

Последовательность сканирования пальцевых и ладонных отпечатков задана программой. Очередность сканирования следующая: пальцы (начиная с большого пальца правой руки до мизинца правой руки, затем с большого пальца левой руки до мизинца левой руки), левая ладонь, правая ладонь. Изображения сканируемых объектов выводятся в окне результатов синхронно с процессом сканирования. Отсканированные изображения сохраняются в базе данных в графическом формате для последующей расшифровки и кодирования дерматоглифических признаков.

Расчет признаков выполняется в полуавтоматическом режиме. Роль исследователя сводится к выбору анализируемого отпечатка, экспертной классификации узора и указанию некоторых характерных точек, информация о расположении которых необходима программе для выполнения последующих расчетов [14].

Результаты кодирования дерматоглифической информации каждого пациента сохраняются в базе данных в виде 61-мерного числового вектора, на основании которого производится оценка наличия или отсутствия индивидуальной предрасположенности к заболеванию. Для многофакторной математической обработки полученных данных использовались детерминистские методы распознавания образов, реализованные в пакете программ «КВАЗАР». Пакет прикладных программ «КВАЗАР» (Комплекс Вычислительных Алгоритмов для Задач Распознавания) разработан автором в Институте математики и механики Уральского отделения Российской академии наук. Основным назначением пакета является решение задач обучения по прецедентам. Для этого в пакете имеется набор программных модулей, позволяющих проводить анализ информативности признаков, формировать обучающие и проверочные выборки, строить решающие правила и оценивать их качество [17].

**Подсистема наиболее информативных дерматоглифических признаков для оценки индивидуальной предрасположенности к ПОУГ**

Ранговое место	Признак	Информативность в интервале от 0 до 1
1	характер рисунка на 4 пальце ПР*	1,00
2	характер рисунка в ладонной зоне между 3 и 4 пальцами ЛР*	0,757
3	характер рисунка на 4 пальце ЛР	0,703
4	ладонное поле окончания главной ладонной линии В ПР	0,577
5	характер рисунка на гипотенаре ПР	0,468
6	характер рисунка на 3 пальце ЛР	0,432
7	тип расположения ладонных линий ЛР	0,432
8	ладонный гребневой счет cd ПР	0,410
9	характер рисунка на 2 пальце ЛР	0,405
10	гребневой счет на 2 пальце ПР	0,358

*Примечание:* ПР — правая рука; ЛР — левая рука.

Термин «распознавание образов» часто ассоциируется с задачей классификации, т. е. отнесения некоторого объекта к одному из образов или классов, каждый из которых представляет собой множество объектов, близких в некотором отношении. Фактически эта задача хотя и основная, но лишь одна из нескольких, решаемых в рамках данного научного направления. Она называется задачей дискриминантного анализа, или задачей обучения с учителем. Основная цель дискриминантного анализа — построение решающих правил для отнесения объектов к соответствующим классам. Эта процедура носит название обучения распознаванию и выполняется с помощью специальных алгоритмов на основе использования обучающих выборок, включающих примеры объектов из рассматриваемых классов.

Объекты при обучении и распознавании представляются в виде многомерных векторов, включающих набор влияющих факторов и одну независимую, классообразующую переменную, являющуюся номинальной. Признаки, характеризующие влияющие факторы, могут быть любыми, и это учитывается при выборе метода обучения.

Кроме многофакторного математического анализа, реализованного в пакете программ «КВАЗАР», осуществлялся и анализ с помощью статистического пакета программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. При сравнении зависимых выборок для количественных данных, имеющих нормальное распределение и равенство дис-

персий, использовался парный критерий Стьюдента, для оценки качественных данных использовался парный критерий Мак-Нимара, для порядковых данных или значений, имеющих ненормальное распределение, применялся парный критерий Вилкоксона. Различия считались значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

На первой стадии обработки полученного нами материала необходимо было получить ответ на главный вопрос, является ли информация о 61 дерматоглифическом признаке необходимой и достаточной для описания различий между пациентами с ПОУГ и людьми без патологии глаз. С помощью методов многофакторной математической обработки, реализованных в пакете программ «КВАЗАР» с использованием алгоритмов «обучения с учителем», было получено большое количество решающих правил, в том числе позволяющих достичь на процедуре «экзамена» безошибочного распознавания наблюдений из основной и контрольной групп. Наименьшая подсистема, при которой достигался такой результат, состояла из 10 дерматоглифических признаков. Возможность надежного распознавания на основе совокупной информации об относительно небольшом количестве дерматоглифических признаков в условиях элиминации влияния ведущих негенетических факторов риска свидетельствует о наличии существенных различий между фенотипами заболевших и не заболевших ПОУГ.

