

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II

Ж.Г. Оганезова^{1,2}В.В. Кадышев²Е.А. Егоров¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):35–43

Данная работа является продолжением опубликованного в декабре 2023 года обзора, посвященного генетической эпидемиологии и генотип-фенотипическим корреляциям при первичной врожденной глаукоме (ПВГ) в мире [1], и представляет данные по Восточной и Южной Азии, Западной Европе и России. Анализ данных по заболеваемости ПВГ в описанных в данной публикации регионах показал, что показатели для Западной Европы, европейской части России и Восточной Азии сопоставимы и составляют в среднем 1:10 000–18 000 новорожденных и выше в этнически смешанных группах. На территории же Южной Азии минимальное число детей в ПВГ зафиксировано в Непале, а максимальное — в Индии. Абсолютное большинство исследователей говорят о преобладании двустороннего поражения, которое составляет от 62 до 99 % случаев. Как правило, наблюдается небольшое преобладание мальчиков среди больных ПВГ, авторы из Индии и Франции сообщают примерно об одинаковом количестве мальчиков и девочек, а немецкие ученые выявили более высокую распространенность ПВГ среди девочек. Если говорить о фенотипе заболевания, то практически все исследователи отмечают более тяжелое течение в подгруппах с наличием мутаций *CYP1B1*, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене. Что касается генетических причин ПВГ в обсуждаемых странах, то наиболее частой являются мутации в гене *CYP1B1*, составляющие до трети случаев в Индии, Пакистане, Западной Европе и европейской части России. У пациентов в Восточной Азии мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, не являются основными в патогенезе ПВГ, т.к. обнаруживаются значительно реже и часто только в одном аллеле. Китайские ученые пишут о том, что необходимо уделять внимание мутациям *TEH* и *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF*.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, первичная врожденная глаукома, мутация, *CYP1B1*, распространенность, заболеваемость, инфантильная глаукома

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II. *Офтальмология*. 2024;21(1):35–43. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-35-43>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part II

Zh.G. Oganezova^{1,2}, V.V. Hadyshev², E.A. Egorov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation

² Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):35–43

This publication continues a review published in December 2023 about the genetic epidemiology and genotype-phenotype correlations in primary congenital glaucoma (PCG) worldwide, and presents data from East and South Asia, Western Europe and Russia. Analysis of the incidence of PCG data in these regions shows that the rates for Western Europe, the European part of Russia and East Asia are comparable and average 1:10,000–18,000 newborns and higher in ethnically mixed groups. On the territory of South Asia, the minimum number of children with PCG was recorded in Nepal, and the maximum in India. The majority of researchers talk about the predominance of bilateral process in 62 to 99 % cases. As a rule, there is a slight predominance of boys among patients with PCG; authors from India and France report approximately the same number of boys and girls, and German scientists have found a higher prevalence of PCG among girls. If we talk about the phenotype of the disease, almost all researchers note a more severe course in subgroups with the presence of *CYP1B1* mutations than in patients who do not have a mutation in this gene. As for the genetic causes of PCG, the most common are mutations in the *CYP1B1* gene, accounting for up to a third of cases in India, Pakistan, Western Europe and the European part of Russia. In East Asian patients, mutations in the *CYP1B1* gene are most likely not the main ones in the pathogenesis of PCG, because are found much less frequently and often only in one allele. Chinese scientists say that it is necessary to pay attention to mutations *TEK* and *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF*.

Keywords: genetic epidemiology, primary congenital glaucoma, mutation, *CYP1B1*, prevalence, incidence, infantile glaucoma

For citation: Oganezova Zh.G., Hadyshev V.V., Egorov E.A. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part II. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):35–43. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-35-43>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

ВОСТОЧНАЯ АЗИЯ

Согласно результатам ретроспективного общенационального популяционного исследования, включившего данные пациентов с ПВГ в Корею с 2001 по 2015 год, показатель заболеваемости составил 11,0 на 100 000 родившихся, при этом среди мужчин он был равен 12,0, а среди женщин — 10,0. Количество больных было максимальным в возрасте первых месяцев жизни (68,78 % пациентов), снижаясь до 13,66 % к 1 году [2].

В центральных районах Китая ПВГ является наиболее распространенным типом глаукомы детского возраста и составляет 55,43 % случаев в исследованной популяции [3]. Среди сельского населения 10 провинций Китая стандартизированная по возрасту распространенность глаукомы среди участников старше 6 лет составила 1,7 % (95 % ДИ 1,55–1,78 %), а 2,6 % от всех выявленных случаев глаукомы составила ПВГ [4]. В Гонконге ПВГ составляет 23,3 % среди пациентов с глаукомой детского возраста [5].

Для выяснения спектра и частоты мутаций генов *CYP1B1* и *MYOC* у **корейских** пациентов с ПВГ была исследована геномная ДНК, взятая из периферической крови 85 неродственных больных [6].

У 22 пациентов (25,9 %) имелся либо один ($n = 11$), либо два ($n = 11$) мутантных аллеля гена *CYP1B1*. Среди 11 различных выявленных мутаций *CYP1B1* мутация сдвига

рамки считывания (с.970_971dupAT; p.T325SfsX104) была наиболее частым мутантным аллелем (у 18,2 % пациентов), тогда как p.G329S и p.V419Gfs11X были новыми. В гене *MYOC* два варианта неизвестного значения (p.L228S и p.E240G) выявлены у 2 пациентов (2,4 %). Ни у одного пациента не было мутаций в обоих генах. Хотя мутации *CYP1B1* являются основной причиной ПВГ в Корею, в данном исследовании около 70 % пациентов не имели мутации ни *CYP1B1*, ни *MYOC*, что указывает на высокую степень генетической гетерогенности заболевания. А тот факт, что у 11 из 22 пациентов был только один мутантный аллель в гене *CYP1B1*, требует дальнейшего изучения других генетических механизмов, лежащих в основе развития ПВГ.

У данной выборки пациентов также оценивалась связь между клиническими проявлениями ПВГ и видами обнаруженных мутаций [7]. Было выявлено, что в подгруппе с наличием мутаций *CYP1B1* заболевание дебютировало раньше, протекало более тяжело и поражение чаще было двусторонним ($p > 0,05$). Ответ на лечение был хуже у пациентов с большим количеством мутантных аллелей ($p = 0,0017$).

