

Eva Elksne

ORCID 0000-0002-0511-3552

Primāras iedzimtas
glaukomas pacientu redzes
funkcionālais izvērtējums un
patoloģiju izraisošo ģenētisko
variantu analīze

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – oftalmoloģija

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. Sandra Valeiņa,

Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Dr. med. asociētais profesors Artūrs Ozoliņš,

Rīgas Stradiņa universitāte,

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Zinātniskie konsultanti:

Dr. med. Linda Gailīte,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. biol. Inna Iņaškina,

Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs.

Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Dr. med. docents Ēriks Elksnis,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2026



Pētījums tika veikts Eiropas Savienības Atveseļošanas fonda un Latvijas valsts budžeta finansēta projekta “RSU iekšējā un RSU ar LSPA ārējā konsolidācija” (Nr. 5.2.1.1.i.0/2/24/I/CFLA/005) ietvaros

Anotācija

Primāra iedzimta glaukoma (PCG) ir reta, potenciāli aklumu izraisoša patoloģija, kas skar bērnus visā pasaulē (Aponte et al., 2010; Papadopoulos et al., 2007). Statistikas dati liecina, ka šī patoloģija ir biežākais glaukomas cēlonis bērniem ar vidējo incidenci no 1:10 000 līdz 1:20 000 dzīvi dzimušo bērnu Rietumu populācijā (Sarfarazi & Stoilov, 2000).

Promocijas darbs “Primāras iedzimtas glaukomas pacientu redzes funkcionālais izvērtējums un patoloģiju izraisošo ģenētisko variantu analīze” ir pirmais pētījums par PCG Latvijā, ietverot retrospektīvu datu analīzi, prospektīvu pacientu novērošanu un ģenētisko analīžu veikšanu. Dati par PCG norisi dažādās Eiropas populācijās un ģenētisko testu rezultātiem ir ļoti ierobežoti slimības retās sastopamības dēļ, tādējādi apgrūtinot pētniecību šajā jomā. Līdz šim PCG epidemioloģija, ilgtermiņa klīniskie iznākumi un ģenētiskie cēloņi Latvijā un arī Baltijas valstīs nav pētīti, turklāt arī Eiropas mērogā šādi pētījumi nav plaši realizēti. Darba mērķis bija izvērtēt ilgtermiņa ārstēšanas rezultātus pacientiem ar klīniski apstiprinātu PCG diagnozi un noteikt ģenētiskos variantus, kas asociēti ar patoloģijas attīstību.

Lai sasniegtu izvirzīto mērķi, tika apkopoti dati par 29 pacientiem, kuriem klīniski apstiprināta PCG. Promocijas darbu veido trīs daļas, kas ir savstarpēji papildinošas PCG izpētes procesā. Pētījuma pirmajā daļā retrospektīvi tika apkopoti dati par VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” (BKUS) reģistrētajiem un ārstētajiem PCG pacientiem laika posmā no 2003. gada 1. janvāra līdz 2021. gada 31. decembrim. Pētījuma otrajā daļā tika veikta 22 pacientu prospektīva novērošana laika posmā no 2022. gada februāra līdz 2025. gada jūnijam. Pētījuma trešajā daļā tika analizēts 21 PCG pacienta un 39 viņu pirmās pakāpes radnieku ģenētiskais materiāls, lai noteiktu iespējamus patogēnos ģenētiskos variantus, kas varētu būt asociēti ar slimības attīstību.

Darba rezultātā tika noskaidrots, ka PCG incidence pētījuma kohortā laika periodā no 2003. gada līdz 2021. gadam bija līdzvērtīga citām Rietumu populācijām, dominējot slimības unilaterālajai formai. Lielākajai daļai pacientu PCG diagnoze tika apstiprināta līdz viena gada vecumam, un biežākā objektīvā atrade bija palielināts acs priekšējais segments, kas attīstījās paaugstināta IOS ietekmē.

Trabekulektomija nodrošināja ievērojamu IOS samazinājumu ar zemu komplikāciju īpatsvaru, turklāt MMC lietošana uzrādīja ievērojami augstāku sekmīga iznākuma rādītāju ilgtermiņā. Vairāk nekā pusei no visām PCG skartajām acīm noslēdzošajā vizītē bija optimāls redzes asums ($visus \geq 0,5$). Pētījuma grupā ambliopija tika konstatēta vairāk nekā pusei acu, apliecinot, ka būtiska ir ne tikai ķirurģiska ārstēšana, bet arī ambliopijas etioloģijas precizēšana un koriģēšana.

Pirmsoperācijas faktoru analīze neuzrādīja statistiski nozīmīgus faktorus, kas palīdzētu paredzēt, kuriem pacientiem potenciāli varētu būt labāks vai sliktāks redzes asums ilgtermiņā. Pieaugot radzenes horizontālajam diametram un pacienta vecumam, diagnozes noteikšanas brīdī bija vērojama tendence uz lielāku būtisku redzes zuduma iespējamību. Savukārt pacientiem ar Hāba strijām (*Haab striae*) bija tendence uz mazāku laba redzes iznākuma iespējamību.

Veicot nākamās paaudzes sekvenčēšanu, nevienam no probandiem netika konstatētas patogēnas izmaiņas biežāk aprakstītajos ar PCG asociētajos gēnos. Iegūtie rezultāti ļauj domāt par citiem kandidātgēniem, kas raksturīgi mūsu reģionam, kā arī par iespējamu poligēno risku. Šo faktoru analīze noteikti būtu jāizvērtē, turpinot zinātnisko darbību PCG jomā Latvijā.

Atslēgvārdi: primāra iedzimta glaukoma, *CYP11B1*, glaukomas ģenētika bērniem, redzes lauks, OCT, trabekulektomija.

Abstract

Visual Function Assessment and Genetic Analysis in Primary Congenital Glaucoma Patients

Primary congenital glaucoma (PCG) is a rare, potentially blindness-causing disease that affects children worldwide (Aponte et al., 2010; Papadopoulos et al., 2007). Epidemiological data indicate that PCG is the most common form of glaucoma in children, with an average incidence of 1:10,000 to 1:20,000 live births in Western populations (Sarfarazi & Stoilov, 2000).

The doctoral thesis *“Visual Function Assessment and Genetic Analysis in Primary Congenital Glaucoma Patients”* represents the first study of PCG conducted in Latvia. It includes retrospective data analysis, prospective patient follow-up, and genetic testing. Data on the clinical course of PCG in various European populations and on genetic test results remain very limited due to the rarity of the disease, which complicates research in this field. To date, the epidemiology, long-term clinical outcomes, and genetic causes of PCG in Latvia and the Baltic states have not been investigated, and such studies are also scarce on a broader European scale. The aim of this work was to evaluate long-term treatment outcomes in patients with clinically confirmed PCG and to identify genetic variants associated with disease development.

To achieve this aim, data from 29 patients with clinically confirmed PCG were collected. The doctoral thesis consists of three interrelated parts. In the first part, retrospective data were collected from patients with PCG who were registered and treated at Children’s clinical university hospital between January 1, 2003, and December 31, 2021. In the second part, prospective follow-up of 22 patients was conducted from February 2022 to June 2025. In the third part, genetic analysis was performed on 21 PCG patients and 39 of their first-degree relatives to identify potential pathogenic genetic variants associated with disease development.

The results showed that the incidence of PCG in the study cohort between 2003 and 2021 was comparable to that reported in other Western populations, with unilateral disease predominating. In most patients, the diagnosis of PCG was established within the first year of life. The most common objective clinical finding was enlargement of the anterior segment of the eye, resulting from elevated intraocular pressure (IOP).

Trabeculectomy achieved a significant reduction in IOP with a low complication rate, and the use of mitomycin C (MMC) was associated with a significantly higher long-term success rate. At the final follow-up visit, more than half of the eyes affected by PCG

demonstrated optimal visual acuity (visual acuity ≥ 0.5). Amblyopia was detected in more than half of the eyes, highlighting that successful management of PCG requires not only surgical treatment but also timely identification and correction of amblyopia.

Analysis of preoperative factors did not identify any statistically significant predictors of long-term visual acuity outcomes. However, increasing corneal horizontal diameter and older age at diagnosis showed a tendency toward higher odds of significant visual impairment. In contrast, the presence of Haab's striae tended to be associated with lower odds of a favourable visual outcome.

Next-generation sequencing did not identify pathogenic variants in the genes most associated with PCG in any of the probands. These findings suggest the need to consider other candidate genes that may be specific to the Latvian population, as well as the possibility of polygenic risk. Further investigation of these factors is warranted in future research on PCG in Latvia.

Keywords: primary congenital glaucoma, *CYP11B1*, genetics of childhood glaucoma, visual field, optical coherence tomography, trabeculectomy

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	9
Darba mērķis.....	13
Darba uzdevumi.....	13
Darba hipotēze.....	13
Darba novitāte.....	13
Darba praktiskais pielietojums	14
Darba ētiskie aspekti.....	14
Autores personīgais ieguldījums	15
1. Glaukoma bērniem	16
1.1. Glaukomas klasifikācija bērnu vecumā	16
1.2. Intraokulārā spiediena veidošanās pēc modificētā Goldmana vienādojuma	17
1.3. Trabekulārās rezistences raksturojums	18
1.4. Trabekulārā tīkla un Šlemma kanāla embriogēze	19
1.4.1. Trabekulārā tīkla strukturālā uzbūve	21
1.4.2. Trabekulārā tīkla disģenēze	23
1.5. Primāra iedzimta glaukoma	25
1.5.1. Epidemioloģija.....	26
1.5.2. Biežākie patoloģiju izraisošie ģenētiskie varianti	27
1.5.3. Diagnostikās pazīmes un izmeklējumu kopums.....	34
1.5.4. Uz pierādījumiem balstīta ārstēšanas taktika.....	39
1.5.5. Ilgtermiņa prognoze.....	43
2. Materiāli un metodes	45
2.1. Pētījuma dizains	45
2.1.1. Pirmā daļa	45
2.1.2. Otrā daļa	45
2.1.3. Trešā daļa.....	45
2.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	46
2.2.1. Iekļaušanas kritēriji.....	46
2.2.2. Izslēgšanas kritēriji	47
2.3. Ķirurģiskās ārstēšanas taktika	48
2.4. Redzes funkcijas un acs struktūru objektīva izvērtēšana	50
2.4.1. Redzes asuma noteikšana	50
2.4.2. Tonometrija	51
2.4.3. Acs priekšējā segmenta izvērtēšana	54
2.4.4. Acs aksiālais garums	54
2.4.5. Netiešā oftalmoskopija un redzes nerva diska izvērtēšana.....	55
2.4.6. Standarta automatizētā perimetrija	56
2.4.7. Optiskā koherences tomogrāfija	59
2.5. Ģenētisko analīžu veikšana	63
2.5.1. Gēnu paneļa sekvencēšana	63
2.5.2. Pilna genoma sekvencēšana.....	64
2.5.3. Eksoma sekvencēšana.....	64
2.5.4. Ģenētisko variantu klīniskā interpretācija	64
2.5.5. Polimerāzes ķēdes reakcija un Sengera sekvencēšana	65
2.6. Datu statistiskā analīze.....	65
3. Rezultāti	68

3.1. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums	68
3.2. Ķirurģiskās ārstēšanas rezultāti.....	72
3.2.1. Ārstēšanas efektivitāte retrospektīvajā daļā	72
3.2.2. Pirmreizējas trabekulektomijas iznākums	74
3.3. Pacientu redzes funkcijas un strukturālo izmaiņu izvērtējums ilgtermiņā.....	79
3.3.1. Redzes asums, refrakcijas kļūda, sfēriskais ekvivalents, ambliopija	80
3.3.2. Acs struktūru objektīvā atrade	82
3.3.3. Intraokulārais spiediens un glaukomas kompensācija.....	85
3.3.4. Standarta automatizētā perimetrija	86
3.3.5. Optiskā koherences tomogrāfija	90
3.3.6. Faktoru izvērtēšana redzes iznākuma prognozēšanā	94
3.4. Ģenētisko analīžu rezultāti.....	96
3.4.1. Gēnu panelis	97
3.4.2. <i>CYP1B1</i> gēna varianti.....	98
3.4.3. Eksoma un pilna genoma sekvenčēšana	99
Diskusija.....	102
Ģenētisko analīžu rezultātu interpretācija	115
Pētījuma ierobežojumi un ieguvumi.....	119
Secinājumi.....	121
Priekšlikumi	122
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	123
Literatūras un avotu saraksts	125
Pateicības.....	144
Pielikumi	146
1. pielikums	147
2. pielikums	148
3. pielikums	149
4. pielikums	150
5. pielikums	151
6. pielikums	152
7. pielikums	153
8. pielikums	156
9. pielikums	161
10. pielikums	162
11. pielikums	163
12. pielikums	164
13. pielikums	165
14. pielikums	166
15. pielikums	167
16. pielikums	168
17. pielikums	170
18. pielikums	173

Darbā izmantotie saīsinājumi

AD	autosomāli dominants
AR	autosomāli recesīvs
ADAMTS4	dezintegrīns un metaloproteināze ar trombospondīna motīviem 4 (angl. <i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4</i>) proteīns
angl.	angļu valodā
ANGPT1	angiopoetīna 1 (angl. <i>Angiopoietin 1</i>) proteīns
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
BMC	Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
BMO	Bruha membrānas atvērums (angl. <i>Bruch's membrane opening</i>)
BMP	kaulu morfoģenētiskais proteīns
BKUS	VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca"
bp	bāzu pāris (angl. <i>Base pair</i>)
CCT	radzenes centrālais biezums (angl. <i>Central corneal thickness</i>)
CGRN	Bērnu glaukomas izpētes tīkls (angl. <i>Childhood Glaucoma Research Network</i>)
CPAMD8	angl. <i>C3 and PZP-like alpha-2-macroglobulin domain-containing protein 8</i> , proteīns
CMĒK	Centrālā medicīnas ētikas komiteja
COL1A1	kolagēna I tipa, alfa 1 (angl. <i>Collagen, type I, alpha 1</i>) proteīns
CYP1B1	citohroma P 450 (angl. <i>Cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1</i>) proteīns
D	dioptrijs
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EGS	Eiropas Glaukomas biedrība (angl. <i>European Glaucoma society</i>)
ERAF	Eiropas Reģionālais attīstības fonds
ES	eksoma sekvenčēšana (angl. <i>Exome sequencing</i>)
FBN1	fibrillīna 1 proteīns
FOXC1	angl. <i>Forkhead box C1</i> , proteīns
FOXC2	angl. <i>Forkhead box C2</i> , proteīns
FOXE3	angl. <i>Forkhead box E3</i> , proteīns
g	grams
GATT	gonioskopijas asistētā transluminālā trabekulotomija
GJA1	angl. <i>Gap Junction Protein Alpha 1</i> , proteīns
GLMM	ģeneralizētais lineārais jauktais modelis
HGNC	HUGO gēnu nomenklatūras komiteja
IFIH1	angl. <i>Interferon Induced with Helicase C Domain 1</i> , proteīns

IL	interleikīns
IOS	intraokulārais spiediens
IOŠ	intraokulārais šķidrums
IQR	starpkvartiļu amplitūda (angl. <i>Interquartile range</i>)
kg	kilograms
lat.	latīņu valodā
LTBP2	latentā transformējošā augšanas faktora beta saistošā proteīna 2 (angl. <i>Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2</i>) proteīns
m ²	kvadrātmets
MD	vidējā deviācija (angl. <i>Mean deviation</i>)
mēn.	mēnesis
mg/kg	miligrami uz kilogramu
mm ²	kvadrātmilimetrs
MMC	mitomicīns C
mmHg	milimetra dzīvsudraba staba
MMP	matrices metaloproteināze
MRW	minimālais neiroretinālās apmales biezums (angl. <i>Minimum rim width</i>)
msek	milisekunde
mtDNS	mitohondriāla dezoksiribonukleīnskābe
MYOC	miocilīna proteīns
ng	nanograms
nm	nanometrs
OCT	optiskā koherences tomogrāfija
OR	izredžu attiecība (angl. <i>Odds ratio</i>)
PAX6	angl. <i>Paired box 6</i> , proteīns
PCG	primāra iedzimta glaukoma (angl. <i>Primary congenital glaucoma</i>)
PITX2	angl. <i>Paired-like homeodomain transcription factor 2</i> , proteīns
PITX3	angl. <i>Paired-like homeodomain transcription factor 3</i> , proteīns
pmol	pikomols
POAG	primāra atvērta kakta glaukoma (angl. <i>Primary open angle glaucoma</i>)
pRNFL	peripapillārais tīklenes nervu šķiedru biezums (angl. <i>Peripapillary retinal nerve fibre layer</i>)
PROX-1	angl. <i>Prospero homeobox 1 protein</i>
PSD	paternu starndartdeviācija (angl. <i>Pattern standard deviation</i>)
PXDN	peroksidazīna proteīns
S	sieviete
SCO2	angl. <i>Synthesis Of Cytochrome C Oxidase 2</i> , proteīns

SD	standartnovirze (angl. <i>Standard deviation</i>)
SE	sfēriskais ekvivalents
SK	standartklūda (angl. <i>Standard error</i>)
TEK	endoteliālās tirozīna kināzes (angl. <i>Tyrosine kinase, endothelial</i>) proteīns
TGF-β	transformējošā augšanas faktora beta (angl. <i>Transforming growth factor beta</i>) proteīns
THSB1	angl. <i>Thrombospondin-1</i> , proteīns
TI	ticamības intervāls
TIMP2	audu metaloproteināžu inhibitora (angl. <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase 2</i>) proteīns
V	vīrieti
VEGF	vaskulārā endotēlija augšanas faktora (angl. <i>Vascular endothelial growth factor</i>) proteīns
WGS	pilna genoma sekvencēšana (angl. <i>Whole genome sequencing</i>)
μl/min	mikrolitri minūtē
μm	mikrometrs

Ievads

Primāra iedzimta glaukoma (PCG) ir reta, potenciāli aklumu izraisošā patoloģija, kas skar bērnus visā pasaulē (Aponte et al., 2010; Papadopoulos et al., 2007). Patogēnēzes pamatā ir izolēta acs priekšējās kameras kakta disģenēze, kas rada izmaiņas trabekulārajā tīklā, retāk arī Šlemma kanālā. Intraokulārā šķidruma (IOŠ) atceses sistēmas disģenēze veicina paaugstināta intraokulārā spiediena (IOS) attīstību, kas, ja netiek saņemta atbilstoša ārstēšana, izraisa progresējošu redzes nerva bojājumu un neatgriezenisku aklumu (Spaeth, 2021). Statistikas dati liecina, ka šī patoloģija ir biežākais glaukomas cēlonis bērniem pasaulē ar vidējo incidenci no 1:10 000 līdz 1:20 000 dzīvi dzimušo bērnu Rietumu populācijā (Sarfarazi & Stoilov, 2000).

PCG klīniski visbiežāk attīstās pirmajā dzīves gadā (Fung et al., 2013). Paaugstināta IOS ietekmē veidojas tipiskas objektīvas izmaiņas acī, kas ietver Hāba strijas plīsumus radzenes Descemeta membrānas slānī), radzenes apduļķošanas, acs izmēru palielināšanos (*buphthalmos*) un redzes nerva diska neiroretinālās apmales zudumu. Pacienti raksturīga simptomu triāde: epifora (pastiprināta asarošana), fotofobija (izteikta nepatika pret gaismu) un blefarospazma (nekontrolētas plakstiņu muskuļu kontrakcijas) (Badawi et al., 2019).

Ārstēšanas mērķis ir samazināt IOS un novērst tālāku ganglionāro šūnu bojājumu. PCG ārstēšana balstās uz ķirurģisku pieeju. Goniotomija un trabekulotomija ir ķirurģiskās ārstēšanas zelta standarts šīs patoloģijas gadījumā, savukārt komplikētiem gadījumiem tiek rezervēta trabekulektomija ar vai bez mitomicīna C (MMC), glaukomas drenāžas ierīču ievietošana un ciklofotokoagulācija (Badawi et al., 2019).

PCG ir ģenētiski heterogēna patoloģija, un šobrīd ir aprakstītas patoloģiskas izmaiņas vairākos gēnos. Tās tiek asociētas ar acs priekšējā segmenta disģenēzi un PCG attīstību. Biežākais cēlonis ir *CYP1B1* (angl. *Cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1*) gēna patogēnie varianti. Gēna kodētais enzīms ietekmē trabekulārā tīkla attīstību un funkciju, kā arī regulē okulāro audu atbildi uz paaugstinātu IOS (Bejjani et al., 2002; Zhao et al., 2013, 2015). PCG attīstība tiek asociēta vēl ar šādiem gēniem: *LTBP2* (latentā transformējošā augšanas faktora beta saistošais proteīns 2, angl. *Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2*), *MYOC* (miocilīns), *TEK* (endoteliālā tirozīna kināze, angl. *Tyrosine kinase, endothelial*), *FOXC1* (angl. *Forkhead box C1*), *FOXC2* (angl. *Forkhead box C2*) un *PITX2* (angl. *Paired-like homeodomain transcription factor 2*), akcentējot molekulārās ģenētikas izmeklējumu nozīmīgumu šīs patoloģijas diagnostikā (Leysen et al., 2022).

PCG gadījumā ļoti būtiska ir agrīna diagnostika un efektīva ārstēšana, lai patoloģijas skartajiem bērniem saglabātu redzes potenciālu un nodrošinātu atbilstošu dzīves kvalitāti visa mūža garumā (Gothwal et al., 2020).

Darba mērķis

Izvērtēt ilgtermiņa ārstēšanas rezultātus pacientiem ar klīniski apstiprinātu PCG diagnozi un noteikt ģenētiskos variantus, kas asociēti ar patoloģijas attīstību.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Noteikt PCG incidenci, atlasot pacientus, kuriem VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” (BKUS) Acu slimību klīnikā diagnosticēta PCG.
2. Fiksēt pacienta vecumu un dokumentēt objektīvās atrades diagnozes noteikšanas brīdī.
3. Izvērtēt ķirurģiskās ārstēšanas veidu un komplikācijas. Analizēt IOS vērtības postoperatīvajā periodā un noslēdzošajā kontroles vizītē.
4. Noteikt redzes funkciju un redzes nerva strukturālās izmaiņas, veicot redzes lauka izmeklēšanu ar standarta automatizēto perimetriju un redzes nerva objektīvu izvērtēšanu ar optisko koherences tomogrāfiju (OCT).
5. Atlasīt un analizēt faktorus, kas potenciāli varētu būt asociēti ar aklumu vai nosaka labāku redzes funkcijas iznākumu ilgtermiņā.
6. Veikt eksoma vai pilna genoma sekvencēšanu pacientiem un apkopot informāciju par ģenētisko izmeklējumu rezultātiem. Noteikt biežākos ģenētiskos variantus, to ietekmi uz slimības norisi un genotipa–fenotipa korelāciju.

Darba hipotēze

1. Trabekulektomija nodrošina būtisku IOS samazinājumu pēcoperācijas periodā un sekmīgu ilgtermiņa redzes funkcijas iznākumu pacientiem ar PCG zīdaiņu formu.
2. Gēnu patogēnajiem variantiem, kas asociēti ar acs priekšējā segmenta disģenēzi, ir būtiska nozīme PCG attīstībā Latvijas populācijā.

Darba novitāte

Autores darbs ir pirmais pētījums par PCG Latvijā, ietverot retrospektīvu datu analīzi, prospektīvu pacientu novērošanu un ģenētisko analīžu veikšanu.

PCG būtiski ietekmē bērna redzes funkciju un vispārējo attīstību. Retā slimības incidence nereti kavē agrīnu diagnostiku. Savukārt savlaicīga diagnozes noteikšana un efektīva ārstēšana ir vienīgais veids, kā nodrošināt šiem bērniem adekvātu dzīves kvalitāti un spēju integrēties vidi vidū (Dahlmann-Noor et al., 2017; Spaeth, 2021).

Dati par PCG norisi dažādās Eiropas populācijās un ģenētisko testu rezultātiem ir ļoti ierobežoti slimības retās sastopamības dēļ, tādējādi apgrūtinot pētniecību šajā jomā. Līdz šim

PCG epidemioloģija, ilgtermiņa klīniskie iznākumi un ģenētiskie cēloņi Latvijā un arī Baltijas valstīs nav pētīti, turklāt arī Eiropas mērogā šādi pētījumi nav plaši realizēti.

PCG ir daudzpusīgi analizēta reģionos ar augstu slimības incidenci, piemēram, Saūda Arābijā, Indijā un Slovākijas romu populācijā. Tomēr salīdzinoši mazāk ir zināms par populācijām, kur PCG attīstība nav saistīta ar radniecību un pārmantošanu ģimenē. Šādā veidā, aktualizējot klīniskās norises atšķirību, ilgtermiņa iznākumu un arī ģenētisko cēloņu izvērtējuma nozīmi, tiek sniegta iespēja labāk izprast slimības attīstību un potenciāli rast jaunus ārstēšanas virzienus.

Šis pētījums sniedz unikālu ieskatu PCG norisē un ģenētikā Latvijas populācijā, tādējādi veidojot būtisku papildinājumu PCG izpētē pasaules mērogā. Ģenētisko analīžu veikšana probandiem nodrošina iespēju meklēt populācijai specifiskus gēnus un izvērtēt iespējamo citu gēnu nozīmi slimības attīstībā. Papildus tam iegūtie dati ļauj salīdzināt ģenētiskās atrades ar citām Eiropas populācijām un sniedz būtisku ieguldījumu ģenētisko cēloņu analīzē. Tikai daļai pacientu Eiropas populācijā izdodas identificēt gēnu patogēnos variantus, kas saistīti ar slimības attīstību (Giuffrè, 2011; Leysen et al., 2022; López-Garrido et al., 2013). Esošā situācija apliecina, ka šobrīd vēl visi PCG ģenētiskie cēloņi nav identificēti un ir iespējami vēl jauni, neaprašīti kandidātģēni.

Darba praktiskais pielietojums

Promocijas darba izstrādes procesā iegūtie rezultāti sniegs būtisku ieguldījumu jaunatklāto PCG pacientu konsultēšanā un ārstēšanā. Promocijas darba ietvarā tiks standartizēta pirmreizēju pacientu apskates shēma, balstoties uz klīniski nozīmīgu izmeklējumu ietveršanu, un sagatavota pacientu anamnēzes anketa. Darbam BKUS Acu slimību klīnikā tiks izveidoti rekomendējošie rīcības algoritmi pirmreizēju pacientu ārstēšanai un kontrolei dinamikā ar references līknēm objektīvo izmeklējumu salīdzināšanai atbilstoši pacienta vecuma grupai.

Ģenētisko variantu noteikšana sniegs iespēju atklāt konkrētus slimības attīstības iemeslus molekulārā līmenī, meklēt jaunas, iepriekš neaprašītas genoma izmaiņas, salīdzināt datus ar citu valstu rezultātiem, kā arī palīdzēs pacientu konsultēšanā par pārmantošanas risku nākamajām paaudzēm.

Darba ētiskie aspekti

Pētījuma norise tika balstīta uz starptautiski atzītiem bioētikas standartiem, tostarp Pasaules Medicīnas asociācijas Taipejas un Helsinku deklarācijām, vienlaikus nodrošinot pilnīgu atbilstību spēkā esošajiem Latvijas Republikas normatīvajiem aktiem.

Pētījumam tika saņemtas Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļaujas Nr. 9 / 25.05.2017 un Nr. 2-PĒK-4/46/2022. Ģenētisko analīžu veikšanai tika saņemtas Latvijas

Centrālās medicīnas ētikas komitejas (CMĒK) atļaujas Nr. 01-29.1.2/6407, Nr. 01-29.1.2/4613 un Genoma izpētes padomes apstiprinājumi Nr. A-8/19-04-26 un Nr. A-19/24-12-11.

Autores personīgais ieguldījums

Sadarbībā ar darba vadītājiem tika izstrādāta pētījuma metodoloģija atbilstoši ētikas pamatprincipiem, kā arī precizēti darba mērķi, uzdevumi, aktualitāte un novitāte. Autore saskaņoja pētījuma norisi ar ārstniecības iestādi un sagatavoja iesniegumu ētikas komitejām.

Autore retrospektīvi apkopoja visus datus no pacientu medicīniskās dokumentācijas, kā arī informēja pacientus un viņu likumiskos pārstāvjus par iespēju piedalīties turpmākajā pētījumā. Prospektīvajā daļā darba autore ambulatoro vizīšu laikā pati veica visus diagnostiskos izmeklējumus, lai precizētu ārstēšanas efektivitāti un glaukomas stadiju. Autorei piešķirtais pētniecības grants tika realizēts, veicot ģenētiskās analīzes primāras iedzimtas glaukomas pacientiem.

Autore apkopoja datus un veica to statistisko analīzi, kā arī sagatavoja visas publikācijas. Promocijas darba ietvaros tika standartizēta pirmreizēju pacientu apskates shēma, balstoties uz klīniski nozīmīgajiem izmeklējumiem, un sagatavota pacientu anamnēzes anketa. Darbam Acu slimību klīnikā tika izveidoti rekomendējošie rīcības algoritmi pirmreizēju pacientu ārstēšanai un kontrolei dinamikā ar references līknēm objektīvo izmeklējumu salīdzināšanai atbilstoši pacienta vecuma grupai. Klīnikā tika izveidots primāras iedzimtas glaukomas reģistrs un uzsākta dalība starptautiskajā bērnu glaukomas reģistrā (*Robison Harley Childhood Glaucoma Research Network International Pediatric Glaucoma Registry*).

1. Glaukoma bērniem

1.1. Glaukomas klasifikācija bērnu vecumā

Glaukoma ir vadošais neatgriezeniska redzes zuduma cēlonis pasaulē (Susanna et al., 2015). Atbilstoši Eiropas Glaukomas biedrības (EGS) sniegtajai definīcijai glaukoma ir hroniska, progresējoša optiska neiropātija ar redzes nerva bojājumam atbilstošu redzes lauka defektu. Paaugstināts IOS ir galvenais modificējamais slimības riska faktors (Spaeth, 2021). Pēc statistikas datiem, apmēram 5 % no akluma cēloņiem bērnu vidū ir tieši saistīti ar glaukomu (Wen et al., 2021).

Glaukomas klasifikācija ir būtiska precīzai diagnozes noteikšanai, kas ietekmē izvēlēto ārstēšanas taktiku un kopējo prognozi. Glaukomas iedalījums bērnu un pieaugušo populācijā ievērojami atšķiras. Lai gan daži glaukomas veidi var skart abas vecuma grupas, vadošās glaukomas formas pieaugušo un bērnu populācijā ievērojami atšķiras pēc to etioloģijas, norises un ārstēšanas pieejas (Spaeth, 2021).

Glaukomas klasifikācijā bērnu vecumā pēdējos gados ir veiktas ievērojamas izmaiņas, un aktuālā klasifikācija balstās uz Bērnu glaukomas izpētes tīkla (angl. *Childhood Glaucoma Research Network*, CGRN) piedāvāto glaukomas iedalījumu. Bērnu vecumā diagnosticētas glaukomas rekomendē klasificēt šādi (Thau et al., 2018):

1) primāras:

- a) PCG;
- b) juvenila atvērta kakta glaukoma;

2) sekundāras:

- a) glaukoma pēc kataraktas operācijas;
- b) glaukoma, kas asociēta ar iedzimtām sistēmiskām slimībām vai sindromiem;
- c) glaukoma, kas asociēta ar iedzimtām okulārām anomālijām;
- d) glaukoma, kas asociēta ar iegūtiem stāvokļiem (piemēram, uveītu, traumu, intraokulāriem audzējiem, steroīdu lietošanu, priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātiju).

Līdzīgi kā glaukoma bērnu populācijā, arī pieaugušo glaukoma ir iedalāma primārajā un sekundārajā formā. Tomēr jaunākās EGS vadlīnijas balstās uz glaukomas iedalījumu atbilstoši acs priekšējās kameras kakta stāvoklim – atvērts vai slēgts kakts. Tieši gonioskopijai ir būtiska nozīme glaukomas veidu diferenciāldiagnostikā atbilstoši objektīvām izmaiņām priekšējās kameras kaktā. Bērnu populācijā gonioskopijas veikšana ir apgrūtināta, tādēļ šajos gadījumos nepieciešama oftalmoloģiskā stāvokļa novērtēšana vispārējā anestēzijā (Riva et al., 2020).

1.2. Intraokulārā spiediena veidošanās pēc modificētā Goldmana vienādojuma

IOS ir šķidruma radītais spiediens acī. Populācijā IOS vērtība atbilst normālsadalījumam ar vidējo rādītāju 15–16 mmHg un standartdeviāciju 3 mmHg. Par normālu IOS tiek uzskatīts spiediens līdz 21 mmHg, savukārt spiediens, kas ir vienāds ar 5 mmHg vai zemāks, tiek definēts kā hipotonija jeb pazemināts IOS (Spaeth, 2021). Paaugstināts IOS ir galvenais riska faktors glaukomas attīstībai (McMonnies, 2017). Paaugstināts IOS veicina ganglionāro šūnu bojāeju un glaukomatozas optiskās neiropatijas attīstību (Weinreb et al., 2014). Savukārt pārāk zems spiediens veicina seruma transudāciju suprahoroidālajā telpā un rada izmaiņas radzenē, lēcā un tīklenē (Machiele et al., 2022).

Modificētais Goldmana vienādojums salīdzinoši vienkāršotā veidā atspoguļo faktorus, kas ietekmē IOS (Brubaker, 2004):

$$P_0 = (F-U)/C + P_v$$

P_0 – intraokulārais spiediens (mmHg)

F – intraokulārā šķidruma (IOŠ) produkcijas ātrums ($\mu\text{l/min}$)

U – uveosklerālās atteces ātrums ($\mu\text{l/min}$)

C – spiediena atkarīgā trabekulārā attece ($\mu\text{l/min}$)

P_v – episklerālo vēnu spiediens (mmHg)

Pastāv vairākas metodes, kā teorētiski novērtēt katru no rādītājiem modificētajā Goldmana vienādojumā. IOŠ veidošanās ātrums nomoda laikā ir 2–3 $\mu\text{l/min}$ (Sit et al., 2008). Zinātniskiem mērķiem tiek piedāvāta fluorofotometrija, lai noteiktu IOŠ veidošanās apjomu, tomēr klīniskajā praksē to neizmanto. IOŠ veidošanos ietekmē (Brubaker, 2004):

- 1) asins- acs šķidruma barjeras integritāte;
- 2) asins plūsma ciliārajā ķermenī;
- 3) vaskulāro audu un ciliārā ķermeņa neirohumorālā regulācija.

Ciliārais ķermenis ir struktūra, kas atbild par IOŠ veidošanu un lēcas akomodāciju. Anatomiski tam izšķir divas daļas – *pars plana* un *pars plicata* (Li et al., 2021). *Pars plicata* veido apmēram 70–80 intensīvi apasiņotu izaugumu, kas cirkulāri novietoti acs mugurējā kamerā. Katru izaugumu pārklāj divi epitēlija slāņi – iekšējais nepigmentētais ciliārais epitēlijs un ārējais pigmentētais ciliārais epitēlijs (Tormey, 1966). Ciliāro ķermeni inervē parasimpātiskās šķiedras no Edingera–Vestfāla kodola un spārnaukslēju mezgla (*ganglion pterygopalatinum*), simpātiskās šķiedras no augšējā cervikālā ganglija un karotīdā pinuma, savukārt sensorās šķiedras virzās no trigeminālā ganglija *n. ophthalmicus* sastāvā (Kozicz et al., 2011; Maningat & Munakomi, 2021; Messlinger & Russo, 2019). Nepigmentētais epitēlijs nodrošina IOŠ veidošanos ar vidējo apjomu apmēram 2–3 $\mu\text{l/min}$ dienas laikā, savukārt

nakts laikā šis apjoms samazinās par 50 % (Sit et al., 2008). IOŠ piepilda acs priekšējo un mugurējo kameru, veicot ne tikai optisko, bet arī metabolo funkciju, tādējādi nodrošinot acs struktūru homeostāzi, kā arī iekaisuma mediatoru un imūnās sistēmas šūnu cirkulāciju (Goel et al., 2010).

IOŠ attece iespējama divos veidos – konvencionālajā caur trabekulāro tīklu, kas ir spiediena atkarīgs ceļš, un caur uveosklerālo sistēmu, kas darbojas neatkarīgi no IOS. Lielākā daļa – apmēram 90 % – IOŠ tiek drenēta, pateicoties konvencionālajam atceses ceļam, kas ir no IOS atkarīgs. Uveosklerālo atceci izvērtēt ir vissarežģītāk; teorētiski to ir iespējams aprēķināt pēc Goldmana vienādojuma, zinot IOS vērtību. Trabekulāro atceci laboratorijas apstākļos var noteikt ar tonogrāfiju (Brubaker, 2004). Savukārt episklerālo vēnu spiedienu var noteikt ar venogrāfijas palīdzību, kolabējot episklerālās vēnas, tomēr arī to klīniskajā praksē neizmanto (Sit et al., 2011; Sit & McLaren, 2011).

No modificētā Goldmana vienādojuma izriet, ka IOS ir tieši atkarīgs no episklerālo vēnu spiediena. Normāls episklerālo vēnu spiediens ir 8–10 mmHg (Sultan & Blondeau, 2003; Zeimer et al., 1983). Tas ir līdzvērtīgs spiedienam, kāds konstatējams venozajā atceses sistēmā, tādēļ medikamentozī nav iespējams samazināt IOS zem šīs vērtības. Savukārt paaugstināts episklerālo vēnu spiediens var būt iemesls traucētai trabekulārajai atceci un sekundārai atvērta kakta glaukomi. Kā biežākie iemesli paaugstinātam spiedienam episklerālajā sistēmā tiek minētas arteriovenozas anomālijas, Greivsa orbitopātija, priekšējais sklerīts, retrobulbāri audzēji, orbītas iekaisumi un kavernoza sīnusa tromboze (Sun et al., 2020; Greenfield, 2000).

Izmainīta trabekulārā atcece būtiski ietekmē intraokulāro spiedienu, un tā ir tieši saistīta ar dažādu glaukomas veidu attīstību. Modernās glaukomas ārstēšanas metodes balstās gan uz trabekulārās, gan uz uveosklerālās atceses uzlabošanu, gan intraokulārā šķidruma produkcijas samazināšanu (Spaeth, 2021; Weinreb et al., 2014).

1.3. Trabekulārās rezistences raksturojums

IOŠ no priekšējās kameras kakta caur trabekulāro tīklu nonāk Šlemma kanālā. Tālāk IOŠ ar savienotājkanāliņu palīdzību virzās uz akveusa vēnām (angl. *aqueous veins*), kas drenējas episklerālajās vēnās. Savukārt no šīm vēnām virzība notiek uz priekšējām ciliārajām vēnām, kas ieplūst vorteksa vēnās un tālāk savienojas ar augšējo oftalmisko vēnu (lat. *vena ophthalmica superior*). Salīdzinoši neliela atcece noris arī ar apakšējās oftalmiskās vēnas (lat. *vena ophthalmica inferior*) starpniecību, kas anastomozē ar *vena ophthalmica superior*. Tālākā virzība no *vena ophthalmica superior* ir šāda: *sinus cavernosus* → *sinus petrosus superior et inferior* → *vena jugularis interna* → *vena cava superior* → sirds labais priekškambaris (Ascher, 2018; Ashton & Smith, 1953; Cheung & McNab, 2003).

Izšķir divu veidu trabekulāro rezistenci: fizioloģisko un patoloģisko (Abu-Hassan et al., 2014). Fizioloģiskos apstākļos trabekulārā rezistence pielāgojas IOŠ produkcijas apjomam. Savukārt patoloģiska trabekulārā rezistence šo funkciju ir zaudējusi un permanenti rada paaugstinātu pretestību IOŠ attecei. Patoloģisku trabekulāro rezistenci ir iespējams klasificēt kā iedzimtu, kad izmaiņas rodas acs attīstības procesā (disģenēze), vai iegūtu, kad tā rodas dzīves laikā, veidojoties depozītiem šajā struktūrā (Abu-Hassan et al., 2014; Badawi et al., 2019).

1.4. Trabekulārā tīkla un Šlemma kanāla embriogēze

IOŠ drenāžas sistēma acs priekšējā segmenta attīstības procesā veidojas visvēlāk. Sestajā gestācijas nedēļā izveidojas optiskā bedrīte un lēcas vezikula (Sowden, 2007). Optiskā bedrīte veidojas no priekšsmadzenēm, savukārt lēcas vezikula atdalās no virsmas ektodermas. Šajā attīstības posmā mezenhimālās cilmes šūnas aptver acs aizmetni un tiek dēvētas par periokulāro mezenhīmu. Notiek šo šūnu migrācija uz priekšējām daļām, veidojot trabekulāro tīklu, kas attīstās no nervu kores un kraniālās paraksiālās izcelsmes mezenhimālajām šūnām (Abu-Hassan et al., 2014; Gould et al., 2004).

No 15. līdz 20. gestācijas nedēļai, īsi pēc varavīksnenes elongācijas sākuma, parādās trabekulārais tīkls. IOŠ sāk veidoties piektajā līdz sestajā gestācijas mēnesī (Cvekl & Tamm, 2004).

Dzimšanas brīdī trabekulārā tīkla morfoģenēzes lielākā daļa ir pabeigta, tomēr postnatāli vēl turpina norisināties nozīmīgi IOŠ atteces sistēmas attīstības procesi (Abu-Hassan et al., 2014). Šajā posmā trabekulārais tīkls ir pildīts ar mezenhimālajām šūnām. Lai tas sāktu pilnvērtīgi funkcionēt, norisinās mezenhimālo šūnu elongācija, saplacināšanās un atdalīšanās vienai no otras, veidojot nelielas fenestrācijām, kuras daļēji aizpilda ekstracelulārās šķiedras (Cvekl & Tamm, 2004). Aprakstīto procesu rezultātā attīstās funkcionējošs trabekulārais tīkls, kurā viens no nozīmīgākajiem posmiem ir atvērumu jeb fenestrāciju veidošanās starp tīkla šūnām un ekstracelulāro matriksu. Attīstības traucējumi kādā no šiem posmiem var veicināt paaugstinātu IOS rašanos (Abu-Hassan et al., 2014).

Šlemma kanāls pieder pie konvencionālā IOŠ atteces ceļa. Līdzīgi kā trabekulārais tīkls, arī Šlemma kanāls piedalās IOŠ atteces rezistences veidošanā fizioloģiskos apstākļos (Tamm, 2009). Kanāls ir unikāla, apmēram 25 mm gara vaskulāra struktūra, kas nodrošina akveusa homeostāzes regulāciju, drenējot to sistēmiskajā cirkulācijā. Šlemma kanālu izklāj endotēlija monoslānis ar ciešiem savienojumiem, un tas atrodas blakus trabekulārā tīkla jukstakanalikulārajam reģionam. Pētījumu dati liecina, ka apmēram 80 % no IOŠ pārvietojas

tieši ar trabekulārā tīkla un Šlemma kanāla palīdzību (Abu-Hassan et al., 2014; Karpinich & Caron, 2014).

Šlemma kanāla pamatfunkcija ir IOŠ drenēšana no trabekulārā tīkla uz savācējkanāliņiem. Anatomiski tam izšķir iekšējo un ārējo sienīņu, kuru uzbūve būtiski atšķiras pēc endotēlija šūnu morfoloģijas, šūnu specifisko marķieru ekspresijas, specializētiem šūnu organoīdiem un funkcijām (Dautriche et al., 2015). Tiek uzskatīts, ka šīs atšķirības, visticamāk, veidojas biomehāniskās iedarbības, nevis bioloģisku vai bioķīmisku faktoru dēļ. Iekšējās sienīņas funkcija ir IOŠ filtrācija un, kopā ar trabekulāro tīklu, IOS regulācija (Dautriche et al., 2015). Šlemma kanāla iekšējā sienīņa ir plaši pētīta kā rezistences zona IOŠ attecei, kā galveno pārmaiņu zonu minot tieši sienīņu iekšpusi vai zonu blakus endotēlijam, kas robežojas ar trabekulāro tīklu (Acott & Kelley, 2008; Vranka et al., 2015).

Embriogēnēzē Šlemma kanāls sāk veidoties 17. gestācijas nedēļā un pilnīgi noformējas 24. gestācijas nedēļā (Ramírez et al., 2004). Attīstību iedala četrās fāzēs (Dautriche et al., 2015; D. Y. Park et al., 2014):

- 1) venozo endotēlija šūnu priekšteču specifiskācija transsklerālajā vēnā;
- 2) laterāla pumpurošanās;
- 3) lumenizācija;
- 4) atdalīšanās no venozās sistēmas.

Šlemma kanāla iekšējās sienīņas uzbūvi raksturo gan kapilāriem, gan limfvadiem līdzīgā anatomija (Ramos et al., 2007). Par labu asociācijai ar limfātisko sistēmu liecina endotēlija monoslānis ar bazālās membrānas pārtraukumiem un pericītu neesamība. Aspelands (*Aspelund*) ar kolēģiem apstiprināja, ka kanālam ir vaskulāra izcelsme, savukārt endotēlija līdzība ar limfvadiem rodas attīstības rezultātā (Aspelund et al., 2014). Šlemma kanāla attīstībā būtiska nozīme ir vaskulārajam endotēlija augšanas faktoram C (VEGF-C), kas veicina venozo endotēlija šūnu migrāciju, limfātiskajam transkripcijas faktoram PROX-1, ko ekspresē endotēlija šūnas lumenizācijas fāzē, un VEGF receptoram 3, veicinot endotēlija šūnu nobriešanu (Aspelund et al., 2014; D. Y. Park et al., 2014). Kizhatils (*Kizhatil*) ar kolēģiem Šlemma kanāla veidošanās procesu ir nosaucis par “kanaloģenēzi”, kas apvieno iezīmes gan no angiogēnēzes, gan limfogēnēzes (Kizhatil et al., 2014). Tiek uzskatīts, ka tieši Šlemma kanālam piemīt visaugstākā atceces rezistence visā konvencionālajā sistēmā, galvenokārt pateicoties iekšējās sienīņas endotēlija slānim un ciešajiem starpšūnu kontaktiem (Hann et al., 2014).

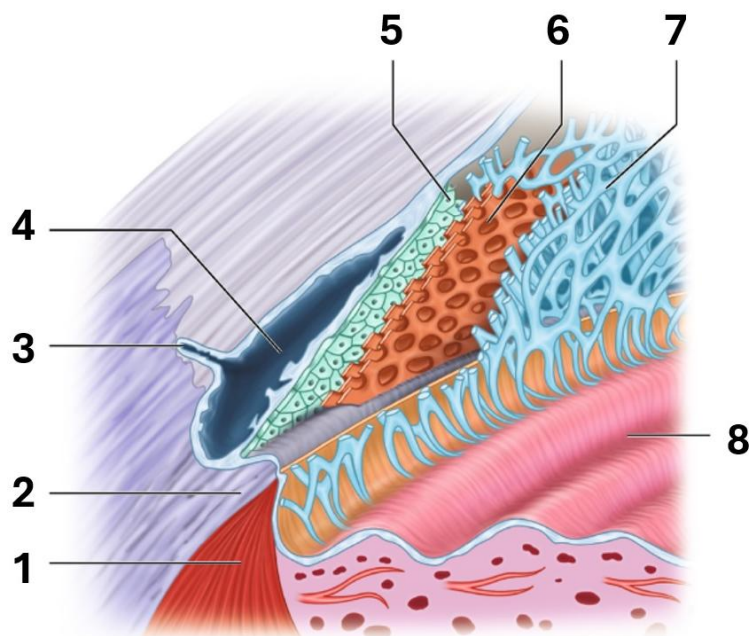
1.4.1. Trabekulārā tīkla strukturālā uzbūve

Anatomiski trabekulārais tīkls atrodas varavīksnenes–radzenes (iridokorneālajā) kaktā – vietā, kur varavīksnene savienojas ar radzeni un sklēra pāriet radzenē (Gould et al., 2004).

Trabekulārajam tīklam šķērsgriezumā ir trijstūrveida poraina struktūra, ko veido saistaudi, tīkla šūnas un endotēlija slānis (Buffault et al., 2020). Anatomiski tas lokalizējas sklēras rievās (*sulcus sclerae*) apvidū. Tā inervāciju nodrošina simpātiskās nervu šķiedras no augšējā kakla (cervikālā) ganglija un parasimpātiskās nervu šķiedras no ciliārā ganglija, savukārt sensoro inervāciju nodrošina trīsaru nerva (trigeminālais) ganglijs.

Kā atspoguļots 1.1. attēlā, trabekulārajam tīklam izšķir trīs daļas (Goel et al., 2010):

- 1) uveālo tīklu;
- 2) korneosklerālo tīklu;
- 3) jukstakanalikulāro tīklu.



1.1. attēls. Acs priekšējās kameras kakta anatomija, ietverot trabekulārā tīkla uveālo, korneosklerālo un jukstakanalikulāro daļu

(1 – ciliārais muskulis, 2 – sklēras piesis, 3- savācējkanāliņš, 4 – Šlemma kanāls, trabekulārā tīkla daļas 5 – jukstakanalikulārā, 6 – korneasklerālā, 7 – uveālā, 8 - varavīksnene)

Autores salikums un tulkojums (Lam & Lawlor, 2020)

Atsevišķos avotos izdala vēl ceturto tīkla daļu, dēvētu par trabekulārā tīkla pietiprināšanās zonu, kas neveic filtrācijas funkciju (Abu-Hassan et al., 2014).

Uveālais tīkls virzās no varavīksnenes saknes un ciliārā ķermeņa uz radzenes perifēro daļu. To veido apmēram trīs saistaudu slāņi jeb lamellas ar virspusē esošām, plakanām trabekulārā tīkla šūnām, atstājot starp tām neregulāras intertrabekulārās fenestrācijas. Šo poru diametrs var mainīties no 25 μm līdz 75 μm (Abu-Hassan et al., 2014).

Korneosklerālais tīkls ir vislielākā daļa. To veido 8–15 lamellārie slāņi, kas arī ir pārklāti ar trabekulārā tīkla šūnām. Intertrabekulāro fenestrāciju izmēri samazinās virzienā uz Šlemma kanālu (Abu-Hassan et al., 2014; Tamm, 2009). Abu ārējo slāņu trabekulārās šūnas darbojas kā prefiltres, un tām ir izteikta fagocītiskā aktivitāte, kas palīdz atbrīvot IOŠ no nevēlamiem šūnu komponentiem pirms tā nokļūšanas porainajā jukstakanalikulārajā tīklā un Šlemma kanālā (Tamm, 2009).

Jukstakanalikulārais tīkls sastāv no nefenestrētiem, mainīga biezuma saistaudiem un ārējā endotēlija slāņa, kas veido Šlemma kanāla iekšējo sienību. Tam izdala 2–5 amorfus un pārtrauktus šūnu slāņus, kas atrodas irdeno saistaudu ekstracelulārajā matriksā ar kopējo biezumu 2–20 μm . Irdeni veidotais ekstracelulārais matrikss ir izteikti hidratēts un nodrošina IOŠ nonākšanu Šlemma kanālā. Ekstracelulārais matrikss ir ļoti dinamiska struktūra, kas ietver neskaitāmas bioaktīvas molekulas, ietekmējot atceses rezistenci. Ekstracelulārās vides izmaiņas ir tieši saistītas ar intracelulāro aktīva citoskeletu, ko ietekmē šūnu membrānu integrīnu receptori (Faralli et al., 2009). Lai gan jukstakanalikulārais tīkls funkcionāli un strukturāli būtiski atšķiras no uveālās un korneosklerālās daļas, šobrīd vienīgais zināmais tā biomarķieris, kas tiek ekspresēts, ir stresa proteīns αB -kristalīns (Fuchshofer et al., 2006). Elektronmikroskopijas izmeklēšanas dati liecina, ka amorfa, bazālajai membrānai līdzīgais ekstracelulārais matrikss aizpilda telpu starp šūnām un satur daudzus proteoglikānus, hialuronātu, laminīnu, fibronektīnu un IV tipa kolagēnu. Elastīgo šķiedru pinums, saukts arī par kribriformo tīklojumu, novietojas tangenciāli pret endotēlija iekšējo sienību. Tieši elastīgās šķiedras pieļauj jukstakanalikulārā tīkla izplešanos IOS fluktuācijas gadījumā bez papildu enerģētiskā patēriņa. Jukstakanalikulārais tīkls ir trabekulārās rezistences galvenā lokalizācijas zona (Kielty et al., 2002).

Jukstakanalikulārā tīkla šūnas spēj uztvert pārejošas un pastāvīgas acs spiediena izmaiņas, jo norisinās šūnu iestiepums un formas maiņa. Paaugstinoties IOS, lai nodrošinātu homeostāzi, ekstracelulārajā matriksā tiek atbrīvotas matricas metaloproteināzes (MMP), kas lokāli degradē ekstracelulāro matriksu un uzlabo IOŠ atceci uz Šlemma kanālu (Bradley et al., 2001). *In vitro* pētījumi apliecina, ka audu kultūrās atbilde uz paaugstinātu IOS ir MMP-2, MMP-14 koncentrācijas pieaugums un endogēnā inhibitora – audu metaloproteināžu inhibitora 2 (TIMP2) – samazinājums (Bradley et al., 1998). Vienlaicīgi norisinās arī pastiprināta MMP-1, MMP-3, MMP-9, ADAMTS-4 (dezintegrīns un metaloproteināze ar trombospondīna motīviem 4) aktivācija un atbrīvošana, veicot ekstracelulārā matriksa proteīnu degradāciju. Tiek uzskatīts, ka tas veicina kribriformā tīkla hiperekstenziju un izstiepšanos, uzlabojot IOŠ atceci, savukārt pārmērīgi piesātināts ekstracelulārais matrikss veicina atceses

1.4.2. Trabekulārā tīkla disģenēze

- 1) trabekulodisģenēze,
- 2) iridotrabekulodisģenēze,
- 3) korneotrabekulodisģenēze.

Acs priekšējās kameras kakta gonioskopiskais attēlojums ar varavīksnenes sakni, kas piestiprinās trabekulārā tīkla līmenī (Badawi et al., 2019)

23

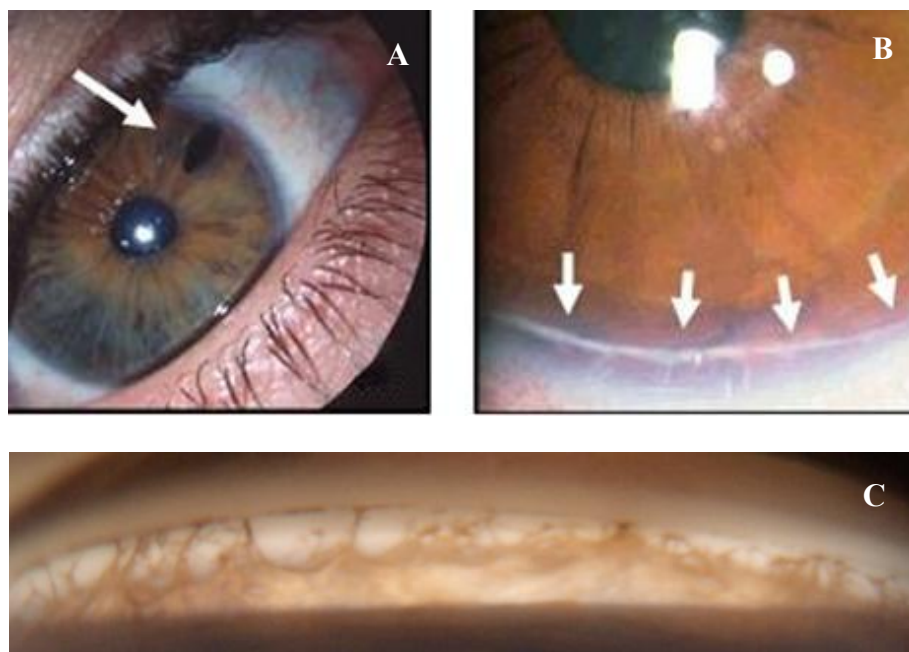


1.3. attēls. Objektīvās izmaiņas anirīdijas gadījumā

Acs priekšējais segments bez vizuāli redzamas varavīksnenes un gonioskopija ar rudimentārām varavīksnenes saknes paliekām. (A – autores veikta fotodokumentācija, B – Hingorani et al., 2012)

Korneotrabekulodisģenēze raksturo iedzimtas radzenes un trabekulārā tīkla izmaiņas jau dzimšanas brīdī, kas var asociēties arī ar sistēmiskām izpausmēm un veicināt sekundāras iedzimtas glaukomas attīstību. Šajā grupā ir Aksenfelta (*Axenfeld*), Rīģera (*Rieger*) un Pītersa (*Peters*) anomālijas ar tām raksturīgajām priekšējā segmenta izmaiņām (Thau et al., 2018). Šīs patoloģijas pieder pie neirokristopātijām – tās ir iedzimtas attīstības anomālijas (traucējumi), kas saistītas ar nervu kores šūnu migrāciju vai diferenciāciju. Šobrīd Aksenfelta un Rīģera anomāliju apzīmē kā vienotu Aksenfelta–Rīģera sindromu, kas pieder pie perifērajām priekšējā segmenta disģenēzēm. Savukārt Pītersa anomālija tiek attiecināta uz centrālu priekšējā segmenta disģenēzi (Vega-Lopez et al., 2018).

Aksenfelta–Rīģera sindromu raksturo mugurējais embriotoksons, varavīksnenes šķiedras, kas piestiprinās mugurējā embriotoksona līmenī, varavīksnenes hipoplāzija un priekšējās kameras kakta anomālijas; risks glaukomas attīstībai dzīves laikā sasniedz 50 % (1.4. attēls). Papildu minētajām pazīmēm var novērot arī šādas pārmaiņas – korektopiju (*corectopia* jeb zīlītes ekscentrisku novietojumu), uveālo ektropiju (*ectropion uveae* jeb varavīksnenes pigmentepitēlija izgriešanos uz tās priekšējās virsmas zīlītes malā), varavīksnenes virsmas izmaiņas, radzenes diametra pārmaiņas (*microcornea* – maza izmēra radzeni vai *macrocornea* – palielinātu radzenes diametru) un sistēmiskas izpausmes: anomālu zobu formu, sejas skeleta asimetriju, periumbilikālas ādas krokas, sirds vārstuļu patoloģijas (Tümer & Bach-Holm, 2009).



1.4 attēls. Aksenfeldta–Rīgera spektra patoloģija

Acs priekšējā segmenta atrade Aksenfeldta–Rīgera sindroma gadījumā ar polikoriju (*polycoria*) (A), mugurējo embriotoksonu (B) un varavīksnenes šķiedrām, kas piestiprinās prominējošas Švalbes (*Schwalbe*) līnijas līmenī (C) (A un B – Tümer & Bach-Holm, 2009, C – autores veikts fotouzņēmums)

Pītersa anomālijas gadījumā novēro radzenes centrālās mugurējās daļas defektu ar Descemeta membrānas un endotēlija zudumu. Vizuāli dzimšanas brīdī ir redzams radzenes centrāls apduļķojums ar varavīksnenes šķiedru adhēziju; iespējamās arī adhēzijas starp radzenes mugurējo virsmu un lēcu (Bhandari et al., 2011).

1.5. Primāra iedzimta glaukoma

PCG ir biežākais glaukomas veids bērnu populācijā ar būtisku ietekmi uz tālāko dzīves kvalitāti. Apmēram 5 % gadījumu aklums bērnu populācijā ir asociēts tieši ar PCG (Yu-Wai-Man et al., 2018).

Hipokrāts (460.–377. gads pirms mūsu ēras) bija pirmais, kurš aprakstīja zīdaiņus ar palielinātiem acāboliem. Savukārt tikai 18. gadsimtā Bergers pirmo reizi saistīja patoloģiski paaugstinātu IOS ar acu izmaiņām bērnu populācijā. 1875. gadā tika publicēts pirmais anatomijas atlants, kurā tika definēti un aprakstīti acs priekšējās kameras kakta attīstības traucējumi slimības patoģenēzē (Badawi et al., 2019). Nozīmīgs solis PCG ārstēšanā tika sasniegts 1938. gadā, kad Barkans ieviesa goniometriju (Mandal & Chakrabarti, 2011).

Bērnu glaukomas pētniecības tīkls (CGRN) ir definējis PCG kā bērnu vecuma glaukomu, kas attīstās bez citu iedzimtu un iegūtu stāvokļu klātbūtnes. Tās gadījumā novēro buftalmu (*buphthalmos* jeb radzenes diametra un acs izmēru palielināšanos, kas pārsniedz normālu augšanas procesu un tiek dēvēta par “vēršaci”) un izolētu acs priekšējās kameras kakta attīstības anomāliju (Thau et al., 2018).

Saskaņā ar Eiropas Glaukomas biedrības (EGS) vadlīnijām PCG tiek klasificēta atbilstoši bērna vecumam, kurā tā attīstās (Spaeth, 2021):

- 1) neonatālā (līdz viena mēneša vecumam);
- 2) zīdaiņu (no viena līdz 24 mēnešu vecumam);
- 3) vēlīnas norises vai vēlū diagnosticētā (pēc divu gadu vecuma);
- 4) pašlimitējošā – spontāni, neprogresējoši gadījumi ar normālu IOS, bet ar tipiskām PCG pazīmēm.

Neonatālo PCG raksturo vissliktākā prognoze, jo jau intrauterīni attīstās paaugstināts IOS, kas veicina ganglionāro šūnu bojāeju un neatgriezeniskas redzes nerva izmaiņas (Kaur & Gurnani, 2022). Zīdaiņu vecuma PCG ir visizplatītākais PCG veids. Savukārt pašlimitējoša PCG tiek definēta kā buftalms ar Hāba strijām (plīsumi radzenes Descemeta membrānas slānī) bez paaugstināta IOS, radzenes tūskas vai redzes nerva progresējoša defekta (Beck A et al., 2013; Thau et al., 2018).

Agrāk PCG tika viennozīmīgi saistīta tikai ar aklumu, bet mūsdienu tehnoloģijas, medikamenti un ķirurģiskās metodes sniedz iespēju jau agrīni palīdzēt pacientiem un saglabāt esošo redzes funkciju (Mandal & Chakrabarti, 2011).

1.5.1. Epidemioloģija

PCG ir reta patoloģija ar variablu incidenci dažādās populācijās un etniskajās grupās. Eiropā vidēji tas ir viens gadījums uz 12 000–18 000 dzīvi dzimušajiem bērniem (Spaeth, 2021).

Salīdzinoši augstāks slimības īpatsvars vērojams populācijās, kurās raksturīgas laulības radnieku starpā, piemēram, Saūda Arābijā tas ir 1:2 500 dzīvi dzimušajiem (Alanazi et al., 2013; Badawi et al., 2019) un Slovākijas romu tautības populācijā ciltstēva varianta dēļ – 1:1 250 dzīvi dzimušajiem (Gencik 1989). Indijas dienvidos konstatētā incidence ir 1:3 300 (Dandona et al., 1998). Pētnieki, analizējot augsto incidenci, secinājuši, ka radniecīgām laulībām ir liela nozīme autosomāli recesīvo (AR) pazīmju izpausmē. Romu tautības populācijā tika novērots, ka 85 % gadījumu PCG iepriekš konstatēta ģimenē; 82 % gadījumu tika diagnosticēta tieši neonatālā formā jau dzimšanas brīdī, kas sniedz sliktu vispārējo prognozi attiecībā uz redzes funkciju (Gencik, 1989). Arī citi pētījumi ir apliecinājuši, ka populācijās ar augstu radniecību, kā, piemēram, Āzijā, Indijā, Saūda Arābijā, vidējais vecums klīnisko pazīmju izpausmei ir 3–4 mēneši, savukārt Rietumu populācijās slimības attīstību novēro vēlāk – apmēram 11 mēnešu vecumā (Alanazi et al., 2013; Fung et al., 2013).

PCG biežāk tiek konstatēta zēniem (65 %), un vairākumā gadījumu (70 %) slimības izpausmes novēro bilaterāli, skarot abas acis (Spaeth, 2021). Vairāk nekā puse gadījumu (60 %)

tiek diagnosticēti līdz sešu mēnešu vecumam, un kopumā 80 % tiek atklāti līdz bērna pirmā dzīves gada noslēgumam (Mandal & Chakrabarti, 2011).

Dati par PCG izplatību Baltijas valstīs šobrīd nav pieejami, tādēļ pētniecība šajā jomā sniegtu iespēju izziņāt slimības epidemioloģiju, norisi, ilgtermiņa prognozes, kā arī ģenētiskos cēloņus Baltijas reģionā un tos salīdzināt ar citām Rietumu valstīm.

1.5.2. Biežākie patoloģiju izraisošie ģenētiskie varianti

PCG ģenētiski attīstās gan sporādiski, gan 10–40 % gadījumu tiek pārmantota ģimenē (Yu-Wai-Man et al. 2018; Sarfarazi, Stoilov, and Schenkman 2003; Bejjani et al. 2000). Pārmantotie gadījumi parasti tiek pārmantoti pēc autosomāli recesīvā (AR) iedzimšanas tipa; iespējama arī asociācija ar nepilnīgu penetranci (73–100 %) un pseidodominanci (Sarfarazi & Stoilov, 2000).