Таблица 2

## Характер узоров пальцев рук у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы (%)

	n	Арка	Петля ульнарная	Петля радиальная	Петля двойная	Завиток
ПОУГ	60	4,5	68,6*	4,6	0,2	22**
Контроль	60	5,7	59,5*	4,3	–	30,5**

**Примечание:** \* — различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p=0,003$ ; \*\* — различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p<0,001$ .

Таблица 3

## Наличие рисунков на тенаре, гипотенаре и в межпальцевых промежутках у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы (%)

Пациенты с ПОУГ (n=60)						
	тенар	I промежуток	II промежуток	III промежуток	IV промежуток	гипотенар
Правая рука	14	0	5	43	34,5**	8,6‡
Левая рука	15	0	3,4	26*	36,2	13,8
Контрольная группа (n=60)						
Правая рука	10,3	0	3,4	43	20,7**	32,7‡
Левая рука	12,0	1,7	1,7	14*	36,2	20,7

**Примечание:** \* — различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p<0,001$ ; \*\* — различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p<0,001$ ; ‡ — различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p<0,001$ .

На второй стадии с помощью методов многофакторной математической обработки, реализованных в пакете программ «КВАЗАР», была проведена оценка информативности изучаемых дерматоглифических признаков. Информативность признаков варьировалась в интервале от 0 до 1,0, где 1,0 — максимальная степень информативности. Десять наиболее информативных из них приведены в табл. 1.

На третьей стадии исследования нами была проведена непосредственная оценка характера дерматоглифических узоров.

Стоит отметить тот факт, что основные элементы гребневой кожи формируются на ранних этапах внутриутробного развития, начиная с 4 недели, из того же эмбрионального зачатка, что и нервная система. Кроме того, структуры угла передней камеры, ответственные за отток внутриглазной жидкости, и дерматоглифический комплекс образуются из одного и того же эмбрионального зачатка (дерматоглифы из экто- и мезодермы, а структуры угла передней камеры — из мезодермы). Сформировавшись к 13-21 неделе внутриутробного развития, узоры гребневой кожи остаются неизменными в течение всей жизни человека [15]. Формирование трабекулярной сети угла передней камеры также завершается на 21 неделе внутриутробной жизни.

Кроме того, общность эмбрионального происхождения кожи и нервной системы из эктодермы (развитие кожи происходит в рамках развития периферической чувствительной части ЦНС) способствует тому, что кожа является оригинальным маркером морфологической организации головного мозга в целом. Дерматоглифическая картина уникальна для каждого индивидуума, однако, несмотря на все это многообразие, разработана типовая классификация пальцевых и ладонных узоров. В связи с этим дерматоглифика, вероятно, является одним из самых простых и доступных методов для исследования проявлений генотипа человека.

Анализ особенностей дерматоглифической картины у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы показал наличие существенных различий. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости (табл. 2) при ПОУГ типового узора ульнарная петля ( $p=0,003$ ) на всех пальцах и, напротив, снижение частоты встречаемости типового узора завиток на пальцах рук ( $p<0,001$ ). Достоверных отличий между основной и контрольной группами при анализе других пальцевых узоров (арка, петля радиальная, петля двойная) выявлено не было.

Сравнение полученных нами результатов с результатами исследований К. Novak-Laus et al. [15] показало частичное совпадение. Так, относительная

частота встречаемости ульнарных петель на пальцах рук у пациентов с ПОУГ (а также членов их семей в исследовании K. Novak-Laus) значительно выше, чем у фенотипически здорового населения. Обнаруженное нами у пациентов с ПОУГ снижение рисунков на гипотенаре ( $p < 0,001$ ) (табл. 3) подтверждается зарубежными авторами аналогичного исследования, однако авторы констатировали наличие этого признака только у мужчин, заболевших ПОУГ.

Кроме того, для пациентов с ПОУГ характерно повышенное количество рисунков в III межпальцевом промежутке на левой руке ( $p < 0,001$ ) и в IV межпальцевом промежутке на правой руке ( $p < 0,001$ ).

При анализе расположения осевого трирадиуса, редукции трирадиусов, типа расположения ладонных линий, направления главных ладонных линий и величины угла ATD достоверных отличий между пациентами с ПОУГ и лицами контрольной группы выявлено не было.