Во **вьетнамской** популяции мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, также не являются основными, вызывающими ПВГ. Такое предположение было сделано

Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров

Контактная информация: Оганезова Жанна Григорьевна jannaogan@mail.ru

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II

по результатам исследования, включившего 30 больных ПВГ и 120 здоровых жителей Вьетнама [8]. Кодированные экзоны, границы интронов и экзонов, а также нетранслируемые области генов *CYP1B1* и *MYOC* были амплифицированы с помощью ПЦР и подвергнуты секвенированию у всех участников исследования. Мутации *CYP1B1* были выявлены у 5 пациентов, две (p.H279L и p.L283F) были новыми, а о трех (p.A121_S122insDRPAFA, p.L107V и p.V320L) сообщалось ранее. Ни одна из этих мутаций не наблюдалась ни у одного представителя контрольной группы. Не было обнаружено существенных различий в клиническом течении ПВГ у пациентов с мутациями *CYP1B1* и без них ($p > 0,05$). Невысокий процент мутаций *CYP1B1* при ПВГ у вьетнамцев аналогичен таковому у японских и китайских пациентов, что требует дальнейших исследований для выявления других генов, вызывающих ПВГ в данных популяциях.

Согласно метаанализу, проведенному Z. Ou и соавт. [9], частота выявления мутаций гена *CYP1B1* в Китае составляет 15,9 %. В большинстве случаев были идентифицированы мутации L107V и R390H. Кроме того, L107V обнаруживалась и у корейских пациентов с ПВГ с частотой 2,4 %, из чего авторы делают вывод, что данная мутация может быть характерной для пациентов Восточной Азии.

Для идентификации генетической природы ПВГ у пациентов из провинции Шаньдун (восточный район Китая) были обследованы 13 пациентов с ПВГ и 50 здоровых добровольцев. Кодированную область гена *CYP1B1* амплифицировали с помощью ПЦР и проводили прямое секвенирование ДНК [10]. Две миссенс-мутации, A330F (с.988G>T&с.989C>T) и R390H (с.1169G>A), были выявлены у одного из 13 пациентов с ПВГ. Мутация A330F оказалась новой для китайской популяции Хань, а в сочетании с мутацией R390H способствовала развитию тяжелого глаукомного фенотипа у данного пациента.

С целью изучения роли мутаций гена *TEK* у китайских пациентов с ПВГ было проведено ТЕК-направленное секвенирование нового поколения у 200 пациентов популяции Хань с ПВГ [11]. В 11 семьях выявлено 10 миссенс-гетерозиготных вариантов и 1 нонсенс-гетерозиготный вариант. Клиническая картина заболевания у носителей мутаций *TEK* была сопоставима с таковой у пациентов из других популяций, а также у лиц с мутацией *CYP1B1*. Авторы делают вывод, что при генетическом тестировании пациентов из Китая необходимо уделять внимание мутациям *TEK*.

Этими же учеными было проведено еще одно исследование для поиска новых генов, связанных с развитием ПВГ [12]. Образцы ДНК 100 пациентов с ПВГ и 200 здоровых добровольцев были секвенированы с использованием панели из 133 позиционных генов-кандидатов, расположенных вокруг локусов *GLC3B* и *GLC3C* (± 1 МБ). После скрининга пациенты и контрольная группа сохранили 116 и 147 редких вариантов соответственно.

Потенциальная ассоциация с ПВГ была предварительно установлена между тремя генами (*ZC2HC1C*, *VPS13D* и *PGF*). Однако необходимы более крупные когортные исследования и клинический анализ пациентов для предоставления дополнительных доказательств предполагаемой связи генотип-фенотип.

ЮЖНАЯ АЗИЯ

Если говорить о распространенности ПВГ в одной из стран данного региона, то авторы из **Непала** сообщают о низком ее уровне по результатам исследования, проведенного в третичном офтальмологическом центре в период с июня 2017 по июнь 2020 года [13]. Из общего числа детей в возрасте до 3-х лет, поступивших в амбулаторное отделение, у 46 (0,31 %) (95 % ДИ 0,30–0,32 %) была диагностирована ПВГ. Среди них у 30 детей (65,2 %) наблюдалось двустороннее поражение. Средний возраст дебюта заболевания составил $12,07 \pm 8,9$ месяца. Близкое родство родителей наблюдалось у 12 (26 %) детей.

В **Индии** ситуация иная, поскольку от глаукомы страдают 3–7 % детей [14]. Доля ПВГ у пациентов с глаукомой детского возраста составляет, по данным разных авторов, 28,3 % [15], 34,4 % [16; 17], 38,9 % [18]. Большинство случаев имеет дебют в течение первых 2-х лет жизни (19 %), в неонатальном периоде выявлено 6,2 % всех случаев [16]. Преобладает двустороннее поражение (от 79 до 84 % случаев), число заболевших среди мальчиков и девочек примерно одинаково [19]. Дети с ПВГ, рожденные от родственного брака, имели более тяжелую клиническую картину и худшие показатели ВГД после хирургического вмешательства по сравнению с детьми с ПВГ, родители которых не были родственниками [20].

Исследователи из офтальмологического отделения клиники третичного уровня г. Карачи, **Пакистан**, сообщают, что в период с января 2015 по июнь 2016 г. из 377 обратившихся детей ПВГ была выявлена у 3 (0,8 %) [21].

В Индии и Пакистане было проведено несколько генетических исследований у пациентов с ПВГ. Так, Y. Yang и соавт. [22] сообщают о довольно широком спектре мутаций в **индийской** популяции. Ими были идентифицированы четыре гомозиготные миссенс-мутации (с.1405C>T, p.R469W; с.1397G>T, p.G466V; с.1198C>T, p.P400S; и с.1103G>A, p.R368H) в *CYP1B1* и одна нонсенс-мутация (с.2421G>A, p.W807X) в *LTBP2* в восьми индийских семьях. Среди пяти выявленных мутаций G466V в *CYP1B1* и W807X в *LTBP2* представляют собой новые мутации. Другие авторы, обследовавшие 54 пациентов с ПВГ и 50 здоровых добровольцев из северной части Индии, установили, что мутации гена *LTBP2* не участвуют в патогенезе ПВГ у пациентов данного региона [23]. При исследовании 43 детей с ПВГ было установлено, что у пациентов с мутациями *CYP1B1* течение заболевания более тяжелое, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене [24]. Причем мутации в *CYP1B1* были преимущественно у детей с неонатальным дебютом заболевания

(42,8 % случаев) по сравнению с инфантильным (17,2 %). Пять из шести младенцев в группе с неонатальным дебютом и трое из пяти в группе с инфантильным имели вариант с.1169G>A [p.R390H]. Им потребовалось больше операций, и результат был хуже. Пять из 14 в группе с неонатальным дебютом и 8 из 29 в группе с инфантильным имели мутацию с.227G>A, [p.R76K] в гене *MYOC*, которая была оценена как доброкачественная при анализе *in silico* и также была обнаружена у 2 из 15 здоровых детей контрольной группы.