Patogēzes pamatā ir traucēta trabekulārā tīkla un acs priekšējās kameras kakta attīstība gēnu izmaiņas dēļ, kas rada IOŠ attēces ierobežojumus un smagas pakāpes glaukomu (Anderson, 1981; Kupfer & Kaiser-Kupfer, 1979; Maumenee, 1958).

Ģenētiskie izmeklējumi sniedz iespēju noteikt gēnu patogēnos variantus, analizēt biežākos PCG attīstības iemeslus konkrētajā populācijā un, iespējams, paredzēt slimības genotipa–fenotipa korelāciju. Ģimenes konsultēšanā un diagnozes noteikšanā bērniem, kuriem ir augsts risks radnieku pozitīvās anamnēzes dēļ, svarīga nozīme ir ģenētiskajai testēšanai.

Šobrīd ar PCG attīstību visbiežāk tiek asociēti šādu gēnu patogēnie varianti (Leysen et al., 2022; Maxwell & Souzeau, 2024; Yu-Wai-Man et al., 2018):

- 1) *CYP11B1*
- 2) *LTBP2*
- 3) *MYOC*
- 4) *TEK*
- 5) *FOXC1*
- 6) *FOXC2*
- 7) *PITX2*

Informācija par PCG biežākajiem ģenētiskajiem cēloņiem apkopota 1.1. tabulā. Līdz šim ir aprakstīti tikai pieci gēnu lokusi (*GLC3A*, *GLC3B*, *GLC3C*, *GLC3D*, *GLC3E*), no kuriem tikai trīs lokusus ir identificēti atbilstošie gēni.

Primāru iedzimtu glaukomu izraisošie gēni

Gēna lokuss	Pārmantošanas veids	Lokalizācija	Gēns	Funkcija	Ceļš/mehānisms PCG gadījumā
GLC3A	AR	2p21-p22	<i>CYP11B</i> ¹	Endogēnais steroīdu metabolisms	Retinoīdskābes neatkarīgais ceļš
GLC3B	AR	1p36.2-p36.1	<i>Nav zināms</i>	<i>Nav zināma</i>	<i>Nav zināms</i>
GLC3C	<i>Nav zināms</i>	14q24.3	<i>Nav zināms</i>	<i>Nav zināma</i>	<i>Nav zināms</i>
GLC3D	AR	14q24.2-q24.3	<i>LTBP2</i> ¹	Ekstracelulārā matricas organizācija un formēšana	BMP/TGF-β
GLC3E	AD	9p21.2	<i>TEK</i> ¹	Šlemma kanāla formēšana un homeostāze	ANGPT/TEK signālceļš
Nav zināms	AD	1q24.3-q25.2	<i>MYOC</i> ¹	Trabekulārā tīkla inducējama atbildes proteīns, variācijas ar CYP1B	IL-1/NFκB iekaisuma stresa atbildes
Nav zināms	AD	17q21.33	<i>COL1A1</i>	Pamatelements ekstracelulārajā matricā trabekulārajā tīklā un Šlemma kanālā	<i>Nav zināms</i>
Nav zināms	AD	6p25.3	<i>FOXO1</i> ²	Priekšējā segmenta attīstība	<i>Nav zināms</i>
Nav zināms	AD	16q24.1	<i>FOXO2</i> ²	Priekšējā segmenta attīstība	<i>Nav zināms</i>
Nav zināms	AD	4q25	<i>PITX2</i> ²	Priekšējā segmenta attīstība	<i>Nav zināms</i>
Nav zināms	AD	8q23.1	<i>ANGPT1</i>	Proangiogēniskais un asinsvadu stabilizējošs efekts, aktivizējot TEK	ANGPT/TEK signālceļš

Tabulā apkopoti ar PCG asociētie gēni, to funkcija un potenciālais mehānisms slimības ierosināšanā (Leysen et al., 2022; C. Ling et al., 2020; Yu-Wai-Man et al., 2018).

¹ PCG pamatgēni (angl. *Core genes*)

² Gēni, kuriem nozīme galvenokārt priekšējā segmenta disģenēzē

Literatūrā ir aprakstīta arī mitohondriālā genoma (mtDNA) un dažādu citu gēnu iespējamā nozīme PCG attīstībā.

CYP11B

CYP11B (angl. *cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1*) gēns (HGNC:2597) lokalizēts 2p22.2 un sastāv no trīs eksoniem (tikai otrais un trešais eksons ir kodējošs) un diviem introniem, kā arī kodē proteīnu, kas sastāv no 543 aminoskābēm (Bejjani et al., 1998). Citohroma P450 proteīnu produkti katalizē oksidatīvās, peroksidatīvās un reduktīvās reakcijas, kā arī piedalās metabolisma procesos. *CYP11B* ekspresiju inducē arilhidrokarbona receptori, un tā ir ar membrānu saistīta monomēriskā, jauktas funkcijas monooksigenāze, kas katalizē endogēno un eksogēno substrātu oksidēšanos. Cilvēka embrija

un pieaugušā audos *CYP11B* gēns tiek ekspresēts ekstrahepātiskajos audos, kā arī okulārajos audos – radzenē, ciliārajā ķermenī, trabekulārajā tīklā, varavīksnenē un tīklenē, piedaloties IOS sekrēcijā un atces regulācijā (A. L. Vincent et al., 2002; Zhao et al., 2015). Šobrīd precīzs mehānisms, kā gēna patogēnas izmaiņas ierosina acs priekšējās kameras kakta disģenēzi, vēl nav pilnīgi izprasts.

Pastāv vairākas teorijas, kuru mērķis ir izskaidrot *CYP11B* gēna nozīmi, ietekmējot enzīma aktivitāti, proteīna stabilitāti un funkciju (Amirmokhtari et al., 2021; Chavarria-Soley et al., 2008; Leysen et al., 2022; López-Garrido et al., 2013; Medina-Trillo, Ferre-Fernández, et al., 2016):

- 1) disfunkcionāls retinoīdskābes metabolisms;
- 2) defektīvs 17β-estradiola metabolisms;
- 3) predisponēta tīklenes ganglionāro šūnu aksonopātija kā atbilde uz paaugstināto IOS.

Patogēnie varianti *CYP11B* gēnā ir biežākais PCG attīstības cēlonis, un to prevalence sasniedz 20–100 % gadījumu (Rao et al., 2011; Yu-Wai-Man et al., 2018). Cilvēka gēnu mutāciju datubāzē šobrīd minēti 218 iespējamie *CYP11B* varianti, kas asociēti ar PCG (The Human Gene Mutation Database, 2025). *ClinVar* datubāzē līdz 2025. gada 8. oktobrim reģistrēti 53 patogēni un ticami patogēni varianti – galvenokārt aminoskābju nomaiņas varianti ($n = 25$), bet atzīmēti arī rāmja nobīdes, priekšlaicīga stopkodona un splaisinga vietu ietekmējoši varianti (ClinVar, 2025a). Aprakstītie kohortas pētījumi Saūda Arābijā liecina, ka patogēnie varianti *CYP11B* gēnā tiek konstatēti 75–96 % gadījumu skartajā populācijā, kas saistāmi ar augstu radniecības (radniecīgu laulību) īpatsvaru (Ali et al., 2009; Bejjani et al., 1998). Iegūtie dati ir līdzīgi Irānā (70 %), Kuveitā (70,6 %) un Slovākijas romu tautības populācijā (100 %), kur arī vērojams augsts imbrīdīngas īpatsvars un ir ciltstēva variants (Alfadhli et al., 2006; Chitsazian et al., 2007; Plášilová et al., 1999; Sivadorai et al., 2008). Savukārt mazāk homogēnās populācijās, kur radniecība ir reta un nav tik izteikta, *CYP11B* patogēnos variantus novēro retāk – Japānā 20 % (Kakiuchi-Matsuazmoto et al. 2001), Ķīnā 17,2 % (Y. Chen et al., 2008), Austrālijā 21,6 % (Dimasi et al., 2007), Indonēzijā 33.3 % (Sitorus et al., 2003), Spānijā 34.2 % (Campos-Mollo et al., 2009) Turcijā 42,8 % (Bagiyeva et al., 2007), Marokā 46,5 % (Hilal et al., 2010) un Francijā 48 % (Abu-Amro et al., 2011; Colomb et al., 2003). Šobrīd tiek meklēti pierādījumi pieņemumam, ka *CYP11B* genotips nosaka disģenēzes pakāpi un ietekmē slimības norisi. Lopess-Garido (*Lopez-Garrido*) ar kolēģiem apliecināja, ka nulles genotips būtiski ietekmē enzīma pieejamību un nosaka agresīvāku fenotipu (López-Garrido et al., 2013). Voltons (*Walton*) ar kolēģiem pierādīja, ka fenotips pat var ievērojami atšķirties viena pacienta ietvaros, ja skartas abas acis (Walton &

Katsavounidou, 2005). Arī vienas ģimenes locekļiem ar identiskiem *CYP1B1* patogēnajiem variantiem ir novēroti atšķirīgi fenotipi (Bejjani et al., 1998).

Genotipa–fenotipa korelācija līdz šim nav pilnīgi skaidra. Novērots, ka pacientiem ar patogēniem *CYP1B1* gēna variantiem pēdējā pēcoperācijas vizītē biežāk bija nepieciešams lokāli lietot glaukomas medikamentus (Abu-Amero et al., 2011). Turklāt probandiem ar patogēniem *CYP1B1* gēna variantiem bija nepieciešams statistiski nozīmīgi lielāks operāciju skaits IOS kontrolei nekā pacientiem ar citas etioloģijas iedzimtu glaukomu (Paolera et al., 2010).

***CYP1B1* nozīme acs priekšējās kameras kakta attīstībā**

Ir pieejami precīzi dati par cilvēka priekšējās kameras kakta attīstību augļa (fetālajā) un postnatālajā periodā. Gestācijas 15. nedēļā no aizmetņa audiem veidojas priekšējās kameras kakts, kas tiek sadalīts korneosklerālajā un ciliārajā–varavīksnenes apvidū. No 22. līdz 24. gestācijas nedēļai veidojas ciliārais muskulis un ciliārā ķermeņa izaugumi. Norisinās Šlemma kanāla augšana un vakuolu veidošanās tā endotēlija slānī. Korneosklerālā trabekula novietojas longitudināli, un norisinās kolagēna depoziņu veidošanās. No 24. līdz 36. gestācijas nedēļai korneālā trabekula palielinās savos izmēros, un uveālajā trabekulā veidojas plātnišu struktūra. Dzimšanas brīdī kakts ir gandrīz attīstījies, tomēr būtiska nozīme ir procesiem postnatālajā periodā. Pirmā līdz ceturtā dzīves gada laikā acs priekšējās kameras kakts sasniedz līdzīgu konfigurāciju kā pieauguša cilvēka acī – veidojas kolagēna šķiedras un norisinās intracelulārā diferenciacija ciliārajā ķermenī, trabekulārajā tīklā un Šlemma kanālā (Remé & Lalive d'Epinay, 1981).

CYP1B1 ekspresija embrija audos tiek konstatēta jau agrīni – 26. dienā pēc apaugļošanās primitīvajos ciliārā ķermeņa audos, kas ir daudz agrāk nekā priekšējās kameras kakta attīstības norise. Pozitīvu *CYP1B1* ekspresiju auglim novēro radzenes epitēlijā, keratocītos, varavīksnenes stromā, savukārt gan auglim, gan pieaugušajiem – nepigmentētajā ciliārajā epitēlijā, varavīksnenes pigmentepitēlijā un dilatatormuskulī. Pētījumi liecina, ka *CYP1B1* ekspresijai ir būtiska nozīme trabekulārā tīkla normālā attīstībā. Pastāv pieņēmums, ka gēna patogēno izmaiņu dēļ ir traucēti svarīgi metabolisma procesi ciliārajā ķermenī, kā rezultātā neveidojas bioloģiski aktīvi produkti, kas nonāktu IOŠ un stimulētu trabekulārā tīkla attīstību (Doshi et al., 2006). Atšķirīgas ģenētiskās pārmaiņas var radīt dažādas pakāpes histoloģiskās izmaiņas trabekulārajā tīklā un Šlemma kanālā – no pilnīgas Šlemma kanāla aģenēzes un kolagēna depoziņiem trabekulārajā tīklā līdz vieglas pakāpes goniodisģenēzei ar mukopolisaharīdu depoziņiem jukstakanalikulārajā tīklā (Hollander et al., 2006).

Oksidatīvais stress pieaug *CYP1B1* patogēno variantu ietekmē, un tas var nelabvēlīgi ietekmēt trabekulārā tīkla struktūru attīstību un funkciju. Oksidatīvais stress attīstības laikā varētu būt iemesls tieši trabekulodisģenēzei un PCG (Tanwar, Dada, Sihota, et al., 2010). *CYP1B1* enzīma deficīts samazina periostīna – ekstracelulārā matricas proteīnu, kas nepieciešams kologēna šķiedru veidošanai un nobriešanai – ekspresiju trabekulārajā tīklā un ietekmē tā strukturālo integritāti (Zhao et al., 2013).

Viljamss (*Williams*) ar kolēģiem pierādīja, ka *CYP1B1* spēlē nozīmīgu lomu, modulējot nervu kores šūnu migrāciju un diferenciāciju kopā ar retinoīdskābes neatkarīgiem mehānismiem. Tas rosina domāt, ka okulāri mērķēta *CYP1B1* pastiprināta ekspresija varētu pavērt daudzsoļošas iespējas PCG ārstēšanā (Williams et al., 2017).

Šobrīd pastāv vairāki pieņēmumi, kā *CYP1B1* patogēnie varianti nosaka PCG attīstību, tomēr vēl aizvien ir vairākas neskaidrības šajā jomā, uz kurām tiek meklētas atbildes.

LTBP2

LTBP2 (angl. *Latent-transforming growth factor- β binding protein 2*) patogēnie varianti glaukomas ierosināšanā ir sastopami salīdzinoši retāk; galvenokārt tie aprakstīti Pakistānā un Eiropas romu populācijā (Ali et al., 2009). Tiek uzskatīts, ka Eiropas romu populācija migrēja no Indijas reģiona apmēram pirms 1000 gadiem, un augstā PCG incidence ir asociēta ar ciltstēva variantu (Morar et al., 2004). *LTBP2*, tāpat kā *CYP1B1*, ir iespējamās vairākas variācijas. Homozigotitāte *LTBP2* patogēnajam variantam c.895C>T (p.R299*) tiek asociēta ar sliktāku prognozi un smagāku klīnisko fenotipu. Dzīvnieku modeļi apliecina, ka *LTBP2* ir lokalizēts ciliārajā ķermenī un galvenokārt ciliāro izaugumu ekstracelulārajā matricā. Ir noteikta arī tā ekspresija trabekulārajā tīklā (Schlötzer-Schrehardt et al., 2001). Novērojumi liecina, ka defekts šajā gēnā varētu palielināt ciliārā ķermeņa struktūru elasticitāti un veicināt izmaiņas apkārtesošo audu strukturālajā atbalstā. Pastāv uzskats, ka vienlaikus varētu būt arī elasticitātes izmaiņas Šlemma kanālā un sklēras piesī (Ali et al., 2009).

LTBP2 tiek asociēts arī ar Marfāna sindromu (atbilstoši tā ietekmei uz fibrillīnu-1), izolētu lēcas ektopiju, osteopēniju un dažādām kardiovaskulārām anomālijām (Leysen et al., 2022).

MYOC

MYOC (miocilīns) gēns (HGNC: 7610) lokalizējas 1q24.3-25.2 un tiek asociēts gan ar juvenilu, gan POAG (Kaur et al., 2005; Lim et al., 2013). *MYOC* tiek ekspresēts trabekulārajā tīklā, sklērā, ciliārajā ķermenī un tīklenē (S. L. Wang et al., 2019). Patogēni *MYOC* proteīna varianti var ietekmēt trabekulārā tīkla un ciliārā ķermeņa arhitektūru, bloķēt trabekulāro atceci un veicināt IOS pieaugumu (Lim et al., 2013). *MYOC* patogēnie varianti tiek konstatēti

salīdzinoši reti, apmēram 5 % pacientu. Tāpat dažiem pacientiem vienlaicīgi ir konstatētas *CYP1B1* un *MYOC* pārmaiņas, radot diģenētisku iedarbību (Kaur et al., 2005; Kaushik et al., 2023).

FOXC1, FOXC2, PITX2

FOXC1 (angl. *Forkhead box protein C1*) proteīns ir atrodams mezodermas un nervu kores šūnās. Tā ekspresija norisinās radzenē, trabekulārajā tīklā un redzes nervā, un gēns piedalās IOS regulācijā. *Smith* ar kolēģiem novēroja anomālas priekšējā segmenta izmaiņas (Šlemma kanālā, trabekulārajā tīklā, varavīksnenē) pelēm ar *FOXC1* patogēnajiem variantiem, un šī atrade bija fenotipiski līdzīga kā pacientiem ar PCG (*Smith et al.*, 2000). *CYP1B1* un *MYOC* patogēno variantu negatīvā kohortas pētījumā PCG pacientiem *FOXC1* izmaiņas tika atklātas 7,5 % gadījumu (*Medina-Trillo, Aroca-Aguilar, et al.*, 2016). *FOXC1* patogēnie varianti ir atklāti arī *Axenfeld-Rieger* sindroma III tipam, kas pastāv kombinācijā ne tikai ar glaukomu, bet arī ar ekstraokulārām anomālijām (*Medina-Trillo, Aroca-Aguilar, et al.*, 2016).

FOXC1, FOXC2 un *PITX2* (angl. *Paired-like homeodomain transcription factor 2*) ir gēni, kam ir nozīme priekšējā segmenta disģenēzē, un tie visi ir saistīti ar nervu kores šūnu migrāciju (*Leysen et al.*, 2022). *FOXC1* gēna tieša asociācija ar PCG ir vērtējama, jo pacientu rūpīga, atkārtota izmeklēšana nereti atklāj vismaz vienu okulāru vai sistēmisku *Axenfeld-Rieger* sindroma/anomālijas pazīmi, tādēļ būtiski to izslēgt, nosakot PCG diagnozi *FOXC1* patogēno variantu gadījumā (*Siggs et al.*, 2019). Pētījumi liecina, ka *FOXC1, FOXC2* nozīme PCG attīstībā varētu būt salīdzinoši neliela, savukārt *PITX2* patogēnie varianti šajā procesā varētu darboties kā modificētāji (*Leysen et al.*, 2022).

ANGPT1

ANGPT1 (angiopoietīns 1, angl. *Angiopoietin 1*) ir vaskulārs augšanas faktors, kas ietekmē endotēlija aktivizāciju un disfunkciju (*Limaye et al.*, 2009). Pateicoties TEK aktivizācijai, tam piemīt proangiogēnisks un asinsvadu stabilizējošs efekts (*Barton et al.*, 2014). Gēns *ANGPT1* (HGNC: 484) ir lokalizēts 8q23.1 hromosomas reģionā, un tas kodē glikoproteīnu, kas, veicot tirozīna fosforilēšanu, aktivē receptorus. *ANGPT1* ir nozīme asinsvadu nobriešanā un Šlemma kanāla attīstībā. *ANGPT1* ir primārais TEK ligands iridokorneālajā kaktā. *Tomsons (Thomson)* ar kolēģiem trīs ģimenēm atklāja heterozigotiskus variantus *ANGPT1* gēnā, tomēr divās no trīs ģimenēm tika konstatēti asimptomātiski nesēji (*Thomson et al.*, 2017). Fizioloģiskos apstākļos *ANGPT1/TEK* piedalās spiediena atkarīgajos procesos Šlemma kanāla iekšējās sienas endotēlija šūnās, lai IOŠ varētu pārvietoties cauri Šlemma kanālam. Tādā veidā *ANGPT1/TEK* signālceļš palīdz saglabāt Šlemma kanāla un trabekulārā tīkla funkcijas stabilitāti. Savukārt ceļa inaktivācija veicina Šlemma kanāla un

trabekulārā tīkla deģenerāciju (Thomson et al., 2017). Lai gan pētījumi ar dzīvniekiem liecina par *ANGPT1/TEK* signālceļu nozīmi Šlemma kanāla formēšanās procesā, ir nepieciešami plašāki pierādījumi, lai apliecinātu šo gēnu nozīmi PCG attīstībā. Pētniecību šajā aspektā apgrūtina *TEK* un *ANGPT1* variantu nepilnīgā penetrance (Ma et al., 2019).

Pašlaik *ClinVar* datubāzē nav reģistrēts neviens (ticami) patogēns variants saistībā ar PCG, bet *HGMD* datubāzē ir reģistrēti divi varianti (The Human Gene Mutation Database, 2026).

TEK* un *ANGPT

TEK (angl. *Tyrosine kinase receptor*) epitēlija specifiskās tirozīna kināzes gēns tiek ekspresēts endotēlija šūnās, un tiek asociēts ar vaskulāru malformāciju attīstību gēna patogēno variantu dēļ. Savukārt izmaiņas *TEK* gēnā pētījumā ar pelēm izraisīja anomālijas Šlemma kanālā un trabekulārajā tīklā, vienlaikus uzrādot paaugstinātu acs iekšējo spiedienu tāpat kā PCG gadījumā (Limaye et al., 2009). Veicot pilna genoma skrīningu 189 pacientiem ar PCG, tika atklāti desmit heterozigotiski funkcijas zuduma varianti *TEK* gēnā, kas izraisīja haplonepietiekamību. Tomēr sešos no desmit gadījumiem šo probandu ģimenēs tika atklāti arī heterozigoti nesēji – visbiežāk viens no vecākiem –, kuriem nebija slimības izpausmju. Nepilnīga penetrance un variablā ekspresivitāte kopumā rada grūtības interpretēt šos variantus (Souma et al., 2016).

ANGPT/TEK signālceļš ir iesaistīts Šlemma kanāla attīstībā un IOŠ attecē (Kizhatil et al., 2014). Šis signālceļš sastāv no trīs ligandiem (*ANGPT1*, *ANGPT2* un *ANGPT4*) un receptora *TEK* (Saharinen et al., 2017).

Izmaiņas mitohondriālajā genomā

Tanvars (*Tanwar*) ar kolēģiem pirmie izteica aizdomas, ka arī mitohondriālajā dezoksiribonukleīnskābē (mtDNS) kodējošo reģionu nukleotīdu variantiem varētu būt nozīme PCG attīstībā. Veicot mtDNS analīzes 35 probandiem no Ziemeļkarolīnas (ASV), 22,85 % gadījumu tika konstatētas potenciāli patogēnas izmaiņas mtDNS (Tanwar, Dada, Sihota, et al., 2010).

Mitohondrijiem ir nozīme ne tikai enerģijas ģenerēšanā šūnu līmenī, bet arī apoptozes procesos un kalcija signālceļos. Mitohondriju funkcionēšanu būtiski var ietekmēt patogēnas izmaiņas mtDNS un nukleārajā DNS, ķīmisku vielu ietekme uz elektronu transporta ķēdi un skābekļa trūkums. Mitohondriju disfunkcijas gadījumā veidojas brīvie radikāļi un samazinās mitohondriālā elpošana (Leysen et al., 2022).

mtDNS asociācija ar PCG tiek saistīta ar diviem šādiem mehānismiem. Mitohondriju disfunkcijas gadījumā samazinās adenoziņa trifosfāta veidošanās un pieaug brīvie radikāļi, kas

rada reaktīvās skābekļa formas. Rezultātā veidojas oksidatīvais stress, kas ietekmē mtDNS, mitohondriju enzīmus un izmaina mitohondriju membrānu caurlaidību. Oksidatīvā stresa un antioksidantu enzīmu trūkuma rezultātā trabekulārajā tīklā nenorisinās atbilstoša šūnu attīstība un tiek traucēta iridokorneālā kakta diferenciācija. Tīklenes ganglionārās šūnas ir bagātas ar mitohondrijiem, bet oksidatīvā stresa ietekmē šūnās veidojas apoptotiskie signāli. PCG gadījumā attīstās trabekulodisģenēze, kas veicina IOS paaugstināšanos un redzes nerva šūnu bojāeju (Kumar et al., 2024; Tanwar, Dada, Sihota, et al., 2010).

COL1A1

COL1A1 (angl. *Collagen type 1 $\alpha 1$ chain*) gēns (HGNC: 2197) lokalizējas 17q21.33 hromosomā un kodē I tipa kolagēna pro- $\alpha 1$ ķēdi. Patogēnas izmaiņas šajā gēnā parasti tiek asociētas ar skeleta un dermatoloģiskām saslimšanām, piemēram, Ēlersa–Danlosa (*Ehlers-Danlos*) sindromu, kaulu minerālā blīvuma variācijām, osteoporozi un Kefeja (*Caffey*) slimību (OMIM, 2026). Mauri ar kolēģiem, veicot pilna eksoma sekvencēšanu, konstatēja salikti heterozigotus (varianti atrodas *trans* pozīcijā) *COL1A1* variantus (p.Met264Leu; p.Ala1083Thr) 26 pacientiem ar PCG (Mauri et al., 2016). Kolagēna proteīns ir pamatelements trabekulārā tīkla, Šlemma kanāla un *lamina cribrosa* ekstracelulārā matricas pamatstruktūra – šīs struktūras ir iesaistītas glaukomas patoģenēzē. Turklāt pētījumi ir apliecinājuši, ka *COL1A1* varianti var ietekmēt radzenes centrālo biezumu un tādējādi būt asociēti ar PCG (C. Ling et al., 2020; Vithana et al., 2011).

1.5.3. Diagnostikās pazīmes un izmeklējumu kopums

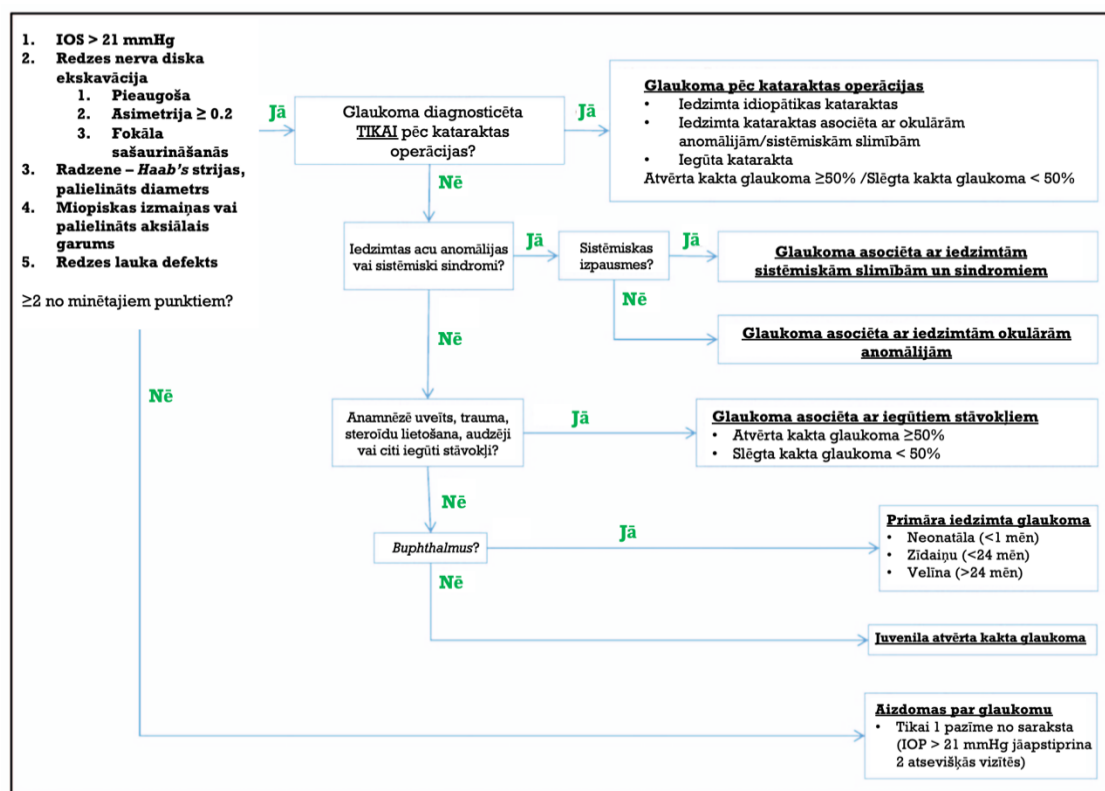
PCG klīniskās pazīmes raksturo simptomu triāde: epifora (asarošana), fotofobija (nepatika pret gaismu) un blefarospazma (nekontrolēta, periodiska plakstu muskuļu kontrakcija). Šīs izpausmes ir saistītas ar radzenes izmaiņām paaugstināta IOS rezultātā, kas rada plīsumus Descemeta membrānā (Badawi et al., 2019). PCG raksturīga arī izteikta acu berzēšana; bērns – īpaši pirmajās dzīves nedēļās – mēdz būt ļoti nemierīgs, raudulīgs. Tomēr jāatzīmē, ka sākotnēji izolēti paaugstināts IOS tipiskas sūdzības var nerādīt (Spaeth, 2021).

CGRN ir definējis objektīvās izmaiņas, kas palīdz apstiprināt glaukomas diagnozi vecumā līdz 18 gadiem (jābūt vismaz divām no zemāk minētajām klīniskajām atradēm) (Thau et al., 2018):

1. IOS > 21 mmHg.
2. Radzene – Hāba strijas, radzenes diametrs > 11 mm jaundzimušajam, > 12 mm bērnam jaunākam par vienu gadu un > 13 mm bērnam pēc viena gada vecuma.

3. Redzes nerva disks – progresējošs ekskavācijas pieaugums, ekskavācijas asimetrija $\geq 0,2$ (ja redzes nerva diski ir vienāda izmēra) vai fokāls neiroretinālās apmales zudums.
4. Acs aksiālais garums – progresējoša miopija vai miopiskas pārmaiņas ar palielinātiem acs izmēriem, kas pārsniedz fizioloģiskas acs attīstības rādītājus.
5. Redzes lauka pārmaiņas – reproducējams redzes lauka defekts, kas sakrīt ar glaukomatozas optiskas neiroretinācijas izmaiņām bez cita iespējama iemesla redzes lauka defektam.

PCG tiek diagnosticēta pēc izslēgšanas principa. Svarīgi ir izslēgt citas iegūtas un iedzimtas (okulāras un sistēmiskas) slimības, kas var izraisīt IOS paaugstināšanos. Diagnostiskais algoritms ir atainots 1.5. attēlā.



1.5. attēls. Glaukomas iedalījums bērnu vecumā

Glaukomas diferenciāldiagnostikas algoritms pēc CGRN klasifikācijas
(Autores tulkojums un noformējums no Thau et al., 2018)

PCG visbiežāk skar zīdaiņus, bet šajā vecuma grupā noteikt redzes lauka defektu nav iespējams, un diagnostika pamatā tiek balstīta uz pārējām četrām iepriekš aprakstītajām atradēm: IOS, redzes nerva diska izmaiņām, radzenes izmēru un pārmaiņām, kā arī acs aksiālo garumu (Thau et al., 2018).

Slimības gadījumā novēro buftalmu. Atsevišķos gadījumos, ja patoloģija noteikta ļoti agrīni, acs izmēru palielināšanās var nebūt vēl attīstījusies, bet tas neizslēdz PCG diagnozes iespējamību.

PCG bērniem agrīnā vecumā ir iespējams apstiprināt, veicot izmeklēšanu vispārējā anestēzijā, ko nereti apvieno ar ķirurģiskas ārstēšanas veikšanu. Jāņem vērā, ka visi vispārējai anestēzijai izmantotie inhalējamie medikamenti samazina IOS, dažkārt pat ļoti strauji un izteikti. Līdz šim zināms, ka ketamīnam, hlorālhidrātam un midazolāmam ir salīdzinoši mazāka ietekme uz IOS vērtību. Ja IOS vispārējās anestēzijas laikā saglabājas normas robežās, tas neizslēdz diagnozes iespējamību, ja vienlaikus ir konstatētas citas objektīvas izmaiņas (Weinreb, 2013). IOS mērījumus bērniem vispārējā anestēzijā visbiežāk veic ar Perkina vai *iCare* tonometru. Šobrīd arī *iCare* tonometrs sniedz iespēju noteikt IOS bērniem ambulatoro vizīšu laikā, jo mērījuma veikšanai nav nepieciešams lietot vietējo anestēziju (Icare Finland Oy, 2018).

Izvērtējot acs priekšējo segmentu, ir svarīgi veikt radzenes diametra mērījumus ar kaliperu, dokumentēt Hāba strijas un radzenes apduļķojuma reģionu. Acs aksiālais garums tiek noteikts ar ultraskaņas A skenēšanu. Savukārt cikloplēģijā tiek izvērtēta objektīvā refrakcija, kas sniedz papildu informāciju par refrakcijas kļūdu. Paredzams, ka bērniem ar PCG būs novērojama miopija vai miopiskas pārmaiņas dinamikā, kas attīstījušās IOS paaugstināšanās dēļ. Fizioloģiskos apstākļos acs emetropizācija norisinās līdz aptuveni sešu vai septiņu gadu vecumam. Līdz šī vecuma sasniegšanai ir raksturīga hipermetropija, tādēļ jebkuras miopiskas pārmaiņas ir jāizvērtē ļoti rūpīgi. *Fundus oculi* apskatei ir būtiska nozīme redzes nerva diska stāvokļa un asimetrijas starp abām acīm izvērtēšanā. Diemžēl nereti vizualizācija var būt ierobežota radzenes apduļķojuma dēļ. Tikpat svarīga kā tīklenes izvērtēšana ir gonioskopijas veikšana. Gonioskopijā tipiski tiek novērota varavīksnenes saknes priekšējā piestiprināšanās, veidojot mežģīņveida līniju ar persistējošiem uveālajiem audiem, vāji diferencētas kakta struktūras un/vai trabekulodisģenēzes izpausmes ar Barkāna membrānu (Spaeth, 2021). Arī gonioskopijas izmeklējuma laikā būtiska loma ir radzenes dzidrības pakāpei (Badawi et al., 2019). Literatūras datos minēts, ka trabekulodisģenēze veidojas grūtniecības III trimestrī, izraisot trabekulārā tīkla tālākās attīstības aizturi, obstrukciju un neatbilstošu funkciju (Pedersen et al., 2020).

Atbilstoši CGRN diagnostiskajam algoritmam tiek analizēti visi iepriekš minētie faktori, un pozitīvu pazīmju gadījumā tiek apstiprināta PCG diagnoze, izslēdzot citus sekundārus paaugstināta IOS iemeslus (Thau et al., 2018). Ja vispārējās anestēzijas laikā novēro tipiskas pazīmes ar redzes nerva diska izmaiņām un acs izmēru palielināšanos, bet IOS saglabājas normas robežās, visticamāk, IOS ir samazināts anestēzijas rezultātā, un šajā pašā

reizē ir lietderīgi veikt glaukomas operāciju. Savukārt gadījumā, ja tipiskas redzes nerva diska izmaiņas un acs struktūru palielināšanās netiek novērota, tiek rekomendēts atlikt ķirurģisku ārstēšanu un atkārtot visus izmeklējumus vispārējā anestēzijā pēc trīs līdz četrām nedēļām, lai spētu izvērtēt iespējamo glaukomas progresēšanu (Mandal & Chakrabarti, 2011).

Lai veiktu genotipa–fenotipa korelāciju, Panickers (*Panicker*) ar kolēģiem ieviesa 1.2. tabulā atainoto PCG fenotipisko klasifikāciju atbilstoši objektīvajām atradēm (Panicker et al., 2004).

1.2. tabula

Primāras iedzimtas glaukomas fenotipu klasifikācija (Panicker et al., 2004)

Klīniskais parametrs	Normāls	Viegls	Vidējs	Smags / ļoti smags
Radzenes diametrs (mm)	Līdz 10,50	No 10,50 līdz 12,00	No 12,00 līdz 13,00	> 13,00
IOS (mmHg)	Līdz 16,00	No 16,00 līdz 20,00	No 20,00 līdz 30,00	> 30,00
Ekskavācija	0,30–0,40	No 0,40 līdz 0,60	No 0,60 līdz 0,80	> 0,80
Redzes asums pēdējā vizītē	1,00	No 0,33 līdz 1,00	No 0,10 līdz 0,33	No 0,05 līdz 0,10 < 0,05 līdz “nav gaismas sajūtas”
Radzenes dzidrība	Nav tūskas	Viegla tūska	Smaga tūska	Smaga tūska un Hāba strijas

Genotipa–fenotipa korelācijas dati varētu būt noderīgi agrīnas slimības prognozes noteikšanā, ārstēšanas taktikas izvēlē un ģimeņu konsultēšanā. Tieši pētījumā iekļauto pacientu redzes asums pēdējā vizītē sniedza iespēju izvērtēt genotipa ietekmi uz ilgtermiņa redzes funkcijas iznākumu. Tomēr Panickers ar kolēģiem norāda, ka ir nepieciešama plašāka pirmsoperācijas atražu analīze statistiski nozīmīgu korelāciju noteikšanai (Panicker et al., 2004).

Diferenciāldiagnostika

PCG tiek diagnosticēta pēc izslēgšanas principa. Svarīgi ir izslēgt citas iegūtas un iedzimtas (okulāras un sistēmiskas) slimības, kas var izraisīt IOS paaugstināšanos. Būtiski atzīmēt, ka sekundāra glaukoma, kas attīstās līdz trīs gadu vecumam ar paaugstinātu IOS, var veicināt līdzīgu objektīvo pazīmju attīstību, piemēram, Hāba strijas, buphthalmu, acs aksiālā garuma pieaugumu (Weinreb, 2013).

PCG diferenciāldiagnozes tiek iedalītas šādi (Thau et al., 2018):

- 1) glaukoma pēc dabīgās lēcas (kataraktas) ekstrakcijas;
- 2) ar iedzimtām slimībām un sindromiem asociēta glaukoma;
- 3) ar iedzimtām okulārām anomālijām asociēta glaukoma;
- 4) ar iegūtiem stāvokļiem asociēta glaukoma;

5) juvenila atvērta kakta glaukoma.

Glaukoma pēc kataraktas/dzidras lēcas ekstrakcijas tiek klasificēta kā glaukoma, kas attīstās tikai pēc operācijas. Gonioskopiski tā var būt atvērta kakta vai slēgta kakta glaukoma. Šāds glaukomas klasifikācijas nosaukums tiek izmantots neatkarīgi no kataraktas etioloģijas – iedzimta (idiopātiska, asociēta ar sistēmiskām slimībām/sindromiem un okulārām patoloģijām) vai iegūta. Jāņem vērā, ka glaukoma var attīstīties arī pacientiem ar kataraktu un citām okulārām patoloģijām, piemēram, anirīdiju.

Ar iedzimtām slimībām un sindromiem asociētas glaukomas diagnoze tiek noteikta, ja pamatā dominē sistēmiska slimība ar vai bez okulārām pārmaiņām. Šajā glaukomas grupā var darboties dažādi attīstības mehānismi. 1.3. tabulā apkopoti diagnostiskie kritēriji un biežākie cēloņi.

1.3. tabula

Ar iedzimtām slimībām un sindromiem asociētas glaukomas raksturojums

Kritēriji
Atbilstība <i>CGRN</i> glaukomas definīcijas kritērijiem bērna vecumā
Sistēmiska slimība/ sindroms, kas sastopams dzimšanas brīdī
Var būt un nebūt okulāras pazīmes
Biežākie iemesli
Hromosomu patoloģijas: 21. hromosomas trisomija
Saistaudu patoloģijas: Marfāna sindroms, Stiklera sindroms, <i>Weil-Marchesani</i> sindroms
Metabolas slimības: mukopolisaharidoze, homocistinūrija, <i>Lowe</i> sindroms
Fakomatozes: neurofibromatoze, <i>Sturge-Weber</i> sindroms
Iedzimtas masaliņas
<i>Rubinstein-Taybi</i> sindroms

Ar iedzimtām okulārām anomālijām asociēta glaukoma tiek definēta kā patoloģija, kas attīstās neatkarīgi no kataraktas operācijas, un kurai objektīvi ir vizualizējamas galvenokārt okulāras izmaiņas. Šajā grupā ietilpst patoloģijas, kurām var būt vai nebūt sistēmiskas izpausmes, piemēram, Aksenfelta–Rīgera spektra patoloģija un Pītersa anomālija. 1.4. tabulā raksturota šo glaukomu grupa.

1.4. tabula

Ar iedzimtām okulārām anomālijām asociētas glaukomas raksturojums

Kritēriji
Atbilstība <i>CGRN</i> glaukomas definīcijas kritērijiem bērna vecumā
Dominē okulāra anomālija, kas sastopama dzimšanas brīdī
Var būt un nebūt sistēmiskas pazīmes
Biežākie iemesli
Anirīdija
Aksenfelta–Rīgera spektra patoloģija
Iedzimta <i>ectropion uveae</i>
<i>Iris</i> hipoplāzija
<i>Microphthalmia</i>

Biežākie iemesli
Okulodermālā melanocitoze
Pītersa anomālija
Persistenta fetāla vaskulatūra
Mugurēja polimorfa radzenes distrofija
<i>Ectopia lentis</i>

Ar iegūtiem stāvokļiem asociēta glaukoma tiek definēta kā glaukoma, kas attīstās apstākļu dēļ, kuri nav sastopami dzimšanas brīdī. Jāņem vērā, ka okulāri stāvokļi, kas sastopami dzimšanas brīdī, laika gaitā arī var veicināt glaukomas attīstību. Šāda veida glaukomu iedala atvērtā kakta un slēgtā kakta glaukomā. Kā biežākie tās iemesli tiek minēti ķirurģiskas manipulācijas (izņemot kataraktas operāciju), priekšlaicīgi dzimušo bērnu retinopātija, steroīdu ietekme, traumas, audzēji, uveīts.

Juvenila atvērtā kakta glaukoma tiek definēta kā glaukoma, kas attīstās vecumā no četriem līdz 30–40 gadiem. Tā noris bez citām iegūtām vai iedzimtām patoloģijām, ar normālu priekšējās kameras kaktu un bez acs struktūru izmēru palielināšanās. Tā ir autosomāli dominanta patoloģija, kuras pamatā ir *MYOC* gēna patogēnie varianti, kam var būt variabla penetrance un ekspresivitāte. Juvenilai atvērtā kakta glaukomi raksturīgs strauja progresēšana un IOS fluktuācijas (Thau et al., 2018; Weinreb, 2013).

1.5.4. Uz pierādījumiem balstīta ārstēšanas taktika

Līdz 20. gadsimta sākumam PCG tika uzskatīta par neārstējamu patoloģiju, kas noveda pie bērnu akluma. Slimības sliktā prognoze dramatiski mainījās 1938. gadā, kad Otto Barkāns (*Otto Barkan*) ieviesa goniometriju, modificējot de Vinčentisa (*de Vincentis*) iepriekš aprakstīto glaukomas operāciju. Otto Barkāns operācijas laikā izmantoja stikla kontaktlēcu, lai vizualizētu kakta struktūras, un ar ķirurģisko nazi veica griezumus trabekulārā tīkla reģionā. 1949. gadā Otto Barkāns aprakstīja membrānu, kas sedz kakta struktūras, kā rezultātā tā tika nosaukta Barkāna vārdā. Tomēr citos pētījumos, izmantojot gaismas un elektronu mikroskopiju, šādas membrānas esamība nav apstiprināta (Mandal & Chakrabarti, 2011). Daudzus gadus goniometrija bija galvenā ķirurģiskā PCG ārstēšanas metode. 1960. gadā divi neatkarīgi ķirurgi aprakstīja metodi, ko nodēvēja par “*ab externo* trabekulotomiju”. Berians (*Burian*) to veica pacientei ar Marfāna sindromu bez operācijas mikroskopa. Savukārt Smits (*Smith*) veica neilona pavediena trabekulotomiju, kanulējot Šlemma kanālu 360 ° ar neilona diegu un viegli pārplēšot kanāla iekšējo sienīgu, lai pavediens nonāktu priekšējā kamerā (Mandal & Chakrabarti, 2011).

Medikamentozā terapija

PCG ārstēšanā pamatā tiek izmantota ķirurģiska pieeja, jo medikamentozā terapija ilgtermiņā nav pietiekami efektīva un mērķtiecīga. Lokāla glaukomas medikamentu lietošana palīdz samazināt IOS pirms plānotās ķirurģiskās manipulācijas; ideālos apstākļos operāciju rekomendē veikt divu nedēļu laikā kopš terapijas uzsākšanas.

Pirmās izvēles medikaments bērniem lokāli ir beta blokators timolols (0,1 %, 0,25 %, 0,5 %), ko rekomendē lietot vienu reizi dienā no rīta ar iespējami zemāko koncentrāciju. Timolols, lietots pat zemā koncentrācijā, var ierosināt bradikardiju un bronhospazmu (īpaši zīdaiņiem). Kā alternatīvs medikaments timololam ir betaksolols (0,25 %, 0,5 %), kam ir potenciāli mazāk kardiālu un pulmonālu blakņu (Coppens et al., 2009; Spaeth, 2021).

Kā papildu terapija IOS samazināšanai pievienojami karboanhidrāzes inhibitori (2 % dorzolamīds, 1 % brinzolamīds), ko lieto divas reizes dienā. Bērnu populācijā šiem medikamentiem raksturīga laba panesamība, tomēr īpaša uzmanība jāpievērš priekšlaicīgi dzimušajiem bērniem, jo šajā kategorijā pastāv augstāks metabolās acidozes attīstības risks (Capino et al., 2016).

Prostaglandīna analogus (latanoprosts 0,005 %, travoprosts 0,004 %, bimatoprosts 0,01 %, tafloprosts 0,0015 %) lieto vakarā pirms miega. To efektivitāte bērnu populācijā ir ievērojami zemāka nekā pieaugušo vidū – tikai 15–20 % IOS samazinājums (Coppens et al., 2009). ASV prostaglandīnu lietošana bērnu populācijā nav apstiprināta, bet Eiropā tā ir pieļaujama. Jāņem vērā, ka prostaglandīna analoģu lietošana ilgtermiņā var radīt komplikācijas, piemēram, pastiprinātu skropstu augšanu, konjunktīvas hiperēmiju, varavīksnenes krāsas izmaiņas, periokulārās ādas apsārtumu un hiperpigmentāciju, alerģiju, uveītu un periorbitopātijas attīstību. Ilgtermiņa komplikācijas bērnu populācijā ir salīdzinoši mazāk pētītas (Coppens et al., 2009; Maeda-Chubachi et al., 2011).

Alfa-2 agonists brimonidīns (0,1 %, 0,15 %, 0,2 %) ir kontrindicēts bērniem līdz divu gadu vecumam, un bērniem līdz septiņu gadu vecumam to ieteikts lietot piesardzīgi tā potenciālo komplikāciju dēļ. Brimonidīna lipofilās īpašības ļauj tam šķērsot asins–smadzeņu barjeru, kas ir iemesls komplikāciju attīstībai. Brimonidīns, īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem, var ierosināt respiratoro distresu, elpas trūkumu, izteiktu miegainību vai komu. Alfa-2 agonists 0,5 % apraklonidīns ir izteiktāk hidrofil; tas samazina iespēju šķērsot asins–smadzeņu barjeru un retāk rada centrālās nervu sistēmas komplikācijas. Alfa-2 agonistus neiesaka lietot bērniem, kuri ir jaunāki par sešiem gadiem vai sver mazāk par 20 kg (Coppens et al., 2009).

Nepieciešamības gadījumā IOS kontrolei bērnu populācijā papildus var pievienot perorāli lietojamu acetazolamīdu 10–20 mg/kg, ko dienā sadala trīs līdz četrās devās.

Sistēmiskas medikamenta lietošanas biežākās komplikācijas ir letargija, samazināta apetīte, svara zudums, gastrointestināls diskomforts, caureja un metabola acidoze. Miotiķu lietošana (pilokarpīns) tiek rekomendēta vien pirms goniotomijas vai trabekulektomijas. Nozīmējot lokālu glaukomas terapiju bērniem, priekšroka tiek dota medikamentiem bez konservantiem ar mērķi samazināt to negatīvo ietekmi uz acs virsmu (Coppens et al., 2009; Spaeth, 2021).

Visi šie medikamenti – beta receptoru blokatori, alfa receptoru agonisti un karboanhidrāzes II inhibitori – ir tieši vērsti uz aktīvo IOŠ sekrēciju (Spaeth, 2021). Beta₂ receptoru blokatori samazina IOS, inhibējot ciliārā epitēlija ciklisko adenoziņa monofosfātu, kas samazina IOŠ veidošanos par apmēram 20–50 % un pēc tam izraisa IOS kritumu par 20–30 % (Shim et al., 2017). Alfa₂ receptoru agonisti samazina ciliārā epitēlija adenilāta ciklāzes aktivitāti, pazemina cikliskā adenoziņa monofosfāta koncentrāciju, kā arī veicina priekšējā segmenta vazokonstrikciju (Arthur & Cantor, 2011). Savukārt karboanhidrāzes II inhibitori samazina enzīma aktivitāti tieši ciliārajā epitēlijā (Scozzafava & Supuran, 2014).

Ķirurģiskā ārstēšana

IOS samazinājumu PCG gadījumā iespējams panākt ar šīm piecām ķirurģiskajām metodēm:

1. Goniotomija.
2. Trabekulotomija *ab externo*.
3. Trabekulektomija.
4. Glaukomas drenāžas implantanti.
5. Ciklodestruktīvas procedūras.

Zelta standarts un pirmās izvēles ārstēšanas metode PCG gadījumā ir goniotomija. Procedūras laikā tiek veikts griezumš trabekulodisģenēzes zonā, nodrošinot IOŠ nonākšanu Šlemma kanālā. Literatūras avotos norādīts, ka goniotomija ir īpaši efektīva zīdaiņu formas PCG ārstēšanā (90 % sekmīgs iznākums), tomēr procedūras sekmīga iznākuma rādītāji ievērojami samazinās jaundzimušo vidū un vēlīnas norises / atklātas formas gadījumā (< 50 %). Goniotomijas veikšanai ir nepieciešama dzidra radzene, lai ar tiešās gonioskopijas lēcu varētu vizualizēt acs priekšējās kameras kakta struktūras un ar trabekulotomu atvērtu trabekulārā tīkla iekšējo membrānu. Tradicionāli goniotomiju veic nazālajā daļā, tomēr pastāv iespēja vienas procedūras laikā to veikt arī temporālajā pusē. Šādas procedūras efektivitāte ir 30–65 %. Mūsdienās pastāv vairākas goniotomijas modifikācijas ar speciāliem instrumentiem, piemēram, trabekulotoms, *Kahook dual blade*, gonioskopiski asistēta translumināla trabekulotomija (GATT) ar prolēna diegu vai trabekulotomija ar mikrokatetru. Īpaši svarīgi, lai pirms procedūras veikšanas bērniem ķirurgs būtu guvis plašu pieredzi šo procedūru veikšanā

pieaugušo populācijā. Šobrīd nav pieejami randomizēti klīniskie pētījumi, kas apstiprinātu šo modificēto metožu priekšrocības salīdzinājumā ar standarta goniotomiju. Procedūras iespējamās komplikācijas ir hifēma, priekšējās kameras saplākšana, perifēras priekšējas sinehijas, iridodialīze, ciklodialīze, katarakta, sklēras perforācija, epitēlija ieaugšana radzenē un tīklenes atslāņošanās (Badawi et al., 2019; El Sayed et al., 2021; Weinreb, 2013).

Gadījumos, kad radzenes dzidrība ierobežo kakta struktūru vizualizāciju, tiek izvēlēta trabekulotomija *ab externo*. Jāatzīmē, ka daudzi pieredzējuši ķirurgi šo metodi izvēlas kā pirmo ārstēšanas veidu tās augstās efektivitātes dēļ. Tradicionāli šī metode tika veikta 90° apjomā uz katru pusi no Šlemma kanāla kanulācijas zonas, ar speciālu instrumentu – trabekulotomu – atverot kanāla iekšējo sienīņu un trabekulāro tīklu priekšējā kamerā. Šāda procedūra ir efektīva 40–80 % gadījumu. Šobrīd plaši arī tiek izmantota arī 360° trabekulotomija ar mikrokatetru, kas uzrāda ievērojami augstākus sekmīga rezultāta rādītājus nekā tradicionālā pieeja (L. Ling et al., 2020; Toshev et al., 2018).

Trabekulektomija tiek rezervēta gadījumiem, kad primārā kakta ķirurģijas metode nav devusi vēlamu rezultātu. Trabekulektomiju bērnu populācijā rekomendē veikt, vadoties pēc Morfielddrošākas ķirurģijas sistēmas (*Moorfields Safer Surgery System*) radītajiem kritērijiem, kas ietver uz konjunktīvas velvi vērstu konjunktīvas lēveri, nelielu radiālu griezumu veikšanu, MMC aplikāciju zem sklēras lēvera un subkonjuntivāli. Papildus tiek rekomendēts lietot modificējamās šuves un priekšējās kameras stabilizatoru (Dhingra & Khaw, 2009; Jayaram et al., 2015). Biežākās trabekulektomijas komplikācijas bērnu populācijā ietver stiklveida ķermeņa prolapsu, radzenes ektāziju, sklēras kolapsu, tīklenes atslāņošanos, blebītu un endoftalmītu. Trabekulektomijas efektivitāte PCG gadījumā ir 50–87 %. Pacientiem, kas nav sasnieguši viena gada vecumu, nesekmīga iznākuma iespējamība ir 5,6 reizes lielāka. Tāpat svarīgi atzīmēt, ka augstāks nesekmīga iznākuma risks komplicētas PCG gadījumā ir saistīts ar buftalma attīstību, sklēras rigiditātes trūkumu, kā arī izteiktu dzīšanu un rētošanos (Beck et al., 1998; Weinreb, 2013).

Gadījumos, kad trabekulektomija nesniedz gaidāmo rezultātu vai paredzams nelabvēlīgs iznākums, tiek rekomendēts lietot glaukomas drenāžas implantus vai veikt ciklodestruktīvas procedūras. Glaukomas drenāžas implantus (Molteno, Ahmeda, Pola vai Bervalda vārstuļus) iespējams ievietot arī jaundzimušajiem, tomēr svarīgi ņemt vērā implantu izmēru un adaptēt to atbilstoši acs parametriem. Tāpat svarīgi izvērtēt lokalizāciju, kur ievietot drenāžas ierīci, lai potenciāli saglabātu vietu iespējami nepieciešamai trabekulektomijai nākotnē. Implantu komplikācijas saskan ar trabekulektomijai raksturīgajām komplikācijām, bet minama arī implanta caurulītes protrūzija, saskare ar radzeni, migrācija, katarakta, vārstuļa fibrotiska aizaugšana (Ishida et al., 2005). Glaukomas drenāžas implantu efektivitātes rādītāji

atšķiras atkarībā no ierīces veida un pēcoperācijas perioda ilguma. Molteno vārstulim tie ir 56–95 %, Bervalda vārstulim 80–95 % pēc 12 mēnešiem un < 50 % pēc 60 mēnešiem, bet Ahmeda vārstulim – 55 % pēc pieciem gadiem (Beck et al., 2003; Mandalos et al., 2016; Razeghinejad et al., 2014; Weinreb, 2013).

Ciklodestruktīvas procedūras PCG gadījumā tiek rekomendētas rezistentos gadījumos, kad visas iepriekš minētās ķirurģiskās manipulācijas nav sniegušas vēlamu rezultātu. Mūsdienās krioterapiju ir aizstājusi lāzerciklofotokoagulācija. Galvenokārt tiek izvēlēta diodes lāzera ciklofotokoagulācija un endoskopiska pieeja, ar nosacījumu, ka acs anatomija to pieļauj. Pētījumi apliecina, ka transsklerāla mikropulsa ciklofotokoagulācija PCG gadījumā sniedz tradicionālajai ciklofotokoagulācijai līdzvērtīgu efektu, tomēr trūkst datu par ilgtermiņa rezultātiem. Vislabākais risinājums būtu veikt transsklerālu ciklofotokoagulāciju ultraskaņas biomikroskopijas kontrolē, jo bērniem, kuriem diagnosticēta PCG, var būt nozīmīgas izmaiņas acs priekšējā segmenta anatomijā. Sākotnējas un atkārtotas procedūras laikā ir vēlams atstāt neskartu 30°–60° plašu ciliārā ķermeņa zonu. Tādējādi pastāv lielāka varbūtība izvairīties no tādām komplikācijām kā hipotonija, ftīze (*ptisis bulbi*), redzes zudums, tīklenes atslāņošanās. Transsklerālas ciklofotokoagulācijas efektivitātes rādītājs ir 30–79 %, un procedūru nepieciešams atkārtot 70 % pacientu. Savukārt endoskopiskas ciklofotokoagulācijas efektivitāte ir 64 % pēc gada un 16 % pēc pieciem gadiem (Badawi et al., 2019; Glaser et al., 2019; Sood & Beck, 2009; Weinreb, 2013).

Ķirurģisko procedūru sekmīga iznākuma rādītāji apliecina, ka PCG ārstēšanā visbiežāk nepastāv viena universāla metode, kas spētu samazināt IOS uz visu pacienta mūžu. Šie dati akcentē regulāru kontroles vizīšu lomu glaukomas stāvokļa izvērtēšanā un nepieciešamību veikt papildu ķirurģiskas procedūras, ja IOS nav pietiekami kompensēts (Weinreb, 2013).

Pēc ķirurģiskās ārstēšanas svarīga ir pacientu novērošana dinamikā, izvērtējot ne tikai IOS, bet arī radzenes stāvokli (dzidrību, horizontālais diametru), aksiālo garumu un redzes nerva disku. Radzenes izdzidrināšanās pēc operācijas liecina, ka ir panākta IOS normalizēšanās. Bērniem pēc operācijas ir novērojama redzes nerva diska ekskavācijas samazināšanās, kas ir saistīta ar sklēras kanāla elastību (Yang et al., 2022).

1.5.5. Ilgtermiņa prognoze

Ja netiek saņemta ķirurģiska ārstēšana, PCG izraisa neatgriezenisku redzes zudumu. Šobrīd, attīstoties medicīniskajām tehnoloģijām un diagnosticēšanas metodēm, vispārējā PCG ārstēšanas iznākuma prognoze ir ievērojami uzlabojusies. Tomēr jāņem vērā, ka daļa pacientu patoloģijas rezultātā zaudē redzi, tādējādi īpaši jāizceļ agrīnas diagnostikas, efektīvas ārstēšanas un regulāru kontroļu nozīme. Salīdzinājumā ar citiem iedzimtu glaukomu veidiem bērnu

populācijā PCG uzrāda vislabāko prognozi attiecībā uz redzes funkciju saglabāšanu atbilstošas ārstēšanas gadījumā. Lai gan PCG ir ļoti reta slimība, statistikas dati liecina, ka tā ir iemesls 5 % redzes zuduma gadījumu tieši bērnu vecumā (Moore et al., 2013).

Svarīgi akcentēt, ka PCG gadījumā redzes funkcijas saglabāšanas prognoze ir atkarīga no bērna vecuma, kurā patoloģija ir attīstījusies. Visnelabvēlīgākā prognoze tiek saistīta ar neonatālo PCG, jo jau intrauterīni attīstās paaugstināts IOS, kas veicina ganglionāro šūnu bojāeju un neatgriezeniskas redzes nerva izmaiņas (Kaur & Gurnani, 2022).

Redzes funkcijas zudums tiek saistīts ar radzenes rētošanos, redzes nerva diska atrofiju, ametropiju, anisometropiju, kā arī ar šķielēšanas un ambliopijas attīstību. Ļoti būtiska ir šo pacientu novērošana dinamikā, kontrolējot acu spiedienu, nodrošinot atbilstošu redzes korekciju ar brillēm, veicot ambliopijas ārstēšanu un, nepieciešamības gadījumā, šķielēšanas korekciju. Pētījumu dati liecina, ka ilgtermiņā labu redzes asumu (visus > 0,4) izdodas sasniegt 51–56 % pacientu (Fang et al., 2022; Yassin, 2017).

Bērnu redzes funkcijas uzlabošanā ne mazāk svarīga ir komunikācija ar bērna vecākiem vai aizbildņiem un nepieciešamā atbalsta nodrošināšana. Secināts, ka apmēram vienai trešdaļai bērnu vecāku vai aizbildņu novēro vidējas vai smagas pakāpes depresiju un ievērojami samazinātu dzīves kvalitāti (Kantipuly et al., 2019).

Bērnu ar PCG ārstēšana nebeidzas pēc operācijas veikšanas; tas ir ilgtermiņa, rūpīgs un ciešas sadarbības process, kas prasa savstarpēju komunikāciju starp visām iesaistītajām ārstniecības personām, redzes pedagogiem, vecākiem vai aizbildņiem un pašiem pacientiem.

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījuma dizains

Promocijas darbs sastāv no trim daļām, kas ir savstarpēji papildinošas PCG izpētes procesā. Pētījuma norise tika balstīta uz starptautiski atzītiem bioētikas standartiem, tostarp Pasaules Medicīnas asociācijas Taipejas un Helsinku deklarācijām, vienlaikus nodrošinot pilnīgu atbilstību spēkā esošajiem Latvijas Republikas normatīvajiem aktiem.

Pētījumam tika saņemtas Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļaujas Nr. 9 / 25.05.2017 (1. pielikums) un Nr. 2-PĒK-4/46/2022 (2. pielikums). Ģenētisko analīžu veikšanai tika saņemtas CMĒK atļaujas Nr.01-29.1.2./6407 (3. pielikums), Nr. 01-29.1.2/4613 (4. pielikums) un Genoma izpētes padomes apstiprinājumi Nr. A-8/19-04-26 (5. pielikums), Nr. A-19/24-12-11 (6. pielikums).

2.1.1. Pirmā daļa

Pētījuma pirmajā daļā, apkopojot datus par BKUS reģistrētajiem un ārstētajiem 29 PCG pacientiem laika posmā no 2003. gada 1. janvāra līdz 2021. gada 31. decembrim, tika veikta retrospektīva datu analīze par PCG incidenci, diagnostiku, klīniskajām pazīmēm un ārstēšanas efektivitāti.

2.1.2. Otrā daļa

Pētījuma otrajā daļā tika veikta iepriekš diagnosticētu 22 PCG pacientu (no 2003. gada 1. janvāra līdz 2021. gada 31. decembrim) prospektīva novērošana laika posmā no 2022. gada 1. februāra līdz 2025. gada 30. jūnijam. Pacienti tika nodrošinātas regulāras kontroles vizītes BKUS Acu slimību klīnikā, veicot visus būtiskākos izmeklējumus glaukomas izvērtēšanai: autorefraktometriju, redzes asuma pārbaudi, tonometriju, gonioskopiju, acs priekšējo daļu biomikroskopiju, netiešo oftalmoskopiju un, ja pacients bija pietiekami līdzestīgs, standarta automatizēto perimetriju un optiskās koherences tomogrāfiju (OCT). Visi pētījumā iekļautie dalībnieki (pacienti vecumā virs 18 gadiem) vai viņu likumiskie pārstāvji (pacienti vecumā līdz 18 gadiem) tika informēti par pētījuma norisi un parakstīja informēto piekrišanu (7. pielikums).

2.1.3. Trešā daļa

Pētījuma trešajā daļā tika veikta 21 PCG pacienta un 39 viņu pirmās pakāpes radnieku ģenētiskā materiāla analīze, lai noteiktu iespējamās gēnu patogēnos variantus, kas varētu būt asociēti ar slimības attīstību.

Pacienti un viņu vecākiem tika sniegta informācija par iespēju brīvprātīgi piedalīties Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra (BMC) pētījumā “Reto pārmantoto slimību izraisīto faktoru izpēte, izmantojot pilna genoma sekvenčēšanas pieeju”

(ERAF Nr. 1.1.1.1/18/A/096, grants piešķirts *Dr. biol. I. Iņāškinai*) sakarā ar retu iedzimtu patoloģiju, iesaistoties projektā “Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes veidošana”. Projektam saņemta CMĒK atļauja Nr. 01-29.1.2/6407 un Genoma izpētes padomes apstiprinājums Nr. A-8/19-04-26. Pacientu un viņu vecāku/aizbildņu informēšana par projekta norisi un iespējamo dalību tajā notika no 2021. gada 1. novembra līdz 2022. gada 31. martam.

Pirms dalības projektā PCG pacienti un viņu radnieki tika informēti par pētījuma norisi. Tika parakstīta informētā piekrišana (ja pacients bija jaunāks par 18 gadiem, to veica viens no vecākiem vai aizbildnis). Saņemtie paraugi un dokumenti BMC Genoma centrā tika kodēti, piešķirot katram indivīdam unikālu kodu. Piekrišanas dokumenti, kas saturēja dalībnieku personas datus, piecu dienu laikā tika nosūtīti Iedzīvotāju genoma valsts reģistram. Asins paraugi tika apstrādāti BMC Genoma centra laboratorijā, iegūstot DNS. Paraugi kodētā veidā tiek uzglabāti BMC Genoma centra ierobežotas piekļuves telpās.