Полученные результаты подтверждают теорию о наследственной предрасположенности к ПОУГ. Некоторые расхождения с результатами предыдущих исследований могут быть объяснены различиями в выбранном дизайне и применяемых в них методах статистической обработки полученной информации.

При анализе дерматоглифической картины в целом следует сказать, что наличие рисунков на гипотенаре ( $p < 0,001$ ) и узорность тенара свидетельствуют о возможных нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе пациентов с ПОУГ, что согласуется с результатами исследований, проведенных Е.Г. Михеевой [18]. Выявленное нами достоверное повышение частоты встречаемости ульнарных петель ( $p = 0,003$ ) также может быть маркером различных генетических нарушений у исследуемых индивидуумов. Полученные результаты перекликаются с данными Berr C. [19], обнаружившим повышенную частоту встречаемости ульнарных петель на пальцах, центральное и промежуточное положение осевого трирадиуса  $t$ , узорность гипотенара при обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о нейродегенеративной природе заболевания, при этом подтвержденной дерматоглифически [20]. Нейродегенеративную природу ПОУГ подтверждают также и экспериментальные исследования, проводимые в нашей стране. И.Р. Газизова сообщает, что при ПОУГ наблюдается процесс, аналогичный процессу при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, который при этом захватывает не только сетчатку и зрительный нерв, но и весь зрительный путь, вплоть до коры головного мозга [21].

Результаты исследований, проведенных нами, подтверждают ранее не обсуждавшиеся возможности эпигенетического воздействия нарушений при ПОУГ на рисунок гребневой кожи.

## Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии сильной ассоциативной связи характера дерматоглифов с ПОУГ. Простота, дешевизна и необременительность процедуры тестирования как для пациента, так и для исследователя, а также наличие аппаратно-программного обеспечения позволяют использовать этот биомаркер при проведении массового скрининга для формирования компактной группы пациентов с повышенным риском развития глаукомы, требующей пристального внимания и дальнейшего наблюдения у врача-офтальмолога.

2. Выявлена подсистема из 10 наиболее информативных дерматоглифических признаков, обладающая достаточно высокой прогностической способностью.

3. Поскольку ПОУГ относится к категории мультифакторных заболеваний с наследственной предрасположенностью, важным направлением дальнейшего научного поиска является оценка относительного вклада в формирование предрасположенности к глаукоме генетических и негенетических факторов.

4. Анализ дерматоглифической картины пациентов с ПОУГ может свидетельствовать в пользу гипотезы о нейродегенеративной природе этого заболевания, а также о возможном влиянии нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе на ее развитие.

## Литература

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–267.
2. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Москва; 2011; 4: 124 с.
3. Бадаев Ф.И., Яблонская Л.Я., Попова О.Е. Состояние и тенденции изменения заболеваемости болезнями глаз и инвалидности вследствие них в Свердловской области. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2011; 4: 6–7.
4. Колесникова М.А., Бурнашева Д.Р. Состояние первичной инвалидности по глаукоме в Рязанской области. Глаукома: теории, тенденции, технологии; Москва; 2012; 182–185.
5. Никифорова Е.Б., Золотарев А.В., Золотарева А.И. Клинико-эпидемиологический анализ динамики глазной заболеваемости и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2007–2011 гг. Труды Всерос. конференции «Ерошевские чтения»; Самара; 2012; 27–31.
6. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л. Скрининг глаукомы: необходимость и возможность. URL: <http://www.organum-visus.com>
7. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma, Preferred Practice Pattern 2005: <http://www.aaopt.org/ppp>
8. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med.* 2010; 221 (1): 1–10.
9. Романенко И.А. Генетика глаукомы. *Военно-медицинский журнал.* 2009; 6: 46–49.