При исследовании 36 больших пакистанских семей с ПВГ в 14 из них были обнаружены мутации в гене *CYP1B1*. В их число вошли три новых (с.542T>A, с.1436A>G и с.1325delC) и пять известных ранее (с.868dupC, с.1168C>T, с.1169G>A, с.1209InsTCATGCCACC и с.1310C>T) мутаций. Мутация p.(Arg390His) является наиболее распространенным вариантом в этой когорте. Не было обнаружено патогенных вариантов *LTBP2*, что подтверждает генетическую гетерогенность ПВГ в пакистанской популяции [25]. В. Rauf и соавт. [26] говорят о том, что секвенирование экзона следующего поколения не смогло определить генетическую основу ПВГ в 16 семьях, у которых были исключены мутации в *CYP1B1* и *LTBP2*, и делают вывод, что развитию ПВГ могут способствовать сложные гетерозиготные кодирующие или некодирующие гены.

У больных ПВГ из 25 пакистанских семей было идентифицировано в общей сложности 16 мутаций *CYP1B1*, вызывающих заболевание, среди которых пять имели сдвиг рамки считывания, т.е. с.629dup (p.Gly211Argfs*13), с.287dup (p.Leu97Alafs*127), с.662dup (p.Arg222Profs*2), с. 758_759insA (p.Val254Glyfs*73) и с.789dup (p.Leu264Alafs*63), и шесть миссенс-вариаций с.457C>G (p.Arg153Gly), с. 516C>A (p.Ser172Arg), с.722T>A (p.Val241Glu), с.740T>A (p.Leu247Gln), с.1263T>A (p.Phe421Leu) и с.724G>C (p.Asp242His), о которых ранее не сообщалось. Все перечисленные и впервые обнаруженные мутации были отрицательными у 96 представителей контрольной группы [27].

Исследование, целью которого стало выявление мутаций в гене *CYP1B1* у больных ПВГ, принадлежащих 38 пакистанским семьям, выявило новую мутацию сайта сплайсинга. Кроме того, у пациентов, принадлежащих к 9 различным семьям, были обнаружены 4 ранее зарегистрированные мутации: p.G61E, p.R355X, p.R368H и p.R390H [28].

В исследовании, включившем 11 родственников, принадлежащих к разным этническим группам, было выявлено 5 различных вариантов мутаций *CYP1B1* в 7 семьях, включая два новых варианта (гомозиготный нонсенс-вариант p.L13* и компаунд-гетерозиготный вариант p.R350T вместе с p.V364M). Распространенная мутация p.R390H была обнаружена в четырех семьях, тогда как p.P437L была определена однократно. Идентификация новых мутаций *CYP1B1* подтверждает

генетическую гетерогенность пакистанских пациентов с ПВГ. Пациенты с миссенс-мутациями демонстрируют тяжелые фенотипические проявления и плохое зрение после хирургических вмешательств по сравнению с пациентами с нуль-аллелями [29].

В исследовании Т. Zahid и соавт. [30] у 85 % пациентов с ПВГ наблюдалось двустороннее поражение. Генетический анализ выявил 2 миссенс-мутации *CYP1B1* (с.355 G/T p.A119S и с.685G/A p.E229K), которые наблюдались у 94 % пациентов.

ЗАПАДНАЯ ЕВРОПА

Распространенность ПВГ в странах Западной Европы зависит от этнического происхождения населения. Так, в среднем для Европы характерен уровень заболеваемости 1:10 000–18 000, показатель выше в этнически смешанных группах (как пример, он составляет 1:18 500 в Великобритании, где население очень разнообразно по своему происхождению, и 1:30 200 в Ирландской Республике, население которой более однородно), у цыган в Словакии заболеваемость очень высокая (1:1250) [31].

В Шотландии за 2-летний период было зарегистрировано 6 случаев ПВГ [32]. Заболеваемость в Швеции составляет 4,3 на 100 тыс. новорожденных [33], в Латвии — 5,3 (1:19,033 новорожденных) [34], в Дании — 4,8 [35].

Латвийские исследователи отметили незначительное преобладание лиц мужского пола в выборке (55,6 %), частота одно- и двустороннего поражения была одинаковой, лишь в одном случае (5,6 %) отмечен положительный семейный анамнез [34].

Французские авторы приводят несколько иные данные по своей стране: по результатам ретроспективного эпидемиологического исследования, проведенного в период с 1999 по 2014 г. и включившего 71 ребенка (141 глаз) с ПВГ, семейный анамнез был выявлен в 28 % случаев, поражение носило двусторонний характер в 99,3 % случаев. Мальчиков и девочек среди участников исследования было примерно одинаково (50,7 и 49,3 % соответственно) [36].

Датские ученые, проводившие эпидемиологический анализ за период с 1977 по 2016 год, зафиксировали двустороннее поражение в 62,3 % случаев и обратили внимание на то, что случаи односторонней ПВГ были диагностированы значительно позже, чем двусторонние [35]. В данном исследовании относительный риск ПВГ был достоверно выше у мальчиков (62,7 % пациентов, ОР 1,60 (95 % ДИ 1,10–2,32)).