PCG pacientu un viņu pirmās pakāpes radnieku ģenētiskais materiāls tika analizēts vairākos etapos:

- 1) visiem pacientiem un viņu pirmās pakāpes radniekiem, kuri piekrita dalībai pētījumā, tika veikta ar acs priekšējā segmenta disģenēzi asociēto gēnu analīze (*CYP11B1*, *FOXC1*, *FOXE3*, *PXDN*, *PITX2*, *PITX3*, *PAX6*, *CPAMD8*), izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu – gēnu paneļa sekvencēšanu;
- 2) pēc nejaušības principa pieciem pacientiem tika veikta pilna genoma sekvencēšana (WGS);
- 3) pacientiem, kuriem netika veikta WGS, tika nodrošināta eksoma sekvencēšana (ES) ar projekta “RSU iekšējā un RSU ar LSPA ārējā konsolidācija (Nr. 5.2.1.1.i.0/2/24/I/CFLA/005)” atbalstu, kas piešķirts darba autorei *Dr. E. Elksnei*.

2.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Pētījumā tika rūpīgi izvērtēti pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji atbilstoši jaunākajām glaukomas klasifikācijas rekomendācijām bērnu vecumā.

2.2.1. Iekļaušanas kritēriji

Pacientu iekļaušana pētījumā tika balstīta uz CGRN noteiktajām definīcijām glaukomai bērniem un PCG.

Tika ievēroti šādi glaukomas diagnozes noteikšanas kritēriji bērniem (Thau et al., 2018):

- 1) pacienta vecums jaunāks par 18 gadiem diagnozes noteikšanas brīdī;
- 2) vismaz divas no zemāk minētajām klīniskajām atradēm:
 - a) IOS > 21 mmHg;

- b) radzene – Hāba strijas, radzenes diametrs > 11 mm jaundzimušajam, > 12 mm bērnam, kurš jaunāks par vienu gadu un > 13 mm bērnam pēc viena gada vecuma;
- c) acs aksiālais garums – progresējoša miopija vai miopiskas pārmaiņas ar acs izmēru palielināšanos, kas pārsniedz normālu acs attīstību;
- d) redzes nerva disks – progresējošs ekskavācijas pieaugums, asimetrija ekskavācijai $\geq 0,2$, ja redzes nerva diski vienāda izmēra, vai fokāls neirotinālās apmales zudums;
- e) redzes lauka pārmaiņas – reproducējams redzes lauka defekts, kas sakrīt ar glaukomatozas optiskas neiropātijas izmaiņām bez cita iespējama iemesla redzes lauka defektam.

Lai diagnosticētu PCG bērnam, papildu iepriekš minētajiem glaukomu diagnozes noteikšanas kritērijiem ir svarīgi arī šādi punkti (Thau et al., 2018):

- 1) glaukoma attīstās bez citu iedzimtu un iegūtu stāvokļu klātbūtnes;
- 2) novēro buftalmu (radzenes diametra un acs izmēru palielināšanos, kas pārsniedz normālu augšanas procesu). Atsevišķos gadījumos, kad patoloģija noteikta ļoti agrīni, acs izmēru palielināšanās var nebūt novērojama, bet tas neizslēdz PCG diagnozes iespējamību;
- 3) izolēta acs priekšējās kameras kakta anomālija (ar vai bez vieglām varavīksnenes saknes anomālijām, piemēram, augstu varavīksnenes saknes piestiprināšanos).

2.2.2. Izslēgšanas kritēriji

Izslēgšanas kritēriji pacientu iekļaušanai pētījumā arī tika balstīti uz CGRN noteikto definīciju citu veidu glaukomām bērnu vecumā. Tika atlasīti šādi izslēgšanas kritēriji (Thau et al., 2018):

- 1) glaukoma attīstījusies pēc 18 gadu vecuma;
- 2) glaukoma, kas asociēta ar kataraktas operāciju bērnam: acs spiediens paaugstinājies pēc kataraktas operācijas (diagnozes nosaukums “Glaukoma pēc kataraktas operācijas”), kas asociēta ar jebkura veida – iedzimtu, iegūtu, ar iedzimtām okulārām anomālijām / sistēmiskiem sindromiem saistītu – kataraktu. To klasificē kā atvērta kakta glaukomu, ja kakts ir atvērts, vai slēgta kakta glaukomu, ja kakts slēgts vai izpaužas ar akūtu glaukomas lēkmi;
- 3) glaukoma, kas asociēta ar sistēmiskām slimībām un sindromiem: raksturīgas sistēmiskas slimības vai sindroma izpausmes dzimšanas brīdī. Vienlaicīgi pacientam var būt vai nebūt citas okulāras izpausmes. Biežākie glaukomas attīstības iemesli ir hromosomu patoloģijas (21. hromosomas trisomija), saistaudu slimības (Marfāna

sindroms, Veila–Markezāni (*Weil-Marchesani*) sindroms, Stiklera (*Stickler*) sindroms), metabolas slimības (homocistinūrija, mukopolisaharidoze, Lova (*Lowe*) sindroms), fakomatozes (neirofibromatoze, Stērdža–Vēbera (*Sturge-Weber*) sindroms), un iedzimtu masaliņu infekcija;

- 4) glaukoma, kas asociēta ar iedzimtām okulārām anomālijām: dzimšanas brīdī novēro iedzimtu okulāru anomāliju. Vienlaicīgi ar okulāru anomāliju var būt novērojamas sistēmiskas izpausmes, tomēr dominējoši tiek skartas acis. Biežākie glaukomas iemesli ir anirīdija, Aksenfeltā–Rīgera spektra patoloģijas, iedzimts *ectropion uveae*, varavīksnenes hipoplāzija, mikroftalmija, okulodermāla melanocitoze, Pītersa anomālija, persistējoša fetāla vaskulatūra, mugurējā polimorfā distrofija, *ectopia lentis*;
- 5) glaukoma, kas saistīta ar iegūtiem stāvokļiem: attīstās saistībā ar dzīves laikā iegūtām patoloģijām. Biežākie iemesli ir ķirurģiskas manipulācijas (izņemot kataraktas operāciju, kas tiek īpaši nodalīta un izcelta), priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātija, steroīdu lietošana, trauma, uveīts un audzēji;
- 6) juvenila atvērta kakta glaukoma: ar citiem iegūtiem un iedzimtiem stāvokļiem nesaistīta glaukoma, kurai novēro gonioskopiski normālu, atvērtu acs priekšējās kameras kaktu un nav acs struktūru izmēra palielināšanās, kā tas ir primāru un sekundāru iedzimtu glaukomu gadījumā. Diagnosticēšanas vecums no četriem līdz 30–40 gadiem;
- 7) neapstiprināta glaukomas diagnoze. Aizdomas par glaukomas diagnozi bērnam pamatotas, ja papildās vismaz viens no šiem kritērijiem ((Thau et al., 2018):
 - a) IOS > 21 mmHg vismaz divās vizītēs;
 - b) radzene – palielināts radzenes diametrs ar normālu IOS;
 - c) acs aksiālais garums – palielināts, ar normālu IOS;
 - d) redzes nerva disks – aizdomīgas izmaiņas, kas varētu būt saistāmas ar glaukomu;
 - e) redzes lauks – aizdomīgs redzes lauka defekts, kas varētu liecināt par glaukomu.

2.3. Ķirurģiskās ārstēšanas taktika

Visiem pacientiem tika veikta trabekulektomija ar mērķi samazināt IOS. Daļā operāciju kā antifibrotiskais aģents papildus tika izmantots MMC. Retrospektīvajā datu apkopošanas periodā glaukomas operācijas ir veikuši vairāki ķirurgi. Aptuveni pēdējos 15 gadus trabekulektomijas procedūras ir veicis viens pieredzējis glaukomas speciālists, izmantojot vienu un to pašu ķirurģisko tehniku.

Visas operācijas tika veiktas vispārējā anestēzijā. Pirms operācijas tika veikta operācijas lauka apstrāde un sagatavošana, nodrošinot aseptiskus apstākļus. Pēc acs plakstiņu pletēja ievietošanas, acs virsma tika dezinficēta ar *Sol. Iodine 5%* šķīdumu, nodrošinot trīs minūšu ekspozīcijas laiku. Acs fiksācijai tika uzlikta 7-0 zīda diega radzeni neperforējoša trakcijas šuve netālu no limba, radzenes augšējā daļā. Uz plkst. 12 paralimbāli tika izdarīts gļotādas grieziens, izveidojot konjunktīvas lēveri ar pamatni pret velvi. Manuāli ar ķirurģiskajām šķērēm no sklēras tika atdalīta konjunktīva un Tenona kapsula.

Hemostāzes panākšanai tika izmantota bipolāra kauterizācija episklerālajā zonā, kur tika plānots pozicionēt sklerālo lēveri. Paredzētais ķirurģiskais apvidus, kā arī tam piegulošā episklēra iespējami plašā laukumā tika pārklāta ar 3–4 acu ķirurģiskajiem sūkļiem uz divām minūtēm, kas bija piesūcināti ar MMC šķīdumu koncentrācijā 0,4 mg/ml. Pēc ekspozīcijas sūkļi tika izņemti, bet atlikušais MMC noskalots no acs virsmas ar 20–30 ml balansētu sāļu šķīdumu.

Pēc operācijas lauka atsegšanas un sagatavošanas augšējā temporālajā kvadrantā ar 15 grādu nazi tika izveidota aptuveni 1 mm gara paracentēze. Tālāk tika veidots virspusējs sklēras lēveris 3 × 3 mm izmērā, sasniedzot apmēram trīs ceturtdaļas no sklēras biezuma. Zem izveidotā sklēras lēvera uz vienu minūti tika ievietots ķirurģiskais sūklis 2 × 2 mm izmērā, kas bija piesūcināts ar MMC 0,4 mg/ml koncentrācijā. Pēc tam atlikušais MMC tika rūpīgi izskalots, izmantojot 20–30 ml balansēta sāļu šķīduma. Ar 15 grādu nazi tika veikta 1,5–2 mm liela trabekulektomija, caur kuru, lietojot šķēres, tika veikta perifēro varavīksnenes audu bazāla iridektomija.

Sklerālais lēveris tika novietots atpakaļ sākotnējā pozīcijā, un tā malas fiksētas ar 2–4 atsevišķām šuvēm, izmantojot 10-0 neilona diegu. Pēc tam konjunktīva kopā ar Tenona kapsulu tika noslēgta ar atsevišķām 10-0 vikrila šuvēm. Radzenes trakcijas šuve tika izņemta. Priekšējās kameras tilpums tika atjaunots, ievadot balansēta sāļu šķīdumu, vienlaikus pārbaudot IOŠ attēci uz filtrācijas zonu. Ārējās filtrācijas klātbūtnes izvērtēšanai tika veikts Zeidela (*Seidel*) tests, uz acs virsmas uzpilotot sterilu 2 % fluoresceīna šķīdumu. Operācijas noslēgumā konjunktīvas maisā tika iepilināti antibakteriāli acu pilieni un uz acs uzlikts sterils pārsējs.

Pirmreizēja ķirurģiskā ārstēšana tika uzskatīta par sekmīgu, ja IOS saglabājās robežās no 5–21 mmHg bez papildu medikamentozas terapijas. Savukārt par daļēji sekmīgu ārstēšanu – IOS robežās no 5–21 mmHg ar papildu medikamentozu terapiju. Par nesekmīgu pirmreizējas ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu tika uzskatīts IOS > 21 mmHg vai < 5 mmHg, kura koriģēšanai bija nepieciešama atkārtota ķirurģiska manipulācija, kā arī trabekulektomijas komplikāciju rezultātā zaudēta gaismas uztvere skartajā acī.

2.4. Redzes funkcijas un acs struktūru objektīva izvērtēšana

Pētījuma retrospektīvajā daļā tika analizēta atrade diagnozes noteikšanas brīdī. Savukārt prospektīvajā daļā tika veikti vairāki izmeklējumi, lai noteiktu glaukomas stadiju un iespējamo slimības progresēšanu. Tika analizēti šādi redzes funkcijas un strukturālo izmaiņu raksturojošie faktori:

- 1) redzes asums, refrakcijas kļūda, sfēriskais ekvivalents (SE), ambliopija;
- 2) IOS un ārstēšanas iznākums;
- 3) objektīvās izmaiņas retrospektīvajā datu analizē un vizītes laikā prospektīvajā daļā;
- 4) redzes lauks;
- 5) optiskās koherences tomogrāfijas atrade.

Iegūtie dati sniedza iespēju izvērtēt ilgtermiņa ārstēšanas rezultātus un citu faktoru potenciālo ietekmi.

2.4.1. Redzes asuma noteikšana

Ņemot vērā pacientu agrīno vecumu un ar to saistītās grūtības objektīvi izvērtēt redzes funkciju akūtas patoloģijas gadījumā (paaugstināts IOS un radzenes apduļķošanās), redzes asums pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī netika analizēts.

Kontroles vizīšu laikā redzes asuma noteikšanai tika veikta monokulāra redzes pārbaude. Ņemot vērā pacientu vecumu, katram pacientam tika izvēlēta atbilstošākā redzes asuma tālumā noteikšanas metode. Redzes asuma pārbaudes bērniem BKUS Acu slimību klīnikā veica pieredzējuši optometriisti.

Bērniem līdz divu gadu vecumam redzes asums tika izvērtēts, izmantojot Kārdifas (*Cardiff*) redzes asuma pārbaudes testu, kas sastāv no 36 dažāda kontrasta pakāpes optotipu pelēkas krāsas kārtīm. Izmeklējuma kārtī optotips ir novietots augšpusē vai lejasdaļā, tādējādi ļaujot konstatēt bērna acu skata pozīcijas izmaiņas jauna optotipa demonstrēšanas brīdī. Katrs nākamais optotips tiek veidots ar smalkāku robežlīniju, tādā veidā palīdzot izvērtēt redzes asumu. Redzes pārbaude tiek veikta viena metra attālumā, un tā sniedz iespēju noteikt redzes asumu no 20/200 līdz 20/20 (0,1–1,0 pēc decimālskalas). Tests tiek rekomendēts bērniem no sešu mēnešu vecuma (Woodhouse et al., 1992).

Bērniem vecumā no diviem līdz četriem gadiem monokulārai redzes asuma pārbaudei tika veikts Lēas (*Lea*) tests, kura rezultāti tika konvertēti decimālskaitļos. Šajā testā bērnam ir jāspēj parādīt redzētais objekts tālumā, izmantojot rokās turamas objektu formas. Savukārt pacientiem, kuri var skaidri nosaukt redzamos burtus un skaitļus, tika veikta redzes pārbaude tālumā, izmantojot standartizētu redzes pārbaudes decimālskalu. Analizējot faktoru ietekmi uz redzes asumu, tika ņemts vērā pēdējās kontroles vizītes laikā noteiktais redzes asums (Caltrider et al., 2024).

Refrakcijas kļūda tika noteikta cikloplēģijā, izmantojot 1 % ciklopentolātu saturošus acu pilienus un veicot autorefraktometriju vai retinoskopiju. Redzes korekcija tika veikta atbilstoši iegūtajiem datiem; tika noteikts labākais koriģētais redzes asums tālumā, to atainojot kā galarezultātu.

Lai izvērtētu kopējo acs refrakcijas stāvokli, tika analizēts sfēriskais ekvivalents (SE). Atkarībā no SE refrakcijas stāvoklis tika noteikts šādi:

- 1) emetropija, ja SE bija robežās no $-0,5$ līdz $+0,5$ D;
- 2) miopija, ja $SE < -0,5$ D;
- 3) hipermetropija, ja $SE > +0,5$ D.

SE tika aprēķināts pēc šādas formulas:

$$\text{Sfēriskais ekvivalents (SE)} = \text{sfēra} + (\text{cilindrs} / 2)$$

Sfēra ataino sfēriskās lēcas korekcijas stiprumu, un cilindrs – cilindriskās lēcas stiprumu dioptrijās (Enaholo et al., 2023).

Redzes asums tika klasificēts atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijām redzes pavājināšanās pakāpes noteikšanai pēc decimālskalas (World Health Organization, 2019):

- 1) neesoša vai gandrīz neesoša redzes pavājināšanās ($\geq 0,5$);
- 2) viegla redzes pavājināšanās ($< 0,5$ un $\geq 0,3$);
- 3) mērena redzes pavājināšanās ($< 0,3$ un $\geq 0,1$);
- 4) smaga redzes pavājināšanās ($< 0,1$ un $\geq 0,05$);
- 5) aklums ($< 0,05$).

2.4.2. Tonometrija

Tonometrija bija IOS noteikšanas pamatizmeklējums. Tika analizēts postoperatīvais IOS iznākums pēc 3, 6, 12 un 24 mēnešiem un noslēdzošajā kontroles vizītē.

Jāatzīmē, ka pētījuma pirmā daļa aptver ļoti ilgu laika periodu (no 2003. gada sākuma līdz 2021. gada noslēgumam). Šajā laikā ir mainījušās klīnikā izmantotās IOS noteikšanas metodes bērniem vispārējā anestēzijā, ietverot gan Perkina tonometriju, gan tonometriju, kurā IOS nosaka ar vieglu pieskārienu radzenes virsmai pēc atsitiena principa (angl. *rebound tonometry*). IOS spiediens pacientiem tika noteikts vispārējās anestēzijas sākuma fāzē, ar mērķi maksimāli mazināt anestēzijas vielas (sevofluorāna) ietekmi uz IOS vērtību. Gan pieaugušo, gan bērnu populācijā atzītā IOS norma ir līdz 21 mmHg, un spiediens virs šīs vērtības tiek uzskatīts par paaugstinātu (Spaeth, 2021).

Pieaugušo populācijā par labāko IOS noteikšanas metodi uzskata Goldmana tonometriju, tomēr bērnu populācijā, īpaši runājot par iedzimtām glaukomām, to nav iespējams

veikt, jo pacientam stabili jāatrodas sēdus stāvoklī pie spraugas lampas. Alternatīva Goldmana tonometrijai pacientiem guļus stāvoklī ir Perkina tonometrija, kad acs spiediens tiek noteikts, bērnam atrodoties vispārējā anestēzijā. Perkina tonometrija tiek pielīdzināta Goldmana tonometrijai to darbības vienādā pamatprincipa dēļ (Spaeth, 2021).

Ņemot vērā, ka dažādas tonometrijas metodes var uzrādīt atšķirīgus rezultātus, pastāv datu analīzes novirzes risks. Tomēr svarīgi akcentēt, ka PCG ir ļoti reta slimība, tādēļ prospektīva pacientu novērošana, izmantojot vienas un tās pašas medicīnas ierīces, nesniegtu iespēju apkopot datus par pietiekamu pacientu skaitu un IOS vērtību diagnozes noteikšanas brīdī. Retrospektīvā pieeja ir efektīvākais paņēmieni, neatkarīgi no IOS noteikšanai paredzēto diagnostisko ierīču klāsta izmaiņām.

Pētījuma prospektīvajā daļā pacientiem acu spiediena kontrole tika veikta ar *iCare IC 200* tonometru (*Icare Finland Oy/Tiolat Oy*, Somija). Katras vizītes laikā tonometriju veica pētījuma autore (2.1. attēls). Par paaugstinātu IOS tika uzskatīts gadījumā, ja tā vērtība > 21 mmHg. *iCare IC 200* tonometra izmantošana bērnu populācijā sniedz vairākas priekšrocības – tas nodrošina vieglu, ātru, nesāpīgu procedūras veikšanu, kā arī nav nepieciešama lokālā anestēzija (pretēji Goldmana tonometrijai). Šāda veida tonometrs sniedz iespēju noteikt IOS, pacientam atrodoties arī guļus pozīcijā (*Icare Finland Oy*, 2018).



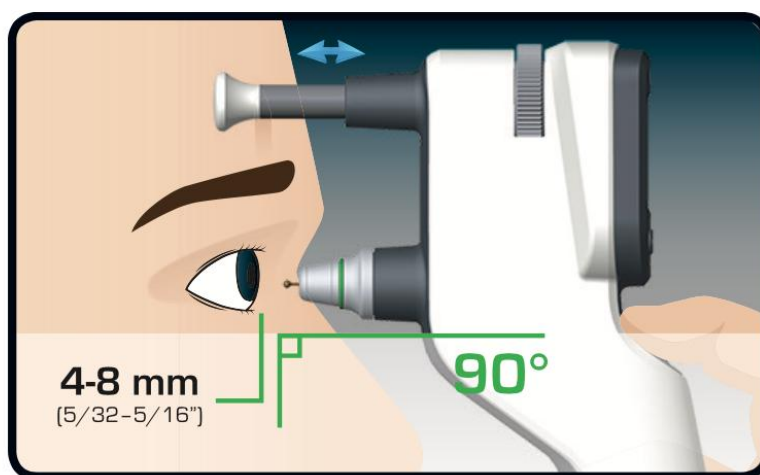
2.1. attēls. *iCare IC 200* tonometra izmantošana IOS noteikšanai bērnam

Autores attēls, kas publicēts ar bērna vecāku rakstisku piekrišanu

Tonometrs nosaka IOS pēc patentētas, uz indukciju balstītas atsitienu metodes (angl. *induction-based rebound method*), tādējādi sniedzot iespēju IOS noteikt ātri, precīzi un bez papildu medikamentiem radzenes jutības samazināšanai. IOS mērījums notiek ar 4 mg

vieglas zondes palīdzību (izmēri: 7×38 mm), kas sastāv no plastikāta apaļas formas uzgaļa un metāla kātiņa. Pirms mērījuma veikšanas metāla kātiņš tiek magnetizēts, un tonometrijas laikā zonde darbojas kā kustīgs magnēts, kas inducē elektriskos signālus apkārt esošajā spirālē, nodrošinot augstu mērījumu precizitāti.

Izmeklējuma laikā tonometra zondei jāatrodas perpendikulāri radzenes centram, apmēram 4–8 mm (vidēji 5 mm) attālumā; pieres balstam jāatrodas virs uzacu zonas. Attālumu starp zondi un radzeni iespējams mainīt, regulējot pieres balsta garumu (2.2. attēls). Par pareizu tonometra pozīciju attiecībā pret radzenes virsmu liecina zondes pamatnē novietots indikators. Tajā redzamā zaļā gaisma liecina par pareizu pozīciju, savukārt sarkanā – par nepareizu novietojumu. Mērījuma veikšanas procesā zonde pārvietojas uz priekšu un īslaicīgi pieskaras radzenes ārējai virsmai, atlecot atpakaļ. Šajā laikā tonometrs reģistrē vairākus zondes kustības parametrus – atsitienu laiku un palēnināšanos. Izmantojot īpašu algoritmu, aparāts aprēķina IOS. Katrai acij tiek veikti seši atsevišķi mērījumi, pēc kuru rezultātu iegūšanas aparāts uzrāda vidējo vērtību (tiek ietverti tikai četri labākie mērījumi, bet divi neprecīzākie tiek izslēgti). Ja zondes noteiktajos mērījumos tiek novērotas mazas variācijas un ir laba mērījumu kvalitāte, tad aparāta uzrādītajai vidējai vērtībai apkārt tiek atainots zaļš aplis. Dzeltens aplis norāda uz pieņemamu mērījumu kvalitāti. Ja mērījumu rezultātos tiek konstatētas plašas variācijas, tonometra ekrānā tiek atainots aicinājums veikt atkārtotu izmeklējumu.



2.2. attēls. Ražotāja rekomendācijas IOS noteikšanai ar *iCare IC 200* tonometru (Icare Finland Oy, 2018)

Jāņem vērā, ka izmeklējuma laikā mazāk nekā viena metra rādiusā no tonometra nedrīkst atrasties ierīces ar augstu magnētisko lauku, jo tās var ietekmēt tonometra precizitāti. Katra izmeklējuma laikā jālieto jauna zonde. Atkārtota vienas un tās pašas zondes izmantošana vairākiem pacientiem var veicināt vīrusu un baktēriju pārnesei, kā arī radīt neprecīzus mērījumu rezultātus un izraisīt zondes bojājumus. Turklāt, atšķirībā no citām ierīcēm, *iCare IC 200*

tonometram nav nepieciešams lietot radzenes anestēziju. Lokāla anestēzija var izraisīt neprecīzu IOS vērtības noteikšanu (Icare Finland Oy, 2018).

2.4.3. Acs priekšējā segmenta izvērtēšana

Retrospektīvajā datu analīzē tika izvērtēta acs priekšējā segmenta atrade. Savukārt pētījuma prospektīvajā daļā tika fiksēta informācija par radzenes horizontālo diametru, Hāba strijām un gonioskopijā vizualizējamajām pārmaiņām.

Diagnozes noteikšanas brīdī tika izvērtētas radzenes pārmaiņas. Radzenes diametra vērtības tika atzīmētas kā ievērojami paaugstinātas, balstoties uz CGRN noteiktajiem parametriem (Thau et al., 2018):

- 1) > 11 mm jaundzimušajam;
- 2) > 12 mm bērnam jaunākam par vienu gadu;
- 3) > 13 mm bērnam pēc viena gada vecuma.

Izmeklējumu protokolā atsevišķi tika norādīta informācija par radzenes apduļķojumu un Hāba striju klātbūtni, kas rodas paaugstināta IOS rezultātā, izraisot plīsumus Descemeta membrānā. Lai izslēgtu citu iedzimtu un iegūtu glaukomas veidu etioloģiju, priekšējā segmenta apskatē būtiska nozīme bija arī acs priekšējās kameras, varavīksnenes, zīlītes reģiona un lēcas izvērtēšanai.

Acs priekšējās kameras kakta izvērtēšanas pamatizmeklējums ir gonioskopija. Izmeklējuma laikā ar speciālu lēcu (*Volk, HigMag* četru spoguļu lēca ar $1,5 \times$ palielinājumu) tika izvērtētas kakta struktūras. Lēcas spoguļi sniedz iespēju priekšējās kameras kaktu apskatīt 360° diapazonā.

PCG raksturīga izolēta goniodisģenēze ar acs priekšējās kameras kakta izmaiņām vieglā pakāpē, kas var izpausties ar:

- 1) augstu novietotu varavīksnenes sakni, kas piestiprinās trabekulārā tīkla līmenī (kaktā nav vizualizējams sklēras piesis un ciliārā ķermeņa josla);
- 2) varavīksnenes perifērijas mežģīņveida, izrobota struktūru;
- 3) bālas nokrāsas varavīksnenes perifēriju, kas aizsedz kakta struktūras.

Izmeklējums tika veikts, iepilinojot acī vietējās anestēzijas līdzekli, uz lēcas kontaktvirsmas uzliekot deksapantenola gēlu un lēcu novietojot uz pacienta radzenes virsmas.

2.4.4. Acs aksiālais garums

Acābols intensīvi aug un attīstās bērna pirmajos dzīves gados. Paaugstināta IOS ietekmē acs struktūru izmēri palielinās daudz straujāk nekā fizioloģiskos apstākļos. Šāds novērojums ir saistāms ar nenobriedušajām kolagēna šķiedrām sklēras apvalkā (Weinreb, 2013).

Acs aksiālā garuma noteikšana ir viens no pamatizmeklējumiem, ko veic, lai apstiprinātu aizdomas par PCG. Jaundzimušajiem tas var izpausties kā palielināts acs aksiālais garums, kas pārsniedz vidējās vērtības normālos augšanas apstākļos, savukārt zīdaiņiem tās var būt progresējošas miopijas pazīmes vai miopisku pārmaiņu attīstība (Thau et al., 2018).

Pētījuma ietvaros acs aksiālais garums tika noteikts ar ultraskaņas A skenēšanas (angl. *A-scan*) kontakta/aplanācijas metodi, mērot acs garumu no radzenes centra līdz makulai. Tika veikti vismaz pieci secīgi izmeklējumi, pēc kuriem tika aprēķināta iegūto rezultātu vidējā vērtība. Nepieciešamības gadījumā acs struktūras tika izvērtētas arī ar B skenēšanas (angl. *B-scan*) metodi. Acs aksiālais garums tika noteikts pirms ķirurģiskās ārstēšanas, apstiprinot klīnisko diagnozi. Kontroles vizītēs acs aksiālā garuma izmaiņas tika analizētas kā miopijas progresēšana autorefraktometrijā vai retinoskopijā.

2.4.5. Netiešā oftalmoskopija un redzes nerva diska izvērtēšana

Acs mugurējā segmenta apskatei pacientam abās acīs tika iepilināti 1 % ciklopentolātu saturoši acu pilieni, tādējādi radot farmakoloģisku midriāzi un nodrošinot iespēju izvērtēt redzes nerva disku un tīklenes struktūras. Netiešā oftalmoskopija tika veikta ar spraugas lampu un binokulāro oftalmoskopu, izmantojot paplašinātā redzes lauka *Volk SuperField* lēcu vai 20 D *Volk* lēcu. Izmeklējuma laikā tika analizēta tīklenes centrālā un perifērā daļa, kā arī redzes nerva diska anatomija. Tīklenes struktūras tika rūpīgi apskatītas ar mērķi izslēgt citus sekundāras glaukomas iemeslus.

Lai izvērtētu glaukomatozas neiropātijas attīstību, redzes nerva disks tika raksturots pēc vispārpieņemtajiem kritērijiem: izmērs (liels, vidējs, mazs), ekskavācijas lielums, diska krāsa un robežas. Redzes nerva disks tika izmērīts fundoskopijas laikā, nosakot diska vertikālo diametru. Ja mērījums ar *Volk SuperField* lēcu uzrādīja diska diametru, kas bija lielāks par 1,5 mm, disks tika uzskatīts par lielu. Savukārt disks, kura diametrs nerasniedza 1,0 mm, tika raksturots kā mazs (Spaeth, 2021). Redzes nerva diska ekskavācija tika noteikta katras vizītes laikā (2.3. attēls).



2.3. attēls. Redzes nerva diska ekskavācijas noteikšana, salīdzinot diska vertikālo diametru ar centrālā padziļinājuma diametru

(Autores veikta fotodokumentācija)

Lai izvērtētu iespējamo glaukomas progresēšanu, noslēdzošajā vizītē tika analizēta redzes nerva diska neiroretinālās apmales un ekskavācijas atšķirība salīdzinājumā ar sākotnējo atradi pirmajā ambulatorajā vizītē pētījuma prospektīvajā daļā.

Redzes nerva diska pārmaiņas tika klasificētas kā patoloģiskas, ja tika novērotas šādas izmaiņas (Thau et al., 2018):

- 1) fokāls neiroretinālās apmales zudums;
- 2) redzes nerva diska ekskavācijas asimetrija $\geq 0,2$, ja redzes nerva diski ir vienāda izmēra;
- 3) progresējošs ekskavācijas pieaugums, ja iepriekš bija izdevies vizualizēt un datēt redzes nerva diska stāvokli.

Pētījuma prospektīvajā daļā katru reizi pacientu *fundus oculi* apskati veica pētījuma autore, tādējādi samazinot klīniskās atrades variācijas, kuras varētu rasties, ja izvērtēšanu veiktu dažādi speciālisti.

2.4.6. Standarta automatizētā perimetrija

Redzes lauka pārbaudei tika veikta standarta automatizētā perimetrija ar aparātu *MonCvONE Pro* (*Metrovision*, Francija), veicot izmeklējumu glaukomas sliekšņa noteikšanai. Distance starp aci un perimetra ekrānu bija 30 cm.

Izmeklējums tika veikts uz balta fona ar Goldmana III izmēra baltajiem gaismas stimuliem 24° redzes laukam, ietverot 79 punktu pārbaudi. Aparāta fona apgaismojuma intensitāte izmeklējuma laikā bija 10,0 cd/m². Stimulu intensitāti bija iespējams mainīt 32 soļos no 0,10 līdz 318 cd/m². Stimula ekspozīcijas ilgums bija 300 ms. Redzes lauka pārbaude tika veikta ar *FAST24* (angl. *Fibre Adapted Static Testing Perimetry*) izmeklējumu, kura ietvaros redzes lauka analīze tiek veikta atbilstoši optimālai testa punktu pārbaudei, kas atbilst

biežākajām izmaiņām tīklenē un redzes nerva šķiedrās. *FAST24* priekšroka tika dota izmeklējuma saīsinātā laika dēļ, kas potenciāli var uzlabot pacienta līdzestību.

Fiksācijas kontrolei tika izmantota Heila–Krkava (*Heijl–Krkau*) aklā plankuma metode (stimuli tiek atainoti aklā plankuma zonā) un digitāla kamera (automātiska acs pozīcijas noteikšana pēc zīlītes atrašanās vietas). Izmeklējuma laikā tika izvērtēti vairāki kvalitātes kontroles parametri: validēto stimulu skaits (liecina, vai izmeklējums tika pilnīgi pabeigts), fiksācijas zudums un uzmanības zudums (ataino pozitīvu atbildi uz stimuliem, kuri pacienta acs pozīcijā nav redzami). Redzes lauka kvalitātes analīzes ietvaros tika ņemts vērā, ka fiksācijas zudums nedrīkst pārsniegt 20 %. Ja kāda rādītāju ticamības vērtība bija $p < 0,05$, tests tika uzskatīts par neatbilstošu, un tas pētījumā netika iekļauts.

Redzes lauka pārbaude tika veikta tikai pietiekami līdzestīgiem pacientiem. Tāpat tika sekots līdzi, lai optiskā vide būtu dzidra un zīlītes izmērs testa veikšanas laikā sasniegtu vismaz 3 mm. Izmeklējums tika nozīmēts vismaz septiņus gadus veciem pacientiem, jo redzes lauka pārbaudes veikšanas laikā ir nepieciešama intensīva pacienta iesaiste un sekošana sniegtajiem norādījumiem. Redzes lauka pārbaude netika veikta pacientiem, kuri nav sasnieguši septiņu gadu vecumu, kā arī gadījumos, kad redzes asums bija mazāks par 0,1 pēc decimālskalas (Metrovision, 2023).

Pirms izmeklējuma veikšanas optometrists pacientam detalizēti izklāstīja izmeklējuma būtību un sniedza instrukcijas tā veikšanai. Lai pacients labāk spētu reaģēt, atpazīt vizuālos stimulus, neizjustu pārmērīgu uztraukumu un labāk izprastu izmeklējuma norisi, pirms tā uzsākšanas tika veikts paraugdemonstrējums. Visu izmeklējuma laiku pacientam blakus atradās optometrists, kurš uzraudzīja, lai pacients fiksētu aci uz norādītajiem punktiem perimetra centrālajā daļā. Izmeklējums tika veikts noslēgtā, tumšā un klusā telpā, lai nenovērstu pacienta uzmanību no testa izpildes.

Klīniski ticamajos perimetrijas izmeklējumos tika analizēta vidējā deviācija (*MD*, angl. *Mean deviation*), kas ataino starpību starp normālu, vecumam koriģētu gaismas jutību un pacienta noteikto gaismas jutību konkrētajā redzes lauka punktā. Par strauju progresēšanu tika uzskatīts *MD* samazinājums par vairāk nekā $-1,0$ dB/gadā (Kiuchi et al., 2006).

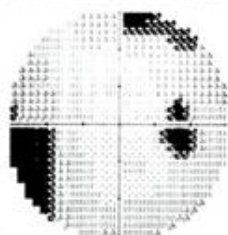
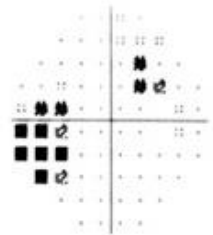
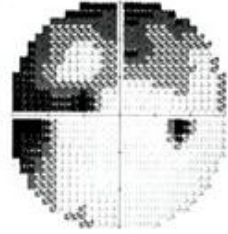
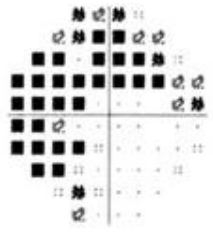
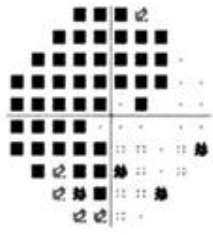
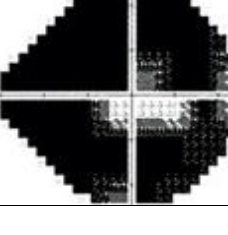
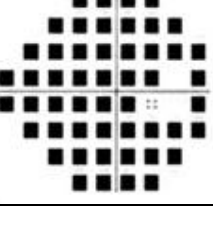
Redzes lauka defektu smaguma pakāpes izvērtēšanā tika sekots EGS vadlīnijās noteiktajai vienkāršotajai Hodapa *Hodapp*’s klasifikācijai (Heijl et al., 2021; Spaeth, 2021):

- 1) agrīns glaukomatozs redzes lauka zudums ($MD > -6,00$ dB);
- 2) mērens glaukomatozs redzes lauka zudums ($-6,00 > MD \geq -12,00$ dB);
- 3) izteikts glaukomatozs redzes lauka zudums ($MD < -12,00$ dB);
- 4) smags glaukomatozs redzes lauka zudums ($MD < -22,00$ dB).

Heils (*Heijl*) ar kolēģiem (2.1. tabula) vizualizēja redzes lauka klasifikāciju, lai labāk izprastu glaukomas radītā redzes lauka bojājuma smaguma pakāpi (Heijl et al., 2021; Mills et al., 2006).

2.1. tabula

Redzes lauka izmaiņu klasifikācija pacientiem ar glaukomu atbilstoši MD vērtībai
(Heijl et al., 2021)

Stadija	Redzes lauka zuduma pakāpe	MD vērtība	Melnbaltā karte	Totālā deviācija varbūtību kartē
1.	Agrīna	−6,00 dB vai vairāk		
2.	Mērena	−6,01 līdz −12,00 dB		
3.	Izteikta	−12,01 līdz −22,00 dB		
4.	Smaga	−22,01 vai mazāk		

MD – vidējā deviācija (autores tulkojums un salikums).

Redzes lauka noteikšana ar perimetrijas palīdzību tiek uzskatīta par pamatizmeklējumu glaukomas diagnostikā un monitorēšanā. Tomēr bērnu populācijā to ne vienmēr ir iespējams veikt, tādēļ katrs gadījums ir jāvērtē individuāli. Ņemot vērā, ka pētījumā piedalās pacienti ar PCG, redzes lauka izmeklējumi tiek nodrošināti tikai tad, kad pacients ir sasniedzis noteiktu vecumu. Redzes lauku nav iespējams salīdzināt pirms un pēc operācijas. Lai noteiktu slimības progresēšanu un terapijas maiņas nepieciešamību, perimetrija tika veikta pētījuma prospektīvajā daļā. Redzes lauka izmaiņas ir tieši saistītas ar pacienta dzīves kvalitātes pasliktināšanos, tādēļ šim izmeklējumam ir būtiska loma redzes funkcionalitātes izvērtēšanā (Spaeth, 2021).

2.4.7. Optiskā koherences tomogrāfija

OCT ir plaši izmantota, neinvazīva, bezkontakta tehnoloģija, lai reālajā laikā, objektīvi *in vivo* izvērtētu acs struktūras histoloģiskā līmenī. Ar OCT iespējams analizēt tādus redzes nerva diska parametrus kā peripapilāro tīklenes nervu šķiedru slāņa (pRNFL) biezumu, Bruha membrānas atvērumu (BMO) un minimālo neiroretinālās apmales biezumu (MRW), kā arī tīklenes slāņu struktūras. Visiem līdzestīgajiem pacientiem tika veikts padziļināts redzes nerva un tīklenes izmeklējums ar spektrālā domēna OCT (SD-OCT, *Spectralis® SD-OCT*, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Vācija). Iegūtie dati tika analizēti ar *Heidelberg Eye Explorer* programmatūru (versija 1.9.14.0; HEYEX, Heidelberg, Vācija). Visus izmeklējumus veica viens operators – pētījuma autore.

SD-OCT izmeklējuma laikā superluminiscējoša lāzerdiode izstaro infrasarkanā gaismu ar centrālo viļņa garumu 870 nm. Tiek analizēta atstarotās gaismas intensitāte no dažādām acs mugurējā pola struktūrām, iegūstot 11 µm biezus, augstas izšķirtspējas šķēsgriezuma B skenēšanas attēlus, kas spēj atspoguļot acs struktūru 1,9 mm dziļumā. Jaunākās tehnoloģijas sniedz iespēju iegūt augstas kvalitātes attēlus ar aksiālo izšķirtspēju līdz 7 µm, sekundē veicot 40 000 A skenēšanu (Heidelberg Engineering GmbH, 2013).

Acs izsekošanas sistēma (*TruTrack Active Eye*) tika izmantota, lai automātiski atpazītu makulu un redzes nervu, kā arī samazinātu kustības izraisītus artefaktus. Tīklenes centrālās bedrītes – redzes nerva diska novietojuma atpazīšana (angl. *fovea-to-disc* pielāgošanas tehnoloģija) ļauj precīzāk izvērtēt redzes nerva diska parametrus. Acs izsekošanas sistēma (*TruTrack Active Eye*) izmanto divus atsevišķus gaismas starus, lai vienlaicīgi veidotu divus attēlus. Viens no stariem izseko un veido *fundus* attēlu, radot atsauci, kas vada OCT staru. Divu staru skenējums ļauj izveidot attēlu bez kustību artefaktiem, precīzi to reģistrēt un palīdz radīt precīzus atkārtotus izmeklējumus. Ass/līnijas, kas savieno tīklenes centrālo bedrīti un redzes nerva disku, pielāgošana (angl. *fovea-disc alignment*) ir unikāla tehnoloģija, kas automātiski izseko un anatomiski pielāgo apla skenējumus, tādējādi uzlabojot pRNFL mērījumus un reproducējamību. Šī tehnoloģija palīdz novērst mērījumu kļūdas, kas radušās skenējumu laikā mainītas galvas un/vai acs pozīcijas dēļ.

Pacienta līdzestība tika izvērtēta pēc vairākiem faktoriem: spēja mierīgi nosēdēt un noturēt galvu uz balsta paliktņa, spēja fiksēt acu skatu noteiktā virzienā un noturēt acis atvērtas visa izmeklējuma laikā.

Ja pacients bija pietiekami līdzestīgs un spēja ilgstoši fiksēt acu skatu uz konkrētu punktu, tika veikts pilnais redzes nerva un ganglionāro šūnu izmeklējums ar Glaukomas moduļa paplašināto versiju (*Glaucoma Module Premium Edition*, versija 6.16.7.0). Izmeklējuma laikā tika veikti 24 augstas izšķirtspējas radiāli skenējumi un trīs aplveida pRNFL skenējumi ar

3,5 mm, 4,1 mm un 4,7 mm diametru no redzes nerva diska centra. pRNFL biezums tika izteikts μm dažādos redzes nerva diska segmentos. BMO tika mērīts mm^2 , savukārt MRW tika izteikts ar μm . Mugurējā pola tīklenes skenējumā tika noteikts ganglionāro šūnu biezums. Tīklenes skenējums tika noteikts $30^\circ \times 25^\circ$ izmērā, veidojot 61 attēlu ar 120 μm atstatumu.

Ja pacientam bija grūtības ilgstoši fiksēt acu skatu, tika veikts izmeklējums tikai pRNFL noteikšanai 3,5 mm attālumā no redzes nerva diska centra, un ar horizontāla skenēšanas palīdzību šķērsgriezumā tika izvērtētas makulas centrālās struktūras. pRNFL noteikšanai tika veikts 12° skenēšana un veidots viens šķērsgriezuma attēls.

pRNFL biezums tika aprēķināts automātiski ar SD-OCT programmatūru; tika sniegti dati par vidējo vērtību globāli (G, 360°) un sešos Gārveja–Hīta sektoros: temporāli (T) 90° , temporāli-augšā (TS) 40° , temporāli-lejā (TI) 40° , nazāli (N) 110° , nazāli-augšā (NS) 40° , nazāli-lejā (NI) 40° . Atzīme “normas robežās” norāda, ka pacienta dati ir virs piektās percentīles, salīdzinot ar normatīvo datubāzi (95 % pacientu datubāzē pRNFL bija virs šīs vērtības). Atzīme “robežzona” liecina, ka dati atbilst pirmajai līdz piektajai percentīlei normatīvajā datubāzē, bet norāde “ārpus normālajām robežām” nozīmē, ka šādi izmeklējumu rezultāti tika konstatēti mazāk nekā 1 % pacientu, un tiek klasificēti kā izmainīti.

BMO ir zona, kurā beidzas Bruha membrāna un veidojas atvērums, pa kuru no acs iziet ganglionāro šūnu aksoni. BMO ne vienmēr atbilst Elšinga gredzenam, kas ir atvērums sklērā, caur kuru no acs iziet redzes nervs (A. S. C. Reis et al., 2012). Ar 24 radiālu skenējumu palīdzību Glaukomas moduļa paplašinātā versija automātiski nosaka 48 BMO punktus apkārt redzes nerva diskam un sniedz iespēju aprēķināt BMO laukumu mm^2 . BMO, kas bija mazāks nekā $1,63 \text{ mm}^2$, tika klasificēts kā mikrodisk (Enders et al., 2017), savukārt $> 2,5 \text{ mm}^2$ – kā makrodisk (Stingl et al., 2025).

Savukārt MRW ir īsākais attālums starp BMO un iekšējo robežmembrānu tīklenē. Neiroretinālo apmali veido ganglionāro šūnu aksoni un tos aptverošie glijas audi, kas novietojas redzes nerva diska prelaminārajā daļā – *lamina cribrosa* priekšpusē. Atzīme “normas robežās” norāda, ka pacienta dati ir virs normatīvās datubāzes piektās percentīles (95 % pacientu MRW datubāzē bija virs šīs vērtības). Atzīme “robežzona” liecina, ka dati atbilst pirmajai līdz piektajai percentīlei, bet norāde “ārpus normālajām robežām” nozīmē, ka šādi izmeklējumu rezultāti tika konstatēti mazāk nekā 1 % pacientu normatīvajā datubāzē un atradās zem pirmās percentīles.

Izmeklējuma laikā galda augstums tika pielāgots pacientam, viņa piere un zods tika fiksēti pret balstiem. Pacienta krēsla augstums tika pielāgots, lai galvu būtu ērti noturēt nepieciešamajā pozīcijā visu izmeklējuma laiku. Acu augstums tika pielāgots norādītajam indikatoram uz galvas balsta kolonnas. Visu pacientu zīlītes izmērs pārsniedza 3 mm, un pirms

izmeklējuma netika lietoti midriātiski acu pilieni. Priekšējam radzenes izliekumam tika norādīta noklusējuma vērtība 7,7 mm; papildus netika ievadīti dati par pacienta refrakciju. Kā noteicis ražotājs, keratometrijas rādītāji ir svarīgi, lai veiktu pareizu šķēsgriezuma mērījumu paralēli tīklenes virsmai, tomēr tie neietekmē mērījumus perpendikulāri tīklenes virsmai (piemēram, tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma (pRNFL) noteikšanai) (Elksne et al., 2022). Parasti radzenes priekšējā izliekuma vērtības diapazons ir 7,2–8,4 mm. Ja tā vērtība ietver 0,1 mm kļūdu, paralēli tīklenes virsmai iegūtā attāluma mērījumā rodas kļūda 0,8 % apmērā (Heidelberg Engineering GmbH, 2013).

Visi iegūtie skenējumi tika manuāli caurskatīti, un, atbilstoši ražotāja vadlīnijām (Heidelberg Engineering GmbH, 2013), pētījumā tika iekļauti tikai augstas kvalitātes un centrēti attēli ar signāla stiprumu vismaz 25 dB (*Spectralis® SD-OCT* aparāta noteiktais attēla kvalitātes vērtējums, kas izteikts kā signāla–trokšņa attiecība decibelos, dB). Nepieciešamības gadījumā tika veikta segmentācijas korekcija. Ja attēls neatbilda noteiktajiem kvalitātes kritērijiem vai to nebija iespējams pareizi segmentēt, izmeklējums netika iekļauts pētījumā.

Spectralis® SD-OCT pRNFL datubāzē ir ietverti dati par 218 acīm. Šie dati ir iegūti no 218 eiropiešu izcelsmes pacientiem (94 vīrieši un 124 sievietes), kuru vidējais vecums ir 51,5 gadi (diapazonā no 20 līdz 87 gadiem). Pētījumā iesaistīto pacientu acis bija veselas, un tās iepriekš nebija pakļautas intraokulārām operācijām (izņemot kataraktas vai LASIK operāciju). Acīm nebija klīniski nozīmīgu stiklveida ķermeņa, tīklenes vai dzīslenes slimību, diabētiskās retinopātijas vai redzes nerva patoloģiju. Tāpat pacientu anamnēzē netika konstatēta glaukoma, IOS bija ≤ 21 mmHg, redzes asums $\geq 0,5$, refrakcija bija robežās no +6,0 līdz –6,0 D, astigmātisms $\leq 2,0$ D, redzes lauks bez patoloģijas, un normāls vidējās novirzes diapazons, klīniski normāls redzes nerva diska vizuālais izskats un fizioloģisks neiroretinālās apmales krāsas un formas izskats.

pRNFL, MRW un GCL izvērtēšanai programmatūrā tika izmantota references datubāze, kas ietver informāciju par vismaz 20 gadu vecumu sasniegušiem pacientiem. Ņemot vērā, ka izmeklējums ir nesāpīgs, ātrs un veicams bezkontakta apstākļos, tas ir īpaši piemērots redzes nerva kontrolei, lai dinamikā izvērtētu acu struktūru izmaiņas (īpaši gadījumos, kad ticamu redzes lauku nav iespējams iegūt).

Dati tika analizēti gan salīdzinājumā ar pieaugušo references datubāzi, gan izvērtējot izmaiņas dinamikā. Saskaņā ar rekomendācijām tika veikta pRNFL koriģēšana atbilstoši bērna vecumam. pRNFL globālā biezuma koriģēšana tika veikta atbilstoši *Brynskov et al.* rekomendācijām (Brynskov et al., 2024), izmantojot *Yanni et al.* un *Bendschneider et al.* izstrādātās bērnu un pieaugušo references datubāzes (Bendschneider et al., 2010; Yanni et al., 2013). References izmeklējumu dati ir atainoti 2.2. tabulā. *Yanni et al.* apkopoja datus par

83 klīniski veseliem bērniem vecumā no 5 līdz 15 gadiem, savukārt *Bendschneider et al.* izveidoja pieaugušo references datubāzi, apkopojot datus par 170 klīniski veseliem pacientiem vecumā no 20 līdz 78 gadiem.

2.2. tabula

Bērnu un pieaugušo pRNFL references vērtības ar *Heidelberg Spectralis* OCT

<i>Heidelberg Spectralis</i> SD-OCT segments	Yanni et al. (2013)		Bendschneider et al. (2010)		Vidējā SD
	Vidējais	SD	Vidējais	SD	
Vecums (gados)	10		49		
G	107,6	10,9	97,2	9,7	10,3
I	136,2	23,2	123,7	16,4	19,8
S	130,65	22,8	118,0	14,5	18,6
N	84,5	17,3	76,4	15,0	16,2
T	76,5	17,3	68,8	11,1	14,2

Autores interpretācija un salikums (Brynskov et al., 2024)

Bendschneider et al. rekomendēja bērnu populācijā iegūtos rezultātus salīdzināt ar references datubāzi un noteikt paredzamo pRNFL biezumu konkrētajā vecumā:

$$y = y_1 + \frac{x - x_1}{x_2 - x_1} \cdot (y_2 - y_1)$$

y – paredzamais pRNFL biezums konkrētajā vecumā (μm)

y_1 – pRNFL biezums 10 gadu vecumā

y_2 – pRNFL biezums 49 gadu vecumā

x – pacienta vecums

x_1 – references datubāzē norādītais vecums bērnam, 10 gadi

x_2 – references datubāzē norādītais vecums pieaugušajam, 49 gadi

Atšķirību starp noteikto pRNFL biezumu un references datubāzē fiksētajiem datiem noteica, aprēķinot paredzamo deviāciju pēc šādas formulas:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

z – paredzamā deviācija

x – noteiktais pRNFL biezums

μ – paredzamais pRNFL biezums konkrētajā vecumā

σ – vidējā SD starp references datubāzi 10 un 49 gadu vecumā

pRNFL zem pirmās percentīles (atšķirība paredzamajā deviācijā par trīs standartdeviācijām) konkrētajā vecuma grupā tika uzskatīta par samazinātu (Brynskov et al., 2024).

Papildus ar SD-OCT tika veikta radzenes centrālā biezuma (CCT) noteikšana, izmantojot priekšējā segmenta OCT lēcu. CCT tika manuāli izmērīts centrētam radzenes

skenējumam, izmantojot *Heidelberg Eye Explorer* piedāvātos struktūru mērīšanas rīkus. CCT tika izteikts μm .

2.5. Ģenētisko analīžu veikšana

Ar standarta fenola-hloroforma metodi no perifēro venozo asiņu leukocītiem tika izdalīta hromosomāla DNS (Malke, 1990; Rovite et al., 2018). Ģenētiskā analīze ietvēra ģenētisko variantu analīzi līdz šim aprakstītajos gēnos, kas saistīti ar PCG. Tā tika veikta, izmantojot dažādas metodes: pielāgotu gēna paneļa sekvencēšanu, genoma sekvencēšanu, analizējot *in silico* gēnu paneli, eksoma sekvencēšanu, analizējot *in silico* gēnu paneli.

2.5.1. Gēnu paneļa sekvencēšana

Gēnu paneļa analīzei ar nākamās paaudzes sekvencēšanas metodi tika izmantoti 500 ng DNS, kas tika mehāniski fragmentēta. Bibliotēku izveidei tika izmantoti ražotāja *Twist* reaģentu komplekti *Twist Library Preparation Kit* un *Amp Mix* (*Twist Bioscience, South San Francisco, CA, ASV*), speciāli sintezēto praimeru komplekti *Equinox Library Amp Mix*, kā arī visi nepieciešamie ar *TWIST* savienojamie reaģenti atbilstoši ražotāja instrukcijām.

Iegūtās bibliotēkas tika apstrādātas, izmantojot *MGIEasy Library Conversion kit* (*MGI Tech Co., Shenzhen, Ķīna*). Bibliotēkas tika sekvencētas ar vidējo pārklājumu 1500–3000 X DNBSEQ-G400, izmantojot nanolodišu pieeju un pāroto galu 150 bp nolasījumus. Gēnu paneli tika iekļauti visi ar acs priekšējā segmenta disģenēzi (angl. *Anterior segment dysgenesis*) asociētie gēni (*ASGDI–ASGD8*, OMIM: 107250, 610256, 601631, 137600, 604229, 617315, 269400, 617319). Panelis iekļāva ar PCG attīstību iepriekš apstiprinātos gēnus (*CYP11B1*, *FOXC1*, *PXDN*, *PITX2*, *CPAMD8*), un gēnus ar potenciālu fenotipisku pārklāšanos (*FOXE3*, *PITX3*, *PAX6*) (Leysen et al., 2022).

Iegūtie FASTQ faili tika apstrādāti, veicot zemas kvalitātes nolasījumu galu (QC < 20) un adapteru sekvenču nogriešanu, izmantojot programmatūru *Cutadapt* 4.7 (Martin, 2011). Tālāk tika veikta iegūto sekvenču nolasījumu kvalitātes kontrole ar programmatūru *FastQC*. *FastQC* izveidoja sekvenču kvalitātes novērtējuma diagrammas, dublikātu ātrumu diagrammas un citus plaša spektra kvalitātes kontroles mērījumus.

Paraugi, kas atbilda noteiktajiem kvalitātes standartiem, tika pielīdzināti cilvēka references genomam (GRCh38), izmantojot programmatūru *Bowtie2* 2.5.4 (Langmead & Salzberg, 2012). Pēc tam tika veikta lokāla pārkārtošana ap indeliem, bāzes kvalitātes rādītāju pārkalibrēšana un variantu noteikšana, izmantojot *BCFtools* (Danecek et al., 2021). Sekvenču pārklājums katram testa paraugam tika aprēķināts, balstoties uz salīdzinājumiem.

Paraugiem, kas tika sagatavoti ar *Twist amplicon* procedūru, tika filtrēti ārpus mērķa noteiktie nolasījumi, saglabājot tikai tos, kas atbilda amplikona reģionam.

2.5.2. Pilna genoma sekvencēšana

WGS analīzei bibliotēkas tika sagatavotas no augstas kvalitātes 300 ng genoma DNS, izmantojot reaģentu komplektu *MGIEasy Universal DNA Library Prep kit* (MGI Tech Co., Shenzhen, Ķīna) atbilstoši ražotāja instrukcijām. Bibliotēkas tika sekvencētas ar vidējo pārklājumu $16\text{--}35 \times$ platformā *MGISEQ-2000RS* (BGI Tech Co., Shenzhen, Ķīna), izmantojot nanolodīšu pieeju un pāroto galu 150 bp nolasījumus.

WGS analīzei tika izveidota bioinformātikas darba plūsma, izmantojot *BCFtools3* 1.21 kā galveno aprēķinu rīku, kas integrēts pašizveidotā programmā R. Darba plūsmā tika iekļauta 1000 genomu anotāciju pievienošana un dzimuma pārbaude, kā arī analīze, izmantojot rīkus *ExpansionHunter* v5.0.0 (Dolzhenko et al., 2019), *MANTA* 1.6.0 (X. Chen et al., 2016) un *AnnotSV* 2.2 (Geoffroy et al., 2018). WGS iekļautie gēni norādīti 8. pielikumā.

2.5.3. Eksoma sekvencēšana

ES tika veikta pēc ISO:15189 standarta *CeGaT* (Vācija) akreditētā Medicīnas laboratorijā, izmantojot *Twist Human Core Exome*, *RefSeq* un mitohondriālo paneli (*Twist Bioscience*, ASV) reaģentus bibliotēku sagatavošanai, sekvencējot uz *NovaSeq X plus*. $30 \times$ pārklājums bija $> 90 \%$ mērķa reģiona. ES veikšanai tika izmantoti 50,00 ng DNS.

Bioinformātiskā apstrāde tika veikta šādi. Pamata bioinformātiskā analīze tika veikta *CeGaT*, izmantojot *Illumina* rīkus: *bcl2fastq*, *Skewer*, *MiltiQC*, *DRAGEN Bio-IT* platformu un *ggplot2*. Kvalitātes rādītāju Q30 vērtība $\geq 89,17 \%$. Tālākā analīze tika veikta RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā. Iegūtās sekvences tika pielīdzinātas cilvēka genoma *GRCh38* references secībai, izmantojot *BWA-MEM*; variantu noteikšanai tika izmantoti algoritmi *DeepVariant* un *Strelka2*. Tika analizēti šādi gēni no *PanelApp Australia* iedzimto glaukomu paneļa v.1.9 zaļā un dzeltenā saraksta: *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *COL4A1*, *CPAMD8*, *CREBBP*, *CYP1B1*, *DDX58*, *EFEMP1*, *EP300*, *FBN1*, *FOXC1*, *FOXO3*, *IFIH1*, *LMX1B*, *LTBP2*, *MFRP*, *MYOC*, *OCRL*, *PAX6*, *PIK3R1*, *PITX2*, *POMGNT1*, *POMT1*, *SBF2*, *SH3PXD2B*, *TEK*, *THBS1* (*PanelApp*, 2025). Kā arī papildus tika analizēti gēni, kuri publikācijās aprakstīti PCG pacientiem: *FOXC2*, *GUCA1C*, *WDR36*, *OPA1*, *NTF4*, *COL1A1*, *ANGPT1*, *SVEP1* (*Leysen et al.*, 2022; *Maxwell & Souzeau*, 2024).

2.5.4. Ģenētisko variantu klīniskā interpretācija

Iegūtie dati tika anotēti, izmantojot *VEP* 99 (McLaren et al., 2016) un augšupielādēti *SEQR* 0.3.0 (Pais et al., 2022) datubāzē lietotājam draudzīga formāta analīzei. Variantu filtrācija bija fokusēta uz retiem variantiem kodējošajos reģionos, splaisinga vietām, kas var ietekmēt proteīna funkciju, un zināmo gēnu pārmantošanas mehānismu.

Visi noteiktie gēnu varianti tika klasificēti atbilstoši Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledžas (angl. *American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG*) un Molekulārās patoloģijas asociācijas (angl. *Genomics and the Association for Molecular Pathology, AMP*) vadlīnijām (Richards et al., 2015), ko papildinājusi *ClinGen* sekvenču variantu interpretācijas darba grupa (angl. *ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group*) 2020. gadā. Variantu interpretācijai tika izmantotas atzītas datubāzes (*ClinVar*, *gnomAD v4*) un variantu anotēšanas un interpretācijas platforma *MobiDetails* (Baux et al., 2020), lai precizētu patogenitāti, nodrošinot šī brīža aktuālāko datubāzu izmantošanu atbilstoši klīniskajiem un zinātniskajiem standartiem.

Tika analizēts *CYP1B1* proteīnu kodējošo variantu biežums pētījumā un veikts tā salīdzinājums ar references grupām – Latvijas populāciju (dati iegūti no Latvijas Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes) un Eiropas populāciju (dati iegūti no *gnomAD v4* datubāzes). *CYP1B1* variantu biežumi Latvijas vispārējā populācijā tika iegūti pētījumā, kas tika realizēts projekta “Latvijas populācijas genoma references izveide” (4.1.1.r.0/3/22/I/VM/001) ietvaros un kurā tika veikta 605 Latvijas iedzīvotāju pilna genoma sekvenčēšana. Pētījuma dizainu ir aprakstījis Reščenko ar kolēģiem (Reščenko et al., 2023).

2.5.5. Polimerāzes ķēdes reakcija un Sengera sekvenčēšana

Viens no identificētajiem variantiem tika validēts ar tiešu sekvenčēšanu, izmantojot 10 pmol no katra praimera ar reaģentu komplektu *The BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, ASV) un ģenētisko analizatoru *ABI PRISM 3100* (Applied Biosystems, Foster City, CA, ASV). Praimeru tika sintezēti, izmantojot programmatūru *Primer3*, lai noklātu identificēto variantu. Praimeru sekvenču: 210_PXDN_c.4357_R2 (TGTTTCCTGGTCTGCAGTCC), 211_PXDN_c.4357_R1 (GCCTTCTGTAACAGCACCAG). Datu analīze tika veikta, izmantojot programmatūru *Chromas lite* un kartēšanu pret gēna references secībām, izmantojot platformu *Nucleotide Blast*.

2.6. Datu statistiskā analīze

PCG incidence pētījuma kohortā tika aprēķināta, dalot konstatēto gadījumu skaitu ar dzīvi dzimušajiem bērniem šajā laika periodā atbilstoši Centrālās statistikas pārvaldes apkopotajiem datiem oficiālajā statistikas portālā (Oficiālās statistikas portāls, 2024). Relatīvais risks tika aprēķināts, attiecinoši incidenci sievietēm pret incidenci vīriešiem. Relatīvā riska 95 % ticamības intervāls tika aprēķināts pēc Ārmitidža un Berija rekomendācijām (Armitage & Berry, 1994), bet p vērtība tika noteikta ar programmatūru *MedCalc* (MedCalc Software Ltd, 2025).

Nominālie dati tika atainoti ar skaitu un procentiem. To salīdzināšanai tika izmantots Fišera eksaktais tests (angl. *Fisher's exact test*) vai Hī kvadrāta (χ^2) tests (angl. *Chi square test*) neatkarīgām izlasēm.

Tika pārbaudīta kvantitatīvo datu atbilstība normālsadalījumam ar Šapiro–Vilka testu (angl. *Shapiro–Wilk test*). Testa p vērtība $> 0,05$ apstiprināja, ka dati atbilst normālsadalījumam.

Dati, kuri atbilda normālsadalījumam, tika atainoti kā vidējā vērtība un standartnovirze (SD). Neatkarīgi kvantitatīvi dati savstarpēji tika salīdzināti, izmantojot neatkarīgo izlašu t testu. Atkarīgi kvantitatīvi dati tika salīdzināti ar divu atkarīgo izlašu t -testu (angl. *paired sample t-test*). Dati, kas neatbilda normālsadalījumam, tika atainoti ar mediānu un starpkvartiļu amplitūdu (angl. *interquartile range*, IQR). Divas grupas tika salīdzinātas, izmantojot Manna–Vitnija U testu (angl. *Mann–Whitney U test*).

IOS vērtības atšķirīgos pēcoperācijas periodos tika analizētas, izmantojot atkārtoto mērījumu ANOVA ar Grīnhausa–Geizera (*Greenhouse–Geisser*) korekciju un *post-hoc* testus ar Bonferoni (*Bonferroni*) korekciju. Atkārtotie mērījumi pēcoperācijas periodā tika salīdzināti ar atkārtoto mērījumu ANOVA ar Grīnhausa–Geizera korekciju.

Kvantitatīviem mainīgajiem, kas tika izmantoti korelācijas analīzē un atbilda normālsadalījumam, tika izmantots Pīrsona korelācijas koeficients, bet datiem bez normālsadalījuma – Spīrmena korelācijas koeficients. Kvantitatīvu datu korelācijas noteikšanai ar bināriem nomināliem datiem tika izmantota punktbiseriālā korelācija (angl. *Point-Biserial*) korelācija. Tika analizēts korelācijas koeficients r un p vērtība (korelācija tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija $< 0,05$). Tika definētas šādas r vērtības un to interpretācijas pozitīvai vai negatīvai korelācijai (Mukaka, 2012):

- 1) neievērojama no $0,00$ līdz $\pm 0,30$;
- 2) vāja no $\pm 0,30$ līdz $\pm 0,50$;
- 3) vidēji cieša no $\pm 0,50$ līdz $\pm 0,70$;
- 4) cieša no $\pm 0,70$ līdz $\pm 0,90$;
- 5) ļoti cieša no $\pm 0,90$ līdz $\pm 1,00$.

