



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>

К вопросу о патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы

Н.А. Бакунина^{1, 2} ✉, Л.М. Балашова^{1, 3}

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пре-чистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский пр-т, д. 8, Москва, 119049, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Цель работы — уточнение патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) на основании генетических исследований и ретроспективного анализа. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 28 пациентов (44 глаза) в возрасте от 40 до 75 лет с различными формами начальной, развитой, далеко зашедшей и терминальной стадии ПЗУГ, а также смешанной глаукомы, прослеженных в динамике. **Результаты.** Найдены патогенетически значимые генетические полиморфизмы, ответственные за синехиогенез при хронической ПЗУГ. Клинико-генетический анализ ПЗУГ показал, что классификация, основанная на клиническом течении, механизмах закрытия радужно-роговичного угла (РРУ), распределении по стадиям первичного закрытия РРУ, степени выраженности патологического процесса и уровню внутриглазного давления, не учитывает генетические особенности пациентов с ПЗУГ, предрасположенность к которой заложена при рождении. При аппозиционном закрытии РРУ показана профилактическая лазерная иридотомия, тогда как при синехиальном закрытии РРУ профилактическая иридотомия может усугубить синехиогенез. **Заключение.** Предложена патогенетическая классификация ПЗУГ, учитывающая ее наследственно обусловленный характер, которую целесообразно использовать при выборе лечебной тактики.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома; классификация; генетические полиморфизмы; внутриглазное давление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бакунина Н.А., Балашова Л.М. К вопросу о патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 118–26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>

On the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma

Natalia A. Bakunina^{1, 2} ✉, Larisa M. Balashova^{1, 3}

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninsky Ave, Moscow, 117049, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
nata-oko@mail.ru

Purpose: to clarify the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma (PACG) based on genetic studies and retrospective analysis. **Material and methods.** 28 patients (44 eyes) aged 40 to 75 years with various forms of initial, advanced, advanced and terminal stages of PACG, as well as combined glaucoma, were observed. **Results.** Pathogenetically significant genetic polymorphisms responsible for synechiogenesis in chronic PACG have been found. Clinical and genetic analysis of PACG showed that the classification based on the clinical

course, the mechanisms of closure of the iridocorneal angle (ICA), the distribution by stages of primary closure of the ICA, the severity of the pathological process and the level of intraocular pressure, fail to take into account the genetic characteristics of patients with PACG: these are predetermined at birth. In appositional closure of the ICA, preventive laser iridotomy is indicated, while in synechial closure, preventive iridotomy may aggravate synechiogenesis. **Conclusion.** A pathogenetic classification of PACG has been proposed, which takes account of its hereditary nature. This classification, is advisable to use when choosing a treatment tactics.

Keywords: primary angle-closure glaucoma; classification; genetic polymorphisms; intraocular pressure

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Bakunina N.A., Balashova L.M. On the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 118-26 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>

До настоящего времени нет единства в классификации первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Согласно Европейскому руководству, первичное закрытие угла передней камеры проходит три стадии: подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ) — primary angle closure suspect (PACS), первичное закрытие угла (ПЗУ) — primary angle closure (PAC), ПЗУГ — primary angle closure glaucoma (PACG) [1]. Сложности с классификацией вызваны многообразием ПЗУГ и тем, что глаукомная оптическая нейропатия наблюдается не при всех формах закрытия радужно-роговичного угла (РРУ).

Термины ППЗУ, «аппозиционное первичное закрытие РРУ», «иридотрабекулярный контакт» (iridotrabecular contact, ИТС) относятся к глазам с наличием аппозиционного (иридотрабекулярного) контакта между периферией радужки и задней трабекулярной сетью (два или более квадрантов), но без передних синехий, повышенного внутриглазного давления (ВГД) или глаукомной оптической нейропатии [1]. ПЗУ, иридоотрабекулярный контакт с периферическими передними синехиями (iridotrabecular contact with peripheral anterior synechiae (ИТС with PAS) — это глаза с иридоотрабекулярным контактом и передними синехиями, может быть, с повышением ВГД, но без признаков глаукомной нейропатии и изменений в полях зрения (ПЗ) [1]. Закрытие угла подразумевает, что при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривается, по меньшей мере на 180° при взгляде больного прямо в соответствии с классификацией P. Foster и соавт. [2]. Согласно Европейскому руководству, термин ПЗУГ (PACG) добавляется при наличии глаукомной оптической нейропатии.

Если наблюдается иридоотрабекулярный контакт на протяжении 360° с резким повышением ВГД, то ставится диагноз «острый приступ глаукомы» (ОПГ) — acute angle closure attack (ААСС), который в более спокойном варианте носит название «интермиттирующее закрытие угла» (подострый приступ глаукомы). ОПГ может развиваться по механизму зрачкового блока, при конфигурации плоской радужки, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости, витреохрусталиковом блоке или по смешанному механизму

Синдром неправильного тока внутриглазной жидкости выявляется при очень малом размере глаз (осевая длина менее 21 мм) и большой гиперметропической рефракции (более +6 дптр). Перемещение влаги в стекловидное тело происходит из-за соприкосновения цилиарных отростков с экватором хрусталика. Поэтому иридохрусталиковая диафрагма смещается кпереди и закрывает РРУ. В такой ситуации при закапывании холинотометика (пилокарпина 1%) возникает парадоксальное повышение ВГД, а после циклоплегиков ВГД снижается. Периферическая иридоотомия может не снизить ВГД в такой ситуации [1].

На основе ультразвуковой биомикроскопии механизм закрытия РРУ разделяется на зрачковый блок (ЗБ) — pupilla blok (PB), плато радужной оболочки (ПР) — plateau iris (PI) и смешанный механизм. После лазерной иридоотомии глаза со зрачковым блоком были переклассифицированы в смешанный механизм. В группе с механизмом плоской радужки после иридоотомии угол почти не раскрылся [3].