10. Астахов Ю.С., Васильев В.Б., Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрину: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2005; 6 (2): 48–51.
11. Калентьева А.З. Клинические проявления и диагностика первичной открытоугольной глаукомы с учетом наследственной предрасположенности в Республике Башкортостан [диссертация]. Самара; 2009.
12. Иванова М.И. Генетическая диагностика глаукомы в России. Методические рекомендации URL: <http://www.oftalmic.ru>
13. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009; 528 с.
14. Ползик Е.В., Казанцев В.С., Якушева М.Ю., Лежнин В.Л. Теория и методы оценки предрасположенности к болезням. Екатеринбург: УрО РАН; 2012; 237 с.
15. Novak-Laus K., Milic J., Tedeschi-Reiner E. Analysis of the qualitative dermatoglyphics of the digito-palmar complex in patients with primary open angle glaucoma. *Collegium Anthropologicum*. 2006; 30 (1): 163–170.
16. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature birth defects: *Orig. Art. Ser.*; 1968; 4 (3): 1–13.
17. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение. Москва: Наука; 1990; 135 с.
18. Михеева Е.Г. Первичная глаукома и гипоталамус. Екатеринбург: Средне-Урал. изд-во.; 1981; 223 с.
19. Berr C., Okra-Podrabinec, Feteanu D., Taurand S. Dermatoglyphic patterns in dementia of the Alzheimer type: a case-control study. *J Epidemiology and Community Health*. 1992; 46: 512–516.
20. Gupta N., Yucel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18: 110–114.
21. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Глаукома*. 2011; 4: 58–65.
- Samara — Proceedings Conferences «Eroshevskie readings»; Samara; 2012; 27–31.
6. Astakhov Yu.S., Akopov E.L. Skrining glaukomy: neobhodimost' i vozmozhnost'. [Glaucoma screening: necessity and opportunity] from: URL: <http://www.organum-visus.com/>
7. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma, Preferred Practice Pattern 2005: <http://www.aao.org/ppp>.
8. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 221 (1): 1–10.
9. Romanenko I.A. Genetika glaukomy. [Glaucoma genetics]. *Voenna-meditsinskij zhurnal — Military-medical journal*. 2009; 6: 46–49.
10. Astakhov Yu.S., Vasiljev V.B., Rakhmanov V.V. Mutacii i polimorfizmy genov miocilina i optinevrina: znachenie dlja rannej diagnostiki pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Mutation and polymorphism of myocillin and optinevrin genes: value for early diagnostics of primary open-angle glaucoma]. *Klinicheskaja oftal'mologija — Clinical Ophthalmology*. 2005; 6 (2): 48–51.
11. Kalentjeva A.Z. Klinicheskie projavlenija i diagnostika pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy s uchetom nasledstvennoj predraspolzhenosti v Respublike Bashkortostan [Clinical manifestations and diagnostics of primary open-angle glaucoma in view of hereditary predisposition in the Republic of Bashkortostan] [dissertacija]. Samara — [thesis]. Samara; 2009.
12. Ivanova M.I. Geneticheskaja diagnostika glaukomy v Rossii [Genetic diagnostics of glaucoma in Russia] Metodicheskie rekomendacii — from: URL: <http://www.oftalmic.ru>
13. Baranov V.S. Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny [The genetic passport as the basis for individual and predictive medicine]. SPb.: Izd-vo N-L — StPb.: Publishing house N-L; 2009; 528 p.
14. Polzik E.V., Kazantsev V.S., Yakusheva M.Yu., Lezhnin V.L., Shutova I.A. Teorija i metody ocenki predraspolzhenosti k boleznyam. [Theory and methods of estimating predisposition to diseases]. Ekaterinburg: UrO RAN — Yekaterinburg: UB RAS; 2012; 237 p.
15. Novak-Laus K., Milic J., Tedeschi-Reiner E. Analysis of the qualitative dermatoglyphics of the digito-palmar complex in patients with primary open angle glaucoma. *Collegium Anthropologicum*. 2006; 30 (1): 163–170.
16. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature birth defects: *Orig. Art. Ser.* 1968; 4 (3): 1–13.
17. Kazantsev V.S. Zadachi klassifikacii i ih programmnoe obezpechenie. [Classification problems and their software]. Moskva: Nauka — Moscow: Science; 1990; 135 p.
18. Mikheyeva E.G. Pervichnaja glaukoma i gipotalamus. [Primary glaucoma and hypothalamus]. Ekaterinburg: Sredne-Ural. izd-vo. — Yekaterinburg: Middle-Ural. Publishing house; 1981; 223 p.
19. Berr C., Okra-Podrabinec, Feteanu D., Taurand S. Dermatoglyphic patterns in dementia of the Alzheimer type: a case-control study. *J Epidemiology and Community Health*. 1992; 46: 512–516.
20. Gupta N., Yucel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18: 110–114.
21. Gazizova I.R. Gazizova I.R. Mitohondrial'naja patologija i glaukoma. [Mitochondrial pathology and glaucoma]. *Glaukoma — Glaucoma*. 2011; 4: 58–65.

Поступила: 17.05.2013