Pirmreizējas ķirurģiskas ārstēšanas ilgtermiņa iznākuma analīzei tika izveidota Kaplana–Meijera līkne (angl. *Kaplan–Meier curve*). Kumulatīvā varbūtība izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam atkarībā no MMC izmantošanas operācijā tika salīdzināta ar Tarona–Vēra (*Tarone–Ware*) testu. Ticamības intervāls (TI) tika aprēķināts ar programmatūru *Jamovi* (Jamovi, 2025).

Būtiska redzes zuduma (akluma) un labas redzes iznākuma prognozēšanai tika izmantots ģeneralizētais lineārais jauktais modelis (angl. *Generalized Linear Mixed Model*,

GLMM) ar binomiālo sadalījumu un loģistisko saites funkciju (*logit link*), kas papildus atsevišķu faktoru ietekmes novērtējumam ņem vērā pacientu individuālo ietekmi uz rezultātu. Datu statistiskā analīze tika veikta ar *Jamovi* (v.2.7.9) programmatūru, izmantojot *GAMLj3* moduli. Tika noteikta izredžu attiecība (OR) un TI (ticamības intervāls) (Gallucci, 2019; Jamovi, 2025; R Core Team, 2025). Būtisks redzes zudums (aklums) tika definēts kā redzes asums $< 0,05$ vai $MD < -20,00$ dB. Savukārt labs redzes iznākums – kā redzes asums $> 0,50$ (Brynskov et al., 2024; Mandal et al., 2023).

Lai salīdzinātu kohortā noteikto *CYP1B1* variantu biežumu ar Latvijas un Eiropas populācijām (*gnomAD* datubāze, v.4.1.0.), tika veikts binomiālais tests.

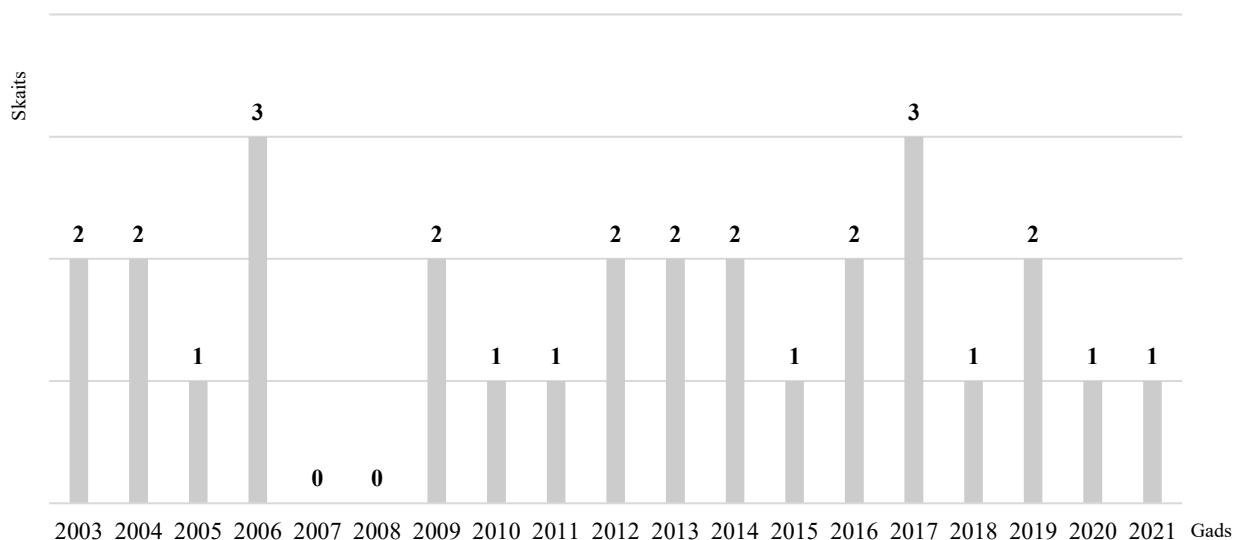
Datu analīzē par statistiski nozīmīgu tika pieņemta p vērtība $< 0,05$. Datu analīze tika veikta ar *SPSS Statistics* (IBM Corp., IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0; Armonk, NY, ASV) un *Jamovi* (v.2.7.9) programmatūru (Jamovi, 2025).

3. Rezultāti

3.1. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 29 pacienti (38 simptomātiskas acis) ar klīniski apstiprinātu PCG diagnozi. Atbilstoši sadalījumam pēc dzimuma kohortu veidoja 13 sieviešu (44,83 %) un 16 vīriešu (55,17 %). Visi pacienti bija baltās rases pārstāvji, kuri pastāvīgi dzīvoja Latvijā. Nevienā no ģimenēm netika konstatēta pozitīva slimības anamnēze vai radniecība starp vecākiem.

3.1. attēlā atspoguļots pacientu skaits, kuriem diagnosticēta PCG laika periodā no 2003. līdz 2021. gadam. Deviņpadsmit gadu laikā pirmreizēji diagnosticēto gadījumu mediāna bija divi (IQR divi) bērni gadā, kuriem klīniski tika apstiprināta PCG diagnoze.



3.1. attēls. Diagnosticēto gadījumu skaits ar klīniski apstiprinātu PCG no 2003. līdz 2021. gadam

Kā redzams 3.1. attēlā, septiņos atsevišķos gados tika konstatēts tikai viens gadījums gadā, astoņos gados – divi gadījumi gadā. Trīs gadījumi gadā tika atklāti 2006. un 2017. gadā. Savukārt 2007. un 2008. gadā nevienam pacientam netika diagnosticēta PCG. Analizējot gadījumu skaita sadalījumu, 42,11 % gadu tie bija divi jauni gadījumi gadā, 36,84 % – viens, 10,53 % – trīs.

Bilaterāla patoloģija tika konstatēta deviņos gadījumos (31,03 %), savukārt unilaterāla – 20 pacientiem (68,97 %). Latvijas oficiālajā statistikas portālā tika iegūti dati par dzīvi dzimušajiem bērniem periodā no 2003. līdz 2021. gadam (9. pielikums). Šajā laika intervālā Latvijā piedzima 395 543 dzīvi dzimuši bērni (192 265 meitenes un 203 278 zēni). Atbilstoši šiem datiem tika aprēķināta PCG incidence uz 100 000 dzīvi dzimušiem bērniem. Rezultāti liecināja, ka šajā laika periodā PCG incidence Latvijā bija 7,33 gadījumi uz 100 000 dzīvi dzimušo (1 : 13 643). 3.1. tabulā attēlots pacientu skaits, patoloģijas lateralitāte un

incidence uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem. Vīriešu dzimuma relatīvais risks, salīdzinot ar sieviešu dzimumu, bija 1,16 (95% TI 0,56–2,42, $p = 0,968$).

3.1. tabula

PCG pacientu raksturojums un patoloģijas incidence no 2003. līdz 2021. gadam

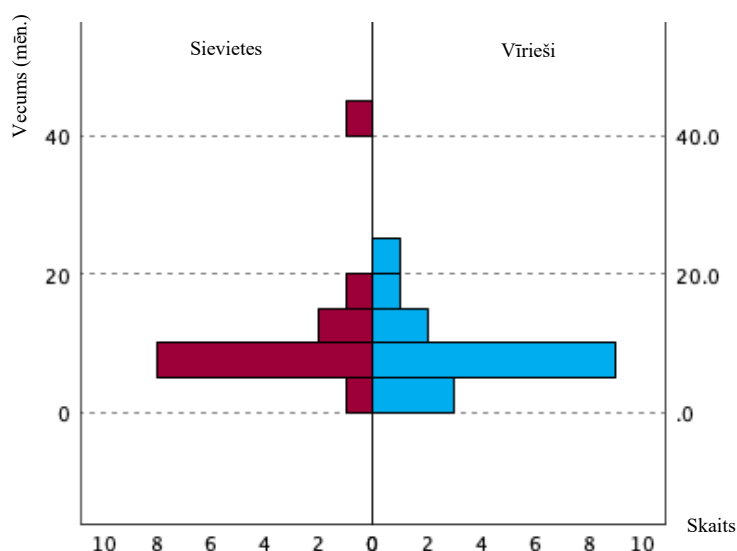
Dzimums	Skaits	Bilaterāla patoloģija	Unilaterāla patoloģija	Dzīvi dzimušo bērnu skaits	PCG incidence uz 100 000	Relatīvais risks
Sieviete	13	6	7	192 265	6,76	*
Vīrietis	16	3	13	203 278	7,87	1,16
Kopā	29	9	20	395 543	7,33	N/A

* relatīvais risks sieviešu dzimumam pret vīriešu dzimumu, N/A – nav attiecināms

Atbilstoši CGRN definīcijai tika konstatēti šādi PCG veidi:

- 1) zīdaiņu forma 27 gadījumos (93,10 %);
- 2) vēlīna forma vienā gadījumā (3,45 %);
- 3) spontāni regresējoša forma vienā gadījumā (3,45 %).

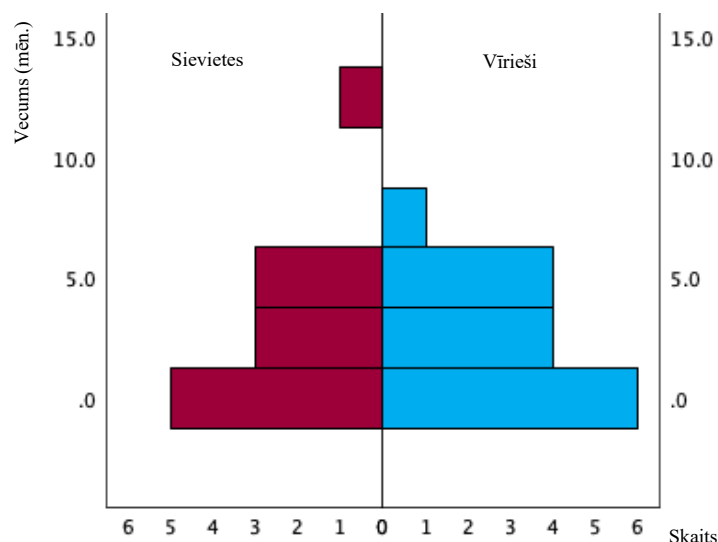
Pacientu vecuma mediāna diagnozes noteikšanas brīdī bija 8,00 (IQR 4,75) mēneši ar diapazonu no 4,00 līdz 44,00 mēnešiem (3.2. attēls). Unilaterālajā grupā pacientu vecuma mediānā vērtība bija 7,00 (IQR 2,00) mēneši, bilaterālajā grupā – 10,00 (IQR 10,50) mēneši, tomēr netika noteikta statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,17$). Mediānais vecums sievietēm bija 8,00 (IQR 5,50) mēneši, vīriešiem – 7,50 (IQR 4,50) mēneši ($p = 0,68$).



3.2. attēls. Pacientu vecuma sadalījums (mēnešos) diagnozes noteikšanas brīdī atbilstoši dzimumam

Par diagnozes noteikšanas kavēšanās periodu tika uzskatīts laiks no vecāku izklāstītās anamnēzes pirmo simptomu (epifora, fotofobija, asaru ceļu iekaisuma pazīmes, radzenes izmaiņas) parādīšanās līdz klīniskās diagnozes apstiprināšanai. Mediānais diagnozes

noteikšanas kavēšanās periods bija 2,00 (IQR 3,50) mēneši (diapazonā no 0 līdz 12,00 mēnešiem). Netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp mediāno diagnozes kavēšanās periodu unilaterālas (2,00 mēn., IQR 3,00) un bilaterālas (0,75 mēn., IQR 0,33) PCG ($p = 0,095$) PCG gadījumā. Netika arī novērota atšķirība starp dzimumiem (3.3. attēls) – sievietēm mediāna bija 2,00 mēn. (IQR 4,13), vīriešiem arī 2,00 (IQR 4,00) mēn. ($p = 0,68$).



3.3. attēls. **Diagnozes noteikšanas kavēšanās periods (mēnešos) atbilstoši dzimumam**

Apmēram trešdaļai (34,48 %) pacientu PCG diagnoze tika apstiprināta līdz sešu mēnešu vecumam, savukārt 86,21 % – līdz 12 mēnešu vecumam, apliecinot, ka lielākajā daļā gadījumu PCG attīstījās bērna pirmā dzīves gada laikā. Sadalījums atbilstoši pacienta vecumam diagnozes noteikšanas brīdī atainots 3.2. tabulā.

3.2. tabula

Pacientu vecuma sadalījums diagnozes noteikšanas brīdī

Kritērijs	≤ 3 mēneši	≤ 6 mēneši	≤ 12 mēneši	≤ 18 mēneši	≤ 24 mēneši	> 24 mēneši
Sieviete, skaits	0	4	11	12	12	13
Vīrietis, skaits	0	6	14	15	16	16
Kopā, skaits	0	10	25	27	28	29
Kumulatīvie procenti	0	34,48	86,21	93,10	96,55	100,00

Diagnozes noteikšanas brīdī abu dzimumu IOS rādītāji statistiski neatšķīrās, IOS mediānā vērtība bija 26,00 (IQR 4,38) mmHg ($p = 0,26$) ar diapazonu 19,00–44,00 mmHg. Radzenes mediānais horizontālais diametrs izmērs bija 13,00 (IQR 1,25) mm; mediānais acs aksiālais garums 22,63 (IQR 2,43) mm bez statistiski nozīmīgas atšķirības sieviešu un vīriešu starpā ($p = 0,10$; $p = 0,18$). Acs objektīvās pārmaiņas diagnozes noteikšanas brīdī atspoguļotas 3.3. tabulā.

Objektīvā atrade diagnozes noteikšanas brīdī sievietēm un vīriešiem

Kritērijs	Sievietes	Vīrieši	p vērtība	Visi pacienti
Labā/kreisā acs, skaits	11/8	10/9	0,99 ^a	21/17
Vecums diagnozes noteikšanas brīdī (mēn.)	8,00 (IQR 5,50)	7,50 (IQR 4,50)	0,68 ^b	8,00 (IQR 4,75)
Diagnozes noteikšanas kavēšanās periods (mēn.)	2,00 (IQR 4,13)	2,00 (IQR 4,00)	0,68 ^b	2,00 (IQR 3,50)
IOS vērtība (mmHg)	24,50 (IQR 5,00)	26,00 (IQR 4,00)	0,26 ^b	26,00 (IQR 4,38)
Radzenes horizontālais diametrs (mm)	13,00 (IQR 1,50)	13,00 (IQR 1,38)	0,10 ^b	13,00 (IQR 1,25)
Acs aksiālais garums (mm)	22,55 (IQR 2,54)	22,55 (IQR 2,43)	0,18 ^b	22,63 (IQR 2,43)
Anamnēzē asaru ceļu iekaisums, skaits (%)	5 (26,32)	7 (36,84)	0,73 ^a	12 (31,58)
Palielināts acs priekšējā segmenta izmērs, skaits (%)	16 (84,21)	16 (84,21)	1,00 ^a	32 (84,21)
Epifora, skaits (%)	12 (63,16)	11 (57,89)	0,95 ^a	23 (60,53)
Fotofobija, skaits (%)	4 (21,05)	7 (36,84)	0,48 ^a	11 (28,95)
Radzenes apduļķojums, skaits (%)	7 (36,84)	9 (47,37)	0,74 ^a	16 (42,11)

^a – Fišera eksaktais tests, ^b – Manna–Vitnija U tests

Diagnozes noteikšanas brīdī netika novērota klīniski nozīmīga atšķirība starp pacienta dzimumu un objektīvajām pazīmēm. Pēc anamnēzes datiem 31,58 % acu iepriekš bija konstatēts asaru ceļu iekaisums, kura ārstēšanai tika lokāli lietoti 0,1 % deksametazona un 3 % tobramicīna acu pilieni četras reizes dienā, vismaz nedēļu. Palielināts acs priekšējais segments tika diagnosticēts 84,21 %, epifora – 60,53 %, fotofobija – 28,95 % un radzenes apduļķošanās – 42,11 % acu.

Diagnostikas brīdī netika konstatēta statistiski nozīmīga korelācija starp IOS un palielinātu acs priekšējo segmentu ($r = -0,15$, $p = 0,41$), radzenes apduļķojumu ($r = 0,02$, $p = 0,93$), epiforu ($r = -0,02$, $p = 0,90$), radzenes horizontālo diametru ($r = -0,23$, $p = 0,18$) un acs aksiālo garumu ($r = 0,10$, $p = 0,60$). Savukārt tika noteikta vāji pozitīva korelācija starp augstāku IOS diagnostikas brīdī un fotofobiju ($r = 0,35$, $p = 0,03$), kā arī vāji pozitīva korelācija ar asaru ceļu iekaisumu anamnēzē ($r = 0,37$, $p = 0,02$). Iepriekš minētās korelācijas apkopotas 3.4. tabulā.

Korelācija starp IOS un citām klīniskajām pazīmēm diagnozes noteikšanas brīdī

Pazīme	Korelācijas koeficients (r)	p vērtība
Radzenes horizontālais diametrs (mm)	-0,23 ^a	0,18
Acs aksiālais garums (mm)	0,10 ^a	0,60
Anamnēzē asaru ceļu iekaisums	0,37 ^b	0,02*

Pazīme	Korelācijas koeficients (r)	p vērtība
Palielināts acs priekšējā segmenta izmērs	-0,15 ^b	0,41
Epifora	-0,02 ^b	0,90
Fotofobija	0,35 ^b	0,03*
Radzenes apduļķojums	0,02 ^b	0,93

^a Spīrmena korelācija, ^b *Point-Biserial* korelācija, * statistiski nozīmīga korelācija

3.2. Ķirurģiskās ārstēšanas rezultāti

Ķirurģiska ārstēšana tika veikta 37 no 38 acīm un ārstēšanas efektivitātes analīzē tika iekļauti tikai šie pacienti. Vienam no pacientiem netika veikta ķirurģiska ārstēšana, jo tika konstatēta unilaterāla, spontāni regresējoša slimības forma (bija tipiskas PCG pazīmes ar Hāba strijām, palielinātu acs aksiālo garumu, gonioskopiski vērojama priekšējās kameras kakta disģenēze, bet IOS bija normas robežās).

3.2.1. Ārstēšanas efektivitāte retrospektīvajā daļā

Trīsdesmit septiņām acīm, kas iekļautas pētījumā, tika veikta trabekulektomija ar MMC (20 acis, 54,05 %) vai bez MMC (17 acis, 45,95 %).

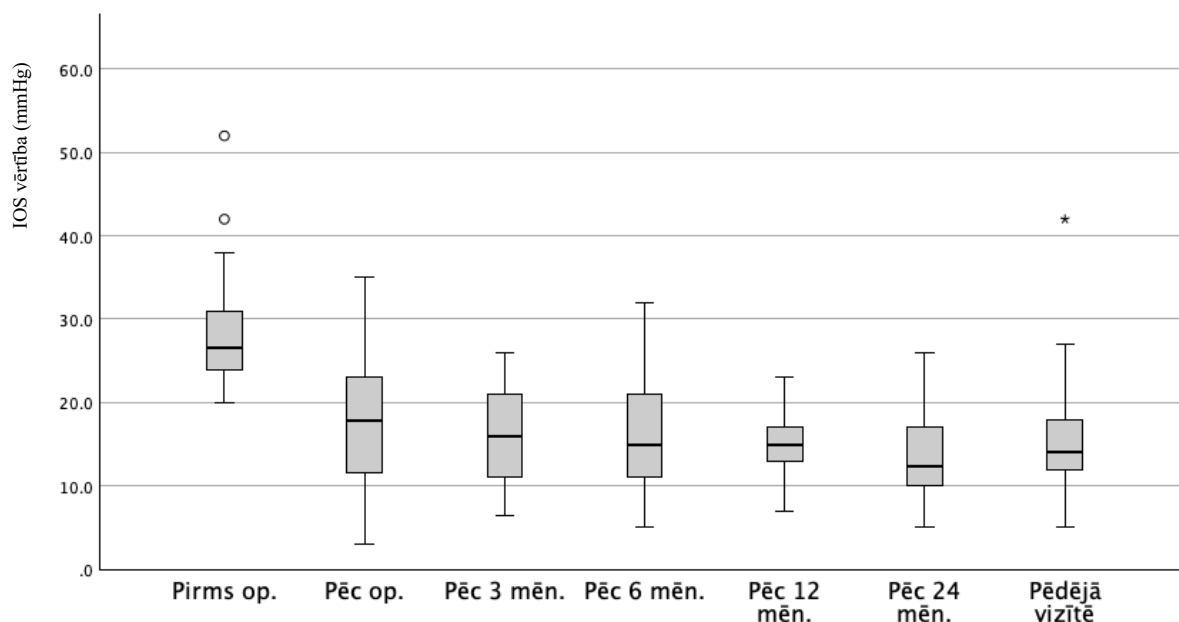
Viena operācija patoloģijas ārstēšanai bija nepieciešama 34 acīm (91,90 %), divas operācijas – divām acīm (5,40 %), savukārt trīs operācijas – vienai acij (2,70 %). Vienai acij (2,70 %) bija nepieciešama trabekulektomijas filtrācijas spilventiņa revīzija sakarā ar hipotoniju (IOS < 5 mmHg) postoperatīvajā periodā; vienā acī (2,70 %) tika konstatēts endoftalmīts pēc ķirurģiskās manipulācijas, kura rezultātā redzes funkcija tika pilnībā zaudēta. Vienā acī (2,70 %) tika konstatēta redzes nerva diska tūska pēc trabekulektomijas ar MMC. Dati par operāciju skaitu un komplikācijām atainoti 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Veikto trabekulektomiju un pēcoperācijas periodā konstatēto komplikāciju raksturojums

Kritērijs	Trabekulektomija
Acis, skaits	37
Trabekulektomija ar MMC, skaits (%)	20 (54,05)
Trabekulektomija bez MMC, skaits (%)	17 (45,95)
Operāciju skaits (%)	
1 operācija	34 (91,90)
2 operācijas	2 (5,40)
3 operācijas	1 (2,70)
Operācijas komplikācijas, skaits (%)	3 (8,11)
Hipotonija	1 (2,70)
Redzes nerva diska tūska	1 (2,70)
Endoftalmīts	1 (2,70)

IOS vērtības tika analizētas pirms operācijas, no slimnīcas izrakstīšanās dienā (pēc operācijas) un pēc trīs, sešiem, 12, 24 mēnešiem, kā arī pēdējā vizītē, kas tika ietverta datu retrospektīvajā analizē (mediāna 82,00 mēn., IQR 113,50, diapazons no 17,00 līdz 218,00 mēn.). 3.4. attēls raksturo IOS izmaiņas pēc ķirurģiskās ārstēšanas.



3.4. attēls. IOS izmaiņas dinamikā pirms un pēc operācijas

IOS vērtības atšķirīgos pēcoperācijas periodos ir raksturotas 3.6. tabulā. Iegūtie dati liecina, ka ar trabekulektomiju pēcoperācijas periodā tika panākts būtisks IOS samazinājums. Tika veikta atkārtoto mērījumu ANOVA ar Grīnhausa–Geizera korekciju IOS mērījumiem pirms un pēc operācijas, konstatējot statistiski nozīmīgu atšķirību ($F(3,98, 103,38) = 24,98$, $p < 0,001$). Veicot *post-hoc* testus pēc operācijas IOS visos pēcoperācijas periodos bija mazāks un statistiski nozīmīgi atšķīrās no IOS vērtības pirms operācijas ($p < 0,001$). Savukārt atkārtotie mērījumi pēcoperācijas periodā statistiski nozīmīgi neatšķīrās.

3.6. tabula

IOS izmaiņas dinamikā pirms un pēc operācijas

Laika periods	IOS	p vērtība
Pirms operācijas	27,20 ± 3,95	–
Pēc operācijas	17,77 ± 6,77	< 0,001
Pēc 3 mēnešiem	15,17 ± 5,29	0,85
Pēc 6 mēnešiem	15,43 ± 6,31	> 0,99
Pēc 12 mēnešiem	15,30 ± 3,78	> 0,99
Pēc 24 mēnešiem	13,89 ± 5,34	> 0,99
Pēdējā vizītē	15,98 ± 7,03	> 0,99

p vērtība tika iegūta, salīdzinot esošo IOS vērtību ar iepriekš reģistrēto

3.2.2. Pirmreizējas trabekulektomijas iznākums

Par sekmīgu pirmreizējas ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu tika uzskatīts IOS robežās no 5 līdz 21 mmHg bez papildu medikamentozas terapijas, bet par daļēji sekmīgu iznākumu – IOS robežās no 5 līdz 21 mmHg ar papildu medikamentozu terapiju. Par nesekmīgu pirmreizējas ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu tika uzskatīts IOS, kas bija lielāks par 21 mmHg vai mazāks par 5 mmHg, kura koriģēšanai bija nepieciešama atkārtota ķirurģiska manipulācija, kā arī trabekulektomijas komplikāciju rezultātā zaudēta gaismas uztvere skartajā acī.

Pirmreizējas trabekulektomijas novērošanas perioda mediāna grupā ar MMC bija 70,00 mēneši (IQR 48,50, diapazons 0,25–117,00), savukārt trabekulektomijas bez MMC mediāna bija 30,00 (IQR 155,00, diapazons 0,33–218,0) mēn. Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp šiem periodiem ($p = 0,50$).

Pirms operācijas IOS statistiski neatšķīrās trabekulektomijas grupā ar MMC ($28,68 \pm 7,51$ mmHg) un grupā bez MMC ($27,59 \pm 4,69$ mmHg), $p = 0,60$. Izvērtējot IOS pēdējā vizītē, netika noteikta statistiski nozīmīga atšķirība grupu starpā ($16,60 \pm 9,08$ mmHg un $18,58 \pm 6,62$ mmHg, $p = 0,66$).

Pēcoperācijas rezultāti ir attēloti 3.7. tabulā. MMC grupā sekmīga iznākuma rādītājs bija salīdzinoši augstāks, uzrādot statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ķirurģiskajām metodēm ($p = 0,04$). Analizējot komplikācijas pēc ķirurģiskajām manipulācijām, netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība.

3.7. tabula

Pirmreizējas trabekulektomijas ar MMC vai bez tā raksturojums

Kritērijs	Trabekulektomija ar MMC, N = 20 (%)	Trabekulektomija bez MMC, N = 17 (%)	p vērtība	Kopā n (%)
Sekmīgs iznākums, skaits (%)	17 (85,00)	8 (47,06)	0,04	25 (67,57)
Daļēji sekmīgs iznākums, skaits (%)	1 (5,00)	6 (35,29)		7 (18,92)
Nesekmīgs iznākums, skaits (%)	2 (10,00)	3 (17,65)		5 (13,51)
Reoperācija, skaits (%)	1 (0,05)	2 (11,76)	0,58	3 (8,11)
Klīniski nozīmīga hipotonija, skaits (%)	1 (0,05)	0	0,46	1 (2,70)
Endoftalmīts, skaits (%)	0	1 (5,88)	0,46	1 (2,70)

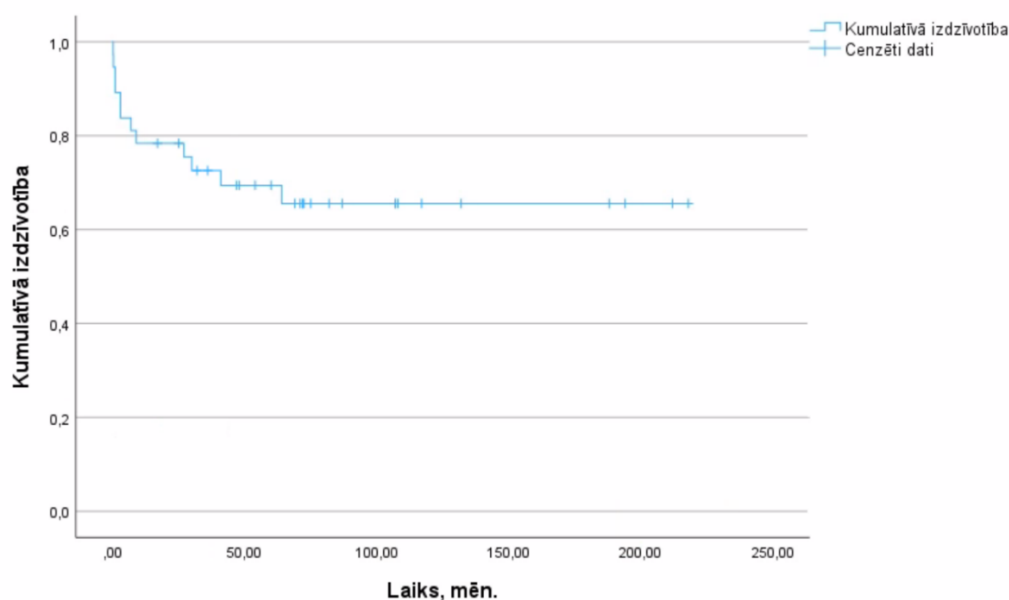
p vērtība tika noteikta ar Fišera eksakto testu

Pacientu grupā, kuriem tika veikta ārstēšana ar MMC, tika konstatēts viens daļēji sekmīgs (pēc 3 mēn.) un divi nesekmīgi (pēc 0,25, un 41,00 mēn.) ārstēšanas iznākuma gadījumi. Savukārt pacientu grupā, kurā ārstēšanu veica bez MMC, bija ievērojami vairāk daļēji sekmīgu (diviem pacientiem pēc 1,00 mēn., pēc 3,00, 9,00, 30,00, 64,00 mēn.) un nesekmīgu (pēc 0,33, 7,00, 27,00 mēn.) ārstēšanas iznākuma gadījumu.

Kaplana–Meijera līknes izvērtējums pirmreizējai ķirurģiskai ārstēšanai

Kaplana–Meijera līknē tika analizēta trabekulektomijas izdzīvotība (sekmīga iznākuma varbūtība). Manipulācija tika uzskatīta par sekmīgu, ja IOS pēdējā vizītē bija robežās no 5 līdz 21 mmHg bez papildu medikamentozas terapijas. Lokālu medikamentu lietošana, zaudēta gaismas uztvere acī un atkārtotas ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība, ieskaitot ķirurģisku hipotonijas korekciju, tika definēta kā nesekmīgs iznākums.

Pirmreizējās ķirurģiskās ārstēšanas Kaplana–Meijera līkne ir redzama 3.5. attēlā. Vidējā kumulatīvā izdzīvotība $\pm$ standartkļūda (SK) pirmreizējai ķirurģiskai ārstēšanai bija $149,00 \pm 16,32$ (95 % TI 117,02–180,98) mēn. Kumulatīvā varbūtība operācijas izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam ($\pm$ SK) perioda noslēgumā bija $65,60 \pm 8,00$ % (95 % TI 51,30–83,80).

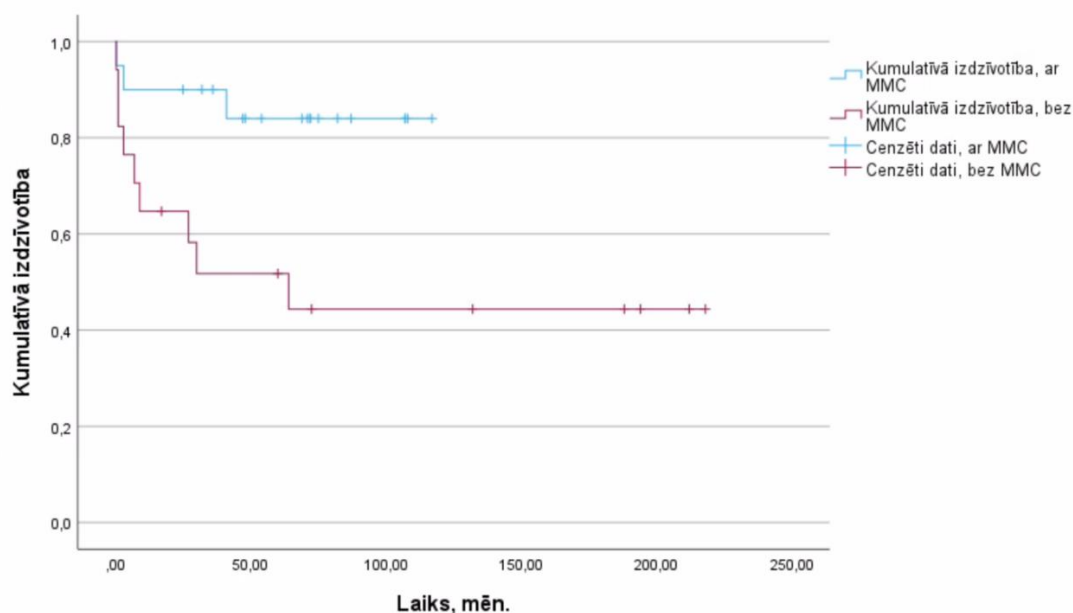


Laiks, mēn.	0–49	50–99	100–149	150–199	200–249
Perioda sākumā	37	20	9	4	2
Riskam pakļautie	34	15	6,5	3	1
Cenzētie	6	10	5	2	2

3.5. attēls. Kumulatīvā varbūtība pirmreizējās operācijas izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam

Analizējot ķirurģisko iznākumu atkarībā no izmantotās ķirurģiskās ārstēšanas metodes, tika konstatētas būtiskas atšķirības starp trabekulektomiju ar vai bez MMC (3.6. attēls). Vidējā kumulatīvā izdzīvotība ($\pm$ SK) pirmreizējai trabekulektomijai ar MMC bija $100,90 \pm 8,61$ mēn. (95 % TI 84,02–117,78), savukārt trabekulektomijai bez MMC $106,40 \pm 25,27$ mēn. (95 % TI 56,87–155,94). Kumulatīvā varbūtība operācijas izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam ($\pm$ SK) bija ievērojami augstāka trabekulektomijai ar MMC $84,00 \pm 9,00$ % (95 % TI 68,80–100,00), nekā bez tā – $44,40 \pm 13,00$ % (95 % TI 25,40–77,50). Tika novērota

statistiski nozīmīga atšķirība starp kumulatīvo varbūtību izdzīvotībai abām ķirurģiskajām metodēm ($X^2(1) = 5,24$, $p = 0,02$, pēc Tārona–Vēra (*Tarone–Ware*) testa).



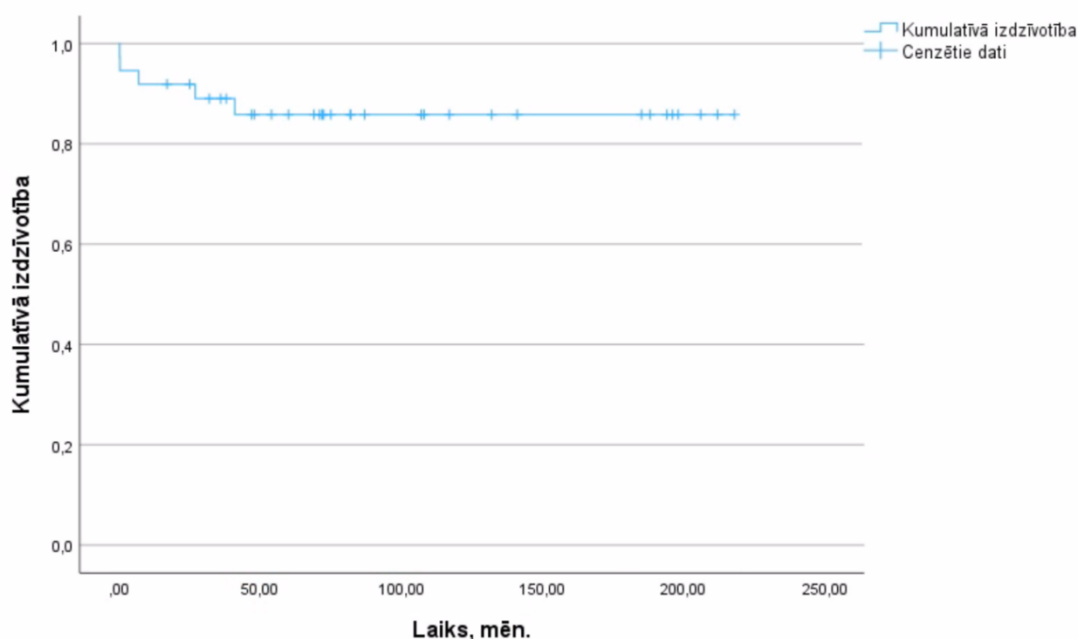
	Laiks, mēn.	0–49	50–99	100–149	150–199	200–249
Ar MMC	Perioda sākumā	20	12	4		
	Riskam pakļautie	17,50	8	2		
	Cenzētie	5	8	4		
Bez MMC	Perioda sākumā	17	8	5	4	2
	Riskam pakļautie	16,50	7	4,50	3	1
	Cenzētie	1	2	1	2	2

3.6. attēls. Pirmreizējās trabekulektomijas kumulatīvā varbūtība operācijas izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam atkarībā no MMC pielietojuma

MMC – mitomicīns C

Lai pilnvērtīgāk atspoguļotu pirmreizējās trabekulektomijas izdzīvotību attiecībā uz ilgtermiņa iznākumu, ietverot gadījumus, kuriem nav nepieciešama atkārtota ķirurģiska iejaukšanās, pie sekmīgajiem gadījumiem tika iekļauti arī tie, kuros tika sasniegts IOS robežās no 5 līdz 21 mmHg ar papildu medikamentozu terapiju (daļēji sekmīgi gadījumi). Zaudēta gaismas uztvere acī un atkārtotas ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība, ieskaitot ķirurģisku hipotonijas korekciju, tika definēta kā nesekmīgs iznākums.

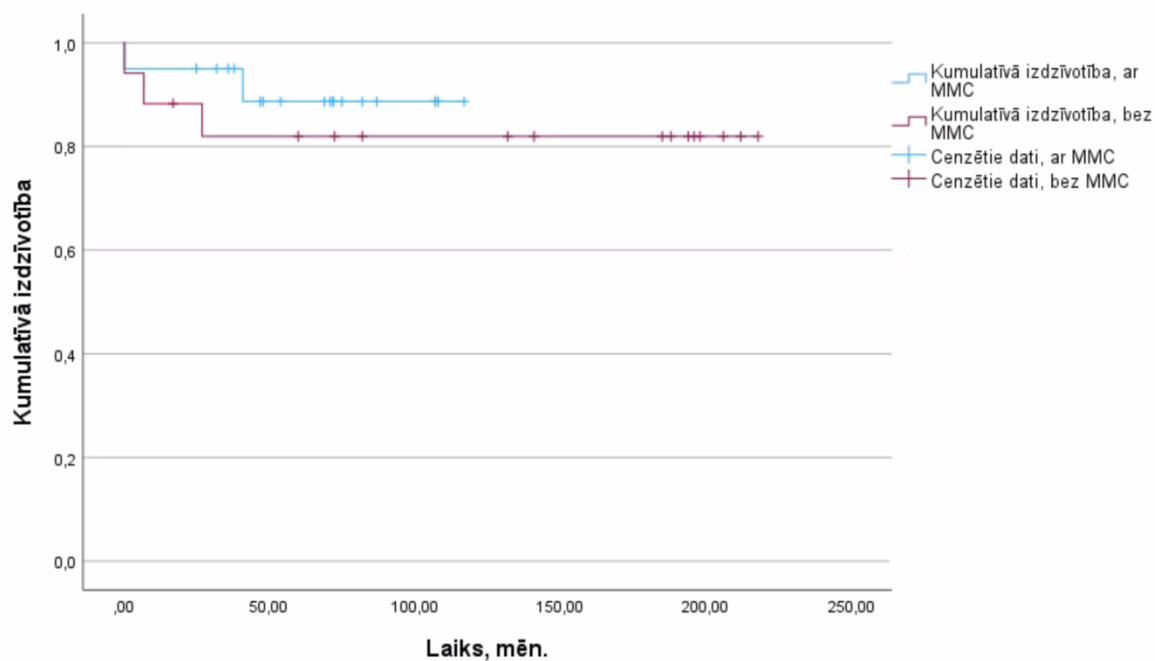
Pirmreizējās ķirurģiskās ārstēšanas Kaplana–Meijera līkne, kas ietver sekmīgu un daļēji sekmīgu iznākumu, ir redzama 3.7. attēlā. Vidējā kumulatīvā izdzīvotība ($\pm$ SK) pirmreizējai ķirurģiskai ārstēšanai bija $189,42 \pm 11,88$ mēn. (95 % TI 166,14–212,70). Kumulatīvā varbūtība operācijas izdzīvotībai ($\pm$ SK) perioda noslēgumā bija $85,84 \pm 5,89$ % (95% TI 75,00 – 98,20).



Laiks, mēn.	0–49	50–99	100–149	150–199	200–249
Perioda sākumā	37	25	14	8	3
Riskam pakļautie	33,50	19,50	11	5,50	1,50
Cenzētie	7	11	6	5	3

3.7. attēls. **Pirmreizējas ķirurģiskas ārstēšanas kumulatīvā varbūtība izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākuma, apvienojot sekmīgu un daļēji sekmīgu iznākumu**

Analizējot ķirurģisko iznākumu atkarībā no izmantotās ķirurģiskās ārstēšanas metodes (sekmīgs un daļēji sekmīgs iznākums), netika konstatētas būtiskas atšķirības starp trabekulektomiju ar vai bez MMC (3.8. attēls). Vidējā kumulatīvā izdzīvotība ($\pm$ SK) pirmreizējai trabekulektomijai ar MMC bija $106,34 \pm 7,16$ mēn. (95 % TI 92,32–120,38), savukārt trabekulektomijai bez MMC tā bija $180,75 \pm 19,51$ mēn. (95 % TI 142,51–218,70). Kumulatīvā varbūtība operācijas izdzīvotībai ($\pm$ SK) bija augstāka trabekulektomijai ar MMC $88,67 \pm 7,62$ % (95 % TI 74,90–100,00) nekā bez tā $81,93 \pm 9,46$ % (95 % TI 65,30–100,00), bet netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp kumulatīvās varbūtības izdzīvotību abām ķirurģiskajām metodēm ($X^2(1) = 0,45$, $p = 0,51$, pēc Tārona–Vēra testa).



	Laiks, mēn.	0–49	50–99	100–149	150–199	200–249
Ar MMC	Perioda sākumā	20	12	4		
	Riskam pakļautie	17	8	2		
	Cenzētie	6	8	4		
Bez MMC	Perioda sākumā	17	13	10	8	3
	Riskam pakļautie	16,50	11,50	9	5,50	1,50
	Cenzētie	1	3	2	5	3

3.8. attēls. Pirmreizējas trabekulektomijas kumulatīvā varbūtība izdzīvotībai jeb sekmīgam iznākumam atkarībā no MMC pielietojuma, apvienojot sekmīgu un daļēji sekmīgu iznākumu

MMC – mitomicīns C

Abu metožu kumulatīvā izdzīvotības varbūtība pēc viena līdz pieciem, kā arī pēc desmit un 15 gadiem ir salīdzināta 3.8. tabulā. Trabekulektomijai bez MMC visstraujākais kumulatīvās varbūtības izdzīvotības kritums tika novērots pēc 12 mēnešiem, savukārt trabekulektomijai ar MMC – laika periodā no 24 līdz 36 mēnešiem.

3.8. tabula

Pirmreizējas trabekulektomijas kumulatīvā varbūtība izdzīvotībai (sekmīgs un daļēji sekmīgs iznākums)

Novērošanas periods (mēn.)	Trabekulektomija ar MMC, % $\pm$ SK (95% TI)	Trabekulektomija bez MMC, % $\pm$ SK (95% TI)	Visām operācijām, % $\pm$ SK (95% TI)
12	95,00 $\pm$ 6,23 (85,90–100,00)	88,20 $\pm$ 8,12 (74,20–100,00)	91,90 $\pm$ 7,85 (83,50–100,00)
24	95,00 $\pm$ 6,23 (85,90–100,00)	88,20 $\pm$ 8,12 (74,20–100,00)	89,00 $\pm$ 5,16 (79,40–99,80)
36	88,67 $\pm$ 7,62 (74,90–100,00)	81,93 $\pm$ 9,46 (65,30–100,00)	85,84 $\pm$ 5,89 (75,00–98,20)
48	88,67 $\pm$ 7,62 (74,90–100,00)	81,93 $\pm$ 9,46 (65,30–100,00)	85,84 $\pm$ 5,89 (75,00–98,20)

Novērošanas periods (mēn.)	Trabekulektomija ar MMC, % $\pm$ SK (95% TI)	Trabekulektomija bez MMC, % $\pm$ SK (95% TI)	Visām operācijām, % $\pm$ SK (95% TI)
60	88,67 $\pm$ 7,62 (74,90–100,00)	81,93 $\pm$ 9,46 (65,30–100,00)	85,84 $\pm$ 5,89 (75,00–98,20)
120	88,67 $\pm$ 7,62 (74,90 – 100,00)	81,93 $\pm$ 9,46 (65,30 – 100,00)	85,84 $\pm$ 5,89 (75,00 – 98,20)
180	88,67 $\pm$ 7,62 (74,90–100,00)	81,93 $\pm$ 9,46 (65,30–100,00)	85,84 $\pm$ 5,89 (75,00–98,20)

SK – standartkļūda

Rezultāti liecina, ka trabekulektomijas kumulatīvā izdzīvotības varbūtība starp abām metodēm būtiski neatšķiras, ja pie sekmīga iznākuma tika iekļautas arī acis, kuras ilgtermiņā saņem papildu lokālu terapiju IOS samazināšanai. Acu pilieni IOS samazināšanai sniedza iespēju sasniegt mērķa spiedienu, atkārtoti neveicot invazīvas manipulācijas, kas potenciāli novērš ar ķirurģisko ārstēšanu saistītos riskus. Tomēr jāņem vērā, ka lokāli lietotie medikamenti izraisa blaknes, kas visbiežāk ir saistītas ar acs virsmas kairinājumu un konservantu ilgtermiņa ietekmi. Optimālākais ķirurģiskās ārstēšanas mērķis ir panākt sekmīgu iznākumu bez papildu medikamentu lietošanas (Spaeth, 2021).

3.3. Pacientu redzes funkcijas un strukturālo izmaiņu izvērtējums ilgtermiņā

Pacientu redzes funkciju un strukturālo izmaiņu izvērtēšanā tika iekļauti visi 29 pacienti (38 acis), kuriem bija diagnosticēta PCG. Datu analīzes pamatā bija pēdējās oftalmologa vizītes laikā iegūtās atrades. Divdesmit divi pacienti (28 acis) vai viņu aizbildņi piekrita dalībai pētījuma prospektīvajā daļā. Savukārt dati par septiņu pacientu redzes funkciju tika iegūti no retrospektīvas medicīniskās dokumentācijas analīzes (ar trim pacientiem vai viņu aizbildņiem nebija iespējams sazināties un uzaicināt uz vizīti, bet četri pacienti vai viņu aizbildņi atteicās no dalības prospektīvajā pētījuma daļā).

Redzes funkcijas un strukturālo izmaiņu izvērtēšanā tika iekļautas 38 acis (21 labā acs (55,26 %), 17 kreisās acis (44,73 %)). Pacientu vidējais vecums izmeklējumu veikšanas brīdī bija 11,85 $\pm$ 5,73 gadi (diapazonā no 2,75 līdz 21,83 gadiem). Vidējais novērošanas periods pēc operācijas bija 132,57 $\pm$ 66,71 mēneši (diapazonā no 25,00 līdz 259,00 mēnešiem). Tika analizēti šādi redzes funkciju un strukturālās izmaiņas raksturojošie faktori:

- 1) redzes asums, refrakcijas kļūda, sfēriskais ekvivalents (SE), ambliopija;
- 2) objektīvās izmaiņas apskates laikā;
- 3) IOS un ārstēšanas iznākums;
- 4) redzes lauks;
- 5) OCT atrade.

Papildus tika veikta arī faktoru izvērtēšana redzes iznākuma prognozēšanā, kas varētu potenciāli paredzēt labu redzes asumu ilgtermiņā vai būt saistīti ar akluma attīstību.

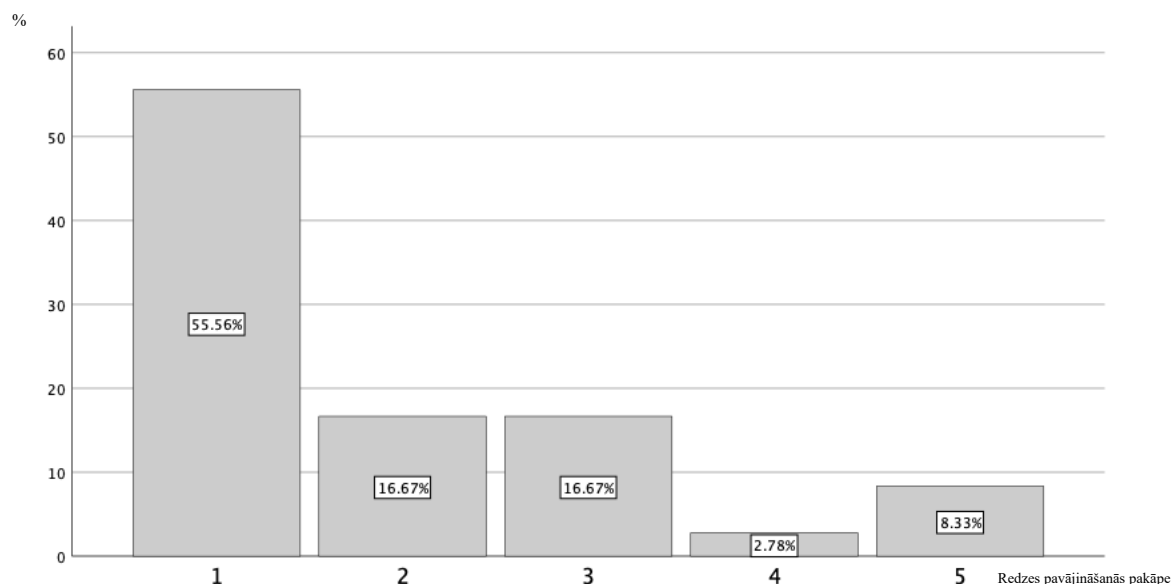
3.3.1. Redzes asums, refrakcijas kļūda, sfēriskais ekvivalents, ambliopija

Pacientu mediānais redzes asums (*visus*) pēdējā vizītē pēc decimālskalas bija 0,63 (IQR 0,71) diapazonā no 0 (nulle) līdz 1,00. Divām acīm nebija iespējams izvērtēt redzes asumu pacienta līdzestības trūkuma dēļ.

Redzes asums tika klasificēts atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas redzes pavājināšanās pakāpes noteikšanai pēc decimālskalas (World Health Organization, 2019). Tika analizētas 36 acis, iegūstot šādus rezultātus:

- 1) 20 acīm (55,56 %) – neesoša vai gandrīz neesoša redzes pavājināšanās (*visus* $\geq 0,50$);
- 2) sešām acīm (16,67 %) – viegla redzes pavājināšanās (*visus* $< 0,50$ un $\geq 0,30$);
- 3) sešām acīm (16,67 %) – mērena redzes pavājināšanās (*visus* $< 0,30$ un $\geq 0,10$);
- 4) vienai acij (2,78 %) – smaga redzes pavājināšanās (*visus* $< 0,10$ un $\geq 0,05$);
- 5) trim acīm (8,33 %) – aklums (*visus* $< 0,05$).

Iegūtie dati liecina, ka 55,56 % no visām PCG skartajām acīm, arī ilgtermiņā saglabājās optimāls redzes asums, kas apliecina veiktās ārstēšanas efektivitāti. Redzes pavājināšanās pakāpju procentuālais sadalījums ir atainots 3.9. attēlā. Diemžēl pēdējā vizītē trim acīm (8,33 %) tika konstatēts aklums. Divās acīs aklums bija attīstījies glaukomatozas redzes nerva atrofijas dēļ, savukārt vienā acī – endoftalmīta dēļ.



3.9. attēls. Pacientu redzes asums pēdējā vizītē*

* 1 – *visus* $\geq 0,5$; 2 – *visus* $< 0,5$ un $\geq 0,3$; 3 – *visus* $< 0,3$ un $\geq 0,1$; 4 – *visus* $< 0,1$ un $\geq 0,05$; 5 – *visus* $< 0,05$

Refrakcijas objektīvai noteikšanai tika veikta autorefraktometrija. Izmeklējums netika veikts piecām acīm: divām acīm pacienta līdzestības trūkuma dēļ, vienai acij endoftalmīta dēļ

un divām acīm retrospektīvajā analizē neesošu autorefraktometrijas vai retinoskopijas datu dēļ. Rezultātā refrakcijas analizē tika ietvertas 33 acis.

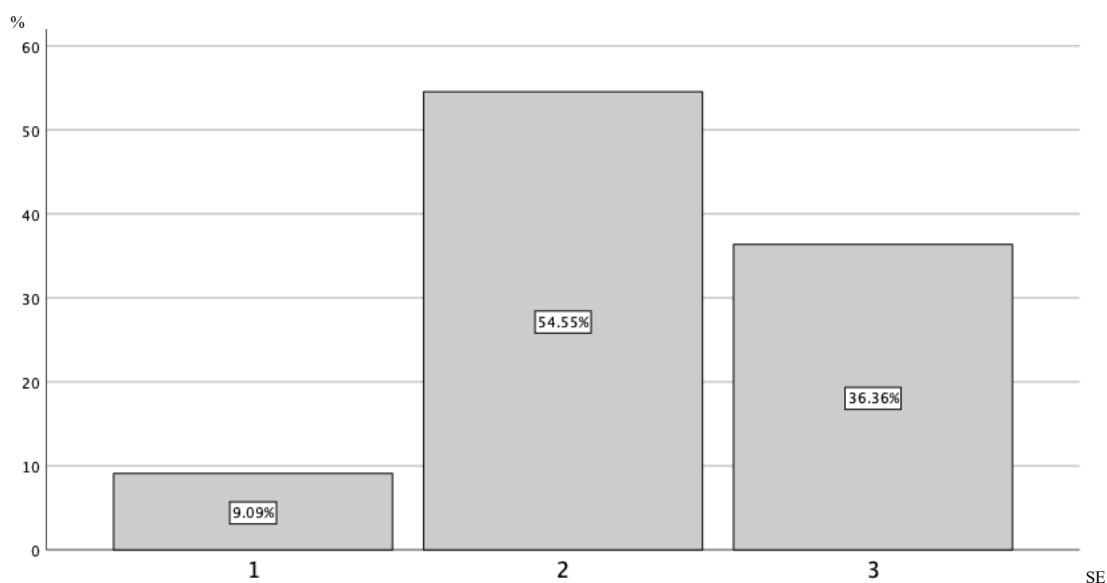
Miopija tika konstatēta 16 acīm (48,48 %) ar mediāno vērtību $-1,75$ D (IQR $-1,50$, diapazons no $-0,50$ līdz $-13,75$). Zemas pakāpes miopija (līdz $-3,00$ D) tika noteikta 13 acīm (81,25 %), vidējas pakāpes miopija netika konstatēta nevienā acī, savukārt augstas pakāpes miopija ($-6,00$ D un vairāk) tika noteikta trīs acīs (18,75 %).

Astigmātisms tika konstatēts 32 acīm (96,97 %) ar vidējo vērtību $-1,81 \pm 2,45$ D (diapazons no $-7,25$ līdz $+2,00$). Pēc definīcijas klīniski nozīmīgs astigmātisms ($> \pm 1,00$ D) (L. L. Wang et al., 2018) tika noteikts 27 acīs (71,05 %).

Lai noteiktu kopējo acs refrakcijas stāvokli, tika analizēts SE. Trīsdesmit trīs acīm tika konstatēts šāds SE sadalījums:

- 1) emetropija trīs acīs (9,09 %);
- 2) miopija 18 acīs (54,55 %);
- 3) hipermetropija 12 acīs (36,36 %).

Sfēriskā ekvivalenta (SE) sadalījums analizētajām 33 acīm ir atainots 3.10. attēlā. Vairāk nekā pusei acu (54,55 %) tika konstatēts SE miopijas diapazonā ($-0,50$ līdz $-15,38$ D), kas varētu būt saistāms ar acs strukturālajām izmaiņām PCG gadījumā, kur augsta IOS ietekmē izplešas acu struktūras, veicinot refraktīvas miopijas attīstību. SE virs $-6,00$ D (augstas pakāpes miopija) tika konstatēta četrās acīs (12,12 %). Tomēr jāizceļ arī fakts, ka vairāk nekā trešdaļā no visiem gadījumiem (36,36 %) konstatēts SE hipermetropijas diapazonā ($+0,50$ līdz $+6,38$ D), kas varētu veidoties radzenes saplacināšanās rezultātā, ko ietekmē Hāba strijas (Weinreb, 2013).



3.10. attēls. Sfēriskā ekvivalenta (SE) sadalījums datu analizē iekļautajām 33 acīm*

1 – emetropija, 2 – miopija, 3 – hipermetropija. * piecas acis izslēgtas no datu analīzes

Analizējot redzes asumu un iepriekšējo anamnēzi, 35 acīs (divas acis tika izslēgtas līdzestības trūkuma dēļ, viena acs – endoftalmīta dēļ) tika izvērtēta ambliopijas sastopamība. Ambliopija tika konstatēta 20 acīs (57,14 %), apliecinot, ka būtiska ir ne tikai ķirurģiska ārstēšana, bet arī pēcoperācijas periodā veiktā refrakcijas kļūdas korekcija un regulāras kontroles vizītes.

Tika veikta arī PCG fenotipa smaguma pakāpes klasifikācija atbilstoši redzes asumam pēdējā vizītē (Panicker et al., 2004). Analizējot 35 acis (divas izslēgtas pacienta līdzestības trūkuma dēļ, bet viena – endoftalmīta radītā redzes zuduma dēļ), tika iegūts šāds PCG smaguma pakāpes sadalījums:

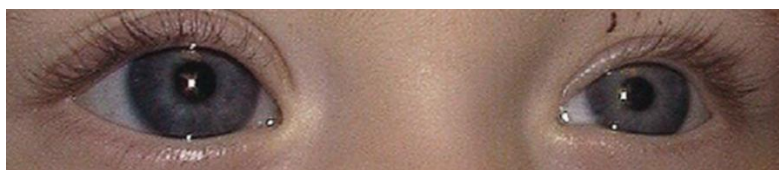
- 1) norma – *visus* 1,00 noteikts astoņās acīs (22,86 %);
- 2) viegla – *visus* > 0,33 un < 1,00 noteikts 14 acīs (40,00 %);
- 3) vidēja – *visus* ≤ 0,33 un > 0,10 noteikts 10 acīs (28,57 %);
- 4) smaga – *visus* ≤ 0,10 un > 0,05 noteikts vienā acī (2,86 %);
- 5) ļoti smaga – *visus* ≤ 0,05 – “nav gaismas sajūtas” noteikts divās acīs (5,71 %).

Analizējot fenotipu, lielākajai daļai pacientu bija normāls redzes asums vai vieglas pakāpes PCG, tomēr trīs acīs novēroja smagas vai ļoti smagas pakāpes PCG.

3.3.2. Acs struktūru objektīvā atrade

Objektīvā atrade tika izvērtēta tiem 22 pacientiem, kuri bija piekrituši dalībai pētījuma prospektīvajā daļā (16 unilaterālas PCG, sešas bilaterālas PCG). Vidējais pacientu vecums izmeklējumu veikšanas brīdī bija $12,77 \pm 5,70$ gadi.

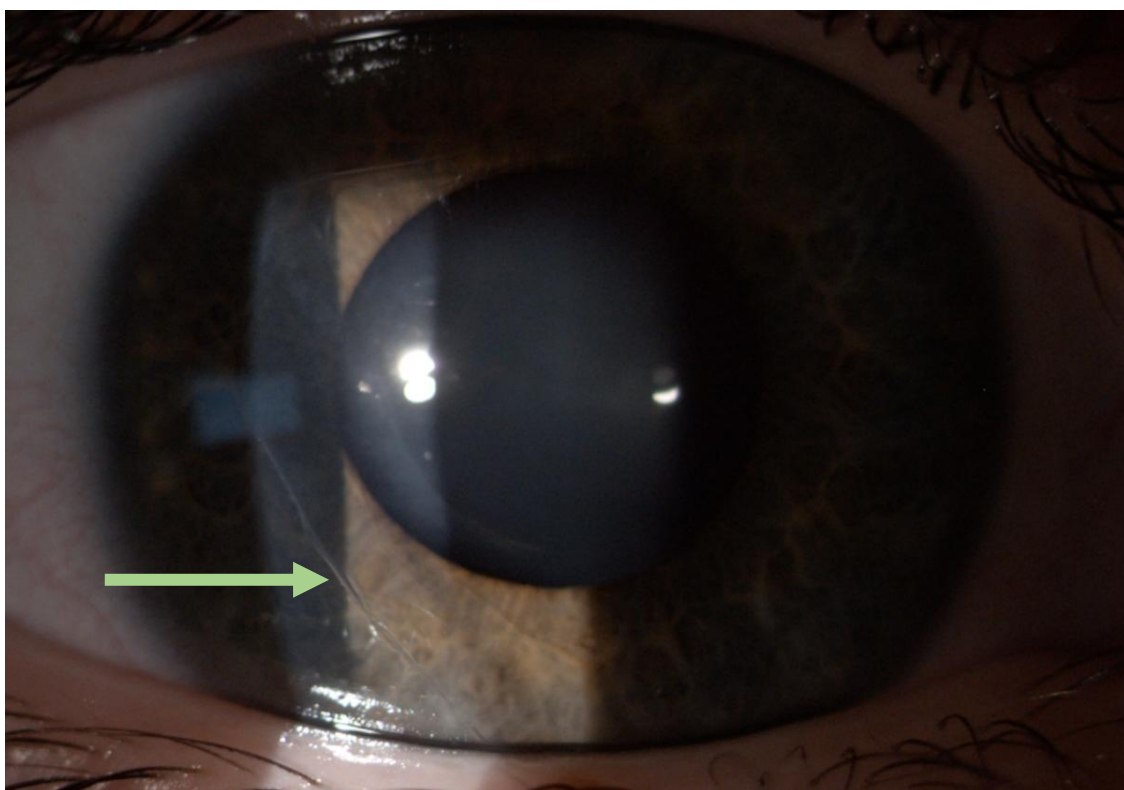
Tika konstatēts, ka vidējais radzenes horizontālais diametrs bija $12,88 \pm 0,74$ mm (diapazons no 12,00 līdz 15,00 mm). Radzenes diametrs ≥ 13 mm tika noteikts 57,14 % (3.11. attēls). Vidējais CCT (noteikts ar SD-OCT) bija $499,96 \pm 46,26$ μ m (diapazons 433,00 – 606,00 μ m), kas atbilst samazināta radzenes centrālā biezuma vērtībām un ir tipiski PCG radītajām izmaiņām paaugstināta IOS gadījumā bērniem līdz trīs gadu vecumam (Weinreb, 2013). Pacientiem ar unilaterālu PCG tika konstatēta statistiski nozīmīga abu acu CCT atšķirība. PCG skartajā acī CCT vērtība bija $493,31 \pm 42,91$ μ m, bet veselajā acī $556,23 \pm 43,13$ μ m ($t = 9,75$, $p < 0,0001$).



3.11. attēls. Palielināts radzenes diametrs labajā acī pacientam ar PCG

(Attēls no BKUS arhīva)

Hāba striju klātbūtne (3.12. attēls) tika novērota 20 acīs (71,43 %). Nevienam no pacientiem netika konstatēts PCG radīts radzenes apduļķojums. Gonioskopiju izdevās veikt tikai 10 acīm (35,71 %). Izmeklējuma laikā tika novērotas tipiskas izmaiņas acs priekšējās kameras kaktā. Lai veiktu gonioskopijas izmeklējumu bērniem, ir nepieciešama izteikta pacienta līdzestība, kas šajā vecuma grupā var būt ievērojami ierobežota. Izmeklējuma laikā ar gonioskopijas lēcu tiek veikta pieskaršanās radzenei (pēc anestezējošo acu pilienu iepilināšanas), procedūra nav sāpīga, bet var radīt diskomfortu. Biežākais iemesls izmeklējuma nerealizēšanai bija pacienta atteikšanās vai nespēja noturēt aci atvērtu pēc lēcas uzlikšanas uz acs virsmas.