Отдельно остановимся на понятии «смешанная» форма глаукомы (по А.П. Нестерову). Как известно, к этой форме глаукомы относят следующие состояния [4]:

— РРУ закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах;

— РРУ открыт, но он очень узкий, щелевидный;

— на ранее установленную открытоугольную глаукому (ОУГ) в последующем наслоилась блокада РРУ корнем радужной оболочки.

А.П. Нестеров считал, что смешанную форму глаукомы нужно выделить в отдельную группу, так как лечебные мероприятия должны учитывать присутствие в одном глазу двух механизмов ретенции водянистой влаги [4].

В зарубежной литературе этот термин предлагают использовать для описания закрытия РРУ из-за более чем одного механизма: когда зрачковый блок устраняется иридоотомией и угол открывается в большей степени, чем до иридоотомии, или аппозиционное закрытие остается из-за плоской радужки, из-за факорморфической или злокачественной глаукомы после иридоотомии [1, 5]. Если при конфигурации плоской радужки РРУ после профилактической лазерной иридоотомии (ПЛИТ) не открывается, то такое состояние также называется синдромом плоской радужки.

К глаукоме комбинированного механизма в иностранной литературе относят: глаза с открытоугольной глаукомой, в которых может развиваться закрытие угла, либо из-за естественного развития ЗБ, либо из-за усиления миотической терапии. В этом случае ОУГ может независимо спустя годы развиваться до закрытоугольной с прогрессирующей закупоркой трабекулярной сети [5].

Вышеперечисленные классификации носят клинический характер. Их постоянный пересмотр и отсутствие единообразия демонстрируют большой научный интерес к классификации ПЗУГ и показывают необходимость продолжения совершенствования диагностики и тактики лечения при различных видах этой патологии.

Мы предлагаем учитывать в патогенетической классификации ПЗУГ генетическую предрасположенность.

ЦЕЛЬ работы — уточнение патогенетической классификации ПЗУГ на основании морфометрических, гистологических, функциональных и молекулярно-генетических исследований и ее ретроспективного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно отобраны 28 пациентов (44 глаза) в возрасте от 40 до 75 лет с различными формами ПЗУГ в начальной, развитой, далеко зашедшей и терминальной стадиях, прослеженных в динамике в течение 5–15 лет, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа — с ПЗУГ передней камеры, которым была проведена эффективная ПЛИТ — 8 пациентов (16 глаз), 3 мужчин, 5 женщин, в возрасте 45–75 лет; 2-я группа — с ОПГ, которым была проведена неэффективная ПЛИТ — 12 пациентов (12 глаз), 5 мужчин, 7 женщин, в возрасте 45–75 лет; 3-я группа — с хронической закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ) — 8 пациентов (16 глаз), которым была проведена неэффективная ПЛИТ.

Из исследования были исключены пациенты с наличием сопутствующей глазной патологии (диабетическая ретинопатия, витреомакулярный тракционный синдром, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и пр. ретинопатии), с воспалительной офтальмопатологией острого или хронического характера, гипотензивной хирургией или иным офтальмохирургическим вмешательством менее чем за 6 мес до включения пациента в исследование, с наличием в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии, с сопутствующей терапией любыми препаратами из группы запрещенной терапии, пациенты с выраженными помутнениями сред, препятствующими качественной визуализации, а также с сопутствующими системными заболеваниями (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит).

Клинико-инструментальное обследование включало визометрию, рефрактометрию, гониоскопию (при отсутствии критического отека роговицы), биомикроскопию, пневмотонометрию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза на оптическом когерентном томографе Cirrus HDOCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) и компьютерную периметрию.

Для молекулярно-генетического исследования производился забор 5 мл периферической венозной крови. Пробоподготовку проводили с использованием метода селективного захвата участков ДНК [6]. Полноэкзомное секвенирование (WES) и NGS (next generation sequencing) панели, анализ ДНК пациента (сиквенс), а также секвенирование отдельных генов проводились на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2×101 п. о.) со средним покрытием не менее 70–100x, использовались реагенты Nextera Rapid Capture Exome v1.2 (Illumina). Исследование проведено совместно с руководителем проекта генетической диагностики *oftalmic.ru*, ведущим проектным менеджером направления «Генная терапия» научно-технологического университета «Сириус» М.Е. Винер.

Таблица 1. Острота зрения у пациентов с ПЗУГ до лазерной иридотомии

Table 1. Visual acuity in patients with primary angle closure glaucoma (PACG) before laser peripheral iridotomy (LPI)

Тип глаукомы Type of glaucoma	Кол-во глаз Number of eyes	Острота зрения Visual acuity	
		0,02–0,30 n (%)	0,4–1,0 n (%)
ПЗУГ с эффективной ПЛИТ PACG with effective LPI	16	2 (12,5)	14 (87,5)
ПЗУГ с неэффективной ПЛИТ PACG with not effective LPI	12	6 (50)	6 (50)
ХЗУГ Chronic PACG	16	14 (87,5)	2 (12,5)

Биоинформатический анализ и эксперимент *in silico*, аннотация вариантов выполнялись с использованием стандартных и проприетарных алгоритмов. С помощью биоинформатической обработки «сырых» данных генетики пациента с использованием кастомизированного пайплайна (набора программ) переводили fastq-файлы (unaligned read format — невыровненный формат чтения) в распознаваемый VCF-файл (variant call format). Чтобы убедиться в наличии мутации, применяли прямое и обратное прочтение [7]. Исследовались все найденные полиморфизмы, но в заключение включены только самые частые варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по разным критериям как нейтральные, не включены в заключение.