Если говорить о генетических причинах ПВГ в странах Европы, то исследователи представляют следующие данные. В испанской популяции около трети случаев ПВГ связано с мутацией *CYP1B1*. Так, из 25 пациентов с ПВГ у 9 (36 %) были обнаружены изменения в *CYP1B1*. А из 21 пациента с ПВГ у одного (4,4 %) была выявлена мутация p.Glu352Lys в *MYOC* без изменений в *CYP1B1* [37]. Авторы отметили различия в фенотипах заболевания между пациентами, имеющими мутацию только в одном аллеле

CYP1B1 или в двух, предположив полигенный механизм наследования для объяснения вариабельности фенотипа у пациентов с ПВГ даже в рамках одной семьи. О вариабельности клинической картины говорят и другие испанские авторы, описывая случай семьи, в которой у 3 из 7 братьев и сестер была диагностирована ПВГ [38]. При генетическом исследовании у больных братьев и сестер были выявлены 2 ноль-мутации *CYP1B1* (R355fsX69/T404fsX38). Двое из 4 здоровых братьев и сестер были гетерозиготны по мутации R355fsX69, а у остальных 2 детей мутаций не было. Наблюдалась высокая вариабельность проявлений заболевания. Так, у старшего ребенка ПВГ была диагностирована только в 8 лет и состояние его зрительных функций было стабильным, в то время как у младшего ПВГ проявилась при рождении, и к возрасту 4 лет он перенес уже 7 операций для стабилизации ВГД.

В **Португалии** мутации гена *CYP1B1* выявлены у 6 пациентов из 21 детей с ПВГ (28,57 %), все компаунд-гетерозиготные [39]. Было идентифицировано семь типов мутаций: c.182G>A, c.317C>A, c.535delG, c.1064_1076del, c.1159G>A, c.1310C>T и c.1390dupT. У всех пациентов с этими мутациями развилась двусторонняя ПВГ, тогда как в группе без мутаций только у 7 (46,67 %) наблюдалось двустороннее поражение. Возраст на момент постановки диагноза был ниже в группе пациентов с мутациями ($0,0 \pm 0,00$ против $4,5 \pm 2,63$ мес., $p < 0,01$).

В **Швейцарии** диагноз ПВГ был установлен у 14 пациентов, из которых шесть (43 %) имели патогенные варианты *CYP1B1*, один (7 %) — мутацию со сдвигом рамки считывания в *FOXC1*, и у семи детей (50 %) генетический диагноз установлен не был [40]. Авторы рекомендуют проводить секвенирование *CYP1B1* и *FOXC1* перед расширенным секвенированием панели генов.

В **Германии** в исследование, целью которого было создание национального регистра детской глаукомы, включили 28 детей с различными типами глаукомы детского возраста [41, 42].

ПВГ была диагностирована у 11 (39 %) детей, мутации *CYP1B1* были идентифицированы у трех из них, а мутации *TEK* — у одного. Пациентов мужского пола было меньше, чем женского (1:1,6), в отличие от других исследований, показывающих более высокую распространенность ПВГ среди мальчиков. Это может быть объяснено небольшим количеством участников данного пилотного исследования, т.е. недостаточно репрезентативной выборкой. В 14 % семей было установлено родство родителей, во всех этих случаях была обнаружена причинная генетическая мутация, что в очередной раз доказывает наследование генетических изменений, приводящих к детской глаукоме, и подчеркивает влияние кровного родства как фактора риска ПВГ.

В **Дании** у 37 неродственных пациентов с ПВГ было идентифицировано 12 мутаций *CYP1B1*, 5 из которых были новыми [43]. Такая частота мутаций *CYP1B1* сопоставима с другими популяциями. Авторы также об-

наружили у одного пациента гетерозиготную мутацию p.(Tyr81Asn), которая, как предполагалось ранее, вызывает аутосомно-доминантную первичную открытоугольную глаукому, а в данном исследовании стала причиной ПВГ.

В **Венгрии** был описан случай ПВГ у сына здоровой цыганской пары, не состоящей в родственных отношениях [44]. Молекулярно-генетический анализ показал гомозиготную мутацию E387K гена *CYP1B1* у проба и наличие мутации этого гена в гетерозиготной форме у обоих родителей. Эта генная мутация характерна для населения словацких цыган, что указывает на генетическое родство словацких и венгерских цыган. Для данной пары показано пренатальное генетическое тестирование во избежание рецидива этого наследственного заболевания.

РОССИЯ

В Российской Федерации было проведено большое генетико-эпидемиологическое исследование, включившее 46 тыс. пациентов и членов их семей с предположительно наследственной патологией из 14 регионов европейской части страны [45].

В ходе данного исследования были выделены пациенты с наследственным характером поражения органа зрения; как изолированной наследственной офтальмопатологией, так и входящей в состав наследственных синдромов. Было идентифицировано 27 пациентов с ПВГ. Также был проведен статистический анализ, позволивший математически выявить случаи накопления и локально высоких значений распространенности того или иного наследственного заболевания в отдельных популяциях и/или этнических группах. С учетом анализа накопления заболеваний по популяциям разных регионов страны, на основании рассчитанных показателей критических значений по *F*-распределению (уровень значимости $\alpha < 0,01$) установлено накопление аутосомно-рецессивной ПВГ (3,14) у русских из Кировской области. О более высокой распространенности ПВГ в Кировской области уже сообщалось ранее, когда были приведена цифра 8,03 на 100 тыс. населения [46], в то время как распространенность ПВГ на европейской части России составляет 2,92, согласно данным этих же авторов.

Исследователями из офтальмологического отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ретроспективно были проанализированы медицинские карты 652 детей (1000 глаз) в возрасте от 0 до 18 лет, которые проходили обследование и лечение в период с 2002 по 2022 годы по поводу глаукомы [47]. ПВГ была отмечена в 21 % случаев. У данных пациентов наиболее часто отмечалось двустороннее поражение (79,7 %), преобладали мальчики (79 пациентов; 66,9 %).

В Архангельске был проведен ретроспективный анализ медицинских карт детей с глаукомой, находившихся на стационарном лечении с 2002 по 2012 г. Глаукома

была диагностирована у 17 детей (28 глаз) (11 мальчиков и 6 девочек), у 9 из которых была ПВГ (52,9 %). У 2/3 детей заболевание манифестировало на первом году жизни и требовало оперативного (нередко повторного) вмешательства. У каждого третьего ребенка в исходе глаукомного процесса наблюдалась слепота и слабовидение [48].