3.12. attēls. Hāba strijas radzenē

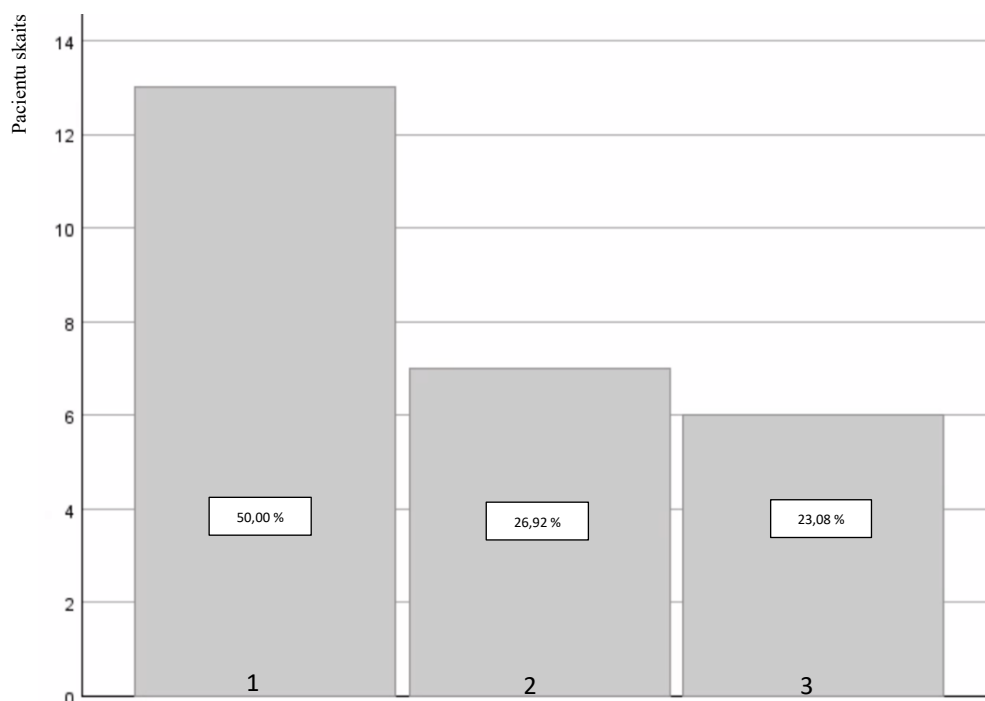
Autores veikta fotodokumentācija

Glaukomas stāvokļa izvērtēšanas ietvaros svarīga loma ir redzes nerva diska ekskavācijas analīzei. Redzes nerva diska ekskavācija tiek definēta kā redzes nerva centrālais padziļinājums attiecībā pret kopējo redzes nerva diska vertikālo diametru, ko izsaka decimāldaļās. Fundoskopija tika veikta 26 acīm (divām acīm to nebija iespējams veikt pacienta līdzestības trūkuma dēļ). Mediānā redzes nerva diska ekskavācija bija 0,33 (IQR 0,46, diapazonā no 0,1 līdz 1,00).

Izvērtējot ekskavācijas lielumu fundoskopijas laikā (3.13. attēls), tā tika analizēta grupās:

- 1) ekskavācija $\leq 0,30$ tika noteikta 13 acīs (50,00 %);
- 2) ekskavācija $> 0,30$ un $< 0,70$ tika noteikta septiņās acīs (26,92 %);

3) ekskavācija $\geq 0,70$ tika noteikta sešās acīs (23,08 %).



3.13. attēls. **Redzes nerva diska vertikālās ekskavācijas sadalījums 26 acīs***

* 1 – ekskavācija $\leq 0,30$; 2 – ekskavācija $> 0,30$ un $< 0,70$; 3 – ekskavācija $\geq 0,70$

Sihota ar kolēģiem ieviesa jaunu redzes nerva ekskavāciju klasifikāciju PCG gadījumā. Ekskavācija, kas ir mazāka par 0,50, tika atzīmēta kā viegla; ekskavācija robežās no 0,60 līdz 0,80 – vidēja, bet lielāka par 0,80 – kā smaga (Sihota et al., 2020). Šajā pētījumā smaga ekskavācija tika noteikta 7,70 % gadījumu, savukārt viegla – 65,38 % gadījumu (3.14. attēls).



3.14. attēls. **Redzes nerva diska ekskavācijas salīdzinājums**

(A – ekskavācija 0,25 bez neiroretinālās apmales zuduma, B – ekskavācija 1,00 ar izteiktu neiroretinālās apmales zudumu)

Autores veikts fotouzņēmums ar kameru Zeiss Clarus 700

Redzes nerva diska ekskavāciju ir būtiski izvērtēt attiecībā pret kopējo diska izmēru. Atbilstoši EGS rekomendācijām pat neliela ekskavācija mazos diskos var tikt klasificēta kā glaukomatozas, savukārt lielos diskos ekskavācija vērtībā līdz 0,70 var tikt uzskatīta par fizioloģisku (Spaeth, 2021). Fundoskopijas laikā tika izmērīts redzes nerva diska ar mērķi

noteikt diska vertikālo diametru. Ja diska diametrs, mērot ar lēcu *Volk Superfield*, bija lielāks par 1,50 mm, disks tika noteikts kā liels, savukārt disks, kura diametrs bija mazāks par 1,00 mm, tika raksturots kā mazs (Spaeth, 2021). Mazs diska diametrs tika noteikts četrās acīs (15,38 %), bet liels disks – piecās acīs (19,23 %).

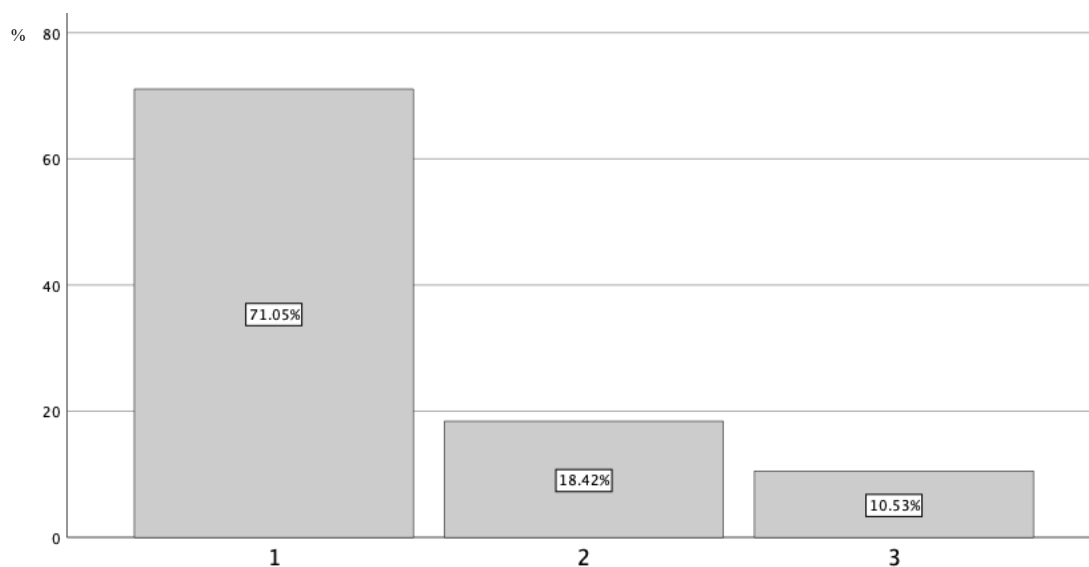
Bālas nokrāsas redzes nerva disks tika noteikts divās acīs (7,69 %) glaukomatozas diska atrofijas dēļ, turklāt vienā acī (3,85 %) redzes nerva diskam tika konstatētas neskaidras robežas tūskas dēļ, kas, iespējams, bija saistīta ar izmaiņām neironu aksoplazmatiskajā plūsmā (angl. *axoplasmic flow*) pēc trabekulektomijas.

3.3.3. Intraokulārais spiediens un glaukomas kompensācija

Glaukomas kompensācijas izvērtējumā tika iekļauti visi 29 pacienti (38 acis), kuriem bija diagnosticēta PCG. Datu analīzē tika iekļauts arī viens pacients, kuram tika konstatēta spontāni regresējoša slimības forma.

Ārstēšanas rezultāts tika uzskatīts par sekmīgu, ja IOS bija robežās no 5–21 mmHg bez papildu medikamentozas terapijas. Savukārt par daļēji sekmīgu iznākumu uzskatīja IOS robežās no 5–21 mmHg ar papildu medikamentozo terapiju. Ārstēšana tika noteikta kā nesekmīga, ja pēdējās vizītes laikā IOS bija > 21 mmHg vai < 5 mmHg ar klīniski nozīmīgu hipotoniju, kā arī gadījumā, ja trabekulektomijas komplikāciju rezultātā tika zaudēta gaismas uztvere.

Sekmīgs ārstēšanas rezultāts pēdējā apskates vizītē tika konstatēts 27 acīm (71,05 %), daļēji sekmīgs iznākums – septiņām acīm (18,42 %), savukārt nesekmīgs – četrām acīm (10,53 %). Iegūtie rezultāti redzami 3.15. attēlā. Ārstēšana tika klasificēta kā nesekmīga trīs acīm ar paaugstinātu IOS (> 21 mmHg) un vienai acij ar zaudētu gaismas uztveri endoftalmīta dēļ.



3.15. attēls. Ilgtermiņa ārstēšanas iznākums 38 acīm

1 – sekmīgs; 2 – daļēji sekmīgs; 3 – nesekmīgs

Ilgtermiņa ārstēšanas rezultāti apkopoti 3.9. tabulā. Konstatēts, ka sekmīgas ārstēšanas rezultātā ir vērojama lielāka IOS samazināšanās un augstāks redzes asums, vairumam acu sasniedzot redzes asumu $\geq 0,5$. Nesekmīgs ārstēšanas rezultāts tika konstatēts četrām acīm, no kurām divām nebija iespējams izvērtēt redzes asumu pacienta līdzestības trūkuma dēļ.

3.9. tabula

Ilgtermiņa ārstēšanas iznākums

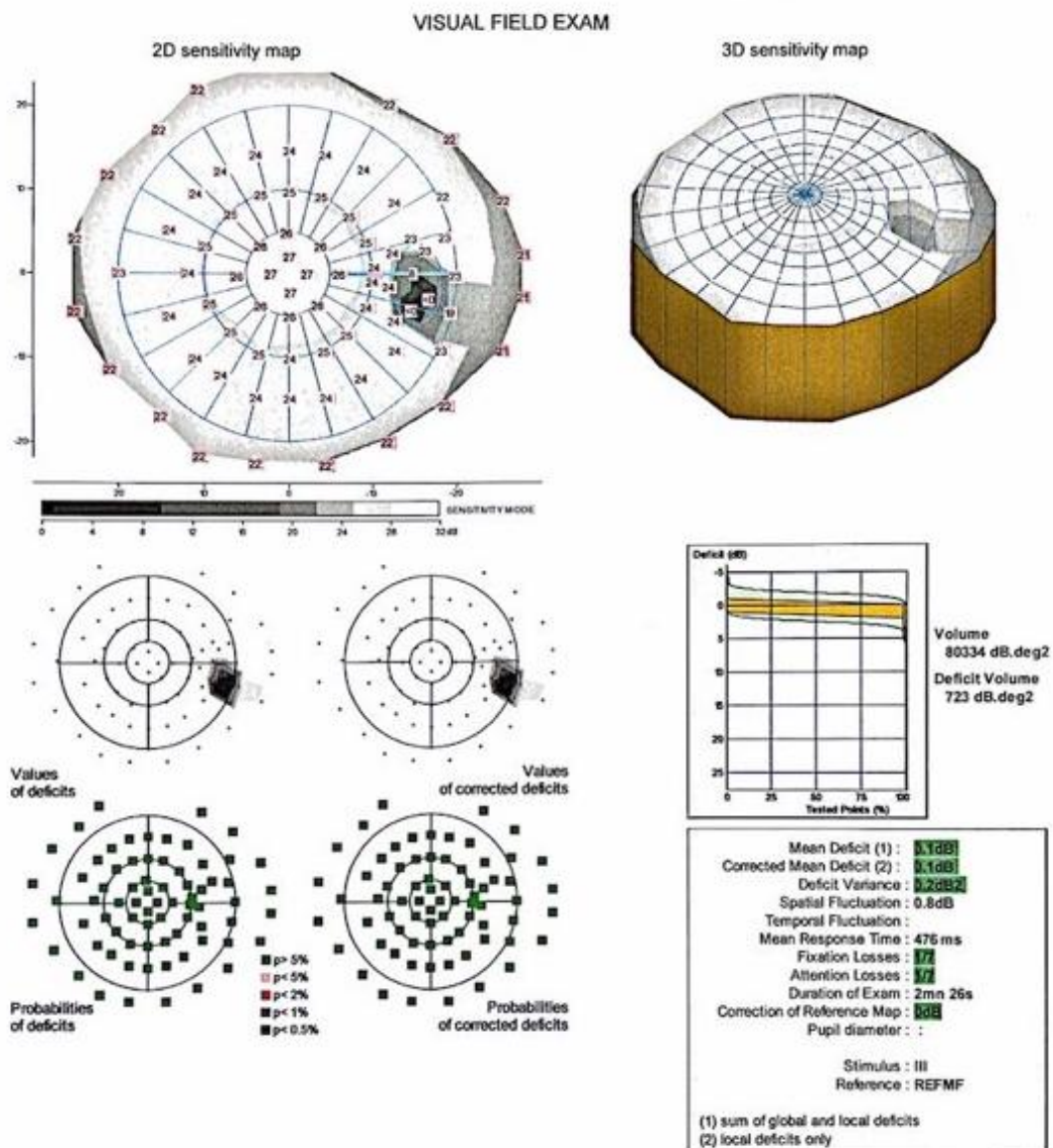
Kritērijs	Sekmīgs iznākums	Daļēji sekmīgs iznākums	Nesekmīgs iznākums	Visas acis
Acis, skaits (%)	27 (71,05 %)	7 (18,42 %)	4 (10,53 %)	38 (100,00 %)
Novērošanas laiks, mediāna un IQR (mēn.)	99,00 (70,00)	198,00 (84,00)	133,50 (156,00)	125,00 (105,50)
MMC lietošana operētajām acīm (%)	17 (62,96 %)	1 (14,29 %)	2 (50,00 %)	20 (54,05 %)
IOS vērtība pēdējā vizītē, mediāna un IQR (mmHg)	13,00 (5,40)	18,00 (7,00)	27,50 (31,30)	13,75 (7,63)
IOS redukcija no sākotnējās vērtības, mediāna un IQR (%)	57,14 (26,52)	33,33 (34,33)	0,52 (1,52)	52,28 (30,64)
Redzes asums pēdējā vizītē, mediāna un IQR	0,63 (0,68)	0,20 (0,75)	0,08*	0,63 (0,71)
Redzes asums $\geq 0,50$, skaits (%)	17 (62,96 %)	3 (42,86 %)	0*	20 (55,56 %)
Redzes asums $\geq 0,10$, skaits (%)	26 (96,30 %)	4 (57,14 %)	1 (50,0 %)*	31 (86,11 %)

* Divas acis izslēgtas, jo nebija iespējams noteikt redzes asumu pacienta līdzestības trūkuma dēļ.

3.3.4. Standarta automatizētā perimetrija

No visām 38 pētījuma kohortā iekļautajām acīm 11 acīm redzes lauka izmeklējums netika veikts vai tika atzīts par nederīgu. Precizējot, septiņām acīm redzes lauka izmeklējumu neveica pacienta vecuma vai līdzestības trūkuma dēļ, vienai acij – endoftalmīta radīto izmaiņu dēļ, bet trim acīm redzes lauka dati tika atzīti pa nederīgiem zemas ticamības dēļ.

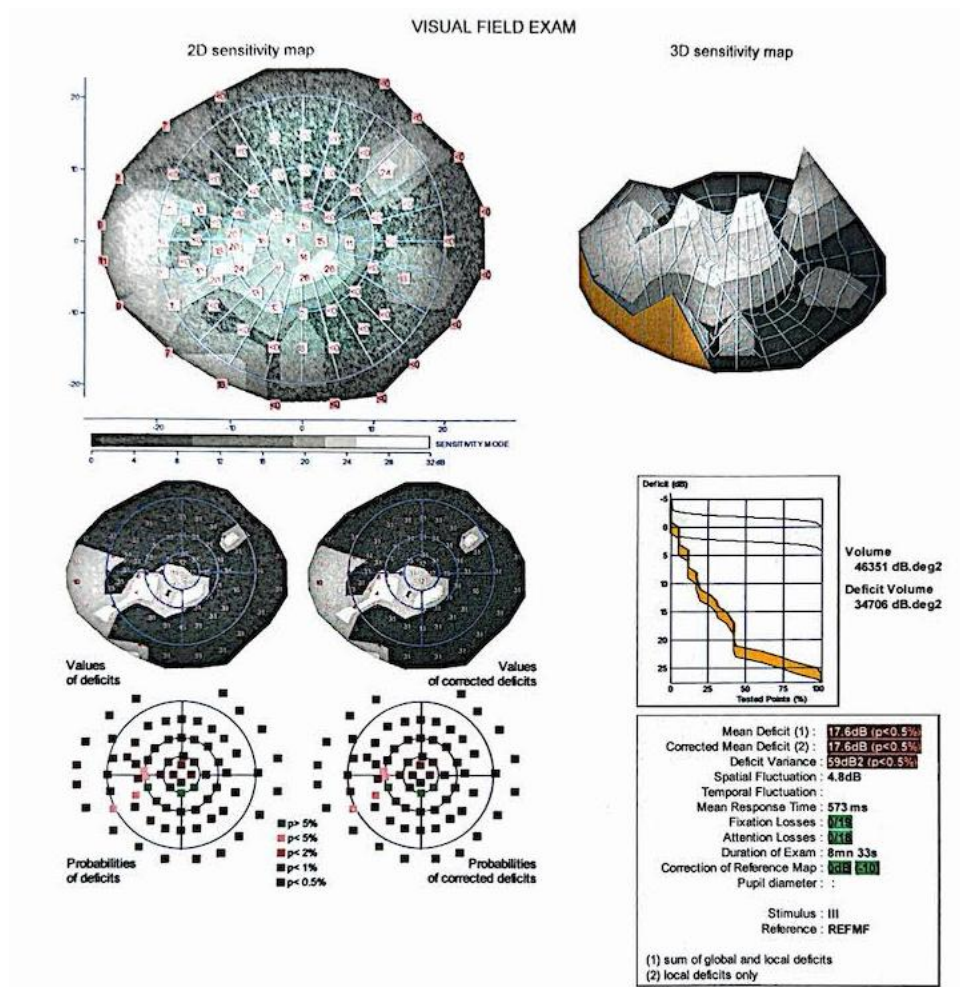
Pētījuma ietvaros tika analizēti 27 acu redzes lauka izmeklējumi. Lai pēc iespējas precīzāk atspoguļotu PCG ietekmi uz redzes funkciju šajā kohortā, dati tika iegūti gan prospektīvajās vizītēs, gan no iepriekšējo izmeklējumu rezultātiem retrospektīvas analīzes veidā. Atbilstoši rekomendācijām izmeklējumi netika veikti bērniem, kuri bija jaunāki par pieciem gadiem (Safran et al., 1996). Jaunākais pacients, kuram tika veikts redzes lauka izmeklējums, bija septiņus gadus vecs. Labās acs redzes lauka izmeklējums bez PCG izraisītiem defektiem ir redzams 3.16. attēlā. Noteikta MD $-0,1$ dB un izmeklējums ataino augstu ticamību ar labiem fiksācijas un uzmanības rādītājiem.



3.16. attēls. **Standarta automatizētās perimetrijas izmeklējuma rezultāts ar pilnīgi saglabātu redzes lauku**

Autores pētījuma prospektīvajā daļā veikts izmeklējums

Izteikts redzes lauka zudums kreisajā acī ar *MD* vērtību $-17,6$ dB redzams 3.17. attēlā. Šajā gadījumā redzes lauks saglabāts paracentrāli un nazālajā daļā.



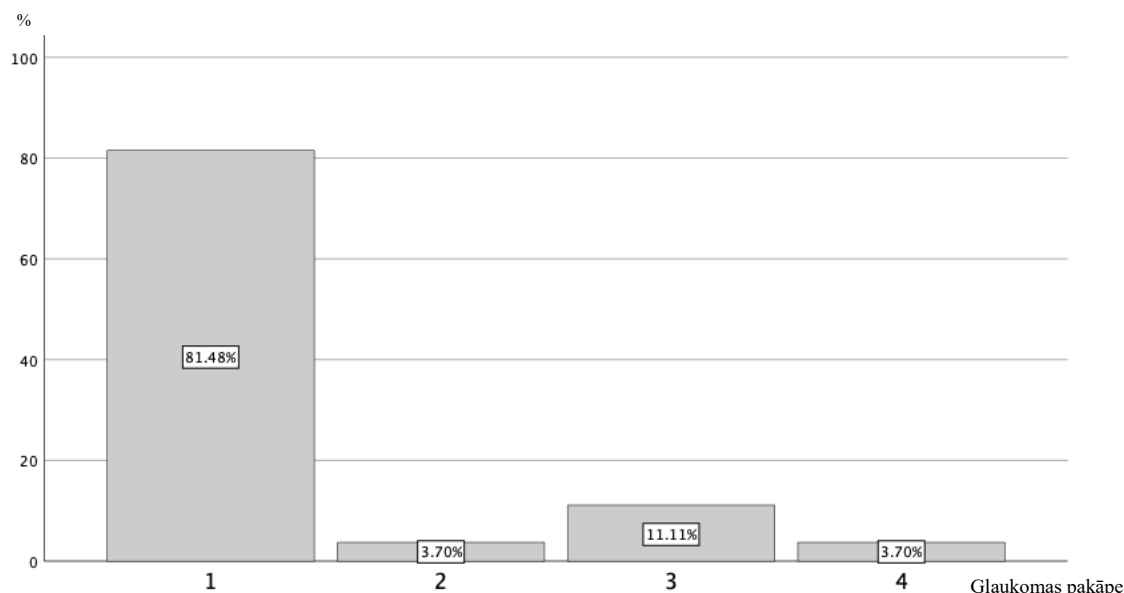
3.17. attēls. **Standarta automatizētās perimetrijas izmeklējuma rezultāts ar izteiktu redzes lauka zudumu**

Autores pētījuma prospektīvajā daļā veikts izmeklējums

Vidējā redzes lauka deviācija (*MD*) tika izvērtēta katram redzes laukam. Mediānā *MD* vērtība bija $-2,28$ dB (IQR $-3,75$). Redzes lauka zudums analizētajām acīm tika klasificēts atbilstoši EGS rekomendācijām (Spaeth, 2021), iegūstot šādus rezultātus:

- 1) agrīns glaukوماتozs redzes lauka zudums ($MD \geq -6,00$ dB) noteikts 22 acīm (81,48 %);
- 2) mērens glaukوماتozs redzes lauka zudums ($MD < -6,00$ un $\geq -12,00$ dB) noteikts vienai acij (3,70 %);
- 3) izteikts glaukوماتozs redzes lauka zudums ($MD < -12,00$ dB) noteikts trīs acīm (11,11 %);
- 4) smags glaukوماتozs redzes lauka zudums ($MD < -20,00$ dB) konstatēts vienai acij (3,70 %).

Iegūtie dati atainoti 3.18. attēlā, uzrādot, ka lielākajai daļai acu redzes lauks tika saglabāts agrīna redzes lauka zuduma līmenī.

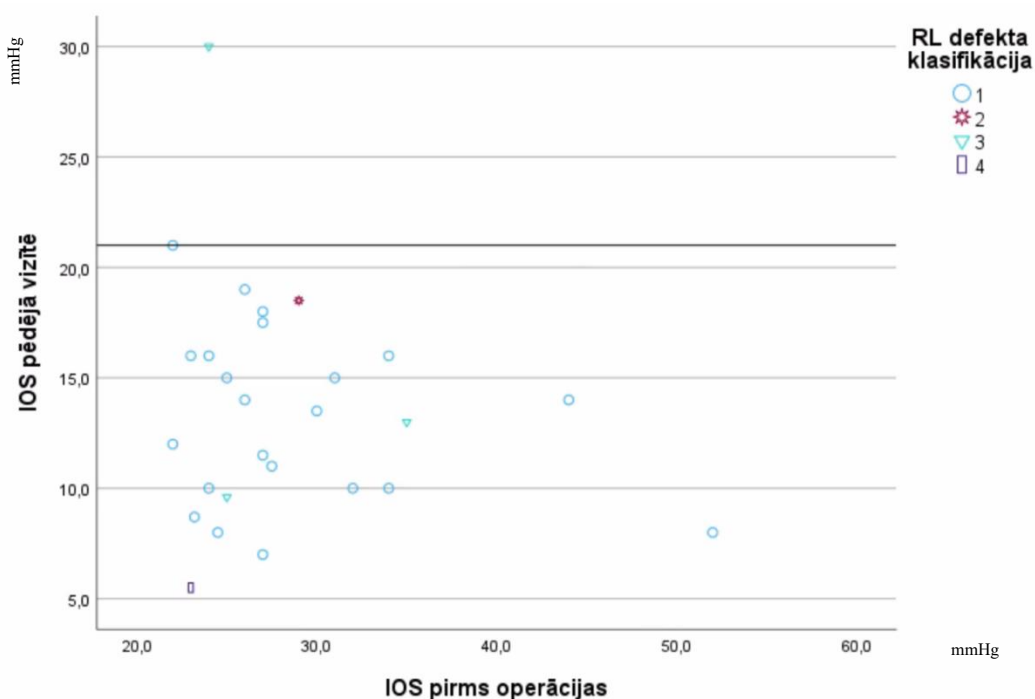


3.18. attēls. **Redzes lauka zuduma sadalījums skartajās acīs**

1 – agrīns; 2 – mērens; 3 – izteikts; 3 – smags

Viegls redzes lauka defekts ($MD > -2,00$) tika noteikts 13 (48,15 %) no 27 acīm, kurām bija iespējams veikt standarta automatizēto perimetriju, apliecinot, ka gandrīz pusei acu bija vieglas pakāpes redzes lauka izmaiņas. Smags redzes zudums ar $MD < -20,00$ dB vai redzes asumu (*visus*) zem vērtības 0,05 tika konstatēts četrās acīs, kas veido 10,53 % no visām acīm.

Analizējot IOS saistību pirms un pēc operācijas ar redzes lauka MD vērtību (3.19. attēls), tika konstatēts, ka 96,30 % acu pēdējā vizītē IOS bija zem 21 mmHg un lielākajai daļai pacientu noteikts agrīns redzes lauka zudums.



3.19. attēls. **IOS un redzes lauka MD vērtība pēdējā vizītē**

RL – redzes lauks, RL defekta klasifikācija 1 – agrīns, 2 – mērens, 3 – izteikts, 4 – smags

3.3.5. Optiskā koherences tomogrāfija

OCT izmeklējums tika veikts 31 acij (28 acis tika iekļautas pētījuma prospektīvajā daļā, bet rezultāti par trim acīm tika iegūti no datu retrospektīvās analīzes). Glaukomas izmeklējuma moduli (angl. *Glaucoma Module Premium Edition*) izdevās izmantot 17 acīm, kas sniedza datus par BMO un MRW.

Iegūtie OCT izmeklējumu dati, kas tika salīdzināti starp pacientu grupām atkarībā no veiktās ķirurģiskās ārstēšanas, ir apkopoti 3.10. tabulā. pRNFL tika analizēts globāli un sešos atsevišķos sektoros. Izvērtējot trabekulektomijas grupas ar MMC vai bez tā, tika novērota statistiski nozīmīga pRNFL biezuma atšķirība nazālajā augšējā sektorā, kas bija izteikti plānāks ķirurģiskās manipulācijas bez MMC gadījumā. Pārējos sektoros netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības. BMO un MRW rādītāji starp abām grupām statistiski nozīmīgi neatšķīrās.

3.10. tabula

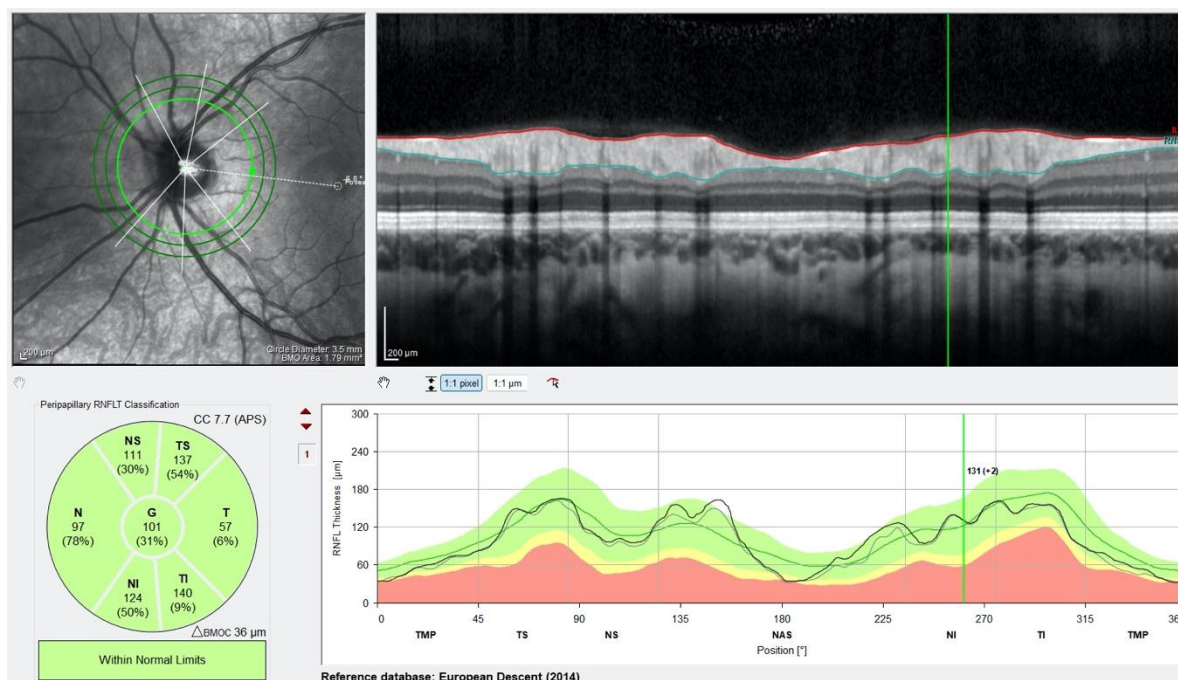
Optiskās koherences tomogrāfijas izmeklējuma rezultāti

Kritērijs	Visas acis, N = 31	Trabekulektomija ar MMC, N = 18	Trabekulektomija bez MMC, N = 13	p vērtība
Globālais (G) pRNFL, μm	82,10 $\pm$ 19,48	86,06 $\pm$ 19,37	76,62 $\pm$ 19,00	0,18 ^a
Norma (%)	41,94	33,30	53,80	0,29 ^b
Robežzona (%)	16,13	11,10	23,10	
Samazināts (%)	41,94	55,60	23,10	
Temporālais (T) pRNFL, μm	66,23 $\pm$ 18,18	64,72 $\pm$ 19,13	68,31 $\pm$ 17,32	0,60 ^a
Norma (%)	70,97	61,11	84,62	0,01 ^b
Robežzona (%)	22,58	38,89	0	
Samazināts (%)	6,45	0	15,38	
Temporāli augšējais (TS) pRNFL, μm	95,84 $\pm$ 31,59	97,22 $\pm$ 32,36	93,92 $\pm$ 31,70	0,79 ^a
Norma (%)	41,94	33,33	46,15	0,80 ^b
Robežzona / (%)	19,35	22,22	15,38	
Samazināts (%)	38,71	44,44	38,46	
Temporāli apakšējais (TI) pRNFL, μm	114,87 $\pm$ 38,57	122,11 $\pm$ 32,84	104,85 $\pm$ 44,79	0,23 ^a
Norma (%)	41,94	50,00	30,77	0,58 ^b
Robežzona (%)	16,13	11,11	20,08	
Samazināts (%)	41,94	38,89	46,15	
Nazālais (N) pRNFL, μm	68,48 $\pm$ 15,70	71,18 $\pm$ 16,55	64,50 $\pm$ 15,47	0,23 ^a
Norma (%)	64,52	83,33	38,46	0,01 ^b
Robežzona (%)	22,58	5,56	16,15	
Samazināts (%)	12,90	11,11	15,38	

Kritērijs	Visas acis, N = 31	Trabekulektomija ar MMC, N = 18	Trabekulektomija bez MMC, N = 13	p vērtība
Nazāli augšējais (NS) pRNFL, μm	88,39 $\pm$ 25,07	99,76 $\pm$ 23,34	75,75 $\pm$ 21,08	0,02 ^a
Norma (%)	54,84	72,22	30,77	0,04 ^b
Robežzona (%)	19,35	16,67	23,08	
Samazināts (%)	25,81	11,11	46,15	
Nazāli apakšējais (NI) pRNFL, μm	92,42 $\pm$ 38,41	101,18 $\pm$ 39,52	76,17 $\pm$ 33,32	0,09 ^a
Norma (%)	61,29	77,78	38,46	0,1 ^b
Robežzona (%)	9,68	5,56	15,38	
Samazināts (%)	29,03	16,67	46,15	
2.BMO, acu skaits	N = 17	N = 7	N = 10	
Laukuma izmērs, mm^2	1,95 $\pm$ 0,46	1,92 $\pm$ 0,41	1,98 $\pm$ 0,52	0,76 ^a
3.MRW, acu skaits	N = 17	N = 7	N = 10	
Globālais šķiedru biezums, μm	331,12 $\pm$ 89,39	362,50 $\pm$ 97,12	303,20 $\pm$ 80,78	0,13 ^a

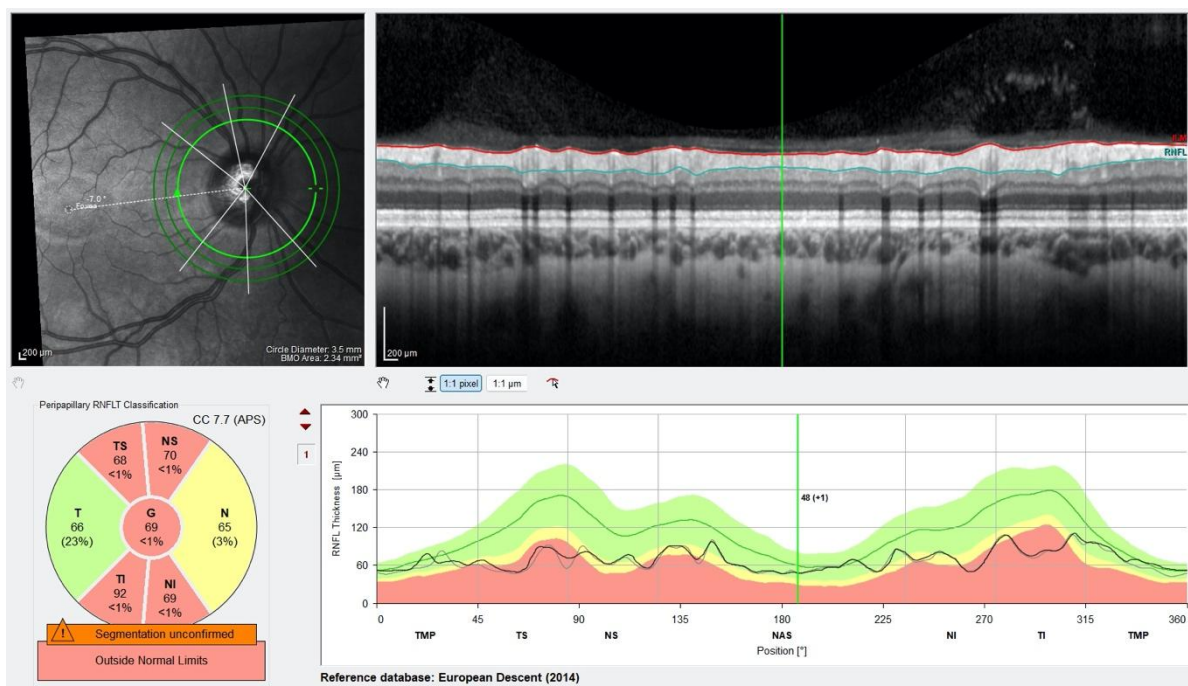
^a neatkarīgo izlašu t-tests, ^b – Fišera eksaktais tests. MMC – mitomicīns C, pRNFL – peripapillārais tīklenes nervu šķiedru slānis, BMO – Bruha membrānas atvērums, MRW – minimālais neiroretinālās apmales biezums

pRNFL biezums 3,5 mm attālumā no redzes nerva diska centra dažādos segmentos un tā atbilstība references datubāzei OCT izmeklējumā ir atspoguļoti 3.20. un 3.21. attēlā.



3.20. attēls. pRNFL biezums pacientam bez būtiskām pārmaiņām OCT

pRNFL – peripapillārais tīklenes nervu šķiedru slānis, OCT – optiskā koherences tomogrāfija
Autores pētījuma prospektīvajā daļā veikts izmeklējums



3.21. attēls. pRNFL biezums pacientam ar nozīmīgu glaukomas bojājumu OCT

pRNFL – peripapillārais tīklenes nervu šķiedru slānis, OCT – optiskā koherences tomogrāfija
 Autores pētījuma prospektīvajā daļā veikts izmeklējums

Ņemot vērā, ka pRNFL biezums bērniem teorētiski var atšķirties no pieaugušo datubāzes, kas izveidota SD-OCT, *Heidelberg Spectralis* programmatūrā *HEYEX*, tika veikta pRNFL koriģēšana atbilstoši rekomendācijām (Brynskov et al., 2024).

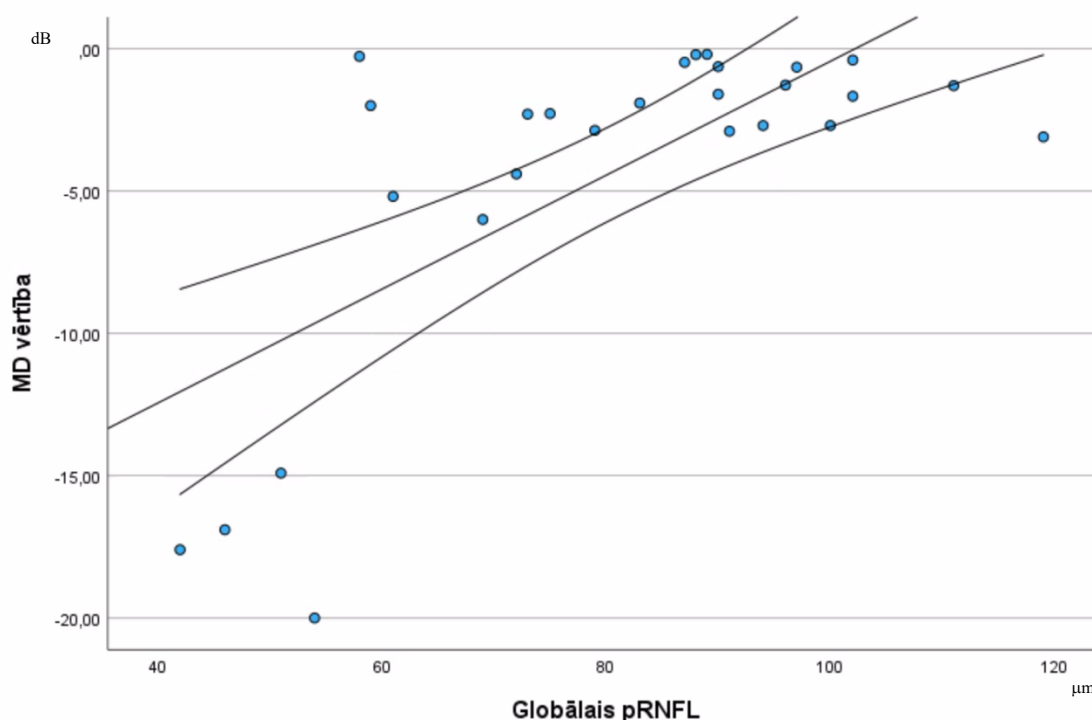
Visām acīm tika veikta globālā pRNFL biezuma salīdzināšana. Iegūtās pRNFL atšķirības ir atspoguļotas 3.11. tabulā. Tikai vienam pacientam (acs Nr. 29), veicot vecumam atbilstošu pRNFL koriģēšanu, pRNFL oriģinālā vērtība “samazināts” tika pārklassificēta kā “norma vai robežzona”, jo aprēķinātā standartnovirze nerasniedza trīs standartdeviāciju sliekšni, kā tas atzīmēts rekomendācijās (Brynskov et al., 2024). Iegūtie dati liecina, ka šajā pētījuma grupā OCT izmantošana precīzi atspoguļoja pRNFL šķiedru biezumu, lietojot pacientu virs 18 gadu vecuma datubāzi, un rādītāji būtiski nemainījās pēc koriģēšanas bērnu populācijā ar PCG. OCT izmantošana bērniem ar glaukomu sniedz iespēju objektīvi izvērtēt redzes nerva struktūru un vizualizēt konkrētus sektorus ar pRNFL samazinājumu (kas liecina par glaukomas izraisītu bojājumu), kā arī dinamikā izvērtēt šīs izmaiņas un reģistrēt potenciālo glaukomas progresēšanu.

Iegūtā un koriģētā pRNFL salīdzinājums

Acs Nr.	Globālais pRNFL, μm	Pacienta vecums	Vecuma norma pRNFL, μm	pRNFL novirze no vecuma normas, SD	Iegūtā pRNFL klasifikācija (1 – samazināts, 2 – norma vai robežzona)	Koriģētā pRNFL klasifikācija (1 – samazināts, 2 – norma vai robežzona)
1	97	8	108,14	-1,08	2	2
2	102	21	104,64	-0,26	2	2
3	69	19	105,18	-3,51	1	1
4	87	14	106,39	-1,88	2	2
5	75	14	106,52	-3,06	1	1
6	88	16	105,98	-1,75	2	2
7	90	21	104,64	-1,42	2	2
8	83	18	105,45	-2,18	2	2
9	111	10	107,60	0,33	2	2
10	58	17	105,72	-4,63	1	1
11	51	17	105,72	-5,31	1	1
12	81	6	108,68	-2,68	2	2
13	54	15	106,25	-5,07	1	1
14	46	15	106,25	-5,85	1	1
15	89	11	107,33	-1,78	2	2
16	72	12	107,06	-3,40	1	1
17	59	12	107,06	-4,67	1	1
18	102	10	107,60	-0,54	2	2
19	119	7	108,40	1,03	2	2
20	42	20	104,91	-6,11	1	1
21	90	20	104,91	-1,45	2	2
22	61	16	105,98	-4,37	1	1
23	94	7	108,41	-1,40	2	2
24	96	13	106,79	-1,05	2	2
25	92	3	109,48	-1,70	2	2
26	94	8	108,14	-1,37	2	2
27	91	6	108,68	-1,72	2	2
28	100	7	108,41	-0,82	2	2
29	79	7	108,41	-2,86	1	2
30	100	3	109,48	-0,92	2	2
31	73	10	107,60	-3,36	1	1

pRNFL – peripapillārais tīklenes nervu šķiedru slānis, SD – standartnovirze

Izvērtējot redzes lauka *MD* un ar OCT iegūto globālo pRNFL biezumu (3.22. attēls), tika novērota abu rādītāju vāji pozitīva korelācija ($r\ 0,50$, $p = 0,01$). Iegūtie dati apliecina, ka zemāka pRNFL biezuma gadījumā novērojams arī izteiktāks *MD* samazinājums, kas atbilst glaukomu raksturojošai struktūras un funkcijas asociācijai. Savukārt redzes asuma un pRNFL biezuma sakarībai noslēdzošajā vizītē statistiski nozīmīga korelācija netika atklāta ($r\ 0,24$, $p = 0,19$).



3.22. attēls. Korelācija starp redzes lauka MD vērtību un globālo pRNFL biezumu

Analizējot faktorus, kas potenciāli varētu noteikt samazinātu pRNFL biezumu, netika atklāta statistiski nozīmīga asociācija ar pirmsoperācijas atradēm, dzimumu, laterālītāti vai diagnozes noteikšanas vecumu. Tomēr tika novērota tendence, ka sievietēm un pacientiem ar lielāku acs aksiālo garumu pastāv lielāka varbūtība, ka globālais pRNFL varētu būt nozīmīgāk izmainīts.

Jaunākais pacients, kuram izdevās veikt OCT izmeklējumu, bija trīs gadus vecs. Metodes neapstrīdama priekšrocība ir iespēja neinvazīvā, bezkontakta veidā veikt redzes nerva diska fotodokumentāciju un analizēt nerva struktūru histoloģiskā līmenī. Pat ļoti jauniem pacientiem ir iespējams veikt šo izmeklējumu, ja dažas sekundes izdodas nodrošināt acu skata fiksāciju, atrodoties sēdus pozīcijā.

3.3.6. Faktoru izvērtēšana redzes iznākuma prognozēšanā

Visiem pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem (29 pacienti, 38 acis) tika analizēta izredžu attiecība (OR) būtiskam redzes zudumam (aklumam) un laba redzes asuma iespējamībai pēdējā vizītē, ņemot vērā vairākus pirmsoperācijas faktorus. No analīzes tika izslēgts operāciju skaits (redzes zudumam un labam redzes iznākumam), jo lielākajai daļai pacientu tika veikta tikai viena operācija.

Vienfaktora modeļa rezultāti, prognozējot akluma attīstību pēdējā kontroles vizītē, ir atspoguļoti 3.12. tabulā. Vīriešiem tika novērota mazāka būtiska redzes zuduma attīstības varbūtība nekā sievietēm. Pieaugot pacientu vecumam diagnozes apstiprināšanas brīdī un pieaugot radzenes horizontālajam diametram, novērojama tendence pieaugt būtiska redzes

zuduma varbūtībai. Tomēr neviens no analizētajiem faktoriem neuzrādīja statistiski nozīmīgu rezultātu.

3.12. tabula

GLMM vienfaktora modeļa rezultāti, prognozējot izredzes būtiskam redzes zudumam

Faktors	OR	OR 95% TI		z	p
		Apakšējā robeža	Augšējā robeža		
Vīrietis/ Sieviete	0,14	0,01	1,44	-1,65	0,099
Bilaterāla patoloģija	4,80	0,59	38,71	1,47	0,141
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī, mēn.	1,10	1,00	1,22	1,89	0,059
Diagnozes apstiprināšanas kavēšanās periods, mēn.	1,00	0,69	1,45	0,02	0,987
IOS pirms operācijas	0,88	0,70	1,10	-1,11	0,266
Radzenes apduļķojums	0,59	0,07	4,64	-0,51	0,612
Radzenes horizontālais diametrs, mm	2,55	0,86	7,55	1,68	0,092
MMC lietošana operācijā	0,64	0,09	4,90	-0,42	0,673
Hāba strijas radzenē	0,79	0,11	5,63	-0,24	0,814
Slimības smaguma pakāpe viegla/vidēja pret smaga	1,02	0,12	8,64	0,01	0,988

GLMM – ģeneralizētais lineārais jauktais modelis, OR – izredžu attiecība, TI – ticamības intervāls

Izvērtējot faktoros, kas varētu palīdzēt paredzēt labu redzes asuma iznākumu ilgtermiņā, netika noteikta statistiski nozīmīga sakarība (3.13. tabula). Tika novērots, ka pacientiem ar Hāba strijām ir tendence uz mazākām izredzēm labam redzes iznākumam ilgtermiņā.

3.13. tabula

GLMM vienfaktora modeļa rezultāti, prognozējot izredzes labam redzes iznākumam

Faktors	OR	OR 95% TI		z	p
		Apakšējā robeža	Augšējā robeža		
Vīrietis/ Sieviete	0,52	0,14	1,97	-0,97	0,334
Bilaterāla patoloģija	0,67	0,18	2,51	-0,60	0,549
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī, mēn.	0,96	0,89	1,04	-0,96	0,339
Diagnozes apstiprināšanas kavēšanās periods, mēn.	0,94	0,73	1,21	-0,48	0,630
IOS pirms operācijas	1,00	0,90	1,10	-0,07	0,944
Radzenes apduļķojums	0,43	0,11	1,69	-1,21	0,225
Radzenes horizontālais diametrs, mm	0,66	0,31	1,39	-1,10	0,271
MMC lietošana operācijā	0,88	0,23	3,34	-0,20	0,845
Hāba strijas radzenē	0,23	0,05	1,07	-1,88	0,061
Acs aksiālais garums, mm	0,69	0,43	1,12	-1,51	0,132
Slimības smaguma pakāpe viegla/vidēja pret smaga	2,33	0,49	11,06	1,07	0,286

* GLMM – ģeneralizētais lineārais jauktais modelis, OR – izredžu attiecība, TI – ticamības intervāls

Nemot vērā mazo dalībnieku skaitu efektīvai datu analīzei ar GLMM, rezultātus nevar uzskatīt par precīziem; tie sniedz aptuvenu priekšstatu par būtiska redzes zuduma un labas redzes iznākuma prognozi.

3.4. Ģenētisko analīžu rezultāti

Ģenētiskajai izpētei piekrita 21 pacients un 39 viņu pirmās pakāpes radnieki (vecāki, brāļi, māsas). Visas ģimenes bija Eiropas izcelsmes un pastāvīgi dzīvoja Latvijā. Atbilstoši vecāku sniegtajai informācijai pēc etniskās piederības tika identificētas 11 latviešu, septiņas krievu un viena ukraiņu ģimene, savukārt divas ģimenes nolēma savu etnisko piederību nenorādīt. Nevienam no radniekiem netika konstatēta PCG, kā arī netika atzīmēta pozitīva ģimenes anamnēze vai vecāku savstarpēja radniecība. Veiktie ģenētiskie testi izslēdza abu vecāku radniecības varbūtību.

Kopumā 21 probanda raksturojums un klīniskās pazīmes diagnozes noteikšanas brīdī ir apkopotas 3.14. tabulā. Visiem ģenētiskajā izpētē iekļautajiem probandiem bija diagnosticēta PCG zīdaiņu forma. Lielākā daļa gadījumu bija unilaterāli (80,95 %).

3.14. tabula

Ģenētisko analīžu veikšanai iekļauto pacientu raksturojums

Pacienta Nr.	Dzimums (S/V)	Vecums diagnozes noteikšanas brīdī (mēn.)	Skartā acs	IOS diagnozes noteikšanas brīdī (mmHg)	Testēšanas metode
PCG-1	V	4	OD	27	Panelis / ES
PCG-2	V	7	OS	30	Panelis/ ES
PCG-3	S	8	OD	27	Panelis / WGS
PCG-4	S	4	OD/OS	22/24	Panelis / WGS
PCG-5	V	8	OD	26	Panelis / WGS
PCG-6	V	4	OD	27	Panelis / ES
PCG-7	S	5	OD/OS	25/26	Panelis / WGS
PCG-8	V	10	OD/OS	22/22	Panelis / ES
PCG-9	S	18	OD	24	Panelis / ES
PCG-10	S	10	OD/OS	22/22	Panelis / ES
PCG-11	V	5	OS	31	Panelis / ES
PCG-12	S	2	OD	22	Panelis / ES
PCG-13	V	8	OS	44	Panelis / ES
PCG-14	V	6	OD	30	Panelis / ES
PCG-15	S	7	OD	27	Panelis / ES
PCG-16	V	7	OS	23	Panelis / WGS
PCG-17	V	8	OS	23	Panelis / ES
PCG-18	S	8	OS	42	Panelis / ES
PCG-19	S	7	OS	31	Panelis / ES
PCG-20	V	9	OD	25	Panelis /ES
PCG-21	V	18	OD	26	Panelis/ ES

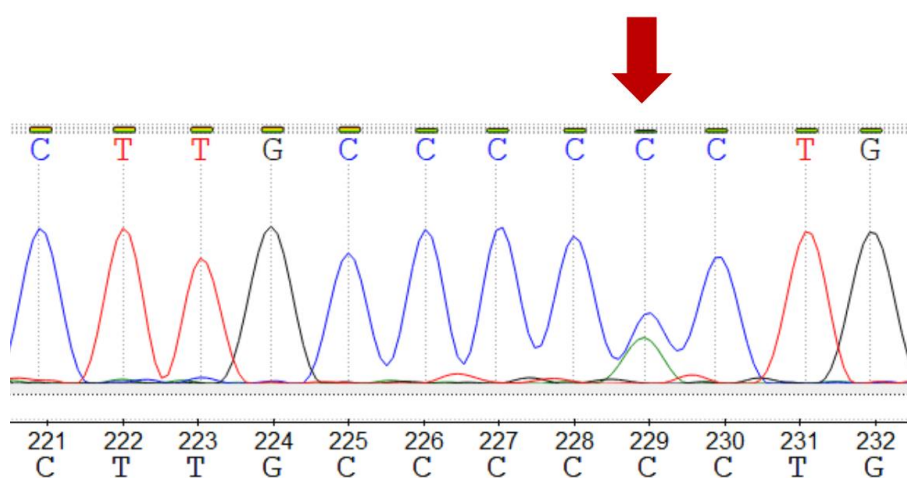
IOS – intraokulārais spiediens, S – sieviete, V – vīrietis, OD – labā acs, OS – kreisā acs, ES – eksoma sekvencēšana, WGS – pilna genoma sekvencēšana

Visiem probandiem un pirmās pakāpes radniekiem tika noteikts gēnu panelis, kas ietvēra ar acs priekšējā segmenta disģenēzi asociētus gēnus – *CYP11B1*, *FOXC1*, *FOXE3*, *PXDN*, *PITX2*, *PITX3*, *PAX6*, *CPAMD8*.

3.4.1. Gēnu panelis

Gēnu paneļa izmeklējums tika veikts 21 probandam un 39 pirmās pakāpes ģimenes locekļiem.

Tika konstatēts, ka PCG-12 probands bija nesējs heterozigotiskam misensa variantam *PXDN* gēnā (c.4357C>A, p.Pro1453Thr, rs1172607325), kas *Clinvar* datubāzē tiek klasificēts kā neskaidras nozīmes variants (3.23. attēls).



3.23. attēls. PCG-12 probandam konstatētā izmaiņa *PXDN* gēnā (c.4357C>A, p.Pro1453Thr, rs1172607325)

Tāds pats variants tika konstatēts klīniski veselai probanda mātei. Piemērojot *ACMG* kritērijus atbilst PM2 – ekstremāli reti sastopams *gnomAD* v4 datubāzē, (16 no 1605428 analizētajām alēlēm, ar biežumu 0,00001020 Eiropas populācija, izņemot Somiju) un nav reģistrēts Latvijas Valsts iedzīvotāju genoma datubāzē. *In silico* prognozēšanas rīki uzrāda pretrunīgus rezultātus: *CADD* rādītājs ir 21,9, *PhyloP* saglabāšanās rādītājs (*conservation score*) – 5,37, bet ietekme uz splaisingu nav novērojama (*SpliceAI* = 0,00), *PolyPhen-2* rādītājs ir 0,138, *SIFT* – 0,08, savukārt *Alpha Missense* norāda uz labdabīgu variantu. Variants atrodas pēdējā eksonā (kopā 1480 aminoskābes).

Retu *PXDN* variantu arī identificēja probandam PCG-2 (c.1665C>T, p.Ala555=, rs370957351), kas nerada aminoskābes nomaiņu. Varianta biežums *gnomAD* v4 datubāzē ir 76 no 1593246 analizētajām alēlēm (biežums 0,00006408 Eiropas populācijā, izņemot Somiju). *In silico* prognozēšanas rīki norāda uz labdabīgu variantu, *CADD* rādītājs ir 10,3, ietekme uz splaisingu nav konstatēta (*SpliceAI* = 0,02), *DANN* – 0,82, *BayesDel* – –0,40. *ClinVar* datubāzē šis variants nav reģistrēts.

Nevienam no probandiem un pirmās pakāpes radiniekiem, izmantojot gēnu paneļa metodi, netika konstatētas patogēnas izmaiņas *FOXC1*, *FOXE3*, *PITX2*, *PITX3*, *PAX6* vai *CPAMD8* gēnos.

3.4.2. *CYP11B1* gēna varianti

Visiem probandiem konstatētie *CYP11B1* gēna varianti, kas tika noteikti ar nākamās paaudzes sekvenčēšanu (gēnu paneli, ES vai WGS), ir apkopoti 3.15. tabulā.

3.15. tabula

Identificētie *CYP11B1* gēna varianti probandiem atbilstoši *ClinVar* datubāzei

Pacienta Nr.	Testēšanas metode	Variantu skaits (kodējoši / introniski)	Labdabīgs / ticami labdabīgs variants (kodējoši / introniski)	Variants ar neskaidru nozīmi	Patogēns variants
PCG-1	Panelis / ES	4	4	0	0
PCG-2	Panelis/ ES	4	4	0	0
PCG-3	Panelis / WGS	1/37	1/5	32 introniski varianti	0
PCG-4	Panelis / WGS	5/112	5/9	103 introniski varianti	0
PCG-5	Panelis / WGS	1/58	1/5	53 introniski varianti	0
PCG-6	Panelis / ES	4	4	0	0
PCG-7	Panelis / WGS	3/77	3/10	67 introniski varianti	0
PCG-8	Panelis / ES	1	1	0	0
PCG-9	Panelis / ES	2	2	0	0
PCG-10	Panelis / ES	2	2	0	0
PCG-11	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-12	Panelis / ES	4	4	0	0
PCG-13	Panelis / ES	1	1	0	0
PCG-14	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-15	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-16	Panelis / WGS	4/76	4/11	65 introniski varianti	0
PCG-17	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-18	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-19	Panelis / ES	4	4	0	0
PCG-20	Panelis / ES	3	3	0	0
PCG-21	Panelis/ ES	4	4	0	0

ES – eksoma sekvenčēšana, WGS – pilna genoma sekvenčēšana

Šī pētījuma ietvaros nevienam no probandiem un pirmās pakāpes radiniekiem netika konstatētas patogēnas, PCG izraisošas izmaiņas *CYP11B1* gēnā.

Pētījumā iekļautajam 21 probandam tika izvērtēti noteiktie proteīnu kodējošie *CYP1B1* varianti un veikta to klasifikācija atbilstoši *ClinVar* datubāzei (10. pielikums). Tika noteikti pieci proteīnu kodējošie varianti, un tie visi bija labdabīgi vai ticami labdabīgi. Novērotais alēļu biežums pētījuma kohortā statistiski neatšķīrās no references grupām – Latvijas Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes un *gnomAD* v4 Eiropas populācijas datubāzes (angl. *European (non-Finnish) genetic ancestry groups*), $p > 0,05$. Turklāt Valsts iedzīvotāju genoma datubāzē netika konstatēts neviens *CYP1B1* patogēno variantu nesējs. Analizējot konstatēto variantu iespējamo patogenitāti, tika izvērtēti *SIFT*, *Poly-Phen-2* un *CADD* (angl. *The Combined Annotation Dependent Depletion*) rādītāji, taču variantu analīzē netika iegūta informācija par to patogenitāti.

Papildus ES un WGS tika atklāts intronisks variants (c.-1-12C>T, rs2617266), kas konstatēts 14 alēlēs (3 indivīdi homozigoti) ar biežumu pētījumā 0,33. Savukārt Valsts iedzīvotāju genoma datubāzē biežums bija 0,35 (1210 alēles, skartās 425, $p = 0,85$), *gnomAD* v4 (Eiropas populācijā, izņemot Somiju) – 0,28 (alēles 1179446, skartās 329789, $p = 0,44$). *ClinVar* datubāzē tas klasificēts kā labdabīgs variants. *In silico* prognozēšanas rīki ataino *CADD* skaitli 10,4, *PolyPhen-2* – 0,138, *SIFT* – 0,08, *Conversion score PhyloP* saglabāšanās rādītājs – 0,11, bet ietekme uz splaisingu nav novērojama (*SpliceAI* = 0,00).

3.4.3. Eksoma un pilna genoma sekvenčēšana

ES tika veikta 16 probandiem, savukārt WGS – pieciem probandiem (PCG-3, PCG-4, PCG-5, PCG-7, PCG-16).

Visiem probandiem tika veikta ar PCG asociēto gēnu izvērtēšana. Nevienam netika konstatētas patogēnas izmaiņas PCG pamatgēnos – *CYP1B1*, *LTBP2*, *TEK*, *MYOC* –, kā arī citos gēnos, kuri ir retāk konstatēti PCG pacientiem – *FOXC1*, *FOXC2*, *PITX2*, *PXDN*, *GUCA1C9*, *WDR36*, *OPA1*, *NTF4*, *COL1A1*, *SH3PXD2B*, *CPAMD8*, *ANGPT1*, *THBS1*, *SVEP1*.

Analizējot paplašinātu gēnu paneli: PCG-5 tika konstatēts *FBNI* gēna misensa variants (c.1972C>T, p.Arg658Trp, rs751517759) ar neskaidru klīnisko nozīmi, kas lokalizējas 17. eksonā. *In silico* prognozēšanas rīki norāda uz variantu patogenitāti, *CADD* skaitlis 33,0, bez efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,09), *PolyPhen-2* – 0,99, *SIFT* – 0,00, *Alpha Missense* – 0,70. *ClinVar* datubāzē tas atzīmēts kā variants ar neskaidru klīnisko nozīmi. Variants ir ar retu sastopamību (biežums *gnomAD* v4 datubāzē 0,000006780 Eiropas populācijā, izņemot Somiju). Probanda ģimenes locekļiem esošā klīniskā variantu segregācijas analīze netika veikta. Izmaiņas *FBNI* gēnā tiek asociētas ar A–D sindromiem – Marfāna, Marfāna

lipodistrofijas, Veila–Markezāni 2, akromikriskās displāzija, *ectopia lentis*, gēlofiziskā (angl. *geleophysic*) displāzija 2, MASS, cietās ādas (angl. *Stiff skin*) sindromu.

PCG-3 indivīdam tika konstatēts *ASB10* misensa variants (c.1300C>T, p.(Arg434Cys) rs143907990), kas *ClinVar* datubāzē minēts kā variants neskaidru klīnisko nozīmi. Variants ir reti sastopams (biežums *gnomAD* v4 datubāzē 0.00004670 Eiropas populācijā, izņemot Somiju). *In silico* prognozēšanas rīki norāda uz varianta patogenitāti, *CADD* skaitlis 31,0, bez efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,01), *PolyPhen-2* – 1,00, *SIFT* – 0,00, *Alpha Missense* – 0,32. Gēns asociēts ar primāru atvērta kakta glaukomu.

Analizējot iedzimtas glaukomas gēnus no *Panelapp Australia* zaļā un dzeltenā saraksta gēniem (*ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *COL4A1*, *CPAMD8*, *CREBBP*, *CYP11B1*, *DDX58*, *EFEMP1*, *EP300*, *FBN1*, *FOXC1*, *FOXO3*, *IFIH1*, *LMX1B*, *LTBP2*, *MFRP*, *MYOC*, *OCRL*, *PAX6*, *PIK3R1*, *PITX2*, *POMGNT1*, *POMT1*, *SBF2*, *SH3PXD2B*, *TEK*, *THBS1*), netika apstiprināti pārmantoti sindromi, bet tika identificēti šādi ģenētiskie varianti:

- 1) PCG-14 indivīdam tika identificēts *IFIH1* gēna heterozigotisks variants (c.2045-2A>G, p.(?), rs1157874873). Nukleotīda nomaiņa kanoniskajā splaisa saitā ietekmē splaisingu (*Splice AI* risks 0.990), bet kā klīniski nozīmīgas tiek aprakstītas tikai funkcijas ieguvuma aminoskābju nomaiņas varianti. Variants ir reti sastopams (biežums *gnomAD* v4 datubāzē 0,000002561 Eiropas populācijā, izņemot Somiju). *In silico* prognozēšanas rīki norāda uz patogēnu variantu, *CADD* skaitlis 35, ar efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,99), *Eigen* 0,94.
- 2) PCG-20 indivīdam tika identificēts *THBS1* gēna heterozigotisks misensa variants (c.592C>T, p.(Arg198Cys, rs769879406). Tas ir rets variants *gnomAD* v4 datubāzē (69 no 1612840 alēlēm), atrodas domēnā un *ClinVar* reģistrēta tikai viena patogēna alēle. *In silico prediction tool* norāda uz patogēnu variantu, *CADD* skaitlis 26,9, bez efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,00), *PolyPhen* 0,93, *SIFT* 0,33, *Alpha Missense* 0,77.

Reti varianti ar neskaidru klīnisko nozīmi

PCG-9 konstatēts gēna *GJAI* misensa variants (c.724G>A, p.Gly242Arg, rs138386744). Eiropā, izņemot Somiju, alēles biežums *gnomAD* v4 datubāzē ir 0,0005788. Pēc *ACMG* kritērijiem tas tiek klasificēts PM2. *In silico* prognozēšanas rīki norāda uz labdabīgu variantu, *CADD* skaitlis 22,7, bez efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,00), *PolyPhen* 0,001, *SIFT* 0,039, *Alpha Missense* 0,12. *ClinVar* datubāzē tas atzīmēts kā variants ar neskaidru klīnisko nozīmi. Šie gēna varianti tiek aprakstīti saistībā ar pirkstu izmaiņām, kas šim pacientam netika konstatētas.

PCG-1 indivīdam ir patogēns variants *SCO2* gēnā (c.418G>A p.(Glu140Lys) rs74315511). *CADD* skaitlis 25,2 bez efekta uz splaisingu (*SpliceAI* 0,00), *PolyPhen* 0,999, *SIFT* 0,0, *Alpha Missense* 0,84. Gēns asociēts ar mitohindriālā kompleksa IV deficītu (nukleārais tips 2, OMIM 604377, pārmantošana A–R, fatāls jaundzimušajiem un zīdaiņiem) un miopiju 6 (OMIM 608908, pārmantošana A–D). Klīniski pacientam netika konstatēta augstas pakāpes miopija, SE pēdējā kontroles vizītē bija –0,38 D, kas atbilst emetropijas diapazonam.