Гистологическое исследование. Сагитальные и серийные поперечные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали светооптическим и морфометрическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив». Ретроспективный анализ гистологических данных выполнен совместно с заведующим лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» А.А. Федоровым.

Статистическая обработка. Использованы методы статистического анализа малых выборок: непараметрический метод сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот, основанный на построении и сравнении таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения обследованных пациентов до лазерной иридотомии представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, острота зрения при аппозиционном ПЗУГ была изначально выше, чем при ХЗУГ и синехиальном ПЗУГ.

По нашим данным, ОПГ наблюдался, как правило, после 40 лет. Очевидно, это связано с гормональной дисрегуляцией, в частности наследственная предрасположенность к ПЗУГ проявляется в среднем возрасте во время гормональной дисфункции с предклимактерическим периодом у женщин. Возрастное увеличение размеров хрусталика, инволюционная задняя отслойка стекловидного тела также могут способствовать возникновению ОПГ [8, 9].

Из-за отека роговицы проведение гониоскопии было затруднено, поэтому всем пациентам перед исследованием закапывался глицерол. В случаях, когда проведение гониоскопии было возможным, у 8 (50%) пациентов 1-й группы были выявлены гонисинехии, узкий РРУ (I степень открытия по Ван-Бойнингену).

По результатам молекулярно-генетического исследования, гониоскопии, биомикроскопии, тонометрии, офтальмоскопии, ОКТ переднего отрезка глаза у всех пациентов был подтвержден диагноз «закрытие угла передней камеры» (аппозиционного или синехиального), даже без наличия клинических признаков глаукомы. Согласно установленному диагнозу, пациентам проведено молекулярно-генетическое консультирование генетиком и даны рекомендации относительно возможности получить эффективное таргетное лечение в будущем.

У пациентов 3-й группы с клиническим диагнозом ХЗУГ выявлены определенные полиморфизмы (табл. 2).

В исследовании полногеномной ассоциации GWAS (genome-wide association study) в азиатской когорте пациентов обнаружена вариабельность АТФ-связывающего комплексного белка-транспортера, кодирующего ген *ABCC5* и связанного с глубиной передней камеры и риском развития ПЗУГ [20].

К. Zeng и соавт. [21] выявили взаимосвязь между полиморфизмами генов *APEX1 Asp148Glu* и более толстой роговицей, более высоким ВГД и более короткой осевой длиной глаз в китайской популяции Хань. Примечательно, что полиморфизмы в 5-гидрокситриптаминовом рецепторе 3С-НТРС встречаются только при ХЗУГ.

В качестве клинического примера приводим найденную патогенетически значимую непатогенную мутацию в гене металлопротеиназы *ADAMTS17* (дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 — a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17). У пациентки 41 года с приступом глаукомы обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (rs375971368) в гетерозиготном состоянии в 17-м экзоне (из 22) в гене *ADAMTS17*, приводящий к замене аминокислоты глицин на серин в положении 808 (р.Gly808Ser, мутация типа миссенс), который затрагивает неконсервативную аминокислоту. Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,003% (7 гетерозиготных носителей) и может приводить к развитию рецессивного синдрома Вайля — Маркезани 4-го типа [22] — редкому наследственному заболеванию соединительной ткани, характеризующемуся сферофакией и дестабилизацией связочного аппарата хрусталика. Результаты *in silico* алгоритмов предсказания эффекта вариантов свидетельствуют в основном о безвредном влиянии данной замены на структуру белка. У данной пациентки эта мутация проявилась в развитии ПЗУГ. Никакой другой клинической симптоматики (низкий рост, короткопалость, неподатливость суставов, утолщение кожи на ладонях, пороки сердца) у пациентки не наблюдалось. Полученные нами данные молекулярно-генетических исследований согласуются с результатами исследований других авторов, доказавших значение одного из генов матричной металлопротеиназы — гена *MMP9*

Таблица 3. Полиморфизмы у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и аппозиционным закрытием РРУ [24, 25]
Table 3. Single nucleotide polymorphisms (SNP) detected in patients with age-related macular degeneration and appositional closure of the iridocorneal angle [22, 25]

Ген Gene	Описание гена Description of the gene	ОНП SNP
<i>MFRP</i>	Белок, связанный с завитками мембраны Membrane Frizzled-Related protein	rs2510143
		rs36015759
		rs3814762
<i>ARMS2</i>	Ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации Age-Related Maculopathy Susceptibility	rs10490924
<i>CHAT</i>	Фермент, ответственный за синтез нейромедиатора ацетилхолина Choline O-Acetyltransferase	rs1258267
<i>COL11A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486
		rs12138977
		rs2126642
		rs2622848
		rs3753841
<i>COL1A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs2586488
<i>PLEKHA7</i>	Домен гомологии плекстрина, содержащий 7-й член семейства A Pleckstrin homology domain containing family A member 7	rs216489
		rs1027617
		rs366590
		rs11024060
		rs6486330
		rs11024097

Таблица 2. Встречающиеся патогенетически значимые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) и мутации пациентов с ХЗУГ, впервые выявленные и описанные в литературе [9–19]
Table 2. The pathogenetically significant single nucleotide polymorphisms (SNP) occurring and first identified in the examined patients with chronic angle-closure glaucoma and described in the literature [9–19]

Ген Gene	Описание гена Description of the gene	ОНП SNP
<i>APEX1</i>	Апурино-апиридиновая эндодезоксирибонуклеаза 1 Apurinic/apurimidinic endodeoxyribonuclease 1	rs1130409
<i>COL11A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486
		rs12138977
		rs2126642
		rs2622848
<i>COL1A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs1107946
		rs2412298
		rs2586488
		rs72645331
		rs72656352
<i>HTR3C</i>	5-гидрокситриптаминовый рецептор 3С 5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	rs764856
		rs6808122
		rs6766410
		rs1401999
<i>ABCC5</i>	АТФ-связывающий комплексный белок-транспортер, 5-й член ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5	rs1401999
<i>ADAMTS17</i>	Дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17	rs375971368

в развитии ПЗУГ в австралийской и тайваньской популяциях [10, 14]. Таким образом, мутации в гене металлопротеиназы являются клинически значимыми при ПЗУГ.