В доступной нам литературе найдено только 3 публикации, посвященные изучению генетических причин ПВГ в России. Так, целью одной из работ стала оценка полиморфизма гена *CYP1B1* у пациентов Западной Сибири с ПВГ [49]. Было проведено прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру экзонов и прилегающих сайтов сплайсинга гена *CYP1B1* у 28 человек из Западно-Сибирского региона с фенотипом ПВГ. В результате были выявлены ранее описанные в других этнических группах патогенные варианты этого гена: E387K (rs55989760), R444* (rs377049098), R444Q (rs72549376) и P437L (rs56175199), а также новая однонуклеотидная делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания p.F114Lfs*38 в гене *CYP1B1*. Ни одна из перечисленных мутаций не была выявлена в контрольной группе здоровых добровольцев (100 человек). Варианты R444* (rs377049098) и R444Q (rs72549376) не были найдены также в популяционной выборке (576 лиц, отобранных случайным образом) жителей Западной Сибири. Все обнаруженные варианты вызывали развитие аутосомно-рецессивной формы ПВГ. При этом наиболее тяжелая клиническая картина наблюдалась у носителей мутаций в 444 кодоне гена. Авторы делают вывод о том, что у детей с признаками повышения ВГД оправдано проведение молекулярно-генетического анализа гена *CYP1B1* для ранней диагностики и своевременного начала терапии ПВГ.

Этими же авторами описано клиническое наблюдение двух сестер из Новосибирска, у которых были обнаружены два гетерозиготных варианта с.1330 C>T p.(Arg444Ter, rs377049098) и с.1331 G>A p.(Arg444Gln, rs72549376), локализованные в 444 кодоне гена *CYP1B1* [50]. Представленный семейный случай ПВГ демонстрирует некоторые особенности клинического течения данного заболевания, связанного с одновременным носительством мутаций, а именно, достаточно быстрое прогрессирование глаукомного процесса с последующей потерей зрения и глаза как органа, несмотря на активно проводимое лечение (более 5 антиглаукомных операций в анамнезе). Исследователи подчеркивают важность персонализированного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

Тяжелую клиническую картину ПВГ демонстрирует еще одно клиническое наблюдение ребенка с ранней (с рождения) манифестацией, у которого на момент обследования в возрасте 2,5 лет диагностирована далеко зашедшая стадия заболевания [51]. Выявлены выраженные клиничко-функциональные и структурные изменения со стороны глаз, а также изменения электрофизиологических показателей. В гене *CYP1B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности

1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии, которые, вероятнее всего, определили неблагоприятное течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных по заболеваемости ПВГ в описанных в данной публикации регионах показал, что показатели для Западной Европы, европейской части России и Восточной Азии сопоставимы и составляют в среднем 1:10 000–18 000 новорожденных [2, 31, 46] и выше в этнически смешанных группах по сравнению с однородными. На территории Южной Азии минимальное число детей в ПВГ зафиксировано в Непале, а максимальное — в Индии [13, 14, 21].

Абсолютное большинство исследователей говорят о преобладании **двустороннего** поражения, которое составляет от 62 до 99 % случаев [7, 13, 19, 30, 34–36, 39, 47], особенно у пациентов с выявленной мутацией *CYP1B1*.

Как правило, наблюдается небольшое преобладание **мальчиков** среди больных ПВГ [2, 34, 35, 47]. Авторы из Индии и Франции говорят примерно об одинаковом количестве мальчиков и девочек [19, 36], а немецкие ученые выявили более высокую распространенность ПВГ среди девочек [41, 42].

Если говорить о **фенотипе** заболевания, то практически все исследователи отмечают более тяжелое течение в подгруппах с наличием мутаций *CYP1B1*, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене. Тяжесть заболевания характеризовалась его дебютом в более раннем возрасте, двусторонним поражением, большим числом требующихся операций и более низкими зрительными функциями после них [7, 24, 29, 37, 39, 49]. С более тяжелым фенотипом были связаны большее количество мутантных аллелей у одного пациента [7, 37], миссенс-мутации по сравнению с нуль-аллелями [29], мутации в 444 кодоне гена *CYP1B1* [49].

Что касается **генетических причин** ПВГ в обсуждаемых странах, то наиболее частой являются мутации в гене *CYP1B1*, составляющие до трети случаев в Индии, Пакистане, Западной Европе и европейской части России [26, 37, 39–43, 49]. Виды мутаций исчисляются десятками вариантов, часть которых известна давно, а некоторые обнаружены недавно. У пациентов же Восточной Азии мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, не являются основными в патогенезе ПВГ, т.к. обнаруживаются значительно реже и часто только в одном аллеле [6, 8, 9]. Китайские ученые говорят о том, что необходимо уделять внимание мутациям *TEK* [11] и *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF* [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПВГ, относящаяся к редким заболеваниям, вносит значительный вклад в структуру детской инвалидности по зрению. Связано это с тем, что при запоздалой диагностике (причинами которой, как правило, являются недостаточная осведомленность населения и врачей

о данном заболевании, недостаточная доступность высококвалифицированной медицинской помощи, не ярко выраженная клиническая картина, недостаточная частота осмотров и коррекций лечения) ПВГ ведет к необратимому снижению зрительных функций вплоть до слепоты. Поэтому первоочередная задача для страны (или ее региона) с повышенной распространенностью данного заболевания — правильная организация ранней диагностики и адекватное ведение пациентов и их семей, что невозможно без молекулярной диагностики ПВГ, которая является необходимым условием для генетического консультирования семьи и разработки индивидуального подхода к ведению больного.

Подводя итог обзору данных, имеющихся в литературе по проблеме генетической эпидемиологии ПВГ и представленных в данной публикации и ее первой части [1], можно отметить следующие закономерности:

- ПВГ занимает лидирующее место в структуре глаукомы детского возраста в большинстве стран;
- наибольшая заболеваемость характерна для стран со значительным числом родственных браков, в рамках одного государства распространенность ПВГ может отличаться от региона к региону;
- в большинстве случаев патология двусторонняя, среди заболевших несколько больше мальчиков;
- фенотип ПВГ более тяжелый у пациентов с мутациями *CYP1B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее количество требующихся операций), чем у пациентов без мутаций;
- наиболее частой генетической причиной ПВГ являются мутации в гене *CYP1B1*, однако спектр мутаций в данном гене достаточно широк.

Опираясь на опыт других стран, можно наметить следующие пути для научного и клинического изучения ПВГ в России:

- проведение эпидемиологических исследований глаукомы детского возраста в разных регионах нашей страны, отличающихся друг от друга этническим составом и однородностью населения;
- проведение генетических исследований ПВГ в разных регионах нашей страны для выявления типичных для них мутаций;
- установление связи генотип-фенотип для прогнозирования особенностей течения заболевания у разных пациентов и подбора оптимального лечения;
- разработка профилактических мероприятий (в частности, добрачного генетического консультирования) в регионах с повышенной заболеваемостью ПВГ.