Diskusija

Pētījuma kohortā pacientiem ar klīniski apstiprinātu PCG diagnozi tika analizēta slimības epidemioloģija, izvērtēti ilgtermiņa ārstēšanas rezultāti un meklēti biežākie ģenētiskie varianti, kas varētu būt asociēti ar patoloģijas attīstību. Datu analīzē tika iekļauti 29 pacienti (38 acis), kuri tika klīniski diagnosticēti laika periodā no 2003. gada līdz 2021. gadam.

Pētījuma pirmajā daļā, kas ietvēra PCG incidences, klīnisko pazīmju un ārstēšanas efektivitātes retrospektīvu datu analīzi, tika iekļautas 29 pacientu 38 acis.

Datu analīzē tika noskaidrots, ka PCG biežāk skar vīriešu dzimumu (55,17 %), bet sieviešu vidū tās izplatība sasniedz 44,83 %. Šie dati sakrīt ar citu valstu publikācijās sniegto informāciju, apliecinot, ka vīriešiem PCG attīstās biežāk. EGS vadlīnijās ir minēts, ka PCG vīriešiem novēro apmēram 65,00 % gadījumu (Spaeth, 2021). Turklāt arī citas publikācijas apliecina šo tendenci, piemēram, Francijā rādītāji sasniedz 50,70 % (Aziz et al., 2015), Turcijā – 58,88 % (Tamçelik et al., 2014), Pakistānā – 62,90 % (Aamir Khan et al., 2022), Dienvidkorejā – 56,31 % (J. W. Park et al., 2020), Zviedrijā – 60,00 % (Zetterberg et al., 2015), Dānijā – 62,70 % (Pedersen et al., 2020), Slovākijā (romu populācija) – 60,90 % (Gencik, 1989), Spānijā – 71,79 % (Campos-Mollo et al., 2009). Šī pētījuma kohortā PCG izplatība vīriešu vidū, salīdzinot ar citās publikācijās sniegtajiem datiem, ir zemāka (55,17 %), ko varētu skaidrot ar pētījumā iekļauto nelielo pacientu skaitu. Iespējams, ka ilgākā laika periodā veiktas apjomīgākas populācijas analīzes rezultāti uzrādītu augstāku PCG izplatību vīriešu vidū un rezultāts tuvotos EGS konstatētajiem 65,00 %. Jāatzīmē, ka šajā pētījumā saglabājās tendence PCG izplatībai būt augstākai vīriešu populācijā. Tomēr ir fiksēti gadījumi, kad biežāka PCG izplatība ir vērojama sieviešu populācijā. Piemēram, Indijā veikta pētījuma ietvaros no 121 PCG pacienta 55,00 % bija sievietes (Mandal et al., 2023).

Šī pētījuma ietvaros noteiktā PCG incidence Latvijas populācijā bija 7,33 gadījumi uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem, kas ir attiecība 1 : 13 643 dzīvi dzimušajiem bērniem. EGS vadlīnijas apstiprina, ka Eiropā patoloģija attīstās 1 gadījumā uz 12 000–18 000 dzīvi dzimušajiem bērniem. Pētījumā iegūtie dati sakrīt ar iepriekš konstatēto PCG incidenci un iekļaujas noteiktajā diapazonā.

Vērtējot PCG incidenci citās attīstītās populācijās, iegūtie dati iekļāvās diapazonā no 1,46 līdz 11,00 gadījumiem uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem. Tas apliecina, ka šajā pētījumā noteiktā patoloģijas incidence Latvijā ir līdzvērtīga incidencei citās valstīs. Būtiski akcentēt, ka incidence ievērojami pieaug populācijās, kurās raksturīga radniecība un attiecību veidošana radnieku starpā. Piemēram, Saūda Arābijā konstatēti 40,00 gadījumi uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem, savukārt Slovākijas romu populācijā rādītāji sasniedz 80,00

gadījumus uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem. Salīdzinoši zemāka tā ir Rietumu populācijās, piemēram, Dānijā – 4,80, Zviedrijā – 4,30, bet Īrijā – 3,31 (11. pielikums).

Dzīvi dzimušo bērnu skaits pētījumā aptvertajā periodā svārstās ap 20 000 gadā (8. pielikums). Katru gadu Latvijā tika konstatēts viens vai divi jauni PCG gadījumi. Ņemot vērā zemos incidences rādītājus, tikai retrospektīvas datu analīzes ceļā iespējams aptvert pietiekamu pacientu skaitu, lai analizētu slimības epidemioloģiju un to salīdzinātu ar citu valstu rezultātiem.

Retrospektīvajā datu analīzē tika konstatēts, ka 31,03 % gadījumu PCG bija bilaterāla. Savukārt EGS vadlīnijās bilaterālas PCG rādītāji sasniedz apmēram 70,00 % (Spaeth, 2021). Līdzvērtīga bilaterālas slimības norise konstatēta arī citos pētījumos – 62,00 % Lielbritānijā (Papadopoulos et al., 2007), 62,30 % Dānijā, 70,00 % Zviedrijā, 82,00 % Kanādā (Taylor et al., 1999) un 82,00 % Indijas centrālajā daļā (Mandal et al., 2023). Salīdzinoši zemāks bilaterālas PCG īpatsvars tika noteikts Indijas dienvidos – 42,16 % (Senthil et al., 2019), bet ievērojami augstāki rādītāji iegūti Turcijā – 94,41 % (Tamçelik et al., 2014). Bilaterāla slimības norise visbiežāk tiek saistīta ar ģenētiskajiem faktoriem, ietverot radniecību un AR gēnu variantu izpausmi, kas tipiski novērojama konkrētās populācijās, piemēram, Slovākijas romu populācijā un Saūda Arābijā, kur *CYP11B* gēna patogēnie varianti ir galvenais trabekulodisģenēzes attīstības iemesls (Badeeb et al., 2014; Plášilová et al., 1999). Pētījumos konstatēts, ka nulles *CYP11B* genotips nosaka klīniski smaga fenotipa attīstību ar agrīnu un bilaterālu patoloģijas izpausmi (López-Garrido et al., 2013). Salīdzinoši zemāka bilaterālas slimības incidence mūsu populācijā varētu būt saistāma ar ģenētiskajiem cēloņiem, kuru precizēšana sniegtu iespēju izdarīt plašākus secinājumus par patoloģijas lateralitātes attīstību. Vienlaikus jāņem vērā pētījuma retrospektīvajā datu analīzē ietvertais salīdzinoši nelielais pacientu skaits. Apjomīgāks pacientu skaits ļautu veikt objektīvāku salīdzinājumu ar datiem citās populācijās. Ceterbergs (Zetterberg) ar kolēģiem atzīmēja, ka slimības ģenētiskie cēloņi varētu būt iemesls biežākai bilaterālai patoloģijas izpausmei, tomēr pastāv minējums, ka lateralitātes izpausmes kontekstā svarīga nozīme ir somatiskajās nevis dzimumsūnās notiekošajām patogēnajām pārmaiņām. Autoru pētījumā unilaterāli gadījumi tika novēroti radniecīgās ģimenēs un pirmās pakāpes radnieku ar bilaterālu manifestāciju starpā. Ģenētiskajās analīzēs unilaterāliem gadījumiem tika konstatētas bialēliskas patoloģiskas pārmaiņas, radot jautājumus, vai tiešām unilaterāla manifestācija ir tikai unilaterāla, vai arī pastāv bilaterāla iesaiste ar atšķirīgu izpausmi vai iespējamu spontānu regresu (Zetterberg et al., 2015). Šajā pētījumā aprakstītie dati ļauj izvirzīt vēl vienu pieņēmumu: slimības izpausmes ir unilaterālas, jo gēna defekts ir sastopams lokāli acs priekšējās kameras kaktā vienai acij, bet otrā tas funkcionē atbilstoši un nav vērojamas klīniskās izpausmes, kas liecinātu par glaukomas attīstību. Šajā gadījumā, lai noteiktu konkrētā

ģēna izmaiņas, būtu nepieciešams veikt tieši trabekulārā tīkla histoloģiskā materiāla ģenētisko analīzi.

Pacientu vecuma mediāna diagnozes noteikšanas laikā bija 8,00 mēneši (4,75) ar diapazonu no 4,00 līdz 44,00 mēn. Mediānais vecums unilaterālajā grupā bija salīdzinoši mazāks 7,00 (2,00) mēn., bet bilaterālajā grupā – 10,00 (10,50) mēn., tomēr netika noteikta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,17$). Literatūras dati liecina, ka bilaterālas PCG izpausmes, salīdzinot ar unilaterālām, tiek pamanītas salīdzinoši agrāk. To, iespējams, varētu saistīt ar slimības klīnisko norisi, jo bilaterālas PCG gadījumā pirmie simptomi attīstās ļoti agri, bet unilaterālas izpausmes klīniski var novērot vēlāk. Šis faktors arī varētu būt asociējams ar ģenētiskajiem cēloņiem (Pedersen et al., 2020).

Būtiski šajā aspektā ir vērtēt diagnozes noteikšanas kavēšanās periodu jeb laiku no pirmo simptomu parādīšanās līdz diagnozes apstiprināšanai. Mediānā vērtība pētījumā bija 2,00 (3,50) mēn. Ideālos apstākļos diagnozei vajadzētu tikt noteiktai pāris nedēļu laikā pēc pirmo simptomu parādīšanās. Tomēr ir būtiski uzsvērt, ka simptomu triāde (epifora, fotofobija, blefarospazma) sākotnēji var būt ļoti nespecifiski simptomi. Svarīgi arī akcentēt, ka apmēram 1/3 pacientu anamnēzē bijušas asaru ceļu iekaisuma epizodes, kas šajā vecuma grupā varētu būt saistītas ar nepilnīgi attīstītiem asaru ceļiem, nevis PCG, tādējādi izraisot asarošanu un neprecīzu, garāku diagnozes noteikšanas kavēšanās periodu. Netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp mediāno diagnozes noteikšanas kavēšanās periodu unilaterālas un bilaterālas PCG gadījumā (tas bija attiecīgi 2,00 (3,00) un 0,75 (0,33) mēn., $p = 0,07$). Šie dati saskan ar iepriekš minēto apgalvojumu, ka bilaterālai izpausmei ir tendence salīdzinoši agrāk tikt asociētai ar PCG un laiks no pirmajiem simptomiem līdz diagnozes apstiprināšanai ir salīdzinoši īsāks.

Retrospektīvajā datu analīzē pētījuma populācijā 19 gadu periodā netika konstatēta neviena PCG jaundzimušo forma. Lielāko daļu gadījumu veidoja PCG zīdaiņu forma (93,10 %). Turklāt tika konstatēts viens vēlīnas formas gadījums, kas attīstās pēc 24 mēnešu vecuma, un viens spontāni regresējošas formas gadījums, kuram nebija nepieciešama ķirurģiska ārstēšana.

PCG jaundzimušo forma tiek uzskatīta par slimības visagresīvāko izpausmi, jo trabekulodisģenēze un paaugstināts IOS attīstās jau intrauterīni, tādējādi ievērojami pasliktinot redzes funkcijas vispārējo prognozi. Visbiežāk – vairāk nekā 90,00 % gadījumu – šīs slimības formas attīstība tiek asociēta ar *CYP11B1* patogēnajiem variantiem (Khan et al., 2011). Tieši ģenētiskie aspekti, iespējams, varētu ietekmēt PCG jaundzimušo formas neesamību pētījuma populācijā, ņemot vērā, ka šajā reģionā nav raksturīga radniecība ģimenē.

Datu analīzes ietvaros tikai vienam pacientam tika noteikta vēlīnas formas PCG. Klīniskie pētījumi liecina, ka šī slimības forma ir sastopama salīdzinoši retāk nekā jaundzimušo vai zīdaiņu formas, vienlaikus akcentējot agrīnas atpazīšanas, diagnosticēšanas un savlaicīgas ārstēšanas būtisko nozīmi (Pedersen et al., 2020). Šajā pētījumā vienam pacientam tika diagnosticēta spontāni regresējoša PCG forma, kas, kā liecina publikāciju dati, ir ļoti reta (Sanghi et al., 2015).

Pētījuma kohortā netika konstatēta radniecība probanda vecāku starpā. Jēdziens “radniecība (angl. *Consanguinity*)” klīniskajā ģenētikā tiek definēts kā attiecības otrās pakāpes brālēnu un māsīcu vai tuvāku radnieku starpā, kuru rezultātā rodas pēcnācēji. Šāda tendence ir biežāk novērojama Āzijas dienvidos, Tuvajos Austrumos, Ķīnā un Āfrikas ziemeļos (Gupta et al., 2022). Aptuvenie aprēķini liecina, ka apmēram viens miljards pasaules iedzīvotāju dzīvo kopienās, kurās ir raksturīgas radnieciskas attiecības (Hamamy, 2012). Lielbritānijā veiktā pētījumā tika atklāts, ka Pakistānā dzīvojošiem bērniem ar radniecību ģimenē ir deviņas reizes augstāks PCG attīstības risks nekā Eiropas reģiona pārstāvjiem (Papadopoulos et al., 2007). Dānijas kohortā radniecība tika konstatēta 7,60 % gadījumu (Pedersen et al., 2020), Lielbritānijā – 16,00 % (Papadopoulos et al., 2007), Palestīnā – 49,00 % (Alanazi et al., 2013; Elder, 1993), Saūda Arābijā – 60,00 % (Alanazi et al., 2013) un Turcijā – 66,60 % (Erol Turaçlı et al., 1992). Gupta (*Gupta*) ar kolēģiem secināja, ka radniecība ir neatkarīgs riska faktors, kas paredz smagākas izpausmes slimības diagnozes noteikšanas brīdī (agrīnāku vecumu, augstāku IOS, lielāku radzenes diametru un acs aksiālo garumu) un sliktāku ilgtermiņa prognozi (Gupta et al., 2022).

Pacientu mediānais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija 8,00 (4,75) mēn. (diapazons 4,00–44,00), un lielākajā daļā gadījumu (93,10 %) tā bija PCG zīdaiņu forma. Francijā veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka pacientu vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija 13,10 mēneši. Šie dati ir pretrunā ar vairākiem citiem pētījumiem, kuros tiek apgalvots, ka lielākā daļa PCG gadījumu tiek diagnosticēti līdz sešu mēnešu vecumam (Papadopoulos et al., 2007; Pedersen et al., 2020; Tamçelik et al., 2014; Zetterberg et al., 2015). Kā uzsvērts iepriekš, agrīnāku slimības izpausmi, visticamāk, ietekmē ģenētiskie cēloņi un radniecība. Šajā pētījumā posmā līdz sešu mēnešu vecumam diagnoze tika noteikta 34,48 % pacientu, kas ir ievērojami mazāk nekā Zviedrijas kohortā – 72,60 % (Zetterberg et al., 2015).

Pētījuma ietvaros tika analizēta pacienta vecāku etniskā piederība. Visu pacientu ģimenes bija Eiropas izcelsmes un pastāvīgi dzīvoja Latvijā. Līdz šim plašāki secinājumi par iespējamajiem riska faktoriem un to asociāciju ar PCG nebija zināmi. 2019. gadā *Forestieri* ar kolēģiem publicēja pirmos Nacionālā iedzimtu defektu novēršanas pētījuma (angl. *National*

Birth Defects Prevention Study) secinājumus par patoloģijas attīstības potenciālajiem riska faktoriem. Tika secināts, ka zems dzimšanas svars (< 2500 g), piederība afroamerikāņu grupai, mātes veselības stāvoklis (anamnēzē krampju lēkme, antihipertensīvo medikamentu lietošana, seksuāli transmisīvas infekcijas, nesteroīdo pretiekaisuma medikamentu lietošana) var būt faktori, kas potenciāli ietekmē acs priekšējās kameras kakta attīstību (Forestieri et al., 2019).

Paaugstināts IOS ir viens no galvenajiem patoģenētiskajiem faktoriem, kas nosaka ganglionāro šūnu bojājuma attīstību glaukomas gadījumā. Balstoties uz CGRN definīciju, $\text{IOS} > 21$ mmHg ir viens no diagnostiskajiem kritērijiem PCG apstiprināšanai (Thau et al., 2018). Pētījumā tika konstatēts, ka vidējais IOS diagnozes noteikšanas brīdī bija $26,34 \pm 5,68$ mmHg (diapazons 19,00–44,00 mmHg), kas ievērojami pārsniedz noteikto 21 mmHg normas robežu. Būtiski akcentēt, ka IOS ievērojami atšķiras jaundzimušo, zīdaiņu un pieaugušo starpā. Wang un kolēģi retrospektīvi apkopoja datus par IOS vērtībām veseliem, laikā dzimušiem 385 bērniem un salīdzināja rezultātus dažādos vecumposmos, izveidojot uzskatāmu references datubāzi. Pētījuma ietvaros IOS tika noteikts ar iCare IC200 tonometru bez anestēzijas lietošanas. Rezultāti uzrādīja pozitīvu IOS un pacienta vecuma korelāciju (J. C. Wang et al., 2022):

- 1) līdz 1 mēn. vecumam $7,42 \pm 1,92$ mmHg;
- 2) no 1 līdz 6 mēn. vecumam $7,76 \pm 2,02$ mmHg;
- 3) no 6 līdz 12 mēn. vecumam $12,00 \pm 3,15$ mmHg;
- 4) no 12–24 mēn. vecumam $13,72 \pm 3,09$ mmHg;
- 5) no 24 līdz 36 mēn. vecumam $15,14 \pm 2,67$ mmHg.

Jāatzīmē, ka IOS vērtības var atšķirties atkarībā no to noteikšanas metodes, piemēram, izvēloties starp *iCare* un Perkina tonometru. Tomēr atsitiena tipa tonometrijai ir ievērojams skaits priekšrocību, piemēram, nav nepieciešama ne lokāla, ne vispārēja anestēzija mērījuma veikšanas brīdī, to iespējams veikt, pacientam atrodoties gan guļus, gan sēdus pozīcijā, kā arī mērījums norit ātri un neizraisa sāpes vai diskomfortu. Šie faktori bērnu populācijas ietvaros ir ļoti būtiski (Icare Finland Oy, 2018).

Vidējais radzenes horizontālais diametrs pētījuma grupā bija $13,25 \pm 1,01$ mm. CGRN kritērijos ir definēts, ka šis rādītājs būtiski mainās, ja radzenes horizontālais diametrs (Thau et al., 2018):

- a) $> 11,00$ mm jaundzimušajam;
- b) $> 12,00$ mm bērnam jaunākam par vienu gadu;
- c) $> 13,00$ mm bērnam pēc viena gada vecuma.

Kopumā 12. pielikumā apkopotie dati par normālu radzenes horizontālo un vertikālo diametru liecina, ka pirmo dzīves gadu laikā noris straujš radzenes diametra pieaugums, bet tas nepārsniedz iepriekš definētās, ievērojami paaugstinātās vērtības (J. C. Wang et al., 2022).

Radzenes diametru ir iespējams izvērtēt ne tikai ar kalipera palīdzību vispārējā anestēzijā, bet arī ambulatoro vizīšu laikā, izmantojot speciālu lineālu radzenes diametra noteikšanai.

Izvērtējot klīniskās atrades kopu diagnozes noteikšanas brīdī, ir svarīgi pievērst uzmanību arī acs aksiālajam garumam. Pētījumā pacientu acs aksiālais garums vidēji bija $22,77 \pm 2,05$ mm. Ņemot vērā, ka mediānais pacientu vecums bija 8,00 mēneši, pēc Groota (*Groot*) un kolēģu pētījuma datiem acs aksiālajam garumam šajā vecumā nebūtu jāpārsniedz noteikto $20,34 \pm 0,85$ mm vērtību (Groot et al., 2022). Acs aksiālais garums palīdz ne vien noteikt diagnozi, bet arī sekot līdzi šiem pacientiem dinamikā un pēc acs garuma izmaiņām vērtēt ārstēšanas efektivitāti. Acs aksiālā garuma vērtības atbilstoši bērna vecumam ir attēlotas 13. pielikumā. Redzams, ka pirmajā dzīves gadā aksiālais garums strauji pieaug, savukārt tālākajos dzīves gados pieaugums ir salīdzinoši lēnāks.

Paaugstināta IOS veidošanās pamatā ir traucēta trabekulārā tīkla un acs priekšējās kameras kakta attīstība, kas ierobežo IOŠ attēci no acs. Paaugstināts IOS PCG gadījumā veicina radzenes un sklēras izplešanos, ko asociē ar pieaugošu radzenes diametru un acs aksiālo garumu, kā arī ar buftalma attīstību. Vienlaicīgi paaugstinātā spiediena ietekmē var veidoties plīsumi Descemeta membrānā (Hāba strijas), kas izraisa tipisko simptomu triādi – epiforu, fotofobiju un blefarospazmu. Acs aksiālā garuma un radzenes diametra pārmaiņas paaugstinātā IOS gadījumā bērniem līdz trīs gadu vecumam tiek saistītas ar nenobriedušajām kolagēna struktūrām sklērā un radzenē (Weinreb, 2013). Literatūrā tiek norādīts, ka šāda veida izmaiņas vairs nav tipiskas bērniem ar paaugstinātu IOS pēc trīs gadu vecuma. Svarīgi arī atzīmēt, ka acs struktūru izplešanos iespējams novērot pie citām sekundārām iegūtām un iedzimtām glaukomām bērniem līdz trīs gadu vecumam. Diagnozes noteikšanas brīdī ir būtiski izslēgt citas okulāras un sistēmiskas patoloģijas, kas varētu zraisīt IOS paaugstināšanos (Thau et al., 2018).

Retrospektīvajā pētījuma daļā iekļautajām 37 acīm tika veikta trabekulektomija ar MMC (20 acis; 54,05 %) vai bez MMC (17 acis; 45,95 %). Viena operācija bija nepieciešama 34 acīm (91,90 %), divas operācijas – divām acīm (5,40 %), savukārt trīs operācijas tika veiktas vienai acij (2,70 %). Trabekulektomija atbilstoši rekomendācijām nav pirmās izvēles ķirurģiskās ārstēšanas metode, tomēr svarīgi ņemt vērā ķirurga profesionālo pieredzi konkrētās manipulācijas veikšanā un izvēlēties pieeju, kas ir visefektīvākā un saistīta ar zemāko komplikāciju risku (Weinreb, 2013). Ņemot vērā, ka PCG Latvijā ir ļoti reta patoloģija un katru gadu tiek diagnosticēts tikai viens vai divi bērni ar šo slimību, ir svarīgi, lai ķirurģisko ārstēšanu veiktu ļoti pieredzējis pieaugušo glaukomas ķirurgs. Šie apstākļi sekmē sekmīgāku potenciālo operācijas iznākumu bērnu glaukomas ārstēšanā.

Glaukomas operāciju veikšana bērniem ir daudz sarežģītāka un ietver potenciāli augstāku komplikāciju risku salīdzinājumā ar šīs procedūras veikšanu pieaugušajiem. Pirmā

operācija var būtiski ietekmēt tālāko slimības norisi, tāpēc manipulācijas izvēle jāizdara rūpīgi, pienācīgi izvērtējot pacientu raksturojošos faktorus un ķirurga pieredzi. PCG gadījumā priekšējās kameras kakta ķirurģija ir rekomendēta ārstēšanas pieeja, kuras ilgtermiņa rezultāti ir labāki nekā citu sekundāru glaukomu gadījumā (Weinreb, 2013).

Trabekulektomijas efektivitāte pētījumos variē no 35,00 līdz 85,00 %, atkarībā no novērošanas laika, populācijas un iepriekš veiktajām manipulācijām. MMC pieder pie antifibrotisko medikamentu grupas, kas ir ievērojami uzlabojis trabekulektomijas ilgtermiņa rezultātu, samazinot rētošanos un fibrotiskas izmaiņas filtrācijas spilventiņa reģionā. MMC izmantošana PCG gadījumā ir plaši analizēta pētījumos, uzrādot labāku IOS kontroli un augstāku sekmīga ārstēšanas iznākuma rādītāju (Giampani et al., 2008; Mandal & Chakrabarti, 2011). Beks (*Beck*) ar kolēģiem norādīja, ka trabekulektomijas pacientiem, kuriem operācijas laikā ir veikta MMC aplikācija, sekmīgs ārstēšanas rezultāts pēc 12 mēnešiem tika sasniegts 67,00 % gadījumu, bet pēc 24 mēnešiem – 59,00 % gadījumu. Beka un līdzautoru pētījumā ķirurģiskās manipulācijas nesekmīgs iznākums tika asociēts ar bērna vecumu (bērns nav sasniedzis viena gada vecumu) un afakiju (Beck et al., 1998).

Retrospektīvajā datu analīzē tika secināts, ka trabekulektomijas ar MMC sekmīga iznākuma rādītājs divu gadu periodā sasniedz 59,00–95,00 % gadījumu, tomēr sešu gadu periodā rādītājs ievērojami samazinās – vidēji līdz 55,00 % gadījumu. Jāatzīmē, ka retrospektīvās analīzes ietvaros pētījumu savstarpēja salīdzinājuma veikšana ir sarežģīta, jo vērā ņemami ir vairāki faktori: “sekmīga iznākuma rādītāja” definīcija, pacienta vecums, rase, ķirurģiskā tehnika, iepriekš veiktās operācijas, MMC koncentrācija un ekspozīcija, 5-fluoruracila lietošana pēc operācijas, novērošanas ilgums. Pētījumos tiek izcelta bērna vecuma un sekmīga operācijas iznākuma sakarība, uzsverot, ka gadījumā, ja bērns nav sasniedzis gada vecumu, sekmīga ķirurģiskā iznākuma iespējamība svārstās robežās no 15,00 līdz 43,00 %. Džajarams (*Jayaram*) ar kolēģiem ir secinājuši, ka trabekulektomija ar MMC, kas veikta bērniem jaunākiem par diviem gadiem, bija sekmīga 78,00 % gadījumu pēc viena gada un 60,00 % pēc septiņiem gadiem. Iegūtie dati pierāda, ka trabekulektomijas ar MMC efektivitāte gadu gaitā samazinās, ievērojami paaugstinot atkārtotas ķirurģiskas manipulācijas nepieciešamību un akcentējot regulāras kontroles nozīmi (Jayaram et al., 2015).

Šī pētījuma ietvaros tika veikta trabekulektomijas sekmīga iznākuma kumulatīvās varbūtības (izdzīvotības) analīze. Novērošanas perioda noslēgumā šis rādītājs bija $65,60 \pm 8,00$ %, kas pārsniedz citos pētījumos uzrādītos datus. Sekmīga iznākuma kumulatīvā varbūtība arī ievērojami atšķīrās starp ķirurģiskajām metodēm. Trabekulektomijai ar MMC tā bija $84,00 \pm 9,00$ %, bet trabekulektomijai bez MMC – tikai $44,40 \pm 13,00$ %. Šos rezultātus varētu saistīt ar retrospektīvajā datu analīzē ietverto salīdzinoši nelielo pacientu skaitu. Jāņem

vērā, ka Latvijas populācijā lielākoties tika konstatēta tikai glaukomas zīdaiņu forma, kuras prognoze gan ķirurģiska iznākuma, gan ilgtermiņa redzes funkcijas ziņā ir ievērojami labāka nekā jaundzimušo formai. Būtiska loma ir arī pacientu etniskajai piederībai. Lielākā daļa PCG pacientu ir reģistrēti reģionos ar augstu radniecības pakāpi, tādējādi ietekmējot ārstēšanas ilgtermiņa iznākumu. Latvijas populācijā nevienam no pacientiem nebija veikta atzīme par radniecīgu laulību ģimenē. Norādāms, ka šā pētījuma ietvaros IOS pirms operācijas bija zemāks, nekā aprakstīts citos gadījumos. Svarīgi ņemt vērā, kā tā bija pirmā ķirurģiskā manipulācija, kas veikta patoloģijas ārstēšanas nolūkā. Pētījumos, kuros tika analizēts trabekulektomijas procedūras iznākums, lielākoties piedalījās pacienti, kuriem jau sākotnēji ir veiktas vairākas nesekmīgas priekšējās kameras kakta ķirurģiskas manipulācijas un, iespējams, arī traumēta konjunktīva, un trabekulektomija bija kā papildu ķirurģiska alternatīva IOS kontrolei. Būtiski akcentēt arī MMC nozīmi filtrācijas spilventiņa ilgtermiņa saglabāšanā, kā arī tā papildu lietošanu ne tikai zem konjunktīvas, bet arī zem sklerālā lēvera.

Speciālistu viedokļi par MMC lietošanu bērnu populācijā nav viennozīmīgi, daļai uzskatot, ka sākotnējā filtrējošā procedūrā no tā iespējams izvairīties (Mandal et al., 2023). Nav apšaubāms, ka MMC samazina rētošanos operācijas zonā (kas bērnu vecumā var būt ļoti izteikta), tomēr tā izmantošana rada arī potenciālu komplikāciju risku, kas visbiežāk saistīts ar hipotoniju pēcoperācijas periodā un filtrācijas spilventiņa infekciju, tādējādi ietekmējot redzes potenciālu. Publikācijās aprakstīta MMC izmantošana 1–5 minūtes koncentrācijā no 0,20 līdz 0,50 mg/ml (Mandal et al., 2023; Mandal & Chakrabarti, 2011). Beks ar kolēģiem aprakstīja trabekulektomijas ar MMC novērotās komplikācijas 60 acīs bērnu populācijā. Biežākās no tām bija sekla priekšējā kamera (22,00 %), serozs dzīslenes izvīdums (22,00 %); turklāt 8,00 % gadījumu novēroja ar filtrācijas spilventiņu saistītu endoftalmītu (Beck et al., 1998).

Tomēr svarīgi arī izcelt, ka MMC lietošana pirmreizējās ķirurģiskās manipulācijas laikā ievērojami uzlabo ilgtermiņa sekmīga iznākuma rādītāju (Al-Hazmi et al., 2005; Mullaney et al., 1999). Analizējot ķirurģiskās metodes iznākumu un PCG smaguma pakāpi atbilstoši IOS un radzenes apduļķojumam, tika secināts, ka vieglas patoloģijas gadījumā goniotomija, trabekulotomija un kombinētā trabekulotomija-trabekulektomija ar MMC uzrāda vienlīdz sekmīgus rezultātus. Savukārt smagas slimības gadījumā ar izteiktu radzenes apduļķojumu goniotomiju nebija iespējams veikt un kombinētā trabekulotomija-trabekulektomija ar MMC uzrādīja ievērojami augstāku sekmīga iznākuma rādītāju nekā trabekulotomija (Al-Hazmi et al., 2005).

Zinātniskajā literatūrā ir uzsvērts, ka priekšējās kameras kakta ķirurģija ir pirmās izvēles metode PCG ārstēšanā. Nesekmīga iznākuma gadījumā tiek apsvērtas citas metodes. Randomizētā klīniskā pētījumā tika salīdzināta trabekulektomijas un glaukomas drenējošo

ierīču (Bervelta implanta) efektivitāte nesekmīgas pirmās ķirurģiskās manipulācijas gadījumā. Abas metodes sniedz sekmīgu IOS samazinājumu, tomēr pētījums tika pārtraukts implantu radīto komplikāciju dēļ, pierādot, ka trabekulektomija sniedz labākus rezultātus nekā glaukomas drenējošo ierīču lietošana (Rolim-de-Moura et al., 2020).

Visaugstākais sekmīga iznākuma rādītājs ir tieši pirmajai veiktajai ķirurģiskajai manipulācijai (Mandal & Chakrabarti, 2011). Mandala veiktajā pētījumā sekmīga un daļēji sekmīga iznākuma rādītājs ilgtermiņā bija 60,50 %. Šajā pētījumā kumulatīvā varbūtība sekmīgam iznākumam, ietverot sekmīgos un arī daļēji sekmīgos gadījumus, bija $85,84 \pm 5,89$ %. Tas ir ievērojami vairāk nekā citos līdzīgos pētījumos, tomēr jāizceļ vairāki faktori, kā MMC lietošana un salīdzinoši īsāks novērošanas periods (Mandal et al., 2023).

Redzes funkcijas izvērtējumā tika iekļautas 36 acis, no kurām 55,56 % tika noteikta neesoša vai gandrīz neesoša redzes pavājināšanās (*visus* $\geq 0,50$), bet 8,33 % acu tika konstatēts aklums (*visus* $< 0,05$). PCG pacientiem ir vērojamas būtiskas redzes asuma atšķirības atkarībā no to pārstāvētā pasaules reģiona. Šī atšķirības varētu būt saistītas ar dažādu slimības smaguma pakāpi, pacienta vecumu slimības attīstības brīdī un diagnozes noteikšanas kavēšanās periodu, saņemto ārstēšanu, IOS kontroles pakāpi un novērošanas ilgumu (Mandal et al., 2023). PCG pacientiem labāks redzes asums tiek saistīts ar augstāku dzīves kvalitāti (Gothwal et al., 2019, 2020). Ir vērojamas dzīves kvalitātes krituma līdzības bērniem ar iedzimtu glaukomu un bērniem ar smagām iedzimtām sirdskaitēm (Dahlmann-Noor et al., 2017). Ar redzes kvalitāti asociētais dzīves līmeņa kritums visbiežāk tiek novērots bilaterālos gadījumos ar izteiktu redzes funkcijas samazinājumu, kā arī pacientiem, kuriem ir nepieciešamas trīs vai vairākas ķirurģiskas manipulācijas (AlDarrab et al., 2019). PCG gadījumā par redzes zuduma pamatcēloņiem tiek uzskatīta glaukomatoza redzes nerva atrofija, radzenes apduļķojums, ametropija, anizometropija un ambliopija (Sihota et al., 2020).

Redzes nerva diska ekskavācijas izvērtējums palīdz analizēt potenciālo glaukomas radīto bojājumu. Šajā pētījumā pēdējā apskates vizītē pusei pacientu ekskavācija bija $\leq 0,30$ un 23,08 % pacientu – $\geq 0,70$. Sihota ar kolēģiem savā pētījumā novēroja, ka redzes nerva ekskavācija, kas pirmsoperācijas apskatē ir mazāka par 0,50, netika asociēta ar ilgtermiņa redzes lauka defektiem pie optimālas IOS kontroles. Savukārt ekskavācija $> 0,80$ sākotnējā apskatē tika saistīta ar redzes lauka defektiem 62,50 % gadījumu. Autori ieteica šādu ekskavācijas klasifikāciju (Sihota et al., 2020):

- 1) vieglas pakāpes $\leq 0,50$;
- 2) vidējas pakāpes 0,60 līdz 0,80;
- 3) smagas pakāpes $> 0,80$.

Šajā pētījumā pēdējās apskates vizītes laikā smaga ekskavācija tika noteikta 7,70 % gadījumu, savukārt viegla – 65,38 %, tādējādi apliecinot izvēlētajā ārstēšanas taktikas efektivitāti ilgtermiņa IOS samazinājuma nodrošināšanai. Ely ar kolēģiem novēroja, ka pirmsoperācijas ekskavācijas izmērs palīdzēja paredzēt pēcoperācijas RNFL izmaiņas labāk nekā pēcoperācijas ekskavācijas apjoms. Tāpat arī reversās ekskavācijas izmaiņas pēcoperācijas periodā nenozīmē uzlabotu redzes nerva stāvokli, un tās norisinās IOS samazinājuma rezultātā (Ely et al., 2014).

Tipiski reversas ekskavācijas izmaiņas novēro bērnu populācijā, un tās tiek uzskatītas par sekmīgas ķirurģiskās manipulācijas ārstēšanas kritēriju (Harju et al., 2008). Reversa redzes nerva ekskavācija tiek skaidrota ar vairākām teorijām – *lamina cribrosa* izvirzīšanos uz priekšu, neonatālā, elastīgā sklēras kanāla sašaurināšanos, glijas šūnu hipertrofiju un/vai proliferāciju, kā arī tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma izmaiņas. Tradicionāli šāda veida izmaiņas ir novērojamas bērnu acīs, veicot agrīni sekmīgu ārstēšanu (Ely et al., 2014). Savukārt retāk šādas pārmaiņas novēro pēc viena gada vecuma. Ekskavācija virs 0,80 pirmsoperācijas periodā var būt kā biomarkieris izteiktākam potenciālā redzes lauka zudumam (Sihota et al., 2020).

Vairāk nekā pusei acu (54,55 %) tika konstatēts SE miopijas diapazonā, kas varētu būt saistāms ar acs strukturālajām izmaiņām PCG gadījumā. Šādā situācijā augsta IOS ietekmē acu struktūras izplešas, tā veicinot refraktīvas miopijas attīstību. SE ar vērtību virs –6,00 D (augstas pakāpes miopija) tika konstatēta četrās acīs (12,12 %). Mandala pētījumā Indijā augstas pakāpes miopija tika noteikta ievērojami biežāk – 34,90 % gadījumu, un SE miopijas diapazonā no –0,50 līdz –18,25 tika konstatēts 68,90 % gadījumu. Pētījuma autori secināja, ka hipermetropija (diapazons 0,50 līdz 18,00) bija 13,60 % gadījumu, to saistot ar radzenes saplacināšanos un sarētošanos. Šajā pētījumā hipermetropija tika konstatēta 36,36 % acu, kas ievērojami pārsniedz Indijas populācijā reģistrētos datus (Mandal et al., 2023).

Redzes asums pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī netika analizēts, ņemot vērā pacientu agrīno vecumu un ar to saistītās grūtības izvērtēt objektīvi redzes funkciju pie akūtas patoloģijas gadījumā, kam raksturīgs paaugstināts IOS un radzenes apduļķošanās. Pētījuma ietvaros bija būtiski izvērtēt ilgtermiņa redzes asuma iznākumu pacientiem, kuri saņēmuši atbilstošu patoloģijas ārstēšanu. Vidējais pacientu novērošanas periods bija $132,57 \pm 66,71$ mēneši. Šajā pētījumā iegūtie dati par labu redzes asumu $visus > 0,50$ (55,56 %) atbilst rādītāja diapazonam, ko minējuši arī citi autori (14. pielikums), tomēr jāakcentē, ka autori ir izmantojuši dažādas ķirurģiskās ārstēšanas metodes – goniotomiju, trabekulotomiju un trabekulektomiju.

Nats (Nutt) ar kolēģiem Īrijā veica līdzīgu pētījumu, analizējot 60 acis. Pēdējā vizītē $visus \geq 0,50$ tika konstatēts 58,00 %, savukārt $visus < 0,10$ tika noteikts 22,00 % acu (Nutt et al., 2023). Šajā pētījumā un Īrijas gadījumā iegūtie labu redzes asumu raksturojošie dati ir

līdzvērtīgi. Turpretī redzes asums $< 0,10$ šī pētījuma grupā sasniedza tikai 11,11 %, kas ir ievērojami zemāks rādītājs par Nata un līdzautoru pētījumā aprakstīto. Indijā vājš redzes asums $< 0,10$ tika noteikts 50,40 % acu. Nav izslēdzams, ka iegūtie rezultāti varētu būt cieši saistīti ar diagnosticēto glaukomas formu. Teorijā sliktāka prognoze tiek paredzēta jaundzimušo glaukomas un vēlīni diagnosticētu slimības formu gadījumā (kas šajā pētījuma bija reti sastopamas, bet Indijā – biežākas). Mandals ar kolēģiem nekonstatēja statistiski nozīmīgas laba redzes asuma radītāju atšķirības dažādu PCG formu kontekstā (Mandal et al., 2023).

Viegls vai neesošs redzes zudums pētījumos tiek atzīmēts no 41,00 % līdz 79,00 % pacientu, savukārt esošajā pētījumā *visus* $> 0,30$ bija 72,23 % acu (De Silva et al., 2011; Khitri et al., 2012; Yassin, 2017; Zagora et al., 2015). Saūda Arābijā veiktā pētījumā *visus* $> 0,40$ tika noteikts 51,00 % (53 acis), savukārt Austrālijā *visus* $> 0,50$ tika konstatēts 42,00 % (117 acis) (Yassin, 2017; Zagora et al., 2015). Taivānā veiktā pētījumā, iekļaujot 18 pacientus, redzes asums virs 0,30 tika noteikts 58,60 %, bet aklums (*visus* $< 0,05$) – 17,20 % (Hsia et al., 2021). Nutt ar kolēģiem novēroja, ka lielākajai daļai pacientu redzes asums piecus gadus pēc saņemtas ārstēšanas noteica to, kāds redzes asums ir prognozējams pēdējā vizītē (Nutt et al., 2023). Šis fakts pierāda agrīnas diagnostikas un ārstēšanas, kā arī atbilstošas ambliopijas korekcijas nozīmi optimāla redzes asuma nodrošināšanā ilgtermiņā. Vienlaikus nedrīkst aizmirst kontroles lomu mūža garumā, pievēršot uzmanību IOS un redzes nerva diska struktūrām, jo nelielai daļai pacientu pastāv arī turpmāka redzes zuduma risks (Nutt et al., 2023).

Indijā veiktā pētījumā, analizējot 220 acis, kurām kā pirmā ārstēšanas metode bija izvēlēta kombinētā trabekulotomijas-trabekulektomijas operācija bez MMC un kurām ievērots vismaz 20 gadu ilgs novērošanas periods, tika atklāts, ka 33,20 % gadījumu pēdējā vizītē bija labs redzes asums. Salīdzinot iegūtos datus ar esošajā pētījumā apkopoto informāciju, ir vērojama nozīmīga laba redzes asuma atšķirība (55,56 %), tomēr jāņem vērā gan pētījumos ietvertu acu skaits (šajā pētījumā redzes asuma izvērtējumu bija iespējams veikt tikai 36 acīm), gan novērošanas ilgums, kas bija ievērojami mazāks šī darba autores veiktajā pētījumā. Indijas pētījuma dati apliecina, ka PCG pacientiem redzes asums ar laiku samazinās. Šis apgalvojums korelē ar sekmīga ķirurģiskā iznākuma rezultātiem ilgtermiņā – pēc viena gada rezultāts ir 90,70 %, pēc 10 gadiem – 78,9 % un pēc 20 gadiem – 44,50 % (Mandal et al., 2023).

Lai veiktu genotipa–fenotipa korelāciju, Panickers ar kolēģiem ieviesa PCG fenotipisko klasifikāciju atbilstoši objektīvajām atradēm (Panicker et al., 2004). Šī pētījuma autores darbā smags vai ļoti smags fenotips pēc redzes asuma pēdējā vizītē tika noteikts 11,11 % acu.

Redzes lauka izvērtēšana ir būtisks izmeklējums, lai agrīni konstatētu PCG radītas redzes izmaiņas. Izmeklējumam ir svarīga loma slimības progresēšanas noteikšanā un ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā. Lai gan redzes lauks palīdz objektīvi noteikt glaukomas

radīto bojājumu, to tehniski nav iespējams veikt maziem bērniem, jo ir nepieciešama augsta pacienta līdzestība. Šī iemesla dēļ izmeklējums tiek rekomendēts bērniem no septiņu gadu vecuma ar redzes asumu virs 0,05 vai 0,10. Neatkarīgi no sekmīgas ķirurģiskās ārstēšanas un optimāla IOS, glaukomatozas optiskās neiropātijas, ambliopijas, radzenes izmaiņu un augstas pakāpes miopijas rezultātā redzes laukā var veidoties defekti.

Salīdzinot ar citu veidu glaukomām bērnu vecumā, PCG ir vislabākā prognoze attiecībā uz redzes funkciju (Khitri et al., 2012). PCG gadījumā ir aprakstīti gan ģeneralizēti, gan lokāli gaismas jutības samazinājuma defekti, kā biežāko atzīmējot arkveida skotomu (Mandal et al., 2023; O'Reilly et al., 2001). Morēns (*Morin*) ar kolēģiem redzes lauka defektus atklāja 39,21 % gadījumu, savukārt Souza noteica lokalizētus redzes lauka defektus PCG pacientiem 37,50 %, par biežāko defektu konstatējot nazālo pakāpienu (Morin & Bryars, 1980; Sihota et al., 2020). Turklāt Filho veiktā pētījumā redzes lauka defekti agrīnas glaukomas gadījumā tika konstatēti 22,00 % gadījumu, bet pie mērena vai izteikta glaukomatoza redzes lauka zuduma – 44 % gadījumu (Lopes Filho et al., 2007). Sinha ar kolēģiem redzes lauka defektus, no kuriem biežākais bija arkveida skotoma, noteica 41,00 % PCG skarto acu (Sinha et al., 2015). Pacientiem, kuriem noteikts zemāks mērķa spiediens < 16,00 mmHg, redzes lauka defekti tika noteikti vien 15,20 % gadījumu (Teijeiro Permuy & Domínguez, 1990).

Šajā pētījumā agrīns glaukomatozs redzes lauka zudums ($MD \geq -6$ dB) tika noteikts 22 acīm (81,48 %), tomēr Indijā veiktajā pētījumā tas sastādīja tikai 37,50 %. Smags redzes lauka zudums šajā pētījumā tika noteikts 3,70 % gadījumu, bet *Mandel* pētījumā – 34,60 % (Mandal et al., 2023), atainojot ievērojami labākus rezultātus autores darbā. Taivānā veiktajā pētījumā agrīns redzes lauka zudums tika konstatēts 31,00 %, vidējas pakāpes – 24,10 %, bet smags redzes lauka zudums – 44,80 % (Hsia et al., 2021). Autores pētījumā aprakstītie redzes lauka defekti nebija tik smagas pakāpes kā citās publikācijās atspoguļotajos rezultātos.

Agrīni uzsākta ārstēšana ietekmē vispārējo prognozi par atbilstošu redzes lauka funkciju. Sinha ar kolēģiem novēroja, ka bērniem, kuriem PCG diagnosticēta pirms viena mēneša vecuma, ir ievērojami zemāka redzes lauka vidējā deviācija nekā bērniem, kuriem slimība noteikta pēc viena gada vecuma. Līdzīga ietekme uz redzes lauka defektu tika noteikta arī acu spiedienam diagnozes noteikšanas brīdī. Ja tā vērtība pārsniedza 30,00 mmHg, tad konkrētajā redzes laukā, salīdzinot ar otru grupu (acu spiediens zemāks par 20,00–25,00 mmHg), vidējā deviācija bija ievērojami zemāka (Sinha et al., 2015). Analizējot redzes lauka defektus 90 acīs ar PCG, Sihota ar kolēģiem secināja, ka biežākais redzes lauka defekts bija arkveida skotoma, un tika noteikti vairāki faktori, kas ilgtermiņā uzrādīja saistību ar izteiktāku redzes lauka zudumu: diska ekskavācija > 0,80, atkārtotas operācijas nepieciešamība, vairāk nekā divu medikamentu lokāla lietošana, sieviešu dzimums. Desmit

gadu periodā 26,76 % pacientu ar sasniegto mērķa spiedienu $\leq 15,00$ mmHg novēroja redzes lauka zudumu (Sihota et al., 2020). Iegūtie dati izceļ faktu, ka neatkarīgi no sasniegtā mērķa spiediena, šiem pacientiem pastāv turpmāka redzes lauka defekta risks un ir nepieciešama regulāra acu spiediena un perimetrijas kontrole.

PCG redzes lauka izvērtēšanai rekomendē lietot īsāko un ātrāko no perimetrijas testiem, piemēram, *SITA Fast 24-2*. Lai tiktu apstiprināts defekts, nepieciešams atkārtoti veikt redzes lauka izmeklējumu, kura ietvaros būtu jākonstatē līdzīga veida skotoma. Lai gan nepastāv bērnu populācijā raksturīgo perimetru normatīvā datubāze, vecuma koriģētā vidējā deviācija standarta automatizētajai perimetrijai ir neliela (0,70 dB uz 10 gadiem). Turklāt ir būtiski analizēt tādos iegūtos datus kā paternu standartnovirze, glaukomas pusložu tests, redzes funkcijas indekss un iespējamā progresēšana, kas pamatā nav atkarīga no pacienta vecuma. Atšķirībā no pieaugušo populācijas, kur standarta automatizētā perimetrija ir viens no glaukomas pamatzmeklējumiem ar potenciāli augstu ticamību, bērnu populācijā izmeklējuma rezultātu būtiski ietekmē pacienta vecums un līdzestība (Spaeth, 2021; Weinreb, 2013).

Publikācijas ir apliecinājušas, ka redzes lauka izmeklējumam un OCT ir būtiska nozīme glaukomas progresā agrīnā noteikšanā bērnu populācijā, salīdzinot ar izolētām redzes nerva diska ekskavācijas pārmaiņām (pieaugums $\geq 0,20$) un IOS kompensāciju ($< 21,00$ mmHg) (Addepalli et al., 2014; Pilat et al., 2019; Sihota et al., 2020). OCT sniedz iespēju objektīvi izmeklēt redzes nerva struktūru un atklāt izmaiņas to sākotnējā stadijā, kas var liecināt par PCG progresēšanu. Lai fiksētu acu skatu uz gaismu, līdzīgi kā redzes lauka izmeklējuma veikšanas gadījumā, arī OCT izmeklējumā ir nepieciešama pacienta līdzestība. Neraugoties uz to, izmeklējumu var mēģināt veikt jau salīdzinoši agrāk – no trīs vai četrus gadu vecuma. Svarīgi uzsvērt, ka rokas OCT aparāts sniedz iespēju izmeklēt jaundzimušos un zīdaiņus.

Hsia ar kolēģiem novēroja, ka OCT izmeklējuma ietvaros 28,00 % acu ilgtermiņā bija konstatējams strukturāls progress, kamēr tikai 14,00 % acu bija vērojams funkcionāls progress redzes laukā. Rezultāti apliecina, ka OCT izmeklējums ļauj salīdzināt redzes nerva struktūru dinamikā. Vienlaikus tika secināts, ka lielāka IOS fluktuācija izmeklējumu reizēs ir saistāma ar iespējamu OCT progresu nākotnē (Hsia et al., 2021).

OCT izmeklējuma laikā tiek izvērtēts pRNFL, kam raksturīgs fizioloģisks samazinājums vidēji $-0,20$ līdz $-0,50$ μm robežās ik gadu. Iepriekšējie pētījumi ir apliecinājuši, ka OCT var konstatēt nozīmīgas, reproducējamās atšķirības abu acu starpā unilaterālas PCG gadījumā. Tāpat pētījumu dati pierāda, ka PCG pacientiem novēro atšķirīgas redzes nerva pārmaiņas kā pacientiem ar primāru atvērta kakta glaukomu: izteiktāks ekskavācijas dziļums, palielināts ekskavācijas diametrs un apjomīgāks neirolīnālās apmales zudums (Pilat et al., 2019). Turklāt Hsia un kolēģu konstatētais pRNFL zudums gadā PCG pacientiem un primāras

atvērta kakta glaukomas pacientiem bija līdzvērtīgs ($-0,83 \mu\text{m/gadā}$ un $-0,70$ līdz $-1,00 \mu\text{m/gadā}$). Turklāt ne vienmēr ambulatorās vizītes laikā noteiktais IOS pilnīgi ataino PCG kontroli. Piemēram, Hsia un līdzautoru pētījumā tikai vienam no astoņiem pacientiem, kuriem OCT bija vizualizējams progress, tika diagnosticēts paaugstināts IOS (Hsia et al., 2021).

Kā OCT trūkums bērnu ārstēšanas ietvaros tiek atzīts fakts, ka nevienam no mūsdienās izmantotajiem aparātiem nav pieejama datu references datubāze bērniem. Tomēr svarīgi ņemt vērā, ka OCT gadījumā būtiskākais nav iegūt datus par izmeklējuma atbilstību standartnovirzei – svarīgāks par to ir objektīvs datu salīdzinājums dinamikā. Svarīgi pievērst uzmanību faktam, ka nervu šķiedru zudums norāda uz iespējamu slimības progresēšanu. Piebilstams, ka redzes lauka procedūras veikšana bērniem ir ļoti apgrūtināša, tādēļ OCT izmeklējums ir lietderīgs un būtiski sekmē PCG pacientu novērošanu dinamikā, līdzko ir iespējams veikt kvalitatīvus redzes nerva izmeklējumus. Tāpat efektīvas ārsta un pacienta sadarbības gadījumā ir svarīgi veikt glaukomas modulim atbilstošu padziļināto izmeklēšanu (Banc & Ungureanu, 2020).

Naiks (Naik) ar kolēģiem novēroja, ka PCG pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu, bija nozīmīgs fokāls pRNFL zudums temporāli augšējā, nazāli apakšējā un temporāli apakšējā segmentā. No 48 acīm 41,70 % bija reproducējams glaukomatozs redzes lauka defekts, turklāt pacientiem ar skotomām IOS diagnozes noteikšanas brīdī bija ievērojami augstāks nekā acīs, kurās netika noteikti redzes lauka defekti. Tika secināts, ka IOS vērtībai diagnozes noteikšanas brīdī ir saistība ar redzes lauka un RNFL defektiem. Līdzīgs secinājums tika attiecināts uz IOS fluktuācijām (Naik et al., 2022).

Ģenētisko analīžu rezultātu interpretācija

Ģenētiskās analīzes tika veiktas 21 probandam un 39 pirmās pakāpes radniekiem. Šī pētījuma ietvaros pirmo reizi tika raksturots PCG pacientu ģenētiskais spektrs Latvijas populācijā. Pētījumā tika analizēts *CYP11B1* un citu gēnu patogēnie varianti, kas potenciāli var noteikt PCG attīstību.

Veicot nākamās paaudzes sekvencēšanu (gēnu panelis un pilna eksoma vai genoma sekvencēšana), šajā pētījumā nevienam no probandiem netika atklāti *CYP11B1* gēna patogēnie varianti. Iegūtos rezultātus, iespējams, var izskaidrot ar vairākiem aspektiem:

1. Latvijas PCG kohortā tika iekļauti tikai sporādiski gadījumi (pēc definīcijas – PCG gadījumi nav konstatēti radniekiem vismaz trīs paaudzēs). Literatūras dati liecina, ka augstāka *CYP11B1* patogēno variantu prevalence tiek noteikta pārmantošanas gadījumos ģimenē (80,00–100,00 %) (Plášilová et al., 1999), kur visbiežāk slimība tiek pārmantota AR.

2. Netika konstatēta radniecība vecāku starpā. Iepriekš augsta *CYP1B1* patogēno variantu prevalence ir aprakstīta Slovākijas romu populācijā, kas sasniedza 100,00 % pētījuma grupā (Colomb et al., 2003). Tik augsta patogēno variantu prevalence tiek asociēta ar radniecību, kas Slovākijas romu populācijā ir ļoti izplatīta. Turklāt Latvijas populācijā, kā arī Eiropas populācijā kopumā, nav raksturīga attiecību veidošana radnieku starpā.
3. Darba autores pētījumā netika iekļauts neviens gadījums ar pārmantošanu ģimenē, jo šajā laika periodā tika konstatētas tikai sporādiskas PCG formas.
4. Pētījumā tika iekļauts tikai 21 probands, kas, iespējams, pietiekami neaptver visu PCG populāciju Latvijā. Kohortā analizētie pacienti veidoja lielāko daļu no visiem pacientiem, kuriem tika klīniski apstiprināta diagnoze laika periodā no 2003. gada līdz 2021. gadam un saņemta ārstēšana terciārajā medicīnas centrā. Salīdzinot iegūtos datus ar citu pētījumu rezultātiem, kur aptverts salīdzinoši neliels pacientu skaits (piemēram, Šveicē (14 probandi), Krievijā (25 probandi) un Francijā (31 probands)), minētajās populācijās, atšķirībā no šajā pētījumā iegūtajiem rezultātiem, daļai pacientu tika apstiprināti patogēnie *CYP1B1* varianti (Colomb et al., 2003; Ivanoshchuk et al., 2020; Lang et al., 2020).

Iespējams, ka vairāki populācijai specifiski faktori varētu ietekmēt ar *CYP1B1* gēna variantiem saistītos negatīvos rezultātus:

- 1) modificētājgēnu efekts. Iespējama mijiedarbība ar citiem glaukomu asociētajiem gēniem;
- 2) tehniskais nodrošinājums: tika analizēti kodējošie reģioni (pieciem pacientiem veikta WGS), tomēr pastāv arī potenciālā nekodējošo reģionu ietekme, ko būtu iespējams analizēt, visiem pacientiem veicot WGS.

Iegūtie pētījuma rezultāti izgaismo nepieciešamību paplašināt arī citu slimības izraisīto gēnu ģenētisko skrīningu. Būtisku lomu un ieguldījumu PCG izpētē Baltijas reģionā sniegtu vienota reģionu raksturojoša gēnu patogēno variantu datubāze. Vienlaikus šāda datubāze sniegtu iespēju analizēt potenciālos modificētājfaktorus populācijās ar zemu *CYP1B1* prevalenci.

CYP1B1 gēna patogēnie varianti ir izplatītākais PCG ģenētiskais cēlonis pasaulē. To vidējā sastopamība Rietumu populācijā sasniedz apmēram 15–30 % gadījumu (Leysen et al., 2022).

CYP1B1 patogēno variantu prevalence būtiski atšķiras dažādās Eiropas populācijās (15. pielikums). Visaugstākā prevalence ir minēta romu populācijā Slovākijā (100,00 %), kam seko Portugāle (73,30 %), Francija (48,40 %) un Spānija (34,80 %) (Colomb et al., 2003;

López-Garrido et al., 2013; Plášilová et al., 1999; Simões et al., 2017). Eiropas kohortās analizētajās pacientu grupās gēna patogēno variantu vidējā incidence ir ap 40,00 %.

Pētījumos publicētie dati apliecina, ka *CYP11B* patogēnie varianti ir galvenais PCG cēlonis pārmantošanai ģimenē, un vairāk nekā 20,00 % gadījumu tie tiek konstatēti sporādiskos gadījumos (Sarfarazi & Stoilov, 2000). Lai gan daļai pacientu Eiropā tiek konstatētas *CYP11B* patogēnas izmaiņas, lielākajai daļai pacientu ģenētiskais cēlonis paliek nenoskaidrots (Leysen et al., 2022). Kumars (*Kumar*) ar kolēģiem sistemātiskā metaanalīzē atklāja, ka PCG gadījumā *CYP11B* variantiem raksturīga ievērojama ģeogrāfiska un populācijai specifiska variabilitāte ar iepriekš aprakstīto prevalenci robežās no 5,00 % līdz 86,00 %. Visbiežāk novēroti šādi patogēnie varianti: p.Gly61Glu (G61E), p.Arg368His (R368H), p.Glu229Lys (E229K) un p.Arg390His (R390H) (Kumar et al., 2024).

Zinātniskajā literatūrā sniegtā informācija apliecina, ka *CYP11B* patogēnie varianti ir biežākais PCG iemesls pasaulē. Ārpus Eiropas robežām visaugstākā *CYP11B* patogēno variantu prevalence ir konstatēta Saūda Arābijā (80,00–100,00 %) un Irānā (70,00 %) (Badeeb et al., 2014; Shah et al., 2022). Ievērojami zemāka prevalence ir konstatēta Indijā (30,80 %), Japānā (20,00 %) un Ķīnas haņu (*Han*) populācijā (17,20 %) (Shah et al., 2022). Metaanalīzē tika aprakstīti ciltstēva varianti, kas noteiktā etniskā grupā ir sastopami biežāk nekā citviet, piemēram, g.4339delG Marokā, p.G61E Saūda Arābijā, Irānā un Libānā, p.R390H Pakistānā, savukārt p.E387K – Eiropā (Chouiter & Nadifi, 2017).

Patogēnais variants p.E387K ir reģistrēts gan Spānijā, gan Slovākijas romu populācijā (López-Garrido et al., 2013; Plášilová et al., 1999). Tieši romu populācijā pirmo reizi viens konkrēts gēna variants tika konstatēts kā PCG izraisītājs, turklāt 10,00 % veselo populācijas pārstāvju tika noteikti kā šī gēna varianta nēsātāji (Plášilová et al., 1999).

Līdz šim ir pierādīts, ka *CYP11B* patogēnie varianti var izraisīt ne tikai PCG, bet arī acs priekšējā segmenta disģenēzi 6 (piemēram, Pītersa anomāliju, Aksenfelta–Rīģera anomāliju, *ectropion uveae* ar daļēju anirīdiju un pilnīgu anirīdiju) (Chavarria-Soley et al., 2006; Kelberman et al., 2011; A. O. Khan et al., 2011; Tanwar, Dada, & Dada, 2010; A. Vincent et al., 2001) un juvenilu atvērta kakta glaukomu, kā arī ievērojami paaugstināt primāras atvērta kakta glaukomas risku (Leysen et al., 2022; Melki et al., 2004; L. M. Reis et al., 2016; A. L. Vincent et al., 2002). Lopesa–Garido (*López-Garrido*) kopā ar kolēģiem izteica hipotēzi, ka PCG, juvenila atvērta kakta glaukoma un primāra atvērta kakta glaukoma varētu būt saistāmas ar dažādu pakāpju goniodisģenēzi, ko nosaka *CYP11B* enzīma aktivitāte mijiedarbībā ar citiem modificējošajiem faktoriem, piemēram, specifiskiem gēniem vai vides apstākļiem (López-Garrido et al., 2013).

Tiek uzskatīts, ka Latvijas iedzīvotāji ir cēlušies no divām galvenajām agrīno eiropiešu grupām – Rietumeiropas medniekiem-vācējiem un Jamnajas kopienas. Tiek minēts, ka ģenētiskā diversivitāte šajā populācijā līdzinās citām Eiropas etniskajām grupām (Allentoft et al., 2023; Kushniarevich et al., 2015; Urniyte et al., 2019). Pirmajā pilna genoma sekvencēšanas pētījumā Latvijā tika identificēti vairāk nekā 18,2 miljoni ģenētisko variantu, no kuriem 3,30 % nebija reģistrēti *gnomAD v4* un *dbSNP* datubāzē. Turklāt pētījumā tika secināts, ka Latvijas kohorta veido ievērojamu un stabilu kopu Eiropas populāciju apakškopu saimē (Reščenko et al., 2023). Latvijas kohortas un dažādu plaši aprakstīto etnisko grupu (Saūda Arābija, Indija, Slovākijas romi) ģenētiskās atšķirības varētu ietekmēt citu gēnu lomu PCG attīstībā Latvijas populācijas ietvaros (Kushniarevich et al., 2015). Diemžēl šobrīd nav pieejami pētījumi par PCG ģenētiskajiem cēloņiem Baltijas valstīs, kas varētu sniegt precīzāku informāciju par reģionā sastopamo patogēno variantu izplatību.

Līdz šim ir aprakstīti pieci gēnu lokusi, kas tiek asociēti ar PCG – GLC3A (gēns *CYP1B1*), GLC3B (atbilstošais gēns nav zināms), GLC3C (atbilstošais gēns nav zināms), GLC3D (gēns *LTBP2*) un GLC3E (gēns *TEK*). Šobrīd ir zināmi arī vairāki kandidātģēni (*MYOC*, *FOXC1*, *FOXC2*, *PITX2*) un vairāki gēni ar iespējamu asociāciju (*GUCA1C*, *WDR36*, *OPA1*, *NTF4*, *COL1A1*, *PXDN*, *SH3PX2B*, *CPAMD8*, *TNF-α*). PCG pamatģēnu kopā ir iekļauti šādi gēni: *CYP1B1*, *LTBP2*, *TEK* un *MYOC* (Leysen et al., 2022).

Gēnu panelī, kas tika pētīts gan probandiem, gan pirmās pakāpes radniekiem, papildus *CYP1B1* gēnam tika iekļauti arī septiņi citi gēni, kas asociēti ar priekšējā segmenta disģenēzi (angl. *Anterior segment dysgenesis* – ASGD1–ASGD8, OMIM 107250, 610256, 601631, 137600, 604229, 617315, 269400, 617319) – *FOXC1*, *FOXE3*, *PXDN*, *PITX2*, *PITX3*, *PAX6* un *CPAMD8*. Analizēto gēnu apraksts iekļauts 16. pielikumā.

Gēna *PXDN* (angl. *peroxidase*, OMIM 269400, lokalizēts 2p25.3) patogēnie varianti tiek asociēti ar priekšējā segmenta disģenēzi 7 (ASGD7), kas tiek pārmantota A-R ceļā (K. Khan, Rudkin, et al., 2011). Probandam PCG-12 tika atrasts heterozigotisks misensa variants *PXDN* gēnā (NM 012293.3) c.4357C>A (p.Pro4357Thr) vienā alēlē, un tādas pašas izmaiņas tika konstatētas probanda mātei. Atbilstoši *ClinVar* un *VarSome* datubāzēm šis variants tiek klasificēts kā variants ar neskaidru nozīmi, bet tas arī neizslēdz iespējamību, ka šis variants varētu būt saistāms ar slimības attīstību (ClinVar, 2025; Kopanos et al., 2019). Šā pētījuma ietvaros netika atklāti *FOXC1*, *PITX2* un *CPAMD8* patogēni varianti, lai gan tie aprakstīti citos pētījumos (Bonet-Fernández et al., 2020; Leysen et al., 2022; Medina-Trillo et al., 2019; Micheal et al., 2016).

FOXC1 gēna analīze ir būtiska, lai atklātu klīniskos gadījumus, kas asociēti ar Aksenfelta–Rīgera anomāliju/sindromu, jo tā klīniskās izpausmes var būt neizteiktas un

apgrūtināt klīnisku diagnozes noteikšanu (Leysen et al., 2022; Siggs et al., 2019). Iespējams, ka tieši FOXC1 proteīna reziduālās aktivitātes pakāpe nosaka PCG vai Aksenfelta–Rīgera anomālijas/sindroma attīstību (Ava et al., 2021; Lang et al., 2020; Leysen et al., 2022). Literatūras datos arī *PITX2* ir aprakstīts kā modificētājgēns PCG gadījumā (Medina-Trillo et al., 2019).