Как описано в ранее приведенных исследованиях, при ХЗУГ встречаются полиморфизмы в гене коллагена *COL11A1*, мутации в гене *ADAMTS17* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17), отвечающие за пролиферативные процессы, объясняющие синехиогенезис в РРУ [6].

Нарушение активности матричных металлопротеиназ и их специфических ингибиторов приводит к дисбалансу биосинтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, играющему роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки [18, 19, 23].

Тонкая и гибкая радужка при ХЗУГ при пониженной экспрессии гена *COL1A1* и при мутациях в гене металлопротеиназы подвергается изменениям положения, вызванным потоком внутриглазной жидкости, и в сочетании с полиморфизмами в генах, ответственных за пролиферацию, усугубляет зрачковый блок из-за закрытия синехиями [11–12, 18].

В таблице 3 приведены полиморфизмы генов, которые встречаются в российской популяции при наличии влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с врожденным аппозиционным первичным закрытием РРУ (не синехиальным), так как ни в одном случае первичного закрытия РРУ в комбинации с влажной формой ВМД не

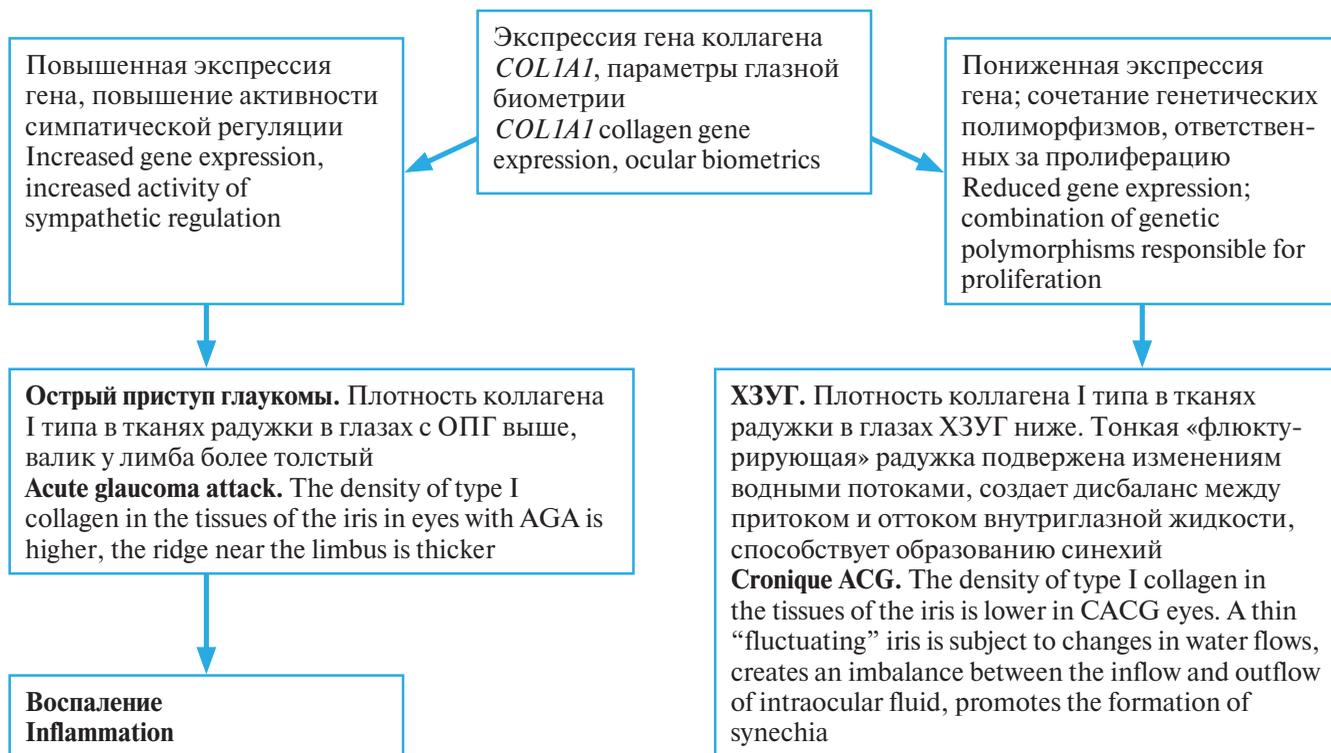


Рис. 1. Роль генетических факторов в патогенезе острой и хронической глаукомы на основании собственных и литературных данных
Fig. 1. The role of genetic factors in the pathogenesis of acute and chronic glaucoma based on our own and literature data

выявлены синехии. И именно в этом случае возможно проведение ПЛИТ для профилактики офтальмогипертензии после введения анти-VEGF, так как не усиливается синехиогенез.

При ПЗУГ обнаруживаются патогенетически значимые полиморфизмы гена *COL1A1*, который кодирует компонент цепи pro- $\alpha 1(I)$ коллагена 1-го типа. Причем экспрессия гена коллагена 1-го типа выше в радужной оболочке глаз с ОПГ, чем с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), с ПЗУ передней камеры и в здоровых глазах [11, 12]. По данным литературы, механическая жесткость радужки напрямую зависит от экспрессии мРНК *COL1A1* [11]. Утолщенная радужка способствует закрытию РПУ при зрачковом блоке на фоне повышения активности симпатической регуляции кровотока (рис. 1), как описано нами ранее [26].