Учитывая важную роль гена *CYP1B1* в развитии ПВГ, целесообразно проведение его молекулярно-генетического анализа у детей с признаками повышения ВГД для ранней диагностики ПВГ. Это будет экономически оправдано по сравнению с секвенированием экзона или генома.

Очевидно, что ПВГ отличается генетической гетерогенностью, патогенез этого заболевания еще полностью не выяснен и требует дальнейшего изучения. Изменения в генах, идентифицированные у пациентов с ПВГ, не полностью объясняют ее патогенез, что свидетельствует о связи развития ПВГ с другими генами и мутациями. Также необходимы дальнейшие исследования для установления сложной связи между генотипом и фенотипом пациентов с ПВГ. Результатом таких исследований может стать генная терапия как новый терапевтический метод ПВГ, которая откроет широкие перспективы для профилактики и лечения этого серьезного заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Оганезова Ж.Г. — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи; Кадышев В.В. — замысел статьи и дизайн литературного поиска; Егоров Е.А. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, научное консультирование в процессе подготовки статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oganezova ZhG, Kadyshchev VV, Egorov EA. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I. Офтальмология. 2023;20(4):647–655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>
- Lee SJ, Kim S, Rim TH, Pak H, Kim DW, Park JW. Incidence, Comorbidity, and Mortality of Primary Congenital Glaucoma in Korea from 2001 to 2015: A Nationwide Population-based Study. Korean J Ophthalmol. 2020 Aug;34(4):316–321. doi: 10.3341/kjo.2020.0015.
- Liu Q, Liu C, Li H, Yang X, Dong Y, Feng X, Cheng W. Clinical Analysis of Pediatric Glaucoma in Central China. Front Med (Lausanne). 2022 Apr 1;9:874369. doi: 10.3389/fmed.2022.874369.
- Liu Y, Yao B, Chen X, Yang X, Liu Y, Xie Z, Chen X, Yuan Z, Wang X, Hu D, Ma X, Gao W, Wang R, Yang Y, Chen S, Zhang J, Song Z, Wang J, Wang J, Pei J, Wang W, Wang M, Gao J, Zhang H, Tan L, Du W, Pan X, Liu G, Du X, Hou X, Gao X, Zhang Z, Shen Z, Wu C, Yan X, Bo S, Sun X, Tang NJ, Zhang C, Yan H. Glaucoma in rural China (the Rural Epidemiology for Glaucoma in China (REG-China)): a national cross-sectional study. Br J Ophthalmol. 2023 Oct;107(10):1458–1466. doi: 10.1136/bjo-2021-320754.
- Baig NB, Chan JJ, Ho JC, Tang GC, Tsang S, Wan KH, Yip WW, Tham CC. Paediatric glaucoma in Hong Kong: a multicentre retrospective analysis of epidemiology, presentation, clinical interventions, and outcomes. Hong Kong Med J. 2021 Feb;27(1):18–26. doi: 10.12809/hkmj208833.
- Kim HJ, Suh W, Park SC, Kim CY, Park KH, Kook MS, Kim YY, Kim CS, Park CK, Ki CS, Kee C. Mutation spectrum of CYP1B1 and MYOC genes in Korean patients with primary congenital glaucoma. Mol Vis. 2011;17:2093–2101.
- Suh W, Kee C. A clinical and molecular genetics study of primary congenital glaucoma in South Korea. Br J Ophthalmol. 2012 Nov;96(11):1372–1377. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301517.
- Do T, Shei W, Chau PT, Trang DL, Yong VH, Ng XY, Chen YM, Aung T, Vithana EN. CYP1B1 and MYOC Mutations in Vietnamese Primary Congenital Glaucoma Patients. J Glaucoma. 2016 May;25(5):e491–498. doi: 10.1097/IJG.0000000000000331.
- Ou Z, Liu G, Liu W, Deng Y, Zheng L, Zhang S, Feng G. Bioinformatics analysis of CYP1B1 mutation hotspots in Chinese primary congenital glaucoma patients. Biosci Rep. 2018 Jul 6;38(4):BSR20180056. doi: 10.1042/BSR20180056.
- Song N, Leng L, Yang XJ, Zhang YQ, Tang C, Chen WS, Zhu W, Yang X. Compound heterozygous mutations in CYP1B1 gene leads to severe primary congenital glaucoma phenotype. Int J Ophthalmol. 2019 Jun 18;12(6):909–914. doi: 10.18240/ijo.2019.06.05.
- Qiao Y, Chen Y, Tan C, Sun X, Chen X, Chen J. Screening and Functional Analysis of TEK Mutations in Chinese Children With Primary Congenital Glaucoma. Front Genet. 2021 Dec 10;12:764509. doi: 10.3389/fgene.2021.764509.
- Qiao Y, Shao T, Chen Y, Chen J, Sun X, Chen X. Screening of candidate genes at GLC3B and GLC3C loci in Chinese primary congenital glaucoma patients with targeted next generation sequencing. Ophthalmic Genet. 2023 Apr;44(2):133–138. doi: 10.1080/13816810.2022.2109683.
- Panta Sitoula R, Gurung J, Anwar A. Primary Congenital Glaucoma among the Children Under 3 Years of Age in the Outpatient Department in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc. 2021 Sep 11;59(241):867–870. doi: 10.31729/jnma.5889.
- Ling C, Zhang D, Zhang J, Sun H, Du Q, Li X. Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma (Review). Exp Ther Med. 2020 Aug;20(2):968–977. doi: 10.3892/etm.2020.8767.