Indivīdam PCG-14 tika noteikts heterozigotisks variants *IFIH1* gēnā. Šis variants noteikti izjauc splaisa saitu, tomēr neatbilst pašlaik zināmajam slimības mehānismam saistībā ar šo gēnu, ko raksturo funkcijas ieguvuma varianti un autosomāli dominanta pārmantošana (Rice et al., 2020). PCG-14 indivīdam otru variantu neidentificēja. Lai gan atrade *THSB1* gēnā indivīdam PCG-20 neapstiprina diagnozi, jo ar gēnu nav saistīta kāda slimība un līdz šim *ClinVar* reģistrēta tikai viena patogēna alēle, tomēr būtu jāturpina sekot šī gēna raksturojumam, jo aizvien parādās publikācijas, kas norāda uz iespējamo saistību ar glaukomu (Fu et al., 2022, 2024). Indivīdam PCG-5 klīniski līdz šim nav apstiprināts neviens ar *FBNI* gēnu asociētajiem sindromiem.

Pētījuma ierobežojumi un ieguvumi

Šajā pētījumā identificējami vairāki ierobežojumi, kas jāņem vērā, interpretējot iegūtos rezultātus.

1. Pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots. Plašāka pacientu kohorta nodrošinātu lielākas iespējas objektīvi izvērtēt klīniskās atrades, to savstarpējās korelācijas ar citiem faktoriem, kā arī ietekmi uz ilgtermiņa slimības iznākumiem. PCG Latvijā ir reta patoloģija, kas būtiski ierobežo iespēju ģenētiskajā analīzē iekļaut lielu pacientu skaitu. Šis aspekts uzskatāms par nozīmīgu limitējošu faktoru, kas var ietekmēt ģenētisko analīžu rezultātu interpretāciju. Plašāka mēroga pētījumi, iesaistot arī kaimiņvalstu pacientus, potenciāli ļautu padziļināt izpratni par PCG ģenētiskajiem cēloņiem Baltijas reģionā.
2. Visi redzes funkcijas izmeklējumi tika veikti tikai pēc ķirurģiskās ārstēšanas, brīdī, kad pacienti bija pietiekami līdzestīgi to veikšanai. Līdz ar to nav pieejami redzes funkcijas rādītāji diagnozes noteikšanas brīdī. Ņemot vērā, ka PCG attīstās ļoti agrīnā vecumā, līdzīga metodoloģiska pieeja un ar to saistīti ierobežojumi ir raksturīgi arī citiem PCG pētījumiem, kuros galvenā uzmanība tiek pievērsta ilgtermiņa funkcionālajiem iznākumiem.
3. Pētījuma kohortā netika iekļauti PCG gadījumi ar pārmantošanu ģimenē, kas literatūrā ir saistāmi ar identificētiem ģenētiskiem cēloņiem. Šis ierobežojums

skaidrojams ar to, ka pētījuma periodā netika diagnosticēts neviens pārmantošanas gadījums, un visi analizētie pacienti bija ar sporādisku slimības formu.

4. Patogēno variantu neidentificēšana daļai pacientu var būt saistīta ar izmantoto ģenētisko analīžu veikšanas metodi un to tehniskajiem ierobežojumiem. Lielākajai daļai probandu (N = 16) tika veikta ES, kas neietvēra regulējošo un netranslēto genoma reģionu. ES tika analizēts mtDNS, tomēr WGS mitohondriālais genoms netika ietverts. Zinātniskajā literatūrā ir aprakstīta samazinātas *CYP11B1* promotera aktivitātes nozīme riska alēļu gadījumā PCG patoģenēzē (Chakrabarti et al., 2010). Lai gan WGS ietvēra arī introniskos variantus, promotera reģions tika analizēts tikai daļēji.

Vienlaikus kā nozīmīgs ieguvums promocijas darba izstrādes procesā jāatzīmē visaptveroša datu apkopošana par PCG epidemioloģiju, klīnisko gaitu un ilgtermiņa redzes funkcijas iznākumiem. Tika izstrādāta un praksē ieviesta standartizēta pirmreizējas pacientu apskates shēma vispārējā anestēzijā, balstoties uz klīniski nozīmīgu izmeklējumu kopumu (17. pielikums). Papildus tika izveidota strukturēta anketa pacientu vecākiem, kas ļauj precīzāk dokumentēt slimības un ģimenes anamnēzi (18. pielikums). BKUS Acu slimību klīnikā tika izstrādāti ieteikumi ar rīcības algoritmiem pirmreizējai pacientu diagnostikai (1.5. attēls) un dinamiskai novērošanai, izmantojot references līknes objektīvo izmeklējumu rezultātu salīdzināšanai atbilstoši pacienta vecuma grupai (12. un 13. pielikums).

Secinājumi

1. PCG incidence pētījuma kohortā laika periodā no 2003. gada līdz 2021. gadam bija līdzvērtīga citām Rietumu populācijām, dominējot slimības unilaterālajai formai.
2. Lielākajai daļai pacientu PCG diagnoze tika apstiprināta līdz viena gada vecumam un biežākā objektīvā atrade bija palielināts acs priekšējais segments, kas attīstījās paaugstināta IOS ietekmē.
3. Ar trabekulektomiju tika sasniegts ievērojams IOS samazinājums ar zemu komplikāciju īpatsvaru, turklāt MMC lietošana uzrādīja ievērojami augstāku sekmīga iznākuma rādītāju ilgtermiņā. Lielākajai daļai pacientu tika sasniegts būtisks IOS samazinājums bez papildu medikamentozas terapijas arī noslēdzošajā vizītē.
4. Vairāk nekā pusei no visām PCG skartajām acīm bija optimāls redzes asums ($visus \geq 0,5$), noslēdzošajā vizītē, kas atbilst arī tādu acu proporcijai, kurām konstatētas vieglas pakāpes redzes lauka izmaiņas, savukārt vienai desmitdaļai tika konstatēts smags redzes zudums. Pētījuma grupā ambliopija tika konstatēta vairāk nekā pusei acu, apliecinot, ka būtiska ir ne tikai ķirurģiska ārstēšana, bet arī ambliopijas etioloģisko apstākļu precizēšana un korigēšana.
5. Pirmsoperācijas faktoru analīze neuzrādīja statistiski nozīmīgu saistību, kas palīdzētu paredzēt, kuriem pacientiem potenciāli varētu būt labāks vai sliktāks redzes asums ilgtermiņā. Pieaugot radzenes horizontālajam diametram un pacienta vecumam diagnozes noteikšanas brīdī, bija vērojama lielāka būtiska redzes zuduma varbūtība. Savukārt pacientiem ar Hāba strijām bija mazākas laba redzes iznākuma izredzes.
6. Pētījuma ietvaros tika analizēts PCG probandu un pirmās pakāpes radnieku DNS, sniedzot unikālu ieskatu slimības potenciālajos molekulārās ģenētikas izsaucējfaktoros un pirmo reizi raksturojot PCG ģenētisko atradi Latvijā. Veicot nākamās paaudzes sekvenčēšanu, nevienam no probandiem netika konstatētas patogēnas izmaiņas biežāk aprakstītajos ar PCG asociētajos gēnos. Iegūtie rezultāti liek potenciāli domāt par citiem kandidātģēniem, kas raksturīgi mūsu reģionam, kā arī par iespējamu poligēnu risku. Šie faktori noteikti būtu jāizvērtē, turpinot zinātnisko darbību PCG jomā.
7. Pētījumā izvirzītā hipotēze tika daļēji pierādīta. Tika apstiprināts, ka trabekulektomija nodrošina būtisku IOS samazinājumu pēcoperācijas periodā un sekmīgu ilgtermiņa redzes funkcijas iznākumu, tomēr netika konstatēti gēnu patogēnie varianti, kas asociēti ar PCG attīstību.

Priekšlikumi

1. Ieteicams turpināt uzsākto pētniecību, paplašinot pētījuma kohortu ar papildus PCG pacientiem, kā arī veikt klīniskās atrades rādītāju izvērtēšanu dinamiskā, lai precīzāk raksturotu slimības gaitu un norisi mūsu populācijā.
2. Agrīnās akūtās klīniskās izpausmes, piemēram, fotofobija, blefarospazma un epifora, kā arī palielināts priekšējais acs segments būtu jāuzskata par potenciāliem iedzimtas glaukomas marķieriem. Šādos gadījumos nepieciešama padziļināta izmeklēšana BKUS, lai savlaicīgi precizētu diagnozi un uzsāktu atbilstošu ārstēšanu, iekļaujot pacientus vienotajā klīnikas reģistrā.
3. Nepieciešama ilgtermiņa pacientu novērošana pēc trabekulektomijas, īpašu uzmanību pievēršot redzes funkcijas izvērtēšanai, ņemot vērā iespējamās ķirurģiskās komplikācijas un sekas, kas var būt līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušo populācijā. Ieteicams sistemātiski analizēt trabekulektomijas ilgtermiņa ietekmi uz PCG pacientu redzes funkciju.
4. Ieteicams turpināt ģenētisko izpēti, analizējot jau iegūtos ES un WGS datus, ar mērķi precizēt iepriekš neaprstītus gēnus, kas varētu būt potenciāli saistīti ar slimības attīstību. Perspektīvā vēlams sadarbība ar citām klīnikām un pētniecības centriem, kas specializējas PCG ģenētisko cēloņu izpētē, lai meklētu un analizētu fenotipa–genotipa korelācijas.
5. WGS un mitohondriālās DNS analīze visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem potenciāli varētu sniegt padziļinātu ieskatu PCG ģenētiskajos cēloņos. Šāda pieeja ļautu analizēt ne tikai kodējošos, bet arī regulējošos un nekodējošos genoma reģionus, kā arī izvērtēt mitohondriālo gēnu iespējamo lomu slimības patoģenēzē.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Starptautiski citējamas publikācijas:

1. **Elksne, E.**, Lace, B., Stavusis, J., Tvoronovica, A., Zayakin, P., Elksnis, E., Ozolins, A., Micule, I., Valeina, S., Inashkina, I. 2025. Genetic Analysis of *CYP1B1* and Other Anterior Segment Dysgenesis-Associated Genes in Latvian Cohort of Primary Congenital Glaucoma. *Biomedicines*, 13(5), 1222. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051222>
2. **Elksne, E.**, Baumanė, K., Ozolins, A., Valeina, S. 2021. The Epidemiological and Clinical Findings from the Latvian Registry of Primary Congenital Glaucoma and Evaluation of Prognostic Factors. *Medicina (Kaunas)*. 7;57(1), 44. doi: 10.3390/medicina57010044.
3. **Elksne, E.**, Mercieca, K., Prokosch-Willing, V. 2022. Canaloplasty with mitomycin C after previous combined cataract surgery and Schlemm's canal microstent implantation. *European Journal of Ophthalmology*. 32(1), 712-716. doi: 10.1177/11206721211000275.
4. **Elksne, E.**, Stingl, J., V., Schuster, A., K., Wagner, F., M., Hoffmann, E., M. 2022. Do biometric parameters improve the quality of optic nerve head measurements with spectral domain optical coherence tomography? *BMC Ophthalmology*. 5;22(1), 56. doi: 10.1186/s12886-022-02281-6.
5. **Elksne, E.**, Steiner, V., Hohensinn, M., Reitsamer, H.A., Lenzhofer, M. 2023. Radius-Maumenee syndrome: A case series with a long-term follow-up. *Clinical Case Reports*. 19;11(2):e6918. doi: 10.1002/ccr3.6918. PMID: 36814708; PMCID: PMC9939581.

Mutiskie ziņojumi starptautiskās konferencēs

1. **Elksne, E.**, Lace, B., Stavusis, J., Tvoronovica, A., Zayakin, P., Elksnis, E., Ozolins, A., Micule, I., Valeina, S., Gailite, L., Inashkina, I. 2025. Genetic Screening for Primary Congenital Glaucoma in Latvia: A Cohort-Based Study. *Forum Ophthalmologicum Balticum 2025*. Riga, Latvia
2. **Elksne, E.**, Lace, B., Stavusis, J., Tvoronovica, A., Zayakin, P., Elksnis, E., Ozolins, A., Micule, I., Valeina, S., Gailite, L., Inashkina, I. 2025. Genetic Testing Insights From the Primary Congenital Glaucoma Registry in Latvia. *World Glaucoma Congress 2025*. Honolulu, United States of America
3. **Elksne, E.**, Ozolins, A., Valeina, S. 2022. Lessons Learned about Primary Congenital Glaucoma in the Latvian Population. *World Ophthalmology Congress 2022*. Online
4. **Elksne, E.**, Ozolins, A., Valeina, S. 2022. Long-term Follow-up for Patients with Primary Congenital Glaucoma in Latvia. *European Glaucoma Society Congress*. Athens, Greece.
5. **Elksne, E.**, Stingl, J., V., Schuster, A., K., Wagner, F., M., Hoffmann, E., M. 2020. Clinical Quality Assessment of Optic Nerve Head Measurements with Spectral Domain Optical Coherence Tomography - Preliminary Results. *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Congress*. Online.
6. **Drucka, E.** (pirmslaulības uzvārds), Borroni, D., Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., Baumanė, K., Laganovska, G. 2017. Assessment of Primary Congenital Glaucoma in Latvia. 7th *World Glaucoma Congress*. Helsinki, Finland.
7. **Drucka, E.** (pirmslaulības uzvārds), Valeina, S., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., Baumanė, K., Laganovska, G. 2017. Long-term Outcomes of Trabeculectomy Undertaken within the First 2 Years of Life for Primary Congenital Glaucoma. *European Society of Ophthalmology Congress*. Barcelona, Spain.

Tēzes starptautiskās konferencēs

1. **Elksne, E.**, Ozolins, A., Valeina, S. 2023. Functional and Structural Outcomes of Primary Congenital Glaucoma in the Tertiary Medical Centre. European Society of Ophthalmology Congress. Prague, Czech Republic.
2. **Elksne, E.**, Ozolins, A., Valeina, S. 2023. Morpho-functional Characteristics of Primary Congenital Glaucoma in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 59, Suppl.2, p. 579. RSU Research week 2023: Knowledge for Use in Practice, Riga, Latvia. https://science.rsu.lv/ws/portalfiles/portal/62290221/SHORT_TERM_RESULTS_AFTER_REVISION.pdf
3. **Elksne, E.**, Elksnis, E. 2020. Changes of Intraocular pressure after Cataract Surgery in Glaucomatous and non-glaucomatous Eyes. *European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) 25th Winter Meeting*. Marrakech, Morocco.
4. **Drucka, E.** (pirmslaulības uzvārds), Baumanē, K., Viksnins, M., Sperga, V., Treija, A., Valeina, S. 2019. Outcomes of Trabeculectomy Undertaken within the First Year of Life for Reduction of Intraocular Pressure in Primary Congenital Glaucoma. *European Paediatric Ophthalmological Society Congress*. Riga, Latvia.
5. **Drucka, E.** (pirmslaulības uzvārds), Valeina, S. 2019. Paediatric Embryonal Rhabdomyosarcoma: A Case Report. *Riga Stradins University International Research Conference*. Riga, Latvia
6. **Drucka, E.** (pirmslaulības uzvārds), Schuster, A., K., Pfeiffer, N., Hoffmann, E., M. 2019. Efficacy of Cataract Surgery Combined with Concurrent Trabecular Micro-bypass Stent Implantation for Patients with Open-angle Glaucoma. *European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) 23rd Winter Meeting*. Athens, Greece.

Literatūras un avotu saraksts

1. Aamir Khan, M., Anwar Bhatti, S., Tahir, F., Ali, M. I., Shahzad, M. A., Saleem, M., & Bhatti, S. A. (2022). Trabeculectomy with Mitomycin C and Intra-Ocular Pressure in Congenital Glaucoma Patients. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(11), 693–693. <https://doi.org/10.53350/PJMHS20221611693>
2. Abu-Amro, K. K., Osman, E. A., Mousa, A., Wheeler, J., Whigham, B., Rand Allingham, R., Hauser, M. A., & Al-Obeidan, S. A. (2011). Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: Genotype-phenotype correlation. *Molecular Vision*, 17, 2911. [/pmc/articles/PMC3224840/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224840/)
3. Abu-Hassan, D. W., Acott, T. S., & Kelley, M. J. (2014). The Trabecular Meshwork: A Basic Review of Form and Function. *Journal of Ocular Biology*, 2(1). <https://doi.org/10.13188/2334-2838.1000017>
4. Acott, T. S., & Kelley, M. J. (2008). Extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Experimental Eye Research*, 86(4), 543–561. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2008.01.013>
5. Addepalli, U. K., Rao, H. L., Garudadri, C. S., & Mandal, A. K. (2014). Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma Sangeetha Srinivasan1. *British Journal of Ophthalmology*, 98(2), 162–165. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2012-302486>,
6. Alanazi, F. F., Song, J. C., Mousa, A., Morales, J., Al Shahwan, S., Alodhayb, S., Al Jadaan, I., Al-Turkmani, S., & Edward, D. P. (2013). Primary and secondary congenital glaucoma: baseline features from a registry at King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *American Journal of Ophthalmology*, 155(5), 882–889. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.12.006>
7. AlDarrab, A., Al Qurashi, M., Al Thiabi, S., Khandekar, R., & Edward, D. P. (2019). Functional Visual Ability and Quality of Life in Children With Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 200, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.12.023>
8. Alfadhli, S., Behbehani, A., Elshafey, A., Abdelmoaty, S., & Al-Awadi, S. (2006). Molecular and clinical evaluation of primary congenital glaucoma in Kuwait. *American Journal of Ophthalmology*, 141(3), 512–516. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2005.11.001>
9. Al-Hazmi, A., Awad, A., Zwaan, J., Al-Mesfer, S. A., Al-Jadaan, I., & Al-Mohammed, A. (2005). Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 89(4), 449–453. <https://doi.org/10.1136/BJO.2004.047761>,
10. Ali, M., McKibbin, M., Booth, A., Parry, D. A., Jain, P., Riazuddin, S. A., Hejtmancik, J. F., Khan, S. N., Firasat, S., Shires, M., Gilmour, D. F., Towns, K., Murphy, A. L., Azmanov, D., Tournev, I., Cherninkova, S., Jafri, H., Raashid, Y., Toomes, C., ... Inglehearn, C. F. (2009). Null Mutations in LTBP2 Cause Primary Congenital Glaucoma. *American Journal of Human Genetics*, 84(5), 664. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2009.03.017>
11. Allentoft, M. E., Sikora, M., Refoyo-Martínez, A., Irving-Pease, E. K., Fischer, A., Barrie, W., Ingason, A., Stenderup, J., Sjögren, K.-G., Pearson, A., Mota, B. S. da, Paulsson, B. S., Halgren, A., Macleod, R., Jørkov, M. L. S., Demeter, F., Sørensen, L., Nielsen, P. O., Henriksen, R. A., ... Willerslev, E. (2023). Population genomics of postglacial western eurasia. *BioRxiv*, 46, 2022.05.04.490594. <https://doi.org/10.1101/2022.05.04.490594>
12. Alward, W. L. M., Semina, E. V., Kalenak, J. W., Héon, E., Sheth, B. P., Stone, E. M., & Murray, J. C. (1998). Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. *American Journal of Ophthalmology*, 125(1), 98–100. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)80242-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)80242-6)
13. Amirmokhtari, N., Foresi, B. D., Dewan, S. S., Bouhenni, R. A., & Smith, M. A. (2021). Absence of Cytochrome P450-1b1 Increases Susceptibility of Pressure-Induced Axonopathy in the Murine Retinal Projection. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 636321. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.636321>

14. Anderson, D. R. (1981). The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 79, 458. [/pmc/articles/PMC1312195/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1312195/)
15. Aponte, E. P., Diehl, N., & Mohnsey, B. G. (2010). Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 128(4), 478–482. <https://doi.org/10.1001/archophtholmol.2010.41>
16. Armitage, P., & Berry, G. (1994). *Statistical Methods in Medical Research* (3rd ed.). Blackwell Scientific Publications. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1638485>
17. Arthur, S., & Cantor, L. B. (2011). Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Experimental Eye Research*, 93(3), 271–283. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2011.04.002>
18. Ascher, K. W. (2018). The Aqueous Veins: I. Physiologic importance of the visible elimination of intraocular fluid. *American Journal of Ophthalmology*, 192, xxix–liv. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2018.05.025>
19. Ashton, N., & Smith, R. (1953). Anatomical Study of Schlemm's Canal and Aqueous Veins by means of Neoprene Casts : III. Arterial Relations of Schlemm's Canal. *The British Journal of Ophthalmology*, 37(10), 577. <https://doi.org/10.1136/BJO.37.10.577>
20. Aspelund, A., Tammela, T., Antila, S., Nurmi, H., Leppänen, V. M., Zarkada, G., Stanczuk, L., Francois, M., Mäkinen, T., Saharinen, P., Immonen, I., & Alitalo, K. (2014). The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3975–3986. <https://doi.org/10.1172/JCI75395>
21. Ava, S., Demirtaş, A. A., Karahan, M., Erdem, S., Oral, D., & Keklikçi, U. (2021). Genetic analysis of patients with primary congenital glaucoma. *International Ophthalmology*, 41(7), 2565–2574. <https://doi.org/10.1007/S10792-021-01815-Z>
22. Aziz, A., Fakhoury, O., Matonti, F., Pieri, E., & Denis, D. (2015). [Epidemiology and clinical characteristics of primary congenital glaucoma]. *Journal francais d'ophtalmologie*, 38(10), 960–966. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.018>
23. Badawi, A. H., Al-Muhaylib, A. A., Al Owaifeer, A. M., Al-Essa, R. S., & Al-Shahwan, S. A. (2019). Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi Journal of Ophthalmology : Official Journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 33(4), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2019.10.002>
24. Badeeb, O. M., Micheal, S., Koenekoop, R. K., den Hollander, A. I., & Hedrawi, M. T. (2014). CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Medical Genetics*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12881-014-0109-2>
25. Bagiyeva, S., Marfany, G., Gonzalez-Angulo, O., & Gonzalez-Duarte, R. (2007). Mutational screening of CYP1B1 in Turkish PCG families and functional analyses of newly detected mutations. *Molecular Vision*, 13, 1458–1468. <https://europepmc.org/article/med/17893647>
26. Banc, A., & Ungureanu, M. I. (2020). Normative data for optical coherence tomography in children: a systematic review. *Eye*, 35(3), 714. <https://doi.org/10.1038/S41433-020-01177-3>
27. Barton, W. A., Dalton, A. C., Seegar, T. C. M., Himanen, J. P., & Nikolov, D. B. (2014). Tie2 and Eph Receptor Tyrosine Kinase Activation and Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(3). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A009142>
28. Baux, D., Van Goethem, C., Ardouin, O., Guignard, T., Bergougnoux, A., Koenig, M., & Roux, A. F. (2020). MobiDetails: online DNA variants interpretation. *European Journal of Human Genetics* 2020 29:2, 29(2), 356–360. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00755-z>
29. Beck A, Chang TC, & Freedman S. (2013). Section 1: Definition, classification, differential diagnosis. In: Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S, editors. In *World Glaucoma Association Consensus Series-9: Childhood Glaucoma* (pp. 3–10). Kugler Publications.
30. Beck, A. D., Freedman, S., Kammer, J., & Jin, J. (2003). Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with mitomycin-C for children in the first two years of life. *American Journal of Ophthalmology*, 136(6), 994–1000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00714-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00714-1)

31. Beck, A. D., Wilson, W. R., Lynch, M. G., Lynn, M. J., & Noe, R. (1998). Trabeculectomy with adjunctive mitomycin C in pediatric glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 126(5), 648–657. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00227-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00227-X)
32. Bejjani, B. A., Lewis, R. A., Tomey, K. F., Anderson, K. L., Dueker, D. K., Jabak, M., Astle, W. F., Otterud, B., Leppert, M., & Lupski, J. R. (1998). Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *American Journal of Human Genetics*, 62(2), 325–333. <https://doi.org/10.1086/301725>
33. Bejjani, B. A., Xu, L., Armstrong, D., Lupski, J. R., & Reneker, L. W. (2002). Expression patterns of cytochrome P4501B1 (Cyp1b1) in FVB/N mouse eyes. *Experimental Eye Research*, 75(3), 249–257. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(02\)92025-7](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(02)92025-7)
34. Bendschneider, D., Tornow, R. P., Horn, F. K., Laemmer, R., Roessler, C. W., Juenemann, A. G., Kruse, F. E., & Mardin, C. Y. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain oct. *Journal of Glaucoma*, 19(7), 475–482. <https://doi.org/10.1097/IJG. 0B013 E3181C4B0C7>
35. Bermejo, E., & Martínez-Frías, M. L. (1998). Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *American Journal of Medical Genetics*, 75(5), 497–504.
36. Bhandari, R., Ferri, S., Whittaker, B., Liu, M., & Lazzaro, D. R. (2011). Peters anomaly: review of the literature. *Cornea*, 30(8), 939–944. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E31820156A9>
37. Bidinost, C., Matsumoto, M., Chung, D., Salem, N., Zhang, K., Stockton, D. W., Khoury, A., Megarbane, A., Bejjani, B. A., & Traboulsi, E. I. (2006). Heterozygous and homozygous mutations in PITX3 in a large Lebanese family with posterior polar cataracts and neurodevelopmental abnormalities. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(4), 1274–1280. <https://doi.org/10.1167/IOVS.05-1095>
38. Bonet-Fernández, J. M., Aroca-Aguilar, J. D., Corton, M., Ramírez, A. I., Alexandre-Moreno, S., García-Antón, M. T., Salazar, J. J., Ferre-Fernández, J. J., Atienzar-Aroca, R., Villaverde, C., Iancu, I., Tamayo, A., Méndez-Hernández, C. D., Morales-Fernández, L., Rojas, B., Ayuso, C., Coca-Prados, M., Martinez-de-la-Casa, J. M., García-Feijoo, J., & Escribano, J. (2020). CPAMD8 loss-of-function underlies non-dominant congenital glaucoma with variable anterior segment dysgenesis and abnormal extracellular matrix. *Human Genetics*, 139(10), 1209–1231. <https://doi.org/10.1007/S00439-020-02164-0>
39. Bradley, J. M., Kelley, M. J., Zhu, X., Anderssohn, A. M., Alexander, J. P., & Acott, T. S. (2001). Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases - PubMed. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(7), 1505–1513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11381054/>
40. Bradley, J. M., Vranka, J., Colvis, C. M., Conger, D. M., Alexander, J. P., Fisk, A. S., Samples, J. R., & Acott, T. S. (1998). Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture - PubMed. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(13), 2649–2658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856774/>
41. Brubaker, R. F. (2004). Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. *Experimental Eye Research*, 78(3), 633–637. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2003.07.002>
42. Brynskov, T., Bach-Holm, D., Kappelgaard, P., Siersma, V., Pedersen, K. B., & Kessel, L. (2024). Long-term functional and structural outcomes in patients with primary congenital glaucoma — A Danish nationwide study. *Acta Ophthalmologica*, 102(2), 228–237. <https://doi.org/10.1111/AOS.15772>;WGROU:STRING:PUBLICATION
43. Buffault, J., Labbé, A., Hamard, P., Brignole-Baudouin, F., & Baudouin, C. (2020). The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *Journal Francais d'ophtalmologie*, 43(7). <https://doi.org/10.1016/J.JFO.2020.05.002>
44. Caltrider, D., Gupta, A., & Tripathy, K. (2024). Evaluation of Visual Acuity. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564307/>

45. Campos-Mollo, E., López-Garrido, M. P., Blanco-Marchite, C., Garcia-Feijoo, J., Peralta, J., Belmonte-Martínez, J., Ayusu, C., & Escribano, J. (2009). CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Molecular Vision*, 15, 417. /pmc/articles/PMC2645906/
46. Capino, A. C., Dannaway, D. C., & Miller, J. L. (2016). Metabolic Acidosis with Ophthalmic Dorzolamide in a Neonate. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT*, 21(3), 256. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.3.256>
47. Chakrabarti, S., Ghanekar, Y., Kaur, K., Kaur, I., Mandal, A. K., Rao, K. N., Parikh, R. S., Thomas, R., & Majumder, P. P. (2010). A polymorphism in the CYP1B1 promoter is functionally associated with primary congenital glaucoma. *Human Molecular Genetics*, 19(20), 4083–4090. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDQ309>
48. Chavarria-Soley, G., Michels-Rautenstrauss, K., Caliebe, A., Kautza, M., Mardin, C., & Rautenstrauss, B. (2006). Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis (ASD). *Journal of Glaucoma*, 15(6), 499–504. <https://doi.org/10.1097/01.IJG.0000243467.28590.6A>
49. Chavarria-Soley, G., Sticht, H., Aklillu, E., Ingelman-Sundberg, M., Pasutto, F., Reis, A., & Rautenstrauss, B. (2008). Mutations in CYP1B1 cause primary congenital glaucoma by reduction of either activity or abundance of the enzyme. *Human Mutation*, 29(9), 1147–1153. <https://doi.org/10.1002/HUMU.20786>
50. Chen, X., Schulz-Trieglaff, O., Shaw, R., Barnes, B., Schlesinger, F., Källberg, M., Cox, A. J., Kruglyak, S., & Saunders, C. T. (2016). Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics*, 32(8), 1220–1222. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTV710>
51. Chen, Y., Jiang, D., Yu, L., Katz, B., Zhang, K., Wan, B., & Sun, X. (2008). CYP1B1 and MYOC mutations in 116 Chinese patients with primary congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 126(10), 1443–1447. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.126.10.1443>
52. Cheong, S. S., Hentschel, L., Davidson, A. E., Gerrelli, D., Davie, R., Rizzo, R., Pontikos, N., Plagnol, V., Moore, A. T., Sowden, J. C., Michaelides, M., Snead, M., Tuft, S. J., & Hardcastle, A. J. (2016). Mutations in CPAMD8 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Anterior Segment Dysgenesis. *American Journal of Human Genetics*, 99(6), 1338–1352. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2016.09.022>
53. Cheung, N., & McNab, A. A. (2003). Venous anatomy of the orbit. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(3), 988–995. <https://doi.org/10.1167/IOVS.02-0865>
54. Chitsazian, F., Tusi, B. K., Elahi, E., Saroei, H. A., Sanati, M. H., Yazdani, S., Pakravan, M., Nilforooshan, N., Eslami, Y., Zare Mehrjerdi, M. A., Zareei, R., Jabbarvand, M., Abdolahi, A., Lasheyee, A. R., Etemadi, A., Bayat, B., Sadeghi, M., Banoei, M. M., Ghafarzadeh, B., ... Sarfarazi, M. (2007). CYP1B1 Mutation Profile of Iranian Primary Congenital Glaucoma Patients and Associated Haplotypes. *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD*, 9(3), 382. <https://doi.org/10.2353/JMOLDX.2007.060157>
55. Choi, A., Lao, R., Ling-Fung Tang, P., Wan, E., Mayer, W., Bardakjian, T., Shaw, G. M., Kwok, P. Y., Schneider, A., & Slavotinek, A. (2015). Novel mutations in PXDN cause microphthalmia and anterior segment dysgenesis. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(3), 337–341. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2014.119>
56. Chouiter, L., & Nadifi, S. (2017). Analysis of CYP1B1 Gene Mutations in Patients with Primary Congenital Glaucoma. *Journal of Pediatric Genetics*, 6(4), 205. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1602695>
57. ClinVar. (2025a). *CYP1B1*. Iegüts No: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Clinvar/?Term=%22cyp1b1%22%5BGENE%5D&redir=gene> [Skatits 08.10.2025.].

58. ClinVar. (2025b). *PXDN*. Iegūts No: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/2854449/?Oq=%22c.4357C%3EA%22\[VARNAME\]+%22PXDN%22\[GENE\]&m=NM_012293.3\(PXDN\):C.4357C%3EA%20\(p.Pro1453Thr\)%3Fterm=c.4357C%3EA%20%20PXDN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/2854449/?Oq=%22c.4357C%3EA%22[VARNAME]+%22PXDN%22[GENE]&m=NM_012293.3(PXDN):C.4357C%3EA%20(p.Pro1453Thr)%3Fterm=c.4357C%3EA%20%20PXDN) [Skatīts 01.02.2025.].
59. Colomb, E., Kaplan, J., & Garchon, H.-J. (2003). Novel cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) mutations in patients with primary congenital glaucoma in France. *Human Mutation*, 22(6), 496–496. <https://doi.org/10.1002/HUMU.9197>
60. Coppens, G., Stalmans, I., Zeyen, T., & Casteels, I. (2009). The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 46(1), 12–18. <https://doi.org/10.3928/01913913-20090101-05>
61. Cvekl, A., & Tamm, E. R. (2004). Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 26(4), 374–386. <https://doi.org/10.1002/BIES.20009>
62. Dahlmann-Noor, A., Taylor, V., Bunce, C., Abou-Rayyah, Y., Adams, G., Brookes, J., Khaw, P. T., & Papadopoulos, M. (2017). Quality of Life and Functional Vision in Children with Glaucoma. *Ophthalmology*, 124(7), 1048–1055. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.02.024>
63. Dandona, L., Williams, J. D., Williams, B. C., & Rao, G. N. (1998). Population-Based Assessment of Childhood Blindness in Southern India. *Archives of Ophthalmology*, 116(4), 545–546.
64. Danecek, P., Bonfield, J. K., Liddle, J., Marshall, J., Ohan, V., Pollard, M. O., Whitwham, A., Keane, T., McCarthy, S. A., & Davies, R. M. (2021). Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience*, 10(2). <https://doi.org/10.1093/GIGASCIENCE/GIAB008>
65. Dautriche, C. N., Tian, Y., Xie, Y., & Sharfstein, S. T. (2015). A Closer Look at Schlemm’s Canal Cell Physiology: Implications for Biomimetics. *Journal of Functional Biomaterials*, 6(3), 963. <https://doi.org/10.3390/JFB6030963>
66. De Silva, D. J., Khaw, P. T., & Brookes, J. L. (2011). Long-term outcome of primary congenital glaucoma. *Journal of AAPOS : The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 15(2), 148–152. <https://doi.org/10.1016/J.JAAPOS.2010.11.025>
67. Deml, B., Reis, L. M., Lemyre, E., Clark, R. D., Kariminejad, A., & Semina, E. V. (2016). Novel mutations in PAX6, OTX2 and NDP in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 24(4), 535–541. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2015.155>
68. Dhingra, S., & Khaw, P. T. (2009). The Moorfields Safer Surgery System. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 16(3), 112. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.56220>
69. Dimasi, D. P., Hewitt, A. W., Straga, T., Pater, J., Mackinnon, J. R., Elder, J. E., Casey, T., Mackey, D. A., & Craig, J. E. (2007). Prevalence of CYP1B1 mutations in Australian patients with primary congenital glaucoma. *Clinical Genetics*, 72(3), 255–260. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.2007.00864.X>
70. Dolzhenko, E., Deshpande, V., Schlesinger, F., Krusche, P., Petrovski, R., Chen, S., Emig-Agius, D., Gross, A., Narzisi, G., Bowman, B., Scheffler, K., Van Vugt, J. J. F. A., French, C., Sanchis-Juan, A., Ibáñez, K., Tucci, A., Lajoie, B. R., Veldink, J. H., Raymond, F. L., ... Birol, I. (2019). ExpansionHunter: a sequence-graph-based tool to analyze variation in short tandem repeat regions. *Bioinformatics*, 35(22), 4754–4756. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTZ431>
71. Doshi, M., Marcus, C., Bejjani, B. A., & Edward, D. P. (2006). Immunolocalization of CYP1B1 in normal, human, fetal and adult eyes. *Experimental Eye Research*, 82(1), 24–32. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2005.04.016>
72. Doucette, L., Green, J., Fernandez, B., Johnson, G. J., Parfrey, P., & Young, T. L. (2011). A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 19(3), 293–299. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2010.210>

73. Doward, W., Perveen, R., Lloyd, I. C., Ridgway, A. E. A., Wilson, L., & Black, G. C. M. (1999). A mutation in the RIEG1 gene associated with Peters' anomaly. *Journal of Medical Genetics*, 36(2), 152–155. <https://doi.org/10.1136/JMG.36.2.152>
74. El Sayed, Y., Esmael, A., Mettias, N., El Sanabary, Z., & Gawdat, G. (2021). Factors influencing the outcome of goniotomy and trabeculotomy in primary congenital glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*, 105(9), 1250–1255. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313387>
75. Elder, M. J. (1993). Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *The British Journal of Ophthalmology*, 77(7), 413. <https://doi.org/10.1136/BJO.77.7.413>
76. Elksne, E., Stingl, J. V., Schuster, A. K., Wagner, F. M., & Hoffmann, E. M. (2022). Do biometric parameters improve the quality of optic nerve head measurements with spectral domain optical coherence tomography? *BMC Ophthalmology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02281-6>
77. Ely, A. L., El-Dairi, M. A., & Freedman, S. F. (2014). Cupping reversal in pediatric glaucoma - Evaluation of the retinal nerve fiber layer and visual field. *American Journal of Ophthalmology*, 158(5), 905-915.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.030>
78. Enaholo, E. S., Musa, M. J., & Zeppieri, M. (2023). The Spherical Equivalent. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589657/>
79. Enders, P., Schaub, F., Adler, W., Nikoluk, R., Hermann, M. M., & Heindl, L. M. (2017). The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *The British Journal of Ophthalmology*, 101(4), 530–535. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2016-308957>
80. Erol Turaçlı, M., Gülderen Aktan, S., Şaylı, B. S., & Akarsu, N. (1992). Therapeutical and genetical aspects of congenital glaucomas. *International Ophthalmology*, 16(4–5), 359–362. <https://doi.org/10.1007/BF00917991>
81. Fang, L., Hu, Y., Zhong, Y., Xiao, H., Lin, S., Zhu, Y., Su, Y., & Liu, X. (2022). Long-Term Visual Outcomes of Primary Congenital Glaucoma in China. *Ophthalmic Research*, 65(3), 342–350. <https://doi.org/10.1159/000523939>
82. Faralli, J. A., Schwinn, M. K., Gonzalez, J. M., Filla, M. S., & Peters, D. M. (2009). Functional properties of fibronectin in the trabecular meshwork. *Experimental Eye Research*, 88(4), 689–693. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2008.08.019>
83. Forestieri, N. E., Desrosiers, T. A., Freedman, S. F., Aylsworth, A. S., Voltzke, K., Olshan, A. F., & Meyer, R. E. (2019). Risk factors for primary congenital glaucoma in the National Birth Defects Prevention Study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(9), 1846–1856. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.61296>
84. Fu, H., Birsner, A. E., Torno, M. S. M., Verzosca, C. V., Levina, F. R., Reyes, M. R., Tompson, S., Whisenhunt, K., Collantes, E. R., Young, T. L., Siggs, O., Craig, J. E., Wiggs, J. L., & D'Amato, R. J. (2024). Exploring the pathogenicity of THBS1 variants in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 65(7), 4233–4233.
85. Fu, H., Siggs, O. M., Knight, L. S. W., Staffieri, S. E., Ruddell, J. B., Birsner, A. E., Collantes, E. R., Craig, J. E., Wiggs, J. L., & D'Amato, R. J. (2022). Thrombospondin 1 missense alleles induce extracellular matrix protein aggregation and TM dysfunction in congenital glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(23). <https://doi.org/10.1172/JCI156967>
86. Fuchshofer, R., & Tamm, E. R. (2009). Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Experimental Eye Research*, 88(4), 683–688. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2009.01.005>
87. Fuchshofer, R., Welge-Lüssen, U., Lütjen-Drecoll, E., & Birke, M. (2006). Biochemical and morphological analysis of basement membrane component expression in corneoscleral and cribriform human trabecular meshwork cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(3), 794–801. <https://doi.org/10.1167/IOVS.05-0292>

88. Fung, D. S., Roensch, M. A., Kooner, K. S., Cavanagh, H. D., & Whitson, J. T. (2013). Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 7, 1739–1746. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S45480>
89. Gallucci, M. (2019). *GAMLj: General analyses for linear models (Version 3.6.3)*. [Jamovi Module]. Iegūts no: <https://gamlj.github.io/> [skatīts 30.10.2025.]
90. Gencik, A. (1989). Epidemiology and genetics of primary congenital glaucoma in Slovakia. Description of a form of primary congenital glaucoma in gypsies with autosomal-recessive inheritance and complete penetrance. *Developments in Ophthalmology*, 16, 76–115.
91. Geoffroy, V., Herenger, Y., Kress, A., Stoetzel, C., Piton, A., Dollfus, H., & Muller, J. (2018). AnnotSV: an integrated tool for structural variations annotation. *Bioinformatics*, 34(20), 3572–3574. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTY304>
92. Giampani, J., Borges-Giampani, A. S., Carani, J. C. E., Oltrogge, E. W., & Susanna, R. (2008). Efficacy and Safety of Trabeculectomy with Mitomycin C for Childhood Glaucoma: A Study of Results with Long-Term Follow-Up. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 63(4), 421. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400002>
93. Giuffrè, I. (2011). Molecular analysis of Italian patients with congenital glaucoma. *Ophthalmic Genetics*, 1–8. <https://doi.org/10.3109/13816810.2011.596891>
94. Glaser, T. S., Mulvihill, M. S., & Freedman, S. F. (2019). Endoscopic cyclophotocoagulation (ECP) for childhood glaucoma: a large single-center cohort experience. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 23(2), 84.e1–84.e7. <https://doi.org/10.1016/J.JAPOS.2018.10.014>
95. Goel, M., Picciani, R., Lee, R., & Bhattacharya, S. (2010). Aqueous humor dynamics: a review. *The Open Ophthalmology Journal*, 4(1), 52–59. <https://doi.org/10.2174/1874364101004010052>
96. Gothwal, V. K., Seelam, B., & Mandal, A. K. (2019). Quality of life following surgery for congenital glaucoma: findings of the LVPEI congenital glaucoma registry. *Eye (Basingstoke)*, 33(4), 659–667. <https://doi.org/10.1038/S41433-018-0293-Y>;SUBJMETA=3161,3169,3170,692,699,700,784;KWRD=GLAUCOMA,QUALITY+OF+LIFE
97. Gothwal, V. K., Sharma, S., & Mandal, A. K. (2020). Beyond Intraocular Pressure: Visual Functioning and Quality of Life in Primary Congenital Glaucoma and Secondary Childhood Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 209, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.09.002>
98. Gould, D. B., Smith, R. S., & John, S. W. M. (2004). Anterior segment development relevant to glaucoma. *The International Journal of Developmental Biology*, 48(8–9), 1015–1029. <https://doi.org/10.1387/IJDB.041865DG>
99. Greenfield, D. S. (2000). Glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure. *Journal of Glaucoma*, 9(2), 190–194. <https://doi.org/10.1097/00061198-200004000-00012>
100. Grønskov, K., Redó-Riveiro, A., Sandfeld, L., Zibrandtsen, N., Harris, P., Bach-Holm, D., & Tümer, Z. (2016). CYP11B1 Mutations in Individuals With Primary Congenital Glaucoma and Residing in Denmark. *Journal of Glaucoma*, 25(12), 926–930. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000581>
101. Groot, A. L. W., Lissenberg-Witte, B. I., van Rijn, L. J., & Hartong, D. T. (2022). Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. *Survey of Ophthalmology*, 67(2), 342–352. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.05.010>
102. Gupta, V., Bhandari, A., Gupta, S., Singh, A., & Gupta, A. (2022). Consanguinity and severity of primary congenital glaucoma. *Journal of AAPOS*, 26(3), 119.e1–119.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2022.01.010>
103. Hamamy, H. (2012). Consanguineous marriages : Preconception consultation in primary health care settings. *Journal of Community Genetics*, 3(3), 185–192. <https://doi.org/10.1007/S12687-011-0072-Y>

104. Hann, C. R., Vercnocke, A. J., Bentley, M. D., Jorgensen, S. M., & Fautsch, M. P. (2014). Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(9), 5834–5841. <https://doi.org/10.1167/IOVS.14-14128>
105. Harju, M., Saari, J., Kurvinen, L., & Vesti, E. (2008). Reversal of optic disc cupping in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 92(7), 901–905. <https://doi.org/10.1136/BJO.2007.135350>,
106. Heidelberg Engineering GmbH. (2013). *SPECTRALIS® HRA+OCT User Manual Software Version 5.6*.
107. Heijl, A., Patella, V. M., & Bengtsson, B. (2021). *Excellent Perimetry. The Field Analyzer Primer, 5th edition*. Carl Zeiss Meditec, Inc.
108. Hilal, L., Boutayeb, S., Serrou, A., Refass-Buret, L., Shisseh, H., Bencherifa, F., El Mzibri, M., Benazzouz, B., & Berraho, A. (2010). Screening of CYP1B1 and MYOC in Moroccan families with primary congenital glaucoma: Three novel mutations in CYP1B1. *Molecular Vision*, 16, 1215. [/pmc/articles/PMC2901188/](https://pmc/articles/PMC2901188/)
109. Hingorani, M., Hanson, I., & Van Heyningen, V. (2012). Aniridia. *European Journal of Human Genetics* 2012 20:10, 20(10), 1011–1017. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.100>
110. Hollander, D. A., Sarfarazi, M., Stoilov, I., Wood, I. S., Fredrick, D. R., & Alvarado, J. A. (2006). Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *American Journal of Ophthalmology*, 142(6). <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2006.07.054>
111. Hoskins, H. D., Shaffer, R. N., & Hetherington, J. (1984). Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 102(9), 1331–1336. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1984.01040031081030>
112. Hsia, Y., Lai, T. T., Su, C. C., Wang, T. H., & Huang, J. Y. (2021). Long-term structural and functional outcomes of primary congenital glaucoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259(8), 2317–2326. <https://doi.org/10.1007/S00417-021-05185-1>,
113. Icare Finland Oy. (2018). *INSTRUCTION MANUAL Icare IC 200*. www.Manualslib.com
114. Ishida, K., Mandal, A. K., & Netland, P. A. (2005). Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmology Clinics of North America*, 18(3), 431–442. <https://doi.org/10.1016/J.OHC.2005.05.009>
115. Ivanoshchuk, D. E., Mikhailova, S. V., Fenkova, O. G., Shakhtshneider, E. V., Fursova, A. Z., Bychkov, I. Y., & Voevoda, M. I. (2020). Screening of West Siberian patients with primary congenital glaucoma for CYP1B1 gene mutations. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 24(8), 861. <https://doi.org/10.18699/VJ20.684>
116. Jamovi. (2025). *The jamovi project (Version 2.7)*. Jamovi. (Version 2.7) [Computer Software]. Iegūts no: <https://www.jamovi.org> [skatīts 30.10.2025.]
117. Jayaram, H., Scawn, R., Pooley, F., Chiang, M., Bunce, C., Strouthidis, N. G., Khaw, P. T., & Papadopoulos, M. (2015). Long-Term Outcomes of Trabeculectomy Augmented with Mitomycin C Undertaken within the First 2 Years of Life. *Ophthalmology*, 122(11), 2216–2222. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2015.07.028>
118. Jordan, T., Hanson, I., Zaletayev, D., Hodgson, S., Prosser, J., Seawright, A., Hastie, N., & van Heyningen, V. (1992). The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genetics*, 1(5), 328–332. <https://doi.org/10.1038/NG0892-328>
119. Kakiuchi-Matsumoto, T., Isashiki, Y., Ohba, N., Kimura, K., Sonoda, S., & Unoki, K. (2001). Cytochrome P450 1B1 gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 131(3), 345–350. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00808-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00808-4)
120. Kantipuly, A., Pillai, M. R., Shroff, S., Khatiwala, R., Raman, G. V., Krishnadas, S. R., Lee Robin, A., & Ehrlich, J. R. (2019). Caregiver Burden in Primary Congenital Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 205, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.05.003>

121. Karpinich, N. O., & Caron, K. M. (2014). Schlemm's canal: more than meets the eye, lymphatics in disguise. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3701. <https://doi.org/10.1172/JCI77507>
122. Kaur, K., & Gurnani, B. (2022). Primary Congenital Glaucoma. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574553/>
123. Kaur, K., Reddy, A. B. M., Mukhopadhyay, A., Mandal, A. K., Hasnain, S. E., Ray, K., Thomas, R., Balasubramanian, D., & Chakrabarti, S. (2005). Myocilin gene implicated in primary congenital glaucoma. *Clinical Genetics*, 67(4), 335–340. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.2005.00411.X>
124. Kaushik, S., Luthra-Guptasarma, M., Prasher, D., Dhingra, D., Singh, N., Kumar, A., Sharma, S. P., Kaur, H., Snehi, S., Thattaruthody, F., & Pandav, S. S. (2023). CYP1B1 and MYOC variants in neonatal-onset versus infantile-onset primary congenital glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*, 107(2), 227–233. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2020-318563>
125. Kelberman, D., Islam, L., Jacques, T. S., Russell-Eggitt, I., Bitner-Glindzicz, M., Khaw, P. T., Nischal, K. K., & Sowden, J. C. (2011). CYP1B1-related anterior segment developmental anomalies novel mutations for infantile glaucoma and von Hippel's ulcer revisited. *Ophthalmology*, 118(9), 1865–1873. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2011.01.044>
126. Keller, K. E., Bradley, J. M., & Acott, T. S. (2009). Differential effects of ADAMTS-1, -4, and -5 in the trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(12), 5769–5777. <https://doi.org/10.1167/IOVS.09-3673>
127. Khan, A. O., Aldahmesh, M. A., Al-Abdi, L., Mohamed, J. Y., Hashem, M., Al-Ghamdi, I., & Alkuraya, F. S. (2011). Molecular characterization of newborn glaucoma including a distinct aniridic phenotype. *Ophthalmic Genetics*, 32(3), 138–142. <https://doi.org/10.3109/13816810.2010.544365>
128. Khan, K., Al-Maskari, A., McKibbin, M., Carr, I. M., Booth, A., Mohamed, M., Siddiqui, S., Poulter, J. A., Parry, D. A., Logan, C. V., Hashmi, A., Sahi, T., Jafri, H., Raashid, Y., Johnson, C. A., Markham, A. F., Toomes, C., Rice, A., Sheridan, E., ... Ali, M. (2011). Genetic heterogeneity for recessively inherited congenital cataract microcornea with corneal opacity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(7), 4294–4299. <https://doi.org/10.1167/IOVS.10-6776>
129. Khan, K., Rudkin, A., Parry, D. A., Burdon, K. P., McKibbin, M., Logan, C. V., Abdelhamed, Z. I. A., Muecke, J. S., Fernandez-Fuentes, N., Laurie, K. J., Shires, M., Fogarty, R., Carr, I. M., Poulter, J. A., Morgan, J. E., Mohamed, M. D., Jafri, H., Raashid, Y., Meng, N., ... Ali, M. (2011). Homozygous mutations in PXDN cause congenital cataract, corneal opacity, and developmental glaucoma. *American Journal of Human Genetics*, 89(3), 464–473. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2011.08.005>
130. Khitri, M. R., Mills, M. D., Ying, G. S., Davidson, S. L., & Quinn, G. E. (2012). Visual acuity outcomes in pediatric glaucomas. *Journal of AAPOS*, 16(4), 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.05.007>
131. Kielty, C. M., Sherratt, M. J., & Shuttleworth, C. A. (2002). Elastic fibres. *Journal of Cell Science*, 115(Pt 14), 2817–2828. <https://doi.org/10.1242/JCS.115.14.2817>
132. Kiuchi, T., Motoyama, Y., & Oshika, T. (2006). Relationship of Progression of Visual Field Damage to Postural Changes in Intraocular Pressure in Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmology*, 113(12), 2150–2155. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2006.06.014>
133. Kizhatil, K., Ryan, M., Marchant, J. K., Henrich, S., & John, S. W. M. (2014). Schlemm's canal is a unique vessel with a combination of blood vascular and lymphatic phenotypes that forms by a novel developmental process. *PLoS Biology*, 12(7), 1–22. <https://doi.org/10.1371/JOURNALS.PBIO.1001912>
134. Kopanos, C., Tsiolkas, V., Kouris, A., Chapple, C. E., Albarca Aguilera, M., Meyer, R., & Massouras, A. (2019). VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*, 35(11), 1978–1980. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTY897>

135. Kozicz, T., Bittencourt, J. C., May, P. J., Reiner, A., Gamlin, P. D. R., Palkovits, M., Horn, A. K. E., Toledo, C. A. B., & Ryabinin, A. E. (2011). THE EDINGER-WESTPHAL NUCLEUS: A HISTORICAL, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PERSPECTIVE ON A DICHOTOMOUS TERMINOLOGY. *The Journal of Comparative Neurology*, 519(8), 1413. <https://doi.org/10.1002/CNE.22580>
136. Kumar, A., Han, Y., & Oatts, J. T. (2024). Genetic changes and testing associated with childhood glaucoma: A systematic review. *PLOS ONE*, 19(2), e0298883. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0298883>
137. Kupfer, C., & Kaiser-Kupfer, M. I. (1979). Observations on the development of the anterior chamber angle with reference to the pathogenesis of congenital glaucomas. *American Journal of Ophthalmology*, 88(3 Pt 1), 424–426. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90643-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90643-3)
138. Kushniarevich, A., Utevska, O., Chuhryaeva, M., Agdzhoyan, A., Dibirova, K., Uktveryte, I., Möls, M., Mulahasanovic, L., Pshenichnov, A., Frolova, S., Shanko, A., Metspalu, E., Reidla, M., Tambets, K., Tamm, E., Koshel, S., Zaporozhchenko, V., Atramentova, L., Kučinskas, V., ... Schurr, T. G. (2015). Genetic Heritage of the Balto-Slavic Speaking Populations: A Synthesis of Autosomal, Mitochondrial and Y-Chromosomal Data. *PloS One*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0135820>
139. Lam, K., & Lawlor, M. (2020). Anatomy of the Aqueous Outflow Drainage Pathways. *Minimally Invasive Glaucoma Surgery*, 11–19. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5632-6_2/FIGURES/1
140. Lang, E., Koller, S., Bähr, L., Töteberg-Harms, M., Atac, D., Roulez, F., Bahr, A., Steindl, K., Feil, S., Berger, W., & Gerth-Kahlert, C. (2020). Exome Sequencing in a Swiss Childhood Glaucoma Cohort Reveals CYP1B1 and FOXC1 Variants as Most Frequent Causes. *Translational Vision Science & Technology*, 9(7), 1–12. <https://doi.org/10.1167/TVST.9.7.47>
141. Langmead, B., & Salzberg, S. L. (2012). Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nature Methods*, 9(4), 357–359. <https://doi.org/10.1038/NMETH.1923>
142. Lee, S. J., Kim, S., Rim, T. H., Pak, H., Kim, D. W., & Park, J. W. (2020). Incidence, Comorbidity, and Mortality of Primary Congenital Glaucoma in Korea from 2001 to 2015: A Nationwide Population-based Study. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*, 34(4), 316–321. <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0015>
143. Leysen, L., Cassiman, C., Vermeer, S., Casteels, I., & Balikova, I. (2022). Genetics in primary congenital glaucoma: Implications in disease management and counseling. *European Journal of Medical Genetics*, 65(1). <https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2021.104378>
144. Li, J., Drechsler, J., Lin, A., Widlus, M., Qureshi, A., Stoleru, G., Saeedi, O., Levin, M. R., Kaleem, M., Jaafar, M., Madigan, W. P., & Alexander, J. L. (2021). Repeatability and Reliability of Quantified Ultrasound Biomicroscopy Image Analysis of the Ciliary Body at the Pars Plicata. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 47(7), 1949. <https://doi.org/10.1016/J.ULTRAS MEDBIO.2021.03.002>
145. Lim, S. H., Tran-Viet, K. N., Yanovitch, T. L., Freedman, S. F., Klemm, T., Call, W., Powell, C., Ravichandran, A., Metlapally, R., Nading, E. B., Rozen, S., & Young, T. L. (2013). CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *American Journal of Ophthalmology*, 155(3), 508-517.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.09.012>
146. Limaye, N., Wouters, V., Uebelhoer, M., Tuominen, M., Wirkkala, R., Mulliken, J. B., Eklund, L., Boon, L. M., & Vikkula, M. (2009). Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nature Genetics*, 41(1), 118–124. <https://doi.org/10.1038/NG.272>
147. Ling, C., Zhang, D., Zhang, J., Sun, H., Du, Q., & Li, X. (2020). Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(2), 968. <https://doi.org/10.3892/ETM.2020.8767>

148. Ling, L., Ji, K., Li, P., Hu, Z., Xing, Y., Yu, Y., & Zhou, W. (2020). Microcatheter-Assisted Circumferential Trabeculotomy versus Conventional Trabeculotomy for the Treatment of Childhood Glaucoma: A Meta-analysis. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3716859>
149. Lopes Filho, J. G. G., Betinjane, A. J., & de Carvalho, C. A. (2007). Perimetria automatizada em pacientes com glaucoma congênito primário. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 70(1), 37–40. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000100007>,
150. López-Garrido, M. P., Medina-Trillo, C., Morales-Fernandez, L., Garcia-Feijoo, J., Martínez-De-La-Casa, J. M., García-Antón, M., & Escribano, J. (2013). Null CYP1B1 genotypes in primary congenital and nondominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology*, 120(4), 716–723. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.016>
151. Ma, A. S., Grigg, J. R., & Jamieson, R. V. (2019). Phenotype-genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis. *Human Genetics*, 138(8–9), 899–915. <https://doi.org/10.1007/S00439-018-1935-7>
152. Machiele, R., Motlagh, M., & Patel, B. C. (2022). Intraocular Pressure. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assay, Fourth Edition*, 3749–3752. https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9_85
153. Maeda-Chubachi, T., Chi-Burris, K., Simons, B. D., Freedman, S. F., Khaw, P. T., Wirostko, B., & Yan, E. (2011). Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology*, 118(10), 2014–2021. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2011.03.010>
154. Malke, H. (1990). J. SAMBROCK, E. F. FRITSCH and T. MANIATIS, Molecular Cloning, A Laboratory Manual (Second Edition), Volumes 1, 2 and 3. 1625 S., zahlreiche Abb. und Tab. Cold Spring Harbor 1989. Cold Spring Harbor Laboratory Press. \$ 115.00. ISBN: 0-87969-309-6. *Journal of Basic Microbiology*, 30(8), 623–623. <https://doi.org/10.1002/JOBM.3620300824>
155. Mandal, A. K., & Chakrabarti, D. (2011). Update on congenital glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59 Suppl, S148–57. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.73683>
156. Mandal, A. K., Gothwal, V. K., & Mohamed, A. (2023). Long-term Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Primary Congenital Glaucoma between 1991 and 2000: A Single-Center Database Study. *Ophthalmology*, 130(11), 1162–1173. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.07.006>
157. Mandalos, A., Tailor, R., Parmar, T., & Sung, V. (2016). The Long-term Outcomes of Glaucoma Drainage Device in Pediatric Glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 25(3), e189–e195. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000164>
158. Maningat, A. L., & Munakomi, S. (2021). Neuroanatomy, Superior Cervical Ganglion. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544331/>
159. Martin, M. (2011). Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet.Journal*, 17(1), 10–12. <https://doi.org/10.14806/EJ.17.1.200>
160. Maumenee, A. E. (1958). The Pathogenesis of Congenital Glaucoma: A New Theory. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 56, 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316256/>
161. Mauri, L., Uebe, S., Sticht, H., Vossmerbaeumer, U., Weisschuh, N., Manfredini, E., Maselli, E., Patrosso, M., Weinreb, R. N., Penco, S., Reis, A., & Pasutto, F. (2016). Expanding the clinical spectrum of COL1A1 mutations in different forms of glaucoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-016-0495-Y>
162. Maxwell, G., & Souzeau, E. (2024). Childhood glaucoma: Implications for genetic counselling. *Clinical Genetics*, 106(5), 545–563. <https://doi.org/10.1111/CGE.14603>; WGROU:STRING: PUBLICATION

163. McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R. S., Thormann, A., Flicek, P., & Cunningham, F. (2016). The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S13059-016-0974-4>
164. McMonnies, C. W. (2017). Glaucoma history and risk factors. *Journal of Optometry*, 10(2), 71. <https://doi.org/10.1016/J.OPTOM.2016.02.003>
165. Mears, A. J., Jordan, T., Mirzayans, F., Dubois, S., Kume, T., Parlee, M., Ritch, R., Koop, B., Kuo, W. L., Collins, C., Marshall, J., Gould, D. B., Pearce, W., Carlsson, P., Enerbäck, S., Morissette, J., Bhattacharya, S., Hogan, B., Raymond, V., & Walter, M. A. (1998). Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly. *American Journal of Human Genetics*, 63(5), 1316–1328. <https://doi.org/10.1086/302109>
166. MedCalc Software Ltd. (2025). *Comparison of proportions (Version 23.3.7)*. Iegūts No: https://www.medcalc.org/en/calc/Comparison_of_proportions.php [Skatīts 01.09.2025].
167. Medina-Trillo, C., Aroca-Aguilar, J. D., Ferre-Fernández, J. J., Alexandre-Moreno, S., Morales, L., Méndez-Hernández, C. D., García-Feijoo, J., & Escribano, J. (2019). Role of FOXC2 and PITX2 rare variants associated with mild functional alterations as modifier factors in congenital glaucoma. *PLOS ONE*, 14(1), e0211029. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0211029>
168. Medina-Trillo, C., Aroca-Aguilar, J. D., Méndez-Hernández, C. D., Morales, L., García-Antón, M., García-Feijoo, J., & Escribano, J. (2016). Rare FOXC1 variants in congenital glaucoma: identification of translation regulatory sequences. *European Journal of Human Genetics*, 24(5), 672. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2015.169>
169. Medina-Trillo, C., Ferre-Fernández, J. J., Aroca-Aguilar, J. D., Bonet-Fernández, J. M., & Escribano, J. (2016). Functional characterization of eight rare missense CYP1B1 variants involved in congenital glaucoma and their association with null genotypes. *Acta Ophthalmologica*, 94(7), e555–e560. <https://doi.org/10.1111/AOS.13017>
170. Melki, R., Colomb, E., Lefort, N., Brézin, A. P., & Garchon, H. J. (2004). CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *Journal of Medical Genetics*, 41(9), 647–651. <https://doi.org/10.1136/JMG.2004.020024>
171. Messlinger, K., & Russo, A. F. (2019). Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 39(13), 1661–1674. <https://doi.org/10.1177/0333102418786261>
172. Metrovision. (2023). *User's Manual. Visual field. Standard Automated Perimetry*. Iegūts no: http://www.metrovision.com/CV_USversion06/01/2023 [skatīts 01.12.2024.]
173. Micheal, S., Siddiqui, S. N., Zafar, S. N., Iqbal, A., Khan, M. I., & Den Hollander, A. I. (2016). Identification of Novel Variants in LTBP2 and PXDN Using Whole-Exome Sequencing in Developmental and Congenital Glaucoma. *PLOS ONE*, 11(7), e0159259. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0159259>
174. Mills, R. P., Budenz, D. L., Lee, P. P., Noecker, R. J., Walt, J. G., Siegartel, L. R., Evans, S. J., & Doyle, J. J. (2006). Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2005.07.044>
175. Mirzayans, F., Pearce, W. G., MacDonald, I. M., & Walter, M. A. (1995). Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *American Journal of Human Genetics*, 57(3), 539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1801269/>?report=abstract
176. Moore, D. B., Tomkins, O., & Ben-Zion, I. (2013). A review of primary congenital glaucoma in the developing world. *Survey of Ophthalmology*, 58(3), 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.11.003>
177. Morar, B., Gresham, D., Angelicheva, D., Tournev, I., Gooding, R., Guergueltcheva, V., Schmidt, C., Abicht, A., Lochmüller, H., Tordai, A., Kalmár, L., Nagy, M., Karcagi, V., Jeanpierre, M., Herczegfalvi, A., Beeson, D., Venkataraman, V., Carter, K. W., Reeve, J., ... Kalaydjieva, L. (2004). Mutation history of the roma/gypsies. *American Journal of Human Genetics*, 75(4), 596–609. <https://doi.org/10.1086/424759>