Причем полиморфизмы в гене *ARMS2* встречаются при ВМД, полиморфизмы гена *MFRP* — белка, связанного с завитками мембраны, встречаются при нанопталъме, микрофтальмии, высокой степени гиперметропии, дегенерации сетчатки. А полиморфизмы гена фибриллообразующего коллагена 1-го типа *COL1A1* влияют и на эластичность сосудов при ВМД. Ген *COL1A1* экспрессируется в тех структурах, которые претерпевают растяжение, в том числе в радужке глаз.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 1, при ХЗУГ встречаются патогенетически значимые полиморфизмы в гене коллагена *COL1A1*, отвечающие за пролиферативные процессы, объясняющие синехиогенез в РПУ, мутации в гене *ADAMTS17* (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17), играющие роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки, и полиморфизмы в гене *COL1A1*, пониженная экспрессия которого приводит к «флотирующей» радужке и в совокупности с другими патогенетически значимыми полиморфизмами усугубляет зрачковый блок из-за закрытия РПУ синехиями. По наше-

му мнению, найденная мутация в гене *ADAMTS17* является патогенетически значимой, так как приводит к деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и нарушению активности матриксных металлопротеиназ, которые играют роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки.

Ассоциация с ПЗУГ однонуклеотидных полиморфизмов в гене *COL1A1* (collagen XI, alpha-1 polypeptide) подтверждена в исследованиях многих авторов [14, 17]. Ген *COL1A1* кодирует одну из двух альфа-цепей коллагена 11-го типа, который высокоэкспрессируется в склеральной ткани. Изменения в синтезе коллагена влияют на биомеханические и ремоделирующие свойства склеры, коррелируют с неоптимальной биомеханикой головки зрительного нерва, что может привести к повышенной восприимчивости и аксональному повреждению зрительного нерва [27].

С целью изучения эффективности ПЛИТ при ПЗУГ мы провели морфологические исследования трех энуклеированных глаз пациентов с терминальной ПЗУГ 2-й и 3-й групп.

После ПЛИТ во 2-й и 3-й группах пациентов обнаружен повышенный синехиогенез и зарастание колобомы (рис. 2). Как показал ретроспективный анализ, в связи с неэффективностью ПЛИТ в 80% случаев пациентам этих групп в различные сроки после нее потребовалась факоэмульсификация [28].

Всем пациентам после проведенной ПЛИТ выполнялось ОКТ переднего отрезка глаза для подтверждения гипотезы зарастания колобомы. Наши данные согласуются с данными зарубежной литературы [29].

В результате ПЛИТ у пациентов 1-й группы через 5–15 лет после нее усиления синехиогенеза не отмечено, зарастания колобомы радужки, признаков глаукомной оптической нейропатии не выявлено (рис. 3). У пациен-

тов 2-й и 3-й групп произошло прогрессирование глаукомной нейропатии и синехиогенеза, зарастание колобомы радужки (рис. 4). В результате они получали гипотензивную терапию и на факоэмульсификацию были взяты со II–III стадией глаукомы из-за неэффективности иридэктомии через 3–7 лет после нее (табл. 4). Это связано не только с катарактагенным эффектом ПЛИТ, но и прогрессирующей глаукомной нейропатией, о чем свидетельствует ухудшение показателей визометрии, компьютерной периметрии и углубление экскавации ДЗН при офтальмоскопии (табл. 4). Показатели периметрии в данном случае менее информативны из-за развития катаракты у большинства пациентов. Но незрелая катаракта не являлась препятствием для офтальмоскопии диска зрительного нерва (ДЗН).

У всех пациентов 1-й группы (100%) с эффективной ПЛИТ через 5–15 лет после операции отсутствовала глаукомная оптическая нейропатия, состояние зрительного нерва соответствовало норме. У 6 (50%) пациентов 2-й группы через 3–15 лет заболевание стало соответствовать развитой, у 50% — далеко зашедшей стадии, у 16 (100%) пациентов с ХЗУГ — развитой или далеко зашедшей стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом факторов предрасположенности к ПЗУГ, в том числе генетических, эту форму глаукомы можно отнести к генетически обусловленной. На основе клинико-генетических данных, описанных в настоящей работе, классификация ПЗУГ выглядит следующим образом: врожденный аппозиционный иридо trabecularный контакт, так как строение угла передней камеры заложено при рождении; врожденный синехиальный иридо trabecularный контакт (ХЗУГ). При врожденном аппозиционном иридо trabecularном контакте можно выполнять ПЛИТ, так как она не приведет к образованию гониосинехий. Если имеется врожденная предрасположенность к синехиям (полиморфизмы генов *COL11A1* — rs1676486, rs12138977, rs2126642, rs2622848, rs3753841; в гене *COL1A1* — rs1107946, rs1800012, rs2412298, rs2586488, rs72645331, rs72656352, rs72645365, rs72667037, rs72654802; в гене *ADAMTS17* — rs375971368 в сочетании с полиморфизмами в генах *HTR3C*, *ABCC5* и *APEX1*), то во взрослом возрасте они обязательно образуются. Более того, у предрасположенных к этому патологическому процессу пациентов ПЛИТ может способствовать развитию репаративных процессов с образованием синехий и зарастанием ко-