15. Parab A, Kavitha S, Odayappan A, Venkatesh R. Clinical and demographic profile of patients less than 40 years of age presenting to glaucoma services at a tertiary care eye hospital in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Dec;70(12):4186–4192. doi: 10.4103/ijoo.IJO_963_22.
16. Kaushik S, Senthil S, Gupta V, Balekudaru S, Dubey S, Ali H, Mandal AK; Indian Childhood Glaucoma Study (ICGS) Group. Profile of Newly Diagnosed Childhood Glaucoma in India: ICGS 1. *Ophthalmol Glaucoma*. 2023 Jul 15;S25894196(23)00131-X. doi: 10.1016/j.ogla.2023.07.004.
17. Dubey S, Jain K, Pegu J, Mukherjee S. Profile of Childhood Glaucoma Attending a Tertiary Eye Care Center in Northern India. *J Curr Glaucoma Pract*. 2023 Apr-Jun;17(2):68–74. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1400.
18. Senthil S, Badakere S, Ganesh J, Krishnamurthy R, Dikshit S, Choudhari N, Garudadri C, Mandal AK. Profile of childhood glaucoma at a tertiary center in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Mar;67(3):358–365. doi: 10.4103/ijoo.IJO_786_18.
19. Mandal AK, Sulthana SS, Gonthal VK. Primary Congenital Glaucoma: Trends in Presentation Over 3 Decades at a Tertiary Eye Care Center in India. *J Glaucoma*. 2020;29(11):1095–1100. doi: 10.1097/IJG.0000000000001628.
20. Gupta V, Bhandari A, Gupta S, Singh A, Gupta A. Consanguinity and severity of primary congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2022 Jun;26(3):119.e1–119.e5. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.01.010.
21. Shahid E, Shaikh A, Aziz S, Rehman A. Frequency of Ocular Diseases in Infants at a Tertiary Care Hospital. *Korean J Ophthalmol*. 2019 Jun;33(3):287–293. doi: 10.3341/kjo.2017.0142.
22. Yang Y, Zhang L, Li S, Zhu X, Sundaresan P. Candidate Gene Analysis Identifies Mutations in CYP1B1 and LTBP2 in Indian Families with Primary Congenital Glaucoma. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Apr;21(4):252–258. doi: 10.1089/gtmb.2016.0203.
23. Mohanty K, Tanwar M, Dada R, Dada T. Screening of the LTBP2 gene in a north Indian population with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2013;19:78–84.
24. Kaushik S, Luthra-Guptasarma M, Prasher D, Dhingra D, Singh N, Kumar A, Sharma SP, Kaur H, Snehi S, Thattarathody F, Pandav SS. CYP1B1 and MYOC variants in neonatal-onset versus infantile-onset primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2023 Feb;107(2):227–233. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318563.
25. Rashid M, Yousaf S, Sheikh SA, Sajid Z, Shabbir AS, Kausar T, Tariq N, Usman M, Shaikh RS, Ali M, Bukhari SA, Waryah AM, Qasim M, Riazuddin S, Ahmed ZM. Identities and frequencies of variants in CYP1B1 causing primary congenital glaucoma in Pakistan. *Mol Vis*. 2019 Feb 22;25:144–154.
26. Rauf B, Khan SY, Jiao X, Irum B, Ashfaq R, Zehra M, Khan AA, Naeem MA, Shahzad M, Riazuddin S, Hejtmanic JF, Riazuddin SA. Next-generation whole exome sequencing to delineate the genetic basis of primary congenital glaucoma. *Sci Rep*. 2022 Oct 14;12(1):17218. doi: 10.1038/s41598-022-20939-5.
27. Tehreem R, Arooj A, Siddiqui SN, Naz S, Afshan K, Firasat S. Mutation screening of the CYP1B1 gene reveals thirteen novel disease-causing variants in consanguineous Pakistani families causing primary congenital glaucoma. *PLoS One*. 2022 Sep 9;17(9):e0274335. doi: 10.1371/journal.pone.0274335.
28. Afzal R, Firasat S, Kaul H, Ahmed B, Siddiqui SN, Zafar SN, Shahzadi M, Afshan K. Mutational analysis of the CYP1B1 gene in Pakistani primary congenital glaucoma patients: Identification of four known and a novel causative variant at the 3' splice acceptor site of intron 2. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Sep;59(5):152–161. doi: 10.1111/cga.12312.
29. Waryah YM, Iqbal M, Sheikh SA, Baig MA, Narsani AK, Atif M, Bhinder MA, Ur Rahman A, Memon AI, Pirzado MS, Waryah AM. Two novel variants in CYP1B1 gene: a major contributor of autosomal recessive primary congenital glaucoma with allelic heterogeneity in Pakistani patients. *Int J Ophthalmol*. 2019 Jan 18;12(1):8–15. doi: 10.18240/ijo.2019.01.02.
30. Zahid T, Khan MU, Zulfiqar A, Jawad F, Saleem A, Khan AR. Investigation of mutational spectrum in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma. *Pak J Med Sci*. 2023 Mar-Apr;39(2):409–416. doi: 10.12669/pjms.39.2.7081.
31. Marx-Gross S, Laubert-Reh D, Schneider A, Höhn R, Mirshahi A, Münzel T, Wild PS, Beutler ME, Blettner M, Pfeiffer N. The Prevalence of Glaucoma in Young People. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar 24;114(12):204–210. doi: 10.3238/arztebl.2017.0204.
32. Beck D, Galea M, Loo CY, Schmoll C, Burgess FR, Montgomery D, Tatham AJ. Paediatric glaucoma in Scotland. *BMC Ophthalmol*. 2020 Feb 27;20(1):76. doi: 10.1186/s12886-020-01347-7.
33. Zetterberg M, Nyström A, Kalaboukhova L, Magnusson G. Outcome of surgical treatment of primary and secondary glaucoma in young children. *Acta Ophthalmol*. 2015 May;93(3):269–275. doi: 10.1111/aos.12566.
34. Elksne E, Baumane K, Ozolins A, Valeina S. The Epidemiological and Clinical Findings from the Latvian Registry of Primary Congenital Glaucoma and Evaluation of Prognostic Factors. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):44. doi: 10.3390/medicina57010044.
35. Pedersen KB, Kappelgaard P, Kessel L, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Bach-Holm D. Primary congenital glaucoma in Denmark, 1977–2016. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(2):182–189. doi: 10.1111/aos.14207.
36. Aziz A., Fakhoury O., Matonti F. et al. Épidémiologie et caractéristiques cliniques du glaucome congénital primitif. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(10):960–966. [Epidemiology and clinical characteristics of primary congenital glaucoma (in French)]. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.018.
37. Millá E, Mañé B, Duch S, Hernan I, Borrás E, Planas E, Dias Mde S, Carballo M, Gamundi MJ; Spanish Multicenter Glaucoma Group-Estudio Multicéntrico Español de Investigación Genética del Glaucoma, EMEIGG. Survey of familial glaucoma shows a high incidence of cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1 (CYP1B1) mutations in non-consanguineous congenital forms in a Spanish population. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1707–1722.