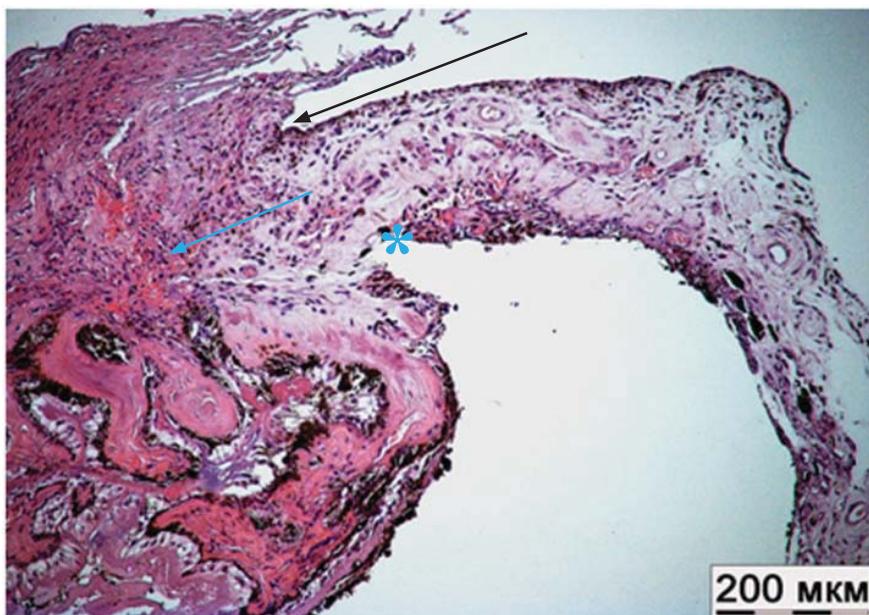


Рис. 2. Закрытие ПРУ в результате сращения корня радужной оболочки с роговицей (черная стрелка). В месте сращения воспалительный инфильтрат. Отек и гиперемия ресничного тела (голубая стрелка). Радужка лишена пигментного листка в месте ПЛИТ (звездочка). Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Closure of the angle of the anterior chamber as a result of the fusion of the iris root with the cornea (black arrow). There is an inflammatory infiltrate at the site of fusion. Edema and hyperemia of the ciliary body (blue arrow). The iris is devoid of a pigment leaf at the site of the laser iridectomy (asterisk). Staining with hematoxylin-eosin

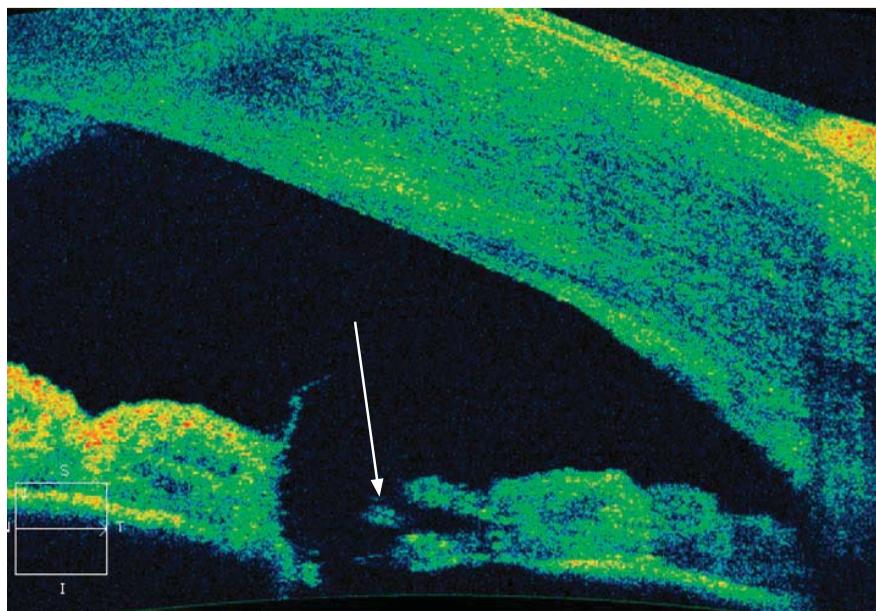


Рис. 3. ОКТ переднего отрезка глаза. Функционирующая колобома радужки после ПЛИТ (стрелка)

Fig. 3. OCT of the anterior segment of the eye. Functioning coloboma of the iris after laser iridectomy (arrow)

лобомы. Мы предлагаем использовать термин «генетически обусловленная ПЗУГ», так как все предрасполагающие к ней механизмы — и строение глаза, и склонность к образованию синехий — заложены при рождении, но проявляет себя эта патология в среднем возрасте, с началом гормональной дис-

регуляции. Нами отмечено, что ОПГ наблюдался, как правило, после 40 лет. Что касается ОПГ при конфигурации плоской радужки, при зрачковом блоке, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости (витреохрусталиковый блок), то классификация остается прежней. Ранее нами описано влияние вегетативной нервной системы на формирование ОПГ [26].

Мы предлагаем придерживаться понятия «смешанная» форма глаукомы в двух случаях, как в классификации А.П. Нестерова [4]: РПУ закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах; РПУ открыт, но он очень узкий, щелевидный.

При этой форме глаукомы превалируют механизмы нарушения регионарного кровообращения в сосудах ДЗН, свойственные ПЗУГ, как было показано нами ранее [26].

Во всех ситуациях, когда изначально РПУ открыт, а в дальнейшем по каким-то причинам произошло его закрытие, предлагаем опираться на классификацию, предложенную О.Б. Ченцовой и соавт. [30], и называть такие формы комбинированной глаукомой. К комбинированной форме относятся глаукомы, сочетающие признаки первичной глаукомы с изменениями глазного яблока вторичного происхождения: поствоспалительными изменениями в области РПУ, иридохрусталиковой диафрагмы глаза — и другими постхирургическими изменениями, а также комбинацию первичной глаукомы с катарактой и послеоперационной афакией.

Таким образом, предлагаем классификацию ПЗУГ на основе патогенетически значимых генетических полиморфизмов:

- врожденный аппозиционный иридоглаукоматозный контакт (возможна ПЛИТ);
- генетически обусловленный синехиальный иридоглаукоматозный контакт (ХЗУГ);
- генетически обусловленная ПЗУГ;
- приступ глаукомы: острый и подострый (со зрачковым блоком, витреохрусталиковым блоком или плоской радужкой).

Отдельно выделена смешанная и комбинированная формы глаукомы [4, 29].

Генетические и биоинформатические методы исследования позволяют получить более полную информацию о наследственной предрасположенности к ПЗУГ с клиническими проявлениями после 40 лет. На основании анализа достаточного для биомедицинских исследований объема малых выборок можно утверждать, что при разных формах ПЗУГ с одинаковыми структурно-анатомическими изменениями требуется различная лечебная тактика.

ВЫВОДЫ

1. Найдены патогенетически значимые генетические полиморфизмы, ответственные за синехиогенез при ХЗУГ: в

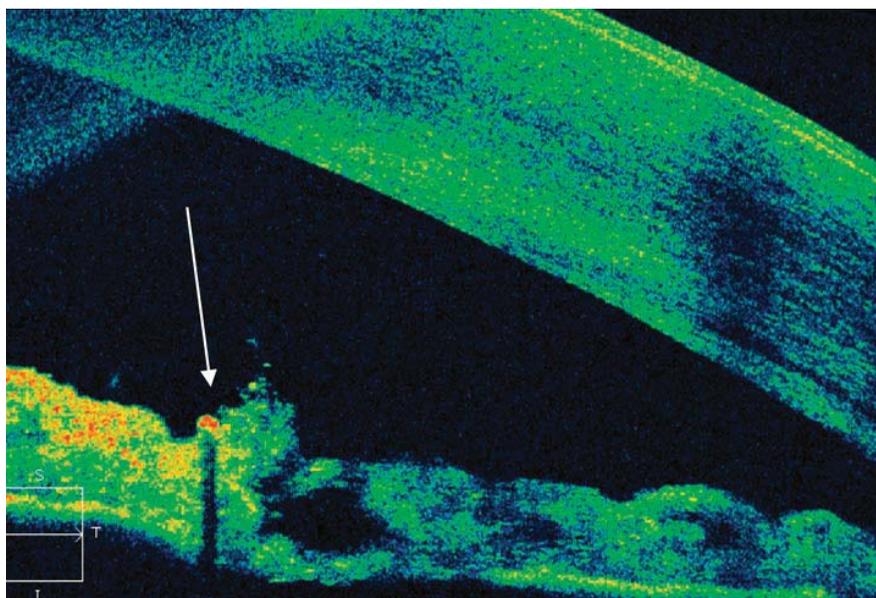


Рис. 4. ОКТ переднего отрезка глаза. Зарастание колобомы радужки после ПЛИТ (стрелка)
Fig. 4. OCT of the anterior segment of the eye. Coloboma overgrowth after laser iridectomy (arrow)

Таблица 4. Острота зрения и экскавация ДЗН у пациентов с ПЗУГ после ПЛИТ до факоэмульсификации
Table 4. The state of visual acuity and optic nerve disc (OND) in patients with PACG after laser iridectomy before phacoemulsification

Тип глаукомы Glaucoma type	Кол-во глаз Number of eyes	Острота зрения Visual acuity		Э/ДЗН Excavation/OND	
		0,01–0,30 n (%)	0,4–1,0 n (%)	0,6–1,0 n (%)	0,1–0,5 n (%)
ПЗУГ с эффективной ПЛИТ PACG with effective LPI	16	2 (12,5)	14 (87,5)	0	16 (100)
ПЗУГ с неэффективной ПЛИТ PACG with not effective LPI	12	10 (83,3)	2 (16,7)	6 (50)	6 (50)
ХЗУГ Cronique ACG	16	15 (93,75)	1 (6,25)	16 (100)	0

гене *COL11A1* — rs1676486, rs12138977, rs2126642, rs2622848, rs3753841; в гене *COL1A1* — rs1107946, rs1800012, rs2412298, rs2586488, rs72645331, rs72656352, rs72645365, rs72667037, rs72654802; в гене *ADAMTS17* — rs375971368.

2. Предложена патогенетическая классификация ПЗУГ.

3. Для уточнения прогноза течения и тяжести процесса у пациентов с ПЗУГ, подбора оптимальной терапевтической тактики и патогенетически ориентированного таргетного лечения в будущем необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста с применением усовершенствованного алгоритма анализа полученных данных при наличии биометрической предрасположенности к ПЗУГ.

4. Пациентам с генетической предрасположенностью к зарастанию колобомы радужки рекомендовано проведение факоэмульсификации без предшествующей иридотомии.

Литература/References

1. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017 May; 101 (5): 73–127. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002

2. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002 Feb; 86 (2): 238–42. doi: 10.1136/bjo.86.2.238
3. Do T, Nguyen Xuan H, Dao Lam H, et al. Ultrasound biomicroscopic diagnosis of angle-closure mechanisms in vietnamese subjects with unilateral angle-closure glaucoma. *J Glaucoma.* 2018 Feb; 27 (2): 115–120. doi: 10.1097/IJG.0000000000000856
4. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical information agency; 2008 (In Russ.).]
5. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1994; 92: 845–944.
6. Винер М.Е., Бакунина Н.А., Салмаси Ж.М. и др. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. *Клиническая офтальмология.* 2022; 22 (1): 16–22. [Weener M.E., Bakunina N.A., Salmasi J.M., et al. Genetic testing of ocular manifestations of proliferative syndrome to provide pathophysiology-oriented treatment. *Russian journal of clinical ophthalmology.* 2022; 22 (1): 16–22 (In Russ.).] doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22
7. Lee S, Lee S, Ouellette S, et al. NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation sequencing studies within and across data types. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jun 20; 45 (11): e103. doi: 10.1093/nar/gkx193
8. Ермолаев А.П. О связи первичных проявлений закрытоугольной глаукомы с возникновением задней отслойки стекловидного тела. *Вестник офтальмологии.* 2013; 129 (2): 23–7. [Ermolaev A.P. On the connection of the primary manifestations of angle-closure glaucoma with the appearance of posterior vitreous detachment. *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 129 (2): 23–7 (In Russ.).]
9. Nongpiur ME, Ku JY, Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22 (2): 96–101. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834372b9
10. Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, et al. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations. *PLoS ONE.* 2013; 8: 67903. doi: 10.1371/journal.pone.0067903
11. Chung C, Dai M, Lin J, et al. Correlation of iris collagen and in vivo anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Oct; 67 (10): 1638–44. doi: 10.4103/ijo.IJO_1406_18
12. Seet LF, Narayanaswamy A, Finger SN, et al. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2016; 44: 684–92. doi: 10.1111/ceo.12743
13. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet.* 2017 May; 25 (5): 591–9. doi: 10.1038/ejhg.2017.9
14. Chen Y, Chen X, Wang L, et al. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a han chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 3797–802. doi: 10.1167/iovs.14-14370
15. Zhong Y, Guo X, Xiao H, et al. Flat anterior chamber after trabeculectomy in secondary angle-closure glaucoma with BEST1 gene mutation: Case series. *PLoS ONE.* 2017; 12 (1): 0169395. doi:10.1371/journal.pone.0169395
16. Vithana E, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2012; 44: 1142–6. doi: 10.1038/ng.2390
17. Zhuang W, Wang S, Hao J, et al. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China. *PLoS ONE.* 2018; 13 (11): e0206935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206935>
18. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis.* 2011; 17: 1420–4. doi: 10.1371/journal.pone.0023609
19. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis.* 2013; 19: 441–7. PMID: 23441116.
20. Nongpiur ME, Khor CC, Jia H, et al. ABC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. *PLoS Genet.* 2014; 10 (3): e1004089. doi: 10.1371/journal.pgen.1004089
21. Zeng K, Zhong B, Fang M, Shen XL, Huang LN. Common polymorphisms of the hOGG1, APE1 and XRCC1 genes correlate with the susceptibility and clinicopathological features of primary angle-closure glaucoma. *Biosci Rep.* 2017 May 17; 37 (3): BSR20160644. doi: 10.1042/BSR20160644
22. Evans DR, Green JS, Fahiminiya S, et al. A novel pathogenic missense ADAMTS17 variant that impairs secretion causes Weill-Marchesani Syndrome with variably dysmorphic hand features. *Sci Rep.* 2020; 10: 10827. doi: 1038/s41598-020-66978-8
23. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы (обзор литературы). *Офтальмологические ведомости.* 2015; 8 (3): 28–43. [Beletskaya I.S., Astakhov S.Yu. The role of matrix metalloproteinases in glaucoma pathogenesis. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2015; 8 (3): 28–43 (In Russ.).]
24. Sundin OH, Leppert GS, Silva ED, et al. Extreme hyperopia is the result of null mutations in MFRP, which encodes a Frizzled-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (27): 9553–8. doi:10.1073/pnas.0501451102
25. Pauer GJ, Xi Q, Zhang K, Traboulsi EI, Hagstrom SA. Mutation screen of the membrane-type frizzled-related protein (MFRP) gene in patients with inherited retinal degenerations. *Ophthalmic Genet.* 2005 Dec; 26 (4): 157–61. doi: 10.1080/13816810500374425
26. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (4): 22–30. [Bakunina N.A., Kolesnikova L.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Balashova L.M. Vascular and vegetative factors of glaucoma attack. *Russian ophthalmological journal.* 2021; 14 (4): 22–30 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30
27. Norman RE, Flanagan JG, Sigal IA, et al. Finite element modeling of the human sclera: influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93 (1): 4–12. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.014
28. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н. Изменения показателей оптической когерентной томографии после факоемульсификации при остром приступе закрытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (2): 10–6. [Bakunina N.A., Kolesnikova L.N. Changes of optical coherent tomography parameters after phacoemulsification in acute angle-closure glaucoma. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (2): 10–6 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-10-16
29. Napier ML, Azuara-Blanco A. Changing patterns in treatment of angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Mar; 29 (2): 130–4.
30. Ченцова О.Б., Рябцева А.А., Перетягин О.В., Югай М.П. Оптимизация диагностики и лечения первичной и вторичной глаукомы. *Альманах клинической медицины.* 2000; 3: 109–114. [Chentsova O.B., Ryabtseva A.A., Peretyagin O.V., Yugai M.P. Optimization of diagnosis and treatment of primary and secondary glaucoma. *Almanac of clinical medicine.* 2000; 3:109–14 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: Н.А. Бакунина — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Л.М. Балашова — концепция исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution: N.A. Bakunina — concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; L.M. Balashova — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 12.06.2022. Переработана: 30.08.2022. Принята к печати: 04.09.2022

Originally received: 12.06.2022. Final revision: 30.08.2022. Accepted: 04.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский пр-т, д. 8, Москва, 119049, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Александровна Бакунина — д-р мед. наук, заместитель генерального директора по лечебной работе¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-1148-5184

Лариса Маратовна Балашова — д-р мед. наук, директор¹, заведующая отделом экспериментальной и клинической офтальмологии³, ORCID 0000-0001-9349-7092

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина,
nata-oko@mail.ru

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninskiy Ave, Moscow, 117049, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia A. Bakunina — Dr. of Med. Sci., deputy general director for medical work¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-1148-5184

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head¹, head of the department of experimental and clinical ophthalmology³, ORCID 0000-0001-9349-7092

For contacts: Natalia A. Bakunina,
nata-oko@mail.ru