38. Morales-Fernandez L, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Bella J, Mendez C, Saenz-Frances F, Garcia M, Escribano J, Garcia-Feijoo J. Clinical Variability of Primary Congenital Glaucoma in a Spanish Family With Cyp1b1 Gene Mutations. *J Glaucoma*. 2015 Oct-Nov;24(8):630–634. doi: 10.1097/IJG.0000000000000607.
39. Cardoso MS, Anjos R, Vieira L, Ferreira C, Xavier A, Brito C. CYP1B1 gene analysis and phenotypic correlation in Portuguese children with primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;25(6):474–477. doi: 10.5301/ejo.5000618.
40. Lang E, Koller S, Bähr L, Töteberg-Harms M, Atac D, Roulez F, Bahr A, Steindl K, Feil S, Berger W, Gerth-Kahlert C. Exome Sequencing in a Swiss Childhood Glaucoma Cohort Reveals CYP1B1 and FOXC1 Variants as Most Frequent Causes. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Jun 30;9(7):47. doi: 10.1167/tvst.9.7.47.
41. Stingl JV, Diederich S, Diel H, Schuster AK, Wagner FM, Chronopoulos P, Aghayeva F, Grehn F, Winter J, Schweiger S, Hoffmann EM. First Results from the Prospective German Registry for Childhood Glaucoma: Phenotype-Genotype Association. *J Clin Med*. 2021 Dec 21;11(1):16. doi: 10.3390/jcm11010016.
42. Aghayeva FA, Schuster AK, Diel H, Chronopoulos P, Wagner FM, Grehn F, Pirllich N, Schweiger S, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Childhood glaucoma registry in Germany: initial database, clinical care and research (pilot study). *BMC Res Notes*. 2022 Feb 10;15(1):32. doi: 10.1186/s13104-022-05921-8.
43. Gronskov K, Redó-Riveiro A, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Harris P, Bach-Holm D, Tümer Z. CYP1B1 Mutations in Individuals With Primary Congenital Glaucoma and Residing in Denmark. *J Glaucoma*. 2016 Dec;25(12):926–930. doi: 10.1097/IJG.0000000000000581.
44. Vogt G, Kádasi LL, Czeizel E. A CYP1B1 gén E387K (1159G>A) homozigóta mutációja primer congenitalis glaucomában szenvedő roma gyermekekben [Homozygous E387K (1159G>A) mutation of the CYP1B1 gene in a Roma boy affected with primary congenital glaucoma. Case report]. *Orv Hetil*. 2014 Aug 17;155(33):1325–1328. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2014.29960.
45. Кадышев ВВ, Гинтер ЕК, Куцев СИ, Оганезова ЖГ, Зинченко РА. Эпидемиология наследственных болезней органа зрения в популяциях Российской Федерации. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(2):69–79. Kadyshv VV, Ginter EK, Kutsev SI, Oganезova ZhG, Zinchenko RA. Epidemiology of hereditary eye disease in the populations of Russian Federation. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):69–79 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-69-79.
46. Зинченко РА, Кадышев ВВ, Галкина ВА, Ельчинова ГИ, Марахонов АВ, Александрова ОЮ, Куцев СИ. Груз и разнообразие моногенной наследственной патологии среди детского населения Кировской области. *Генетика*. 2020;56(12):1464–1468. doi: 10.31857/S0016675820120152.
47. Zinchenko RA, Kadyshv VV, Galkina VA, Elchinova GI, Marakhonov AV, Aleksandrova OYu, Kutsev SI. Load and diversity of monogenic hereditary pathology among the child population of the Kirov region. *Genetics*. 2020;56(12):1464–1468 (In Russ.). doi: 10.31857/S0016675820120152.
47. Садовникова НН, Бржеский ВВ, Зерцалова МА, Баранов АЮ. Структура «детской» глаукомы — результаты 20-летнего наблюдения. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(2):71–80. Sadovnikova NN, Brzheshkiy VV, Zertsalova MA, Baranov AYU. The profile of childhood glaucoma — results of a 20-year retrospective study. *National Journal of Glaucoma*. 2023; 22(2):71–80 (In Russ.).
48. Кашицына ИМ. Анализ заболеваемости глаукомой детей Архангельской области. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2013;30(1):44–45. Kashitsyna IM. Analysis of the incidence of glaucoma in children of the Arkhangelsk region. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2013;30(1):44–45 (In Russ.).
49. Ivanoshchuk DE, Mikhailova SV, Fenkova OG, Shakhtshneider EV, Fursova AZ, Bychkov IY, Voevoda MI. Screening of West Siberian patients with primary congenital glaucoma for CYP1B1 gene mutations. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii*. 2020 Dec;24(8):861–867. doi: 10.18699/VJ20.684.
50. Иванощук ДЕ, Фенькова ОГ, Шахтшнейдер ЕВ, Михайлова СВ, Фурсова АЖ, Воевода МИ. Молекулярно-генетический анализ гена CYP1B1 при первичной врожденной глаукоме: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;2:87–91. Ivanoshchuk DE, Fenkova OG, Shakhtshneider EV, Mikhailova SV, Fursova AZ, Voevoda MI. Molecular genetic analysis of CYP1B1 gene in primary congenital glaucoma: clinical case. *Siberian Medical Review*. 2020;2:87–91 (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2020-2-87-91.
51. Катаргина ЛА, Кадышев ВВ, Сорочкин АА, Плескова АВ, Зинченко РА. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(1):105–108. Katargina LA, Kadyshv VV, Sorokin AA, Pleskova AV, Zinchenko RA. Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(1):105–108 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Оганезова Жанна Григорьевна
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии
им. акад. А.П. Нестерова ЛФ; доцент кафедры офтальмогенетики
Института ВидПО
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Кадышев Виталий Викторович
кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории
генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики,
руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Егоров Евгений Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University
Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center
for Medical Genetics
Oganezova Zhanna G.
PhD Associate Professor of the Ophthalmology Department,
Associate Professor of Department of Ophthalmogenetics
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

Institute of Higher and Additional Professional Education
Research Center for Medical Genetics
Kadyshev Vitaliy V.
PhD, senior researcher of the Genetic Epidemiology Laboratory,
head of the Department of ophthalmogenetics, head of the Research
Clinical Center of Genetics of Eye Diseases
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Pirogov Russian National Research Medical University
Egorov Evgeniy A.
MD, Professor, head of Department of ophthalmology
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>