178. Morin, J. D., & Bryars, J. H. (1980). Causes of Loss of Vision in Congenital Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 98(9), 1575–1576. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1980.01020040427005>
179. Mukaka, M. M. (2012). A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal: The Journal of Medical Association of Malawi*, 24(3), 69. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3576830/>
180. Mullaney, P. B., Selleck, C., Al-Awad, A., Al-Mesfer, S., & Zwaan, J. (1999). Combined trabeculotomy and trabeculectomy as an initial procedure in uncomplicated congenital glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 117(4), 457–460. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.117.4.457>,
181. Naik, A., Sihota, R., Mahalingam, K., Angmo, D., Dada, T., Kumar, A., Kumar, A., & Gupta, A. (2022). Evaluation of visual field changes with retinal nerve fiber layer thickness in primary congenital glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(10), 3556–3561. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_396_22,
182. Nishimura, D. Y., Swiderski, R. E., Alward, W. L. M., Searby, C. C., Patil, S. R., Bennet, S. R., Kanis, A. B., Gastier, J. M., Stone, E. M., & Sheffield, V. C. (1998). The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nature Genetics*, 19(2), 140–147. <https://doi.org/10.1038/493>
183. Nutt, R. J., Dowlut, M. S., McLoone, S. F., & McLoone, E. (2023). Epidemiology and long-term outcomes of primary congenital glaucoma: a population-based study. *Eye (Basingstoke)*, 37(13), 2673–2678. <https://doi.org/10.1038/S41433-023-02382-6>;SUBJMETA=174,308,409,692;KWRD=EPIDEMIOLOGY,OUTCOMES+RESEARCH
184. Oficiālās statistikas portāls. (2024). *Dzīvi un nedzīvi dzimušo skaits pēc dzimuma 1920 - 2024*. Iegūts no: https://data.stat.gov.lv/pxweb/lv/OSP_PUB/START_POP_ID_IDS/IDS010/?loadedQueryId=111&timeType=from&timeValue=1920 [skatīts 01.01.2025.]
185. OMIN. (2026). *COL1A1*. Iegūts No: <https://www.omim.org/Entry/120150?Search=coll1a1&highlight=coll1a1> [Skatīts 03.01.2026.].
186. O'Reilly, J., Lanigan, B., & O'Keefe, M. (2001). Long-term visual results following primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(5), 472–475. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0420.2001.790508.X>
187. Pais, L. S., Snow, H., Weisburd, B., Zhang, S., Baxter, S. M., DiTroia, S., O'Heir, E., England, E., Chao, K. R., Lemire, G., Osei-Owusu, I., VanNoy, G. E., Wilson, M., Nguyen, K., Arachchi, H., Phu, W., Solomonson, M., Mano, S., O'Leary, M., ... O'Donnell-Luria, A. (2022). seqr: A web-based analysis and collaboration tool for rare disease genomics. *Human Mutation*, 43(6), 698–707. <https://doi.org/10.1002/HUMU.24366>
188. PanelApp. (2025). *Glaucoma congenital*. [Iegūts No: <https://panelapp-aus.org/panels/105/> Skatīts 01.06.2025.].
189. Panicker, S. G., Mandal, A. K., Reddy, A. B. M., Gothwal, V. K., & Hasnain, S. E. (2004). Correlations of Genotype with Phenotype in Indian Patients with Primary Congenital Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(4), 1149–1156. <https://doi.org/10.1167/IOVS.03-0404>
190. Paolera, M. Della, Cabral de Vasconcellos, J. P., Umbelino, C. C., Kasahara, N., Rocha, M. N., Richeti, F., Costa, V. P., Tavares, A., & De Melo, M. B. (2010). CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma Brazilian patients: novel mutations and association with poor prognosis. *Journal of Glaucoma*, 19(3), 176–182. <https://doi.org/10.1097/IJG.0B013E3181A98BAE>
191. Papadopoulos, M., Cable, N., Rahi, J., & Khaw, P. T. (2007). The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(9), 4100–4106. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1350>
192. Park, D. Y., Lee, J., Park, I., Choi, D., Lee, S., Song, S., Hwang, Y., Hong, K. Y., Nakaoka, Y., Makinen, T., Kim, P., Alitalo, K., Hong, Y. K., & Koh, G. Y. (2014). Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3960–3974. <https://doi.org/10.1172/JCI75392>

193. Park, J. W., Lee, S. J., Kim, S., Rim, T. H., Pak, H., & Kim, D. W. (2020). Incidence, Comorbidity, and Mortality of Primary Congenital Glaucoma in Korea from 2001 to 2015: A Nationwide Population-based Study. *Korean J Ophthalmol*, 34(4), 316–321. <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0015>
194. Pedersen, K. B., Kappelgaard, P., Kessel, L., Sandfeld, L., Zibbrandtsen, N., & Bach-Holm, D. (2020). Primary congenital glaucoma in Denmark, 1977-2016. *Acta Ophthalmologica*, 98(2), 182–189. <https://doi.org/10.1111/aos.14207>
195. Pilat, A. V., Shah, S., Sheth, V., Purohit, R., Proudlock, F. A., Abbott, J., & Gottlob, I. (2019). Detection and characterisation of optic nerve and retinal changes in primary congenital glaucoma using hand-held optical coherence tomography. *BMJ Open Ophthalmology*, 4(1). <https://doi.org/10.1136/BMJOPHTH-2018-000194>,
196. Plášilová, M., Stoilov, I., Sarfarazi, M., Kádasi, L., Feráková, E., & Ferák, V. (1999). Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *Journal of Medical Genetics*, 36(4), 290. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.4.290>
197. R Core Team. (2025). *R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.5) [Computer software]*. Iegūts no: <https://cran.r-project.org> [skatīts 25.05.2025]
198. Ramírez, J. M., Ramírez, A. I., Salazar, J. J., Rojas, B., De Hoz, R., & Triviño, A. (2004). Schlemm's canal and the collector channels at different developmental stages in the human eye. *Cells, Tissues, Organs*, 178(3), 180–185. <https://doi.org/10.1159/000082248>
199. Ramos, R. F., Hoying, J. B., Witte, M. H., & Daniel Stamer, W. (2007). Schlemm's canal endothelia, lymphatic, or blood vasculature? *Journal of Glaucoma*, 16(4), 391–405. <https://doi.org/10.1097/IJG.0B013E3180654AC6>
200. Rao, K. N., Nagireddy, S., & Chakrabarti, S. (2011). Complex genetic mechanisms in glaucoma: An overview. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59(Suppl1), S31. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.73685>
201. Razeghinejad, M. R., Kaffashan, S., & Nowroozzadeh, M. H. (2014). Results of Ahmed glaucoma valve implantation in primary congenital glaucoma. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 18(6), 590–595. <https://doi.org/10.1016/J.JAPOS.2014.08.008>
202. Reis, A. S. C., O'Leary, N., Yang, H., Sharpe, G. P., Nicolela, M. T., Burgoyne, C. F., & Chauhan, B. C. (2012). Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(4), 1852–1860. <https://doi.org/10.1167/IOVS.11-9309>
203. Reis, L. M., Tyler, R. C., Weh, E., Hendee, K. E., Kariminejad, A., Abdul-Rahman, O., Ben-Omran, T., Manning, M. A., Yesilyurt, A., McCarty, C. A., Kitchner, T. E., Costakos, D., & Semina, E. V. (2016). Analysis of CYP1B1 in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotypes. *Molecular Vision*, 22, 1229. <https://pmc/articles/PMC5070572/>
204. Remé, C., & Lalive d'Epinay, S. (1981). Periods of development of the normal human chamber angle. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 51(3), 241–268. <https://doi.org/10.1007/BF00143888>
205. Reščenko, R., Brīvība, M., Atava, I., Rovīte, V., Pečulis, R., Silamiķelis, I., Ansone, L., Megnis, K., Birzniece, L., Leja, M., Xu, L., Shi, X., Zhou, Y., Slaitas, A., Hou, Y., & Kloviņš, J. (2023). Whole-Genome Sequencing of 502 Individuals from Latvia: The First Step towards a Population-Specific Reference of Genetic Variation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20). <https://doi.org/10.3390/IJMS242015345/S1>
206. Rice, G. I., Park, S., Gavazzi, F., Adang, L. A., Ayuk, L. A., Van Eyck, L., Seabra, L., Barrea, C., Battini, R., Belot, A., Berg, S., Billette de Villemeur, T., Bley, A. E., Blumkin, L., Boespflug-Tanguy, O., Briggs, T. A., Brimble, E., Dale, R. C., Darin, N., ... Crow, Y. J. (2020). Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function. *Human Mutation*, 41(4), 837–849. <https://doi.org/10.1002/HUMU.23975>;ISSUE:ISSUE:DOI

207. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/GIM.2015.30>
208. Riva, I., Micheletti, E., Oddone, F., Bruttini, C., Montescani, S., De Angelis, G., Rovati, L., Weinreb, R. N., & Quaranta, L. (2020). Anterior Chamber Angle Assessment Techniques: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/JCM9123814>
209. Rolim-de-Moura, C., Esporcatte, B. L. B., Netto, C. F., & Paranhos, A. (2020). Baerveldt implant versus trabeculectomy as the first filtering surgery for uncontrolled primary congenital glaucoma: A randomized clinical trial. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 83(3), 215–224. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200060>,
210. Rovite, V., Wolff-Sagi, Y., Zaharenko, L., Nikitina-Zake, L., Grens, E., & Klovins, J. (2018). Genome Database of the Latvian Population (LGDB): Design, Goals, and Primary Results. *Journal of Epidemiology*, 28(8), 353. <https://doi.org/10.2188/JEA.JE20170079>
211. Safran, A. B., Laffi, G. L., Bullinger, A., Viviani, P., De Weisse, C., Désangles, D., Tschopp, C., & Mermoud, C. (1996). Feasibility of automated visual field examination in children between 5 and 8 years of age. *British Journal of Ophthalmology*, 80(6), 515–518. <https://doi.org/10.1136/BJO.80.6.515>,
212. Saharinen, P., Eklund, L., & Alitalo, K. (2017). Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 16(9), 635–661. <https://doi.org/10.1038/NRD.2016.278>
213. Saleem, R. A., Banerjee-Basu, S., Berry, F. B., Baxevanis, A. D., & Walter, M. A. (2003). Structural and functional analyses of disease-causing missense mutations in the forkhead domain of FOXC1. *Human Molecular Genetics*, 12(22), 2993–3005. <https://doi.org/10.1093/HMG/DG324>
214. Sanghi, G., Brar, G. S., Gupta, R., & Ahuja, A. (2015). A case of spontaneously resolved primary congenital glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 63(7), 618. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.167107>
215. Sarfarazi, M., & Stoilov, I. (2000). Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye (London, England)*, 14 (Pt 3B)(3), 422–428. <https://doi.org/10.1038/EYE.2000.126>
216. Schlötzer-Schrehardt, U., Zenkel, M., Küchle, M., Sakai, L. Y., & Naumann, G. O. H. (2001). Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Experimental Eye Research*, 73(6), 765–780. <https://doi.org/10.1006/EXER.2001.1084>
217. Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2014). Glaucoma and the applications of carbonic anhydrase inhibitors. *Sub-Cellular Biochemistry*, 75, 349–359. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7359-2_17
218. Semina, E. V., Ferrell, R. E., Mintz-Hittner, H. A., Bitoun, P., Alward, W. L. M., Reiter, R. S., Funkhauser, C., Daack-Hirsch, S., & Murray, J. C. (1998). A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal-dominant cataracts and ASMD. *Nature Genetics*, 19(2), 167–170. <https://doi.org/10.1038/527>
219. Senthil, S., Badakere, S., Ganesh, J., Krishnamurthy, R., Dikshit, S., Choudhari, N., Garudadri, C., & Mandal, A. K. (2019). Profile of childhood glaucoma at a tertiary center in South India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(3), 358–365. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_786_18
220. Shah, M., Bouhenni, R., & Benmerzoug, I. (2022). Geographical Variability in CYP1B1 Mutations in Primary Congenital Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7), 2048. <https://doi.org/10.3390/JCM11072048/S1>
221. Shim, M. S., Kim, K. Y., & Ju, W. K. (2017). Role of cyclic AMP in the eye with glaucoma. *BMB Reports*, 50(2), 60. <https://doi.org/10.5483/BMBREP.2017.50.2.200>

222. Siggs, O. M., Souzeau, E., Pasutto, F., Dubowsky, A., Smith, J. E. H., Taranath, D., Pater, J., Rait, J. L., Narita, A., Mauri, L., Del Longo, A., Reis, A., Chappell, A., Kearns, L. S., Staffieri, S. E., Elder, J. E., Ruddle, J. B., Hewitt, A. W., Burdon, K. P., ... Craig, J. E. (2019). Prevalence of FOXC1 Variants in Individuals With a Suspected Diagnosis of Primary Congenital Glaucoma. *JAMA Ophthalmology*, 137(4), 348–355. <https://doi.org/10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2018.5646>
223. Sihota, R., Selvan, H., Sharma, A., Gupta, N., Shakrawal, J., Angmo, D., Dada, T., & Upadhyay, A. (2020). Severity of visual field defects in primary congenital glaucoma and their risk factors. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 258(7), 1483–1491. <https://doi.org/10.1007/S00417-020-04677-W>,
224. Simões, M. J., Carmona, S., Roberts, R., Wainwright, G., Faro, C., Silva, E., & Egas, C. (2017). CYP1B1 mutational screening in a Portuguese cohort of primary congenital glaucoma patients. *Ophthalmic Genetics*, 38(2), 197–199. <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1188121>
225. Sinha, G., Patil, B., Sihota, R., Gupta, V., Nayak, B., Sharma, R., Sharma, A., & Gupta, N. (2015). Visual field loss in primary congenital glaucoma. *Journal of AAPOS*, 19(2), 124–129. <https://doi.org/10.1016/J.JAPOS.2014.12.008>,
226. Sit, A. J., Ekdawi, N. S., Malihi, M., & McLaren, J. W. (2011). A novel method for computerized measurement of episcleral venous pressure in humans. *Experimental Eye Research*, 92(6), 537–544. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2011.03.018>
227. Sit, A. J., & McLaren, J. W. (2011). Measurement of episcleral venous pressure. *Experimental Eye Research*, 93(3), 291–298. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2011.05.003>
228. Sit, A. J., Nau, C. B., McLaren, J. W., Johnson, D. H., & Hodge, D. (2008). Circadian Variation of Aqueous Dynamics in Young Healthy Adults. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(4), 1473. <https://doi.org/10.1167/IOVS.07-1139>
229. Sitorus, R., Ardjo, S. M., Lorenz, B., & Preising, M. (2003). CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma in Indonesian and European patients. *Journal of Medical Genetics*, 40(1). <https://doi.org/10.1136/JMG.40.1.E9>
230. Sivadurai, P., Cherninkova, S., Bouwer, S., Kamenarova, K., Angelicheva, D., Seeman, P., Hollingsworth, K., Mihaylova, V., Oscar, A., Dimitrova, G., Kaneva, R., Tournev, I., & Kalaydjieva, L. (2008). Genetic heterogeneity and minor CYP1B1 involvement in the molecular basis of primary congenital glaucoma in Gypsies. *Clinical Genetics*, 74(1), 82–87. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01024.x>
231. Smith, R. S., Zabaleta, A., Kume, T., Savinova, O. V., Kidson, S. H., Martin, J. E., Nishimura, D. Y., Alward, W. L. M., Hogan, B. L. M., & John, S. W. M. (2000). Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Human Molecular Genetics*, 9(7), 1021–1032. <https://doi.org/10.1093/HMG/9.7.1021>
232. Sood, S., & Beck, A. D. (2009). Cyclophotocoagulation versus sequential tube shunt as a secondary intervention following primary tube shunt failure in pediatric glaucoma. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 13(4), 379. <https://doi.org/10.1016/J.JAPOS.2009.05.006>
233. Souma, T., Tompson, S. W., Thomson, B. R., Siggs, O. M., Kizhatil, K., Yamaguchi, S., Feng, L., Limvipuvadh, V., Whisenhunt, K. N., Maurer-Stroh, S., Yanovitch, T. L., Kalaydjieva, L., Azmanov, D. N., Finzi, S., Mauri, L., Javadiyan, S., Souzeau, E., Zhou, T., Hewitt, A. W., ... Young, T. L. (2016). Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(7), 2575–2587. <https://doi.org/10.1172/JCI85830>
234. Sowden, J. C. (2007). Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (London, England)*, 21(10), 1310–1318. <https://doi.org/10.1038/SJ.EYE.6702852>

235. Spaeth, G. L. (2021). European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *The British Journal of Ophthalmology*, 105(Suppl 1), 1–169. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2021-EGSGUIDELINES>
236. Stingl, J. V., Braun, C., Walter, S., Rezapour, J., Wagner, F. M., Shen, L., Strzalkowska, A., Schmidtman, I., Schuster, A. K., & Hoffmann, E. M. (2025). New Threshold for Large Optic Discs in Children Using Bruch's Membrane Opening Area. *Translational Vision Science & Technology*, 14(4), 24–24. <https://doi.org/10.1167/TVST.14.4.24>
237. Sultan, M., & Blondeau, P. (2003). Episcleral venous pressure in younger and older subjects in the sitting and supine positions. *Journal of Glaucoma*, 12(4), 370–373. <https://doi.org/10.1097/00061198-200308000-00013>
238. Sun, C. Q., Medert, C. M., & Chang, T. C. (2020). Idiopathic elevated episcleral venous pressure in a teenager. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 18. <https://doi.org/10.1016/J.AJOC.2020.100712>
239. Susanna, R., De Moraes, C. G., Cioffi, G. A., & Ritch, R. (2015). Why Do People (Still) Go Blind from Glaucoma? *Translational Vision Science & Technology*, 4(2), 1. <https://doi.org/10.1167/TVST.4.2.1>
240. Tamçelik, N., Atalay, E., Bolukbasi, S., Çapar, O., & Ozkok, A. (2014). Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(5), 565–569. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.126988>
241. Tamm, E. R. (2009). The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Experimental Eye Research*, 88(4), 648–655. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.02.007>
242. Tanwar, M., Dada, T., & Dada, R. (2010). Axenfeld-Rieger Syndrome Associated with Congenital Glaucoma and Cytochrome P4501B1 Gene Mutations. *Case Reports in Medicine*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/212656>
243. Tanwar, M., Dada, T., Sihota, R., & Dada, R. (2010). Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma. *Molecular Vision*, 16, 518. <https://pmc/articles/PMC2846849/>
244. Taylor, R. H., Ainsworth, J. R., Evans, A. R., & Levin, A. V. (1999). The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 3(5), 308–315. [https://doi.org/10.1016/S1091-8531\(99\)70028-5](https://doi.org/10.1016/S1091-8531(99)70028-5)
245. Teijeiro Permuy, M. A., & Domínguez, A. (1990). Perimetría computerizada en el glaucoma congénito. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, ISSN 0365-6691, Vol. 58, Nº. 6 (JUN), 1990, Págs. 631-634, 58(6), 631–634. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6768852&info=resumen&idioma=SPA>
246. Thau, A., Lloyd, M., Freedman, S., Beck, A., Grajewski, A., & Levin, A. V. (2018). New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Current Opinion in Ophthalmology*, 29(5), 385–394. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000516>
247. The Human Gene Mutation Database. (2025). *CYP1B1*. Iegūts No: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/AC/Gene.php?Gene=CYP1B1> [Skatīts 22.12.2025.].
248. The Human Gene Mutation Database. (2026). *ANGPT1*. Iegūts No: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/AC/Gene.php?Gene=ANGPT1> [Skatīts 03.01.2026.].
249. Thomson, B. R., Souma, T., Tompson, S. W., Onay, T., Kizhatil, K., Siggs, O. M., Feng, L., Whisenhunt, K. N., Yanovitch, T. L., Kalaydjieva, L., Azmanov, D. N., Finzi, S., Tanna, C. E., Hewitt, A. W., Mackey, D. A., Bradfield, Y. S., Souzeau, E., Javadiyan, S., Wiggs, J. L., ... Quaggin, S. E. (2017). Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(12), 4421–4436. <https://doi.org/10.1172/JCI95545>

250. Tormey, J. M. (1966). The ciliary epithelium: an attempt to correlate structure and function. *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 70(5), 755–766. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5970712/>
251. Toshev, A. P., Much, M. M., Klink, T., Pfeiffer, N., Hoffmann, E. M., & Grehn, F. (2018). Catheter-assisted 360-Degree Trabeculotomy for Congenital Glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 27(7), 572–577. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000966>
252. Tümer, Z., & Bach-Holm, D. (2009). Axenfeld–Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *European Journal of Human Genetics* 2009 17:12, 17(12), 1527–1539. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.93>
253. Urnikyte, A., Flores-Bello, A., Mondal, M., Molyte, A., Comas, D., Calafell, F., Bosch, E., & Kučinskas, V. (2019). Patterns of genetic structure and adaptive positive selection in the Lithuanian population from high-density SNP data. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-45746-3>
254. Valleix, S., Niel, F., Nedelec, B., Algros, M. P., Schwartz, C., Delbosc, B., Delpech, M., & Kantelip, B. (2006). Homozygous nonsense mutation in the FOXE3 gene as a cause of congenital primary aphakia in humans. *American Journal of Human Genetics*, 79(2), 358–364. <https://doi.org/10.1086/505654>
255. Vega-Lopez, G. A., Cerrizuela, S., Tribulo, C., & Aybar, M. J. (2018). Neurocristopathies: New insights 150 years after the neural crest discovery. *Developmental Biology*, 444, S110–S143. <https://doi.org/10.1016/J.YDBIO.2018.05.013>
256. Vincent, A., Billingsley, G., Priston, M., Williams-Lyn, D., Sutherland, J., Glaser, T., Oliver, E., Walter, M. A., Heathcote, G., Levin, A., & Héon, E. (2001). Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters’ anomaly. *Journal of Medical Genetics*, 38(5), 324–326. <https://doi.org/10.1136/JMG.38.5.324>
257. Vincent, A. L., Billingsley, G., Buys, Y., Levin, A. V., Priston, M., Trope, G., Williams-Lyn, D., & Héon, E. (2002). Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *American Journal of Human Genetics*, 70(2), 448–460. <https://doi.org/10.1086/338709>
258. Vithana, E. N., Aung, T., Khor, C. C., Cornes, B. K., Tay, W. T., Sim, X., Lavanya, R., Wu, R., Zheng, Y., Hibberd, M. L., Chia, K. S., Seielstad, M., Goh, L. K., Saw, S. M., Tai, E. S., & Wong, T. Y. (2011). Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness. *Human Molecular Genetics*, 20(4), 649–658. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDQ511>
259. Vranka, J. A., Kelley, M. J., Acott, T. S., & Keller, K. E. (2015). Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental Eye Research*, 133, 112–125. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2014.07.014>
260. Walton, D. S., & Katsavounidou, G. (2005). Newborn primary congenital glaucoma: 2005 update. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 42(6). <https://doi.org/10.3928/01913913-20051101-01>
261. Wang, J. C., Du, F. F., Meng, S. S., Wei, Y. S., & Guo, X. T. (2022). Changes to intraocular pressure and its correlation with corneal diameter in infants aged from 0 to 36 months. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 954337. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.954337>
262. Wang, L. L., Wang, W., Han, X. T., & He, M. G. (2018). Influence of severity and types of astigmatism on visual acuity in school-aged children in southern China. *International Journal of Ophthalmology*, 11(8), 1377. <https://doi.org/10.18240/IJO.2018.08.20>
263. Wang, S. L., Piao, S. Y., Xu, M. Y., Zhang, W., Ma, J. Q., Hao, J., Chi, H., Xue, Z. Q., Ha, S. P., & Zhuang, W. J. (2019). Evaluating correlation between the ocular biometry and genetic variants of MYOC and ABCA1 with primary angle-closure glaucoma in a cohort from northern China. *International Journal of Ophthalmology*, 12(8), 1317. <https://doi.org/10.18240/IJO.2019.08.13>
264. Weinreb, R. N. . (2013). *Childhood glaucoma : the 9th consensus report of the World Glaucoma Association*. 290.

265. Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2014). The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*, 311(18), 1901. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.3192>
266. Weisschuh, N., Wolf, C., Wissinger, B., & Gramer, E. (2009). A clinical and molecular genetic study of German patients with primary congenital glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 147(4), 744–753. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2008.11.008>
267. Wen, Y., Zhu, Y., & Zhuo, Y. (2021). Changes of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Childhood Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 740152. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.740152>
268. Williams, A. L., Eason, J., Chawla, B., & Bohnsack, B. L. (2017). Cyp1b1 Regulates Ocular Fissure Closure Through a Retinoic Acid-Independent Pathway. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(2), 1084–1097. <https://doi.org/10.1167/IOVS.16-20235>
269. Woodhouse, J. M., Adoh, T. O., Oduwaiye, K. A., Batchelor, B. G., Megji, S., Unwin, N., & Jones, N. (1992). New acuity test for toddlers. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 12(2), 249–251. <https://doi.org/10.1111/J.1475-1313.1992.TB00300.X;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION>
270. World Health Organization. (2019). *World report on vision*. Iegūts no: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/world-vision-report-accessible.pdf> [skatīts 01.02.2025]
271. Xia, K., Wu, L., Liu, X., Xi, X., Liang, D., Zheng, D., Cai, F., Pan, Q., Long, Z., Dai, H., Hu, Z., Tang, B., Zhang, Z., & Xia, J. (2004). Mutation in PITX2 is associated with ring dermoid of the cornea. *Journal of Medical Genetics*, 41(12). <https://doi.org/10.1136/JMG.2004.022434>
272. Yang, H., Lu, W., & Sun, X. (2022). Primary congenital glaucoma: We are always on the way. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 14(2), 190. <https://doi.org/10.4103/TJO.TJO-D-22-00096>
273. Yanni, S. E., Wang, J., Cheng, C. S., Locke, K. I., Wen, Y., Birch, D. G., & Birch, E. E. (2013). Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *American Journal of Ophthalmology*, 155(2). <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2012.08.010>,
274. Yassin, S. A. (2017). Long-term visual outcomes in children with primary congenital glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, 27(6), 705–710. <https://doi.org/10.5301/EJO.5000976>,
275. Yu-Wai-Man, C., Arno, G., Brookes, J., Garcia-Feijoo, J., Khaw, P. T., & Moosajee, M. (2018). Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 26(11), 1713–1718. <https://doi.org/10.1038/S41431-018-0227-Y>
276. Zagora, S. L., Funnell, C. L., Martin, F. J., Smith, J. E. H., Hing, S., Billson, F. A., Veillard, A. S., Jamieson, R. V., & Grigg, J. R. (2015). Primary congenital glaucoma outcomes: Lessons from 23 years of follow-up. *American Journal of Ophthalmology*, 159(4), 788-796.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.019>
277. Zeimer, R. C., Gieser, D. K., Wilensky, J. T., Noth, J. M., Mori, M. M., & Odunukwe, E. E. (1983). A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 101(9), 1447–1449. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1983.01040020449024>
278. Zetterberg, M., Nystrom, A., Kalaboukhova, L., & Magnusson, G. (2015). Outcome of surgical treatment of primary and secondary glaucoma in young children. *Acta Ophthalmologica*, 93(3), 269–275. <https://doi.org/10.1111/aos.12566>
279. Zhao, Y., Sorenson, C. M., & Sheibani, N. (2015). Cytochrome P450 1B1 and Primary Congenital Glaucoma. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 10(1), 60. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.156116>
280. Zhao, Y., Wang, S., Sorenson, C. M., Teixeira, L., Dubielzig, R. R., Peters, D. M., Conway, S. J., Jefcoate, C. R., & Sheibani, N. (2013). Cyp1b1 mediates periostin regulation of trabecular meshwork development by suppression of oxidative stress. *Molecular and Cellular Biology*, 33(21), 4225–4240. <https://doi.org/10.1128/MCB.00856-13>

Pateicības

Pateicos visiem, kuri bija iesaistīti pētījuma realizēšanā, par ieguldīto laiku, pacietību un profesionalitāti, kas būtiski veicināja mana promocijas darba izstrādi un manu izaugsmi kā jaunajai zinātniecei.

Īpaši vēlos pateikties pacientiem un viņu ģimenes locekļiem par dalību pētījumā un iespēju realizēt promocijas darbu par PCG ietekmi uz redzes funkciju, kā arī analizēt ģenētiskos cēloņus mūsu reģionā.

Vēlos izteikt pateicību BKUS Acu slimību klīnikas vadītājai *Dr. med. Sandrai Valeiņai* par man izrādīto uzticēšanos veikt ļoti sarežģītu pacientu konsultēšanu, ilgtermiņa novērošanu un padziļinātu oftalmoloģisko izmeklēšanu. Īpaši augstu novērtēju nozīmīgo atbalstu pētniecības procesā, kā arī pastāvīgo iedrošinājumu virzīties uz nosprausto mērķu sasniegšanu. Esmu pateicīga par man sniegto iespēju attīstīties profesionāli, kā arī par ticību manām spējām, mana potenciāla saskatīšanu un novērtēšanu. Šī atbalstošā un iedvesmojošā vide ir mani motivējusi tiekties uz izcilību gan klīniskajā, gan zinātniskajā jomā oftalmologa specialitātē.

Esmu pateicīga *Dr. med. asociētajam profesoram Artūram Ozoliņam* par plašo zinātnisko pieredzi un akadēmisko skatījumu, kas bija nenovērtējams promocijas darba izstrādes procesā. Jūsu zināšanas, precizitāte un spēja ieraudzīt pētījumu plašākā zinātniskā kontekstā būtiski veicināja darba konceptuālo briedumu un kvalitāti. Īpaši novērtēju sniegto atbalstu manā zinātniskajā pilnveidē, kā arī par rūpīgo, atbildīgo un profesionālo darba vadīšanu un recenzēšanu. Jūsu ieteikumi un konstruktīvā kritika palīdzēja pilnveidot gan pētījuma struktūru, gan metodoloģisko pieeju.

Vēlos pateikties zinātniskajām konsultantēm *Dr. biol. Innai Ināškinai* un *Dr. med. Lindai Gailītei* par profesionālo atbalstu ģenētisko datu analīzē un interpretācijā, kas būtiski veicināja pētījuma rezultātu korektu izpratni. Pateicos par rūpīgo un konstruktīvo darba recenzēšanu, kā arī par sniegto palīdzību ģenētisko neskaidrību precizēšanā, nodrošinot darba augstu zinātnisko kvalitāti. Vēlos izteikt savu pateicību arī *Dr. med. Baibai Lācei* par atbalstu ģenētisko analīžu veikšanas idejai un palīdzību tās īstenošanā praktiskajā dzīvē. Īpaši pateicos par sniegto atbalstu genoma datu analizēšanā, kas būtiski veicināja pētījuma realizāciju un zinātnisko kvalitāti.

Izsaku visdziļāko un sirsnīgāko pateicību *Dr. med. docentam Ērikam Elksnim* par būtisku atbalstu pētījuma klīniskās daļas realizēšanā un būšanu ne tikai profesionālam paraugam, bet arī stiprajam plecam un uzticamajam padomdevējam, kura klātbūtne, iedrošinājums un rekomendācijas sniedza pārliecību un spēku turpināt darbu arī vissarežģītākajos brīžos.

Vēlos izteikt pateicību Statiskas laboratorijas biostatistiķei Mārei Grēvei par sniegto atbalstu veikto statistikas datu analīžu izvērtēšanā un vērtīgajiem ieteikumiem to pilnveidošanai, kā arī par profesionālo pieeju un ieguldījumu datu analīzes papildināšanā.

Liels paldies BKUS Acu slimību klīnikas kolēģiem par sadarbību un atbalstu!

Izsaku sirsnīgu pateicību saviem vecākiem par to, ka jau kopš bērnības esat ielikuši stingrus pamatus izpratnei par zināšanu vērtību un nozīmi dzīvē. Pateicos par pastāvīgo atbalstu, iedrošinājumu un ticību visā manā profesionālajā ceļā un personīgajā izaugsmē.

Pielikumi

Rīgas Stradiņa universitātes Pētījumu ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 9 / 25.05.2017.

Rīga, Dzirclema iela 16, LV-1007
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Oļafs Brīvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Amis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patologs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Līguts	Dr.med.	toksikologs
8. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
9. Docents Kristaps Cirvenis	Dr.med.	

Pieteikuma iesniedzējs: Eva Dručka, 1. studiju gada rezidente
Tālākizglītības fakultāte

Pētījuma nosaukums: „Primāras iedzimtas glaukomas novērtējums Latvijā”

Iesniegšanas datums: 24.05.2017.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts izmantojot un veicot pacientu medicīniskās dokumentācijas (slimības vēstures) izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs: nav nepieciešams

Piekrīšana piedalīties pētījumā: nav nepieciešama

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Oļafs Brīvers

Tituls: Dr. med., prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums

25.05.2017.



Rīgas Stradiņa universitātes Pētījumu ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr. E-9(3)
APSTIPRINĀTA
ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
2018. gada 26. septembra rīkojumu Nr. 5-1/238/2018

Rīgas Stradiņa universitātes
Pētījumu ētikas komitejas
LĒMUMS
Rīgā

08.02.2022

2-PĒK-4/46/2022

	Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1	Profesors Jānis Vētra	Dr.habil. med.	Morfoloģijas katedra
2	Asoc. Prof. Zanda Daneberga	Dr.med.	OI Molekulārās ģenētikas laboratorijas vadītāja
3	Asoc. Prof. Anita Vētra	Dr.med.	Rehabilitācijas katedras vadītāja
4	Profesore Ingrida Čēma	Dr.habil. med.	Mutes medicīnas katedras vadītāja
5	Docente Anna Junga	Dr.med.	Morfoloģijas laboratorijas vadītāja
6	Pētniece p.i. Karina Palkova	Ph.D.	Advokāte, Doktora studiju programmas vadītāja
7	Marina Siņkovska		Datu drošības un pārvaldības daļas vadītāja

Pieteikuma iesniedzējs/i:**Eva Elksne, Doktorantūras nodaļa****Pētījuma / pētnieciskā darba nosaukums:**

Trabekulārās rezistences ārstēšanas nozīme acs priekšējās kameras kakta attīstības traucējumu gadījumā un ietekme uz ilgtermiņa glaukomas kontroli

Pētījumu ētikas komitejas sēdes datums:

27.01.2022

Pētījuma protokols:

Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiks sasniegts veicot to divās daļās: vispirms pacientu medicīniskās dokumentācijas (slimības vēstures un ambulatoro karšu) datu izpēti par ārstētiem iedzimtās glaukomas pacientiem no 2000. - 2022. gadam, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Otrā daļā plānota ārstēto pacientu novērošana dinamiskā 4 gadus un aptauja vecākiem par primārās iedzimtās glaukomas ietekmi uz bērna ikdienas aktivitātēm. Pacientu iegūto datu apstrāde un aizsardzība, to pielietošana, glabāšana, anonimitāte un konfidencialitāte ir nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām. Pirms pētījuma uzsākšanas nepieciešama attiecīgas ārstniecības iestādes atļauja par arhīva datu izmantošanu.

Komitejas lēmums:**Piekrīst pētījumam**

Komitejas priekšsēdētājs Jānis Vētra

Tituls: Dr.habil. med., profesors.

ŠIS DOKUMENTS IR ELEKTRONISKI PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO
PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU

K. Ķauķe
Tālrunis: 26691306

CMĒK atļauja pētījuma veikšanai

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālr. 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

Datums skatāms laika zīmogā Nr. 01-29.1.2/6407
Uz 18.10.2021. Nr. 1.1-2/111

APP "Latvijas Biomedicīnas pētījumu
un studiju centrs"

*Par atļaujas saņemšanu pieteikumam
par projektu "Valsts iedzīvotāju
genoma datubāzes veidošana"*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja izskatīja APP "Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs" pieteikumu (reģistrēts Veselības ministrijā 2019.gada 27.februārī Nr.1891) ar precizējumiem (reģistrēts Veselības ministrijā 2021.gada 18.oktobrī Nr.14760) par projektu "Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes veidošana".

Atbilstoši Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2021.gada 2.decembra sēdes protokola Nr.2021-14 1.daļas "PRECIZĒTIE IESNIEGUMI" 1.punktam tiek sniegts atzinums, ka pētījums nav pretrunā bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas

komitejas priekšsēdētājs

(paraksts*)

V. Sīlis

Kristīne Kalniņa 67876116
kristine.kalnina@vm.gov.lv

CMĒK atļauja pētījuma veikšanai

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72 k-1, Rīga, LV-1011 □ Tālrunis: 67876182 □ Fakss: 67876071 □ E-pasts: pasts@vm.gov.lv,
www.vm.gov.lv

Rīgā

19.11.2024. Nr. 01-29.1.2/4613

Uz 29.10.2024. Nr. -

Rīgas Stradiņa universitātei

Linda.Gailite@rsu.lv

Par atļaujas saņemšanu pētījumam

“Primāras iedzimtas glaukomas ģenētiskā izpēte”

Centrālā medicīnas ētikas komiteja izskatīja Rīgas Stradiņa universitātes pieteikumu par pētījumu “*Primāras iedzimtas glaukomas ģenētiskā izpēte*” (reģistrēts Veselības ministrijā 2024.gada 30.oktobrī ar Nr.10043).

Atbilstoši Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2024.gada 5.novembra sēdes protokola Nr.2024-8 II.daļas “*JAUNIE IESNIEGUMI*” 6.punktam, Centrālā medicīnas ētikas komiteja sniedz atzinumu par iesniegtā pētījuma pieteikuma atbilstību bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētājs

(paraksts*)

V. Sīlis

Kristīne Kalniņa 67876116

kristine.kalnina@vm.gov.lv

*Dokuments ir parakstīts ar drošu elektronisko parakstu un satur laika zīmogu

Genoma izpētēs padomes atzinums

Rātsupītes iela 1 k-1, Rīga, LV-1067 • Tālr. 67473083 • E-pasts: genoma.padome@biomed.lu.lv

Rīgā

26.04.2019. Nr.A-8/19-04-26

Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra,
Vadošajai pētniecei Vitai Rovītei,

Atzinums par pētījumu: „*Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes veidošana*”

Genoma izpētes padome izskatīja Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra, vadošās pētnieces Vitas Rovītes iesniegumu par pētījumu „*Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes veidošana*”.

Pamatojoties uz Genoma izpētes padomes locekļu balsojumu, tiek izsniegts atzinums, ka Genoma izpētes padome atbalsta Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra, vadošās pētnieces Vitas Rovītes pieteiktā pētījuma „*Valsts iedzīvotāju genoma datubāzes veidošana*” īstenošanu.

Genoma izpētes padomes
Priekšsēdētāja vietniece



Z.Daneberga

Rovite, 67473083
vita.rovite@biomed.lu.lv

*Dokuments ir parakstīts ar drošu elektronisko parakstu un satur laika zīmogu

Genoma izpētēs padomes atzinums

Genoma izpētes padome

Rātsupītes iela 1 k-1, Rīga, LV-1067 □ Tālr. 67473083 □ E-pasts:
genoma.padome@biomed.lu.lv

Rīgā

13.01.2025 Nr.A-19/24-12-11

Lindai Gailītei
linda.gailite@rsu.lv

Atzinums par pētījumu: *"Primāras iedzimtas glaukomas ģenētiskā izpēte."*

Genoma izpētes padome izskatīja Lindas Gailītes iesniegumu par pētījumu
"Primāras iedzimtas glaukomas ģenētiskā izpēte."

Pamatojoties uz Genoma izpētes padomes locekļu balsojumu, tiek
izsniegts atzinums, ka Genoma izpētes padome atbalsta Lindas Gailītes
pieteiktā pētījuma *"Primāras iedzimtas glaukomas ģenētiskā izpēte."*

Genoma izpētes padomes
priekšsēdētājs

Jānis Kloviņš

ŠIS DOKUMENTS IR PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO PARAKSTU
UN SATUR LAIKA ZĪMOGU.

Pacientu informētā piekrišana



Bērnu klīniskā universitātes slimnīca

V-435/00

**PACIENTA INFORMĒTĀ PIEKRIŠANA DALĪBAI PĒTĪJUMĀ
UN DATU APSTRĀDEI (NODOŠANAI) PĒTĪJUMAM**

Cienījamais Pacient!

Aicinām Jūs piedalīties pētījumā “**Trabekulārās rezistences ārstēšanas nozīme acs priekšējās kameras kakta attīstības traucējumu gadījumā un ietekme uz ilgtermiņa glaukomas kontroli**”.

Datu pārzinis	VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca", Vienības gatve 45, Rīga, LV – 1004, Vienotais reģ. Nr. 40003457128
----------------------	--

Pirms Jūs izlemjat piedalīties, vēlamies paskaidrot Jums pētījuma būtību un to, kādas darbības paredzētas pētījuma ietvaros. Lūdzu, veltiet pietiekamu laiku, lai iepazītos ar sekojošo informāciju. Jautājiet par jebkurām neskaidrībām, vai arī, ja Jums nepieciešama vēl kāda papildus informācija.

Pētījuma vadītājs: Dr. med Sandra Valeiņa, Acu Slimību klīnikas vadītāja

Pētniece: Dr. Eva Elksne, FEBO

Problēmas būtība: Novērot primāras iedzimtas glaukomas pacientus un veikt atkārtotus redzes laukus, optiskās koherences izmeklējumus, lai izvērtētu slimības progresēšanas iespējamību.

Kāds ir pētījuma mērķis: Izvērtēt ilgtermiņa trabekulārās rezistences ārstēšanas rezultātus un veiksmīga iznākuma prognostiskos faktorus.

Pētījuma ilgums un norises vieta: 4 gadi, Bērnu klīniskā universitātes slimnīca

Bērna iekļaušana pētījumā: Pētījumā tiek aicināti visi pacienti, kuriem līdz 18 gadu vecumam ir diagnosticēta primāra iedzimta glaukoma.

Pētījumā izmantotās metodes: Tiks veikts novērošanas pētījums, kura ietvaros regulāri tiks nodrošināti glaukomas izvērtēšanas izmeklējumi, kas arī sniegs papildus informāciju pacientam un viņa vecākiem par slimības gaitu un progresēšanas iespējamību.

Risks un neērtības (diskomforts): Vizītes tiks plānotas 1-2 reizes gadā pie acu ārsta Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Pacientam piedaloties pētījumā, netiks veikta uz pētījuma pamata cita veida ārstēšanas metožu pielietošana.

Ieguvumi: Regulāras kontroles pie acu ārsta. Klīniskā stāvokļa izvērtēšana un jaunāko diagnostikas metožu pielietošana, lai izvērtētu redzes nerva stāvokli.

Konfidencialitāte: Visi personas dati tiks apkopoti atbilstoši standartiem. Dati par pētījumā iekļautajām personām tiks glabāti konfidenciali un nebūs publiski pieejami. Ja pētījuma rezultāti tiks publicēti, personas identitāte paliks konfidenciala.

Tiesības atteikties vai pārtraukt piedalīšanos pētījumā:

Jūsu piedalīšanās pētījumā ir pilnīgi brīvprātīga. Ja esat piekritis pētījumam, Jūs esat tiesīgs jebkurā laikā no tā izstāties. Jūs tiksiet savlaicīgi informēts, būs pieejama informācija, kas varētu būt svarīga Jūsu turpmākai dalībai pētījumā. Jūsu lēmums piedalīties vai izstāties no pētījuma neietekmēs Jūsu medicīniskās aprūpes kvalitāti vai attiecības ar Jūsu ārstu.

V-435/00

Jautājumi vai bažas:

Par visām neskaidrībām saistībā ar Jūsu dalību šajā pētījumā jautājiēt savam ārstējošajam ārstam. Jūs arī turpmāk varat uzdot jautājumus, ja Jūs neizprotat, kas tiek darīts vai vēlaties iegūt papildinformāciju.

Institucionāls apstiprinājums (Ētikas komiteja, pētījuma norises vietas atļauja, utml.): 2-PĒK-4/46/2022 RSU Pētījumu ētikas komiteja

Personas datu apstrāde

Pētījuma veikšana balstās uz informācijas apstrādi, tādēļ VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca" (turpmāk – Slimnīca) nepieciešams saņemt arī Jūsu brīvprātīgu piekrišanu Jūsu datu apstrādei konkrētam pētījumam.

Kādi dati par mani tiks apstrādāti?

Par Jums tiks apstrādāti dati, kas, atbilstoši tikai pētījuma mērķu sasniegšanai, iegūti veselības aprūpes laikā, par veicamajām manipulācijām, veiktajiem izmeklējumiem un to rezultātiem, ārsta konsultācijām, ārstēšanās plāna, intervijām ar Jums par Jūsu veselības stāvokli. Papildus veselības datiem par Jums var tikt apstrādāti šādi Jūsu dati: dzimšanas gads, informācija par valstisko piederību un dzimumu. Pētījuma dokumentos netiks izmantota personificēta informācija (informācija par Jūsu vārdu, uzvārdu, personas kodu, dzīvesvietas adresi).

Kāds ir datu apstrādes mērķis?

Datu apstrādes mērķis ir izvērtēt ilgtermiņa ārstēšanas efektivitāti un prognostiskos faktorus primāras iedzimtas glaukomas gadījumā.

Kam būs piekļuve maniem datiem?

Pētījuma laikā Jūsu datiem būs piekļuve pētījuma veicējam un pētījuma vadītājam.

Kas būs datu apstrādes pārzinis?

Datu apstrādes pārzinis ir: VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca" Vienības gatve 45, Rīga, LV – 1004, Vienotais reģ. Nr. 40003457128. Slimnīcas informācijas drošības vadītāja kontaktinformācija: e-pasts: info@bkus.lv

Kādas ir manas tiesības?

Jums ir tiesības dot vai atsaukt savu piekrišanu datu apstrādei.

Doto piekrišanu datu apstrādei, Jūs varat atsaukt jebkurā laikā. Pētījuma vadītājs Jums izskaidros, kā dati, kas tiks izmantoti konkrētajā pētījumā par Jums, var tikt dzēsti. Informējam, ka nevarēs dzēst visus datus, kas tiek apstrādāti Slimnīcā, sniedzot veselības aprūpes pakalpojumus Jums, jo Slimnīcai saskaņā ar normatīvajiem aktiem ir pienākums apstrādāt šos datus.

Jums ir tiesības:

- saņemt papildu informāciju par datu apstrādes mērķiem, kādiem Jūsu dati tiks apstrādāti un kam šiem datiem būs piekļuve. Pētījuma vadītājs Jums sniegs informāciju, kur vērsties, lai saņemtu plašāku informāciju.
- zināt, kādi dati par Jums tiek apstrādāti un kā pieprasīt veikt pamanīto kļūdu labojumus; pieprasīt bloķēt vai dzēst savus datus.
- iesniegt sūdzību uzraudzības iestādei - Datu valsts inspekcijai.

Slimnīcai ir pienākums nodrošināt, ka Jūsu dati tiek apstrādāti droši. Jūs tiksiet informēti, ja būs noticis datu drošības pārkāpums.

Ja jums ir bažas vai rodas pamatotas šaubas par Jūsu datu apstrādi, jūs varat sazināties ar Pētījuma vadītāju, Slimnīcas informācijas drošības vadītāju.

V-435/00

Slimnīca ir atbildīga par Jūsu datiem. Slimnīcai jāsniedz atbildes uz Jūsu pieprasījumiem attiecībā uz Jūsu datu apstrādi un Jūsu datiem 30 dienu laikā.

Lai pacients varētu tikt iekļauts pētījumā, nepieciešama bērna, vecāku/likumiskā pārstāvja piekrišana vai paša pacienta piekrišana. Bērna piekrišana tiks ņemta vērā atbilstoši bērna vecumam: līdz 14 gadu vecumam nepieciešams obligāts vecāku vai likumiskā pārstāvja paraksts, bet pēc 14 gadu vecuma parakstīties tiesīgs ir arī bērns pats, atbilstoši Pacientu tiesību likumā noteiktajam.

Lūdzu, parakstiet šo piekrišanas veidlapu tikai tad, ja piekrītat dalībai šajā pētījumā un esat saņēmis izsmēlošas un apmierinošas atbildes uz visiem saviem jautājumiem!

Pacients _____
(vārds, uzvārds) (personas kods)

(pacienta mātes/tēva, aizbildņa vai cita likumiskā pārstāvja (norādīt) vārds, uzvārds) (personas kods)

Apliecinu, ka esmu saņēmusi(-is) no pētījuma vadītāja: _____
(pētījuma vadītāja amats, vārds, uzvārds)

skaidrojumu un esmu sapratusi(-is) pētījuma būtību, datu apstrādes mērķi un paredzamo datu apstrādes apjomu. Man bija iespēja uzdot jautājumus, esmu apmierināta(-s) ar atbildēm uz tiem un **PIEKRĪTU** Pacienta datu apstrādei pētījumā _____
(pētījuma nosaukums)

Piezīmes (ja nepieciešams): _____

Esmu informēts, ka jebkurā laikā varu atsaukt savu piekrišanu dalībai pētījumā un līdz ar to arī to turpmākajai datu apstrādei, kas veikta šajā pētījumā.

Datums (dd.mm.gggg.): _____. _____. 20 ____.

Vecāks/likumiskais pārstāvis _____
(paraksts, paraksta atšifrējums)

Pacients (no 14 gadu vecuma) _____
(piekrītu/nepiekrītu (norādīt); paraksts, paraksta atšifrējums)

Pētījuma vadītājs : _____
(amats, paraksts, paraksta atšifrējums)

Pilna genoma sekvenčēšanā (WGS) iekļautie gēni**Glaukomas gēni**

ABCA4, ACVR1, ADA2, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS3, ADAMTSL1, ADAR, AGBL5, AGK, AH11, AHR, AKT1, ALDH1A3, ANGPT1, ANKLE2, ANKRD55, ANTXR1, ARHGEF18, ARL2BP, ARL3, ARL6, ARSB, ARVCF, ASB10, ATOH7, ATR, ATRIP, B3GALNT2, B3GALT6, B3GAT3, B3GLCT, B4GAT1, BAZ1B, BBS1, BBS2, BCL7B, BCOR, BDNF, BEST1, BRD4, BTNL2, BUB1, BUB1B, BUB3, BUD23, CA4, CANT1, CBS, CC2D2A, CCBE1, CCDC22, CCDC28B, CD247, CDH11, CDHR1, CENPE, CENPJ, CEP152, CEP57, CERKL, CHRDL1, CHST14, CHST3, CISD2, CLIP2, CLN3, CLRN1, CNGA1, CNGB1, COL11A1, COL18A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL8A2, COMT, COX7B, CRB1, CREBBP, CRPPA, CRX, CRYAA, CRYBA2, CRYBB3, CSGALNACT1, CYP1B1, DAG1, DCN, DHCR7, DHDDS, DHX38, DNA2, DNAJC30, DPYSL5, DSE, EBP, EFEMP1, EIF4H, ELN, EP300, ESCO2, EXOSC2, EYS, FAM161A, FAM50A, FAS, FAT4, FBN1, FGF10, FGFR2, FGFR3, FKBP6, FKRP, FKTN, FLNA, FOXC1, FOXE3, FREM2, FSCN2, FUT8, FZD4, GATA1, GJA1, GJB3, GJB4, GLIS3, GMPPB, GNAQ, GPIBB, GRHL2, GSN, GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2, GUCA1B, GUCA1C, GUCA1C9, GZFI, HCCS, HDAC8, HEATR3, HGSNAT, HIRA, HLA-DRB1, HRAS, IDH3A, IDH3B, IDUA, IFIH1, IFT140, IFT172, IFT88, IL2RA, IL2RB, IMPDH1, IMPG1, IMPG2, JMJD1C, KCNA4, KDSR, KIAA1549, KIF11, KIZ, KLHL7, LARGE1, LIMK1, LMBRD2, LMX1B, LOXL1, LRAT, LRP5, LSM11, LTBP2, MAB21L1, MAF, MAFA, MAG, MAK, MASP1, MERTK, METTL27, MFRP, MLXIPL, MYMK, MYOC, NAA10, NCAPG2, NCF1, NDP, NDRG1, NDUFB11, NEK2, NF1, NFIX, NHS, NIPBL, NLRP3, NOD2, NR2E3, NRL, NTF4, NUP85, OCRL, OFD1, OPTN, OTX2, OVOL2, PAX6, PCARE, PCNT, PDE6A, PDE6B, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PIK3C2A, PIK3R1, PITX2, PLK4, PLOD1, POLG2, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, PRCD, PRDM5, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, PRPS1, PRR12, PRSS56, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN2, PTPN22, PUS1, PXDN, PYCRI, RAD21, RAX, RBBP8, RBP3, RDH12, RECQL4, REEP6, RFC2, RGR, RHO, RHOA, RLBPI, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNU4ATAC, RNU7-1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35, RPL35A, RPL5, RPL8, RPL9, RPS10, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, RPS7, RREB1, RRM2B, RS1, RXYLT1, SAG, SAMHD1, SBF2, SCAPER, SEC24C, SEMA4A, SH3PXD2B, SIX6, SLC25A4, SLC4A4, SLC7A14, SMC1A, SMC3, SNRNP200, SOX2, SRY, STAT4, STUB1, STX1A, SUFU, TBC1D20, TBL2, TBX1, TEK, TGFB1, TIMP3, TKFC, TMEM270, TMEM98, TOPORS, TRAIP, TREX1, TRIM44, TRIP13, TRPM3, TSR2, TTC8, TUB, TULP1, TWIST1, UFD1, USH2A, VCAN, VPS35L, VPS37D, VSX1, WASHC5, WDR36, WFS1, WT1, XYLT1, YAP1, YARS2, ZEB1, ZMIZ1, ZNF408, ZNF469, ZNF513, ZSWIM6

ACMG gēni

ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPRI1A, BRCA1, BRCA2, BTBD, CACNA1S, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RBL, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFBRI, TGFBRI2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNT3, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1

OMIN gēni

A2ML1, AAAS, AARS, AARS2, AASS, ABAT, ABCA1, ABCA2, ABCA7, ABCB6, ABCB7, ABCC6, ABCC8, ABCC9, ABCD1, ABCD4, ABHD12, ABHD5, ACACA, ACAD8, ACAD9, ACADL, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAT1, ACAT2, ACBD5, ACD, ACER3, ACO2, ACOX1, ACP2, ACP5, ACSF3, ACSL4, ACTA1, ACTA2, ACTB, ACTC1, ACTL6B, ACTN2, ACVR1, ACY1, ADA2, ADAM22, ADAMTS2, ADAR, ADAT3, ADCY5, ADCY6, ADD3, ADGRG1, ADGRG6, ADGRV1, ADK, ADNP,

ADSL, ADSSL1, AEBP1, AFG3L2, AGA, AGK, AGL, AGRN, AGTPBP1, AHCY, AHDC1, AH11, AHNK2, AHSB, AIFM1, AIMP1, AIP, AIPL1, AKAP9, AKT1, ALAD, ALAS2, ALDH18A1, ALDH3A2, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDOA, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG14, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALKBH8, ALPK3, ALPL, ALS2, AMACR, AMER1, AMMECR1, AMPD1, AMPD2, AMPD3, AMT, ANG, ANK1, ANK2, ANK3, ANKH, ANKLE2, ANKRD1, ANO10, ANO5, ANOS1, ANTXR2, ANXA11, AP1S1, AP1S2, AP2M1, AP2S1, AP3B2, AP3D1, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, APC, APC2, APOA1, APOB, APP, APTX, AR, ARF1, ARFGEF2, ARG1, ARHGAP31, ARHGEF10, ARHGEF2, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARL13B, ARL3, ARL6IP1, ARMC5, ARMC9, ARNT2, ARSA, ARV1, ARX, ASAH1, ASCC1, ASCL1, ASH1L, ASNS, ASPA, ASPH, ASXL1, ASXL2, ASXL3, ATAD1, ATAD3A, ATCAY, ATG5, ATIC, ATLL1, ATLL3, ATM, ATN1, ATP13A2, ATP1A1, ATP1A2, ATP1A3, ATP2A1, ATP2A2, ATP2B3, ATP5F1A, ATP5F1D, ATP6AP2, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1B2, ATP6V1E1, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATPAF2, ATRX, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN8OS, AUH, AUTS2, B3GALNT2, B3GALT6, B3GAT3, B4GALNT1, B4GALT1, B4GALT7, B4GAT1, B9D1, BAG3, BAP1, BCAP31, BCAT2, BCKDHA, BCKDHB, BCL11B, BCOR, BCORL1, BCS1L, BEAN1, BICD2, BIN1, BMP1, BMP2, BMP4, BMPER, BMPRIA, BMS1, BOLA3, BPTF, BRAF, BRAT1, BRCA1, BRCA2, BRF1, BRPF1, BRWD3, BSCL2, BSND, BTD, BTNL2, BUB1, BUB1B, BVES, C12orf4, C12orf57, C12orf65, C19orf12, C1orf194, C1QBP, C2CD3, C4A, C9orf72, CA8, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1G, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D2, CACNB2, CACNB4, CAD, CALM1, CALM2, CALR, CALR3, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2G, CAMTA1, CANT1, CAPN1, CAPN3, CARS2, CASK, CASQ1, CASQ2, CASR, CAV1, CAV3, CAVIN1, CBL, CBS, CC2D1A, CC2D2A, CCDC115, CCDC141, CCDC174, CCDC22, CCDC47, CCDC78, CCDC88A, CCDC88C, CCN6, CCND1, CCT5, CD59, CD96, CDC42, CDC73, CDH23, CDK10, CDK13, CDK8, CDKL5, CDKN1C, CDON, CENPF, CEP104, CEP120, CEP290, CEP41, CEP57, CFAP410, CFH, CFHR1, CFHR3, CFL2, CHAMP1, CHAT, CHCHD10, CHD1, CHD3, CHD4, CHD7, CHKB, CHMP1A, CHMP2B, CHP1, CHRNA1, CHRNA7, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, CHST14, CHST3, CIC, CISD2, CIT, CITED2, CKAP2L, CLCF1, CLCN1, CLCN4, CLCN7, CLCNKA, CLCNKB, CLDN16, CLIC2, CLN3, CLPI, CLPB, CLTC, CLTCL1, CNBP, CNKSR2, CNNM2, CNOT1, CNOT3, CNPY3, CNTN1, CNTNAP1, CNTNAP2, COA3, COA6, COA7, COASY, COG1, COG2, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8, COL12A1, COL13A1, COL1A1, COL1A2, COL25A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL9A3, COLGALT1, COLQ, COMP, COMT, COPB2, COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ9, COX10, COX14, COX15, COX20, COX6A1, COX6A2, COX6B1, COX7B, COX8A, CPLANE1, CPLX1, CPOX, CPS1, CPT1A, CPT1B, CPT1C, CPT2, CRADD, CRAT, CRB1, CRBN, CREBBP, CRELD1, CRLF1, CRPPA, CRX, CRYAB, CSF1R, CSNK2A1, CSNK2B, CSPP1, CSRP3, CTBP1, CTC1, CTCF, CTDPI, CTLA4, CTNNA2, CTNNA3, CTNNB1, CTNS, CTSD, CTSF, CTU2, CUL4B, CUX1, CWC27, CWF19L1, CXorf56, CYB5A, CYB5R3, CYFIP2, CYP11B1, CYP11B2, CYP24A1, CYP26C1, CYP27A1, CYP27B1, CYP2R1, CYP2U1, CYP7B1, D2HGDH, DAB1, DAG1, DARS2, DBH, DBT, DCAF8, DCC, DCHS1, DCPS, DCTN1, DCTN2, DCX, DDB2, DDC, DDHD1, DDHD2, DDOST, DDR2, DDX11, DDX3X, DDX6, DEAF1, DEGS1, DENND5A, DES, DGAT2, DGCR2, DGCR6, DGCR8, DGUOK, DHCR24, DHCR7, DHDDS, DHFR, DHH, DHPS, DHTKD1, DHX30, DIAPH1, DIS3L2, DKC1, DLAT, DLD, DLG3, DLL1, DLL4, DMD, DMGDH, DMPK, DMXL2, DNA2, DNAJB2, DNAJB4, DNAJB6, DNAJC12, DNAJC19, DNAJC3, DNAJC6, DNAL4, DNASE1L3, DNMI1, DNMI1L, DNM2, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DOCK3, DOCK6, DOCK7, DOCK8, DOK7, DOLK, DPAGT1, DPF2, DPM1, DPM2, DPM3, DPYD, DPYS, DRP2, DSC2, DSE, DSG2, DSP, DST, DSTYK, DTNA, DUOX2, DUOX2A2, DUSP6, DUX4, DYNC1H1, DYNC1H2, DYRK1A, DYRK1B, EARS2, EBF3, EBP, ECEL1, ECHS1, EDC3, EDN1, EDN3, EDNRB, EED, EE1A2, EE2, EFEMP2, EFL1, EFN1B1, EGF, EGR2, EHMT1, EIF2AK2, EIF2AK3, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF2S3, EIF4G1, ELAC2, ELN, ELOVL4, ELOVL5, ELPI1, ELP2, EMC1, EMD, EML1, ENG, ENO3, ENPP1, ENTPD1, EOGT, EP300, EPB42, EPCAM, EPG5, EPM2A, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L2, ERCC8, ERF, ERGIC1, ERLIN1, ERLIN2, ERMARD, ESS2, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EXOSC3, EXOSC8, EXOSC9, EXT1, EXT2, EXTL3, EYA1, EYA4, EZH2, FA2H, FAM111B, FAM126A, FAM149B1, FAN1, FAR1,

FARS2, FARSB, FAS, FASTKD2, FAT2, FAT4, FBLN1, FBLN5, FBN1, FBPI, FBXL4, FBXO11, FBXO31, FBXO38, FBXO7, FCSK, FDX2, FEZF1, FGD4, FGF12, FGF14, FGF17, FGF23, FGF8, FGFR1, FGFR3, FGFR1L, FH, FHL1, FIG4, FKBP14, FKBP1A, FKR, FKT, FLAD1, FLCN, FLII, FLNA, FLNC, FLRT3, FLVCR1, FMN2, FMR1, FOXC2, FOXE1, FOXG1, FOXP1, FOXRED1, FRG1, FRMD4A, FRMPD4, FRRS1L, FTL, FTO, FTSJ1, FUCA1, FUS, FUT8, FXN, FXR1, FXYD2, GAA, GABBR2, GABRA1, GABRA2, GABRA5, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRG2, GAD1, GALT, GALE, GALNT2, GAMT, GAN, GARS, GATA1, GATA4, GATA6, GATAD1, GATAD2B, GATM, GBA, GBA2, GBE1, GCDH, GCH1, GCK, GCLC, GCSH, GDAPI, GDAP2, GDF3, GDF6, GDII, GDNF, GEMIN4, GFAP, GFER, GFM1, GFM2, GFPT1, GIGYF2, GJA1, GJA5, GJB1, GJB2, GJB3, GJB6, GJC2, GK, GLA, GLB1, GLDC, GLDN, GLE1, GLI2, GLRA1, GLRB, GLRX5, GLS, GLUL, GLYCK, GM2A, GMPPA, GMPPB, GNAI1, GNAI3, GNAO1, GNAQ, GNAS, GNB1, GNB4, GNB5, GNE, GNPAT, GNPTAB, GOLGA2, GORAB, GOSR2, GOT2, GP1BB, GPAA1, GPC3, GPC4, GPD1L, GPHN, GPI, GPT2, GPX4, GRIA3, GRIA4, GRID2, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D, GRM1, GRN, GSN, GSS, GSX2, GTF2E2, GTF2H5, GTPBP2, GTPBP3, GUCY1A1, GUCY2D, GUF1, GUSB, GYG1, GYS1, HACD1, HACE1, HADH, HADHA, HADHB, HAMP, HARS, HBA1, HBA2, HBB, HCCS, HCFC1, HCN1, HCN4, HDAC8, HECW2, HEPACAM, HERC1, HERC2, HESX1, HEXA, HEXB, HIBCH, HIKESHI, HINT1, HIVEP2, HJV, HK1, HLA-B, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLCS, HMBS, HMGA2, HMGCL, HNF1A, HNF4A, HNMT, HNRNPA1, HNRNPA2B1, HNRNPDL, HNRNPH2, HNRNPK, HNRNPU, HOXB1, HOXD10, HPCA, HPD, HPRT1, HRAS, HS6ST1, HSD17B10, HSD17B4, HSPB1, HSPB3, HSPB8, HSPD1, HSPG2, HTRA1, HTRA2, HTT, HUWE1, HYL1, HYMAI, IARS2, IBA57, IDH2, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IFRD1, IFT140, IFT81, IGF2, IGHMBP2, IKBK, IL10, IL12B, IL17RD, IL1RAPL1, IL23R, ILK, IMPDH1, INF2, INPP5E, INPP5K, INPPL1, INS, INSR, INTS1, INTS8, IQCB1, IQSEC1, IQSEC2, IREB2, IRF2BP2, IRF2BPL, IRF5, ISCA1, ISCA2, ISCU, ITCH, ITGA3, ITGA7, ITGB4, ITGB6, ITM2B, ITPA, ITPR1, IYD, JAG2, JAK2, JAM2, JAM3, JPH1, JPH2, JPH3, JUP, KANK1, KANS1, KARS, KAT6A, KAT6B, KATNB1, KBTBD13, KCNA1, KCNA2, KCNA4, KCNA5, KCNB1, KCNC3, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNH1, KCNH2, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNJ13, KCNJ18, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ6, KCNK4, KCNK9, KCNMA1, KCNN3, KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ5, KCNT1, KCNT2, KDM1A, KDM3B, KDM5B, KDM5C, KDM6A, KDM6B, KIAA0586, KIAA0753, KIAA1109, KIDINS220, KIF11, KIF14, KIF1A, KIF1B, KIF1C, KIF21A, KIF22, KIF26B, KIF2A, KIF5A, KIF5C, KIF7, KISS1R, KIT, KLC2, KLF13, KLHL40, KLHL41, KLHL9, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KMT2E, KPTN, KRAS, KRT14, KRT5, KY, KYNU, LICAM, L2HGDH, LAGE3, LAMA1, LAMA2, LAMA4, LAMA5, LAMB1, LAMB2, LAMP2, LARGE1, LAS1L, LBR, LCA5, LDB3, LDHA, LDLR, LEMD3, LETM1, LGI4, LHX3, LHX4, LIAS, LIFR, LIMS2, LINGO1, LINS1, LIPE, LIPT1, LIPT2, LITAF, LMAN2L, LMBR1, LMBRD1, LMNA, LMNB1, LMNB2, LMOD3, LMX1B, LNP, LONP1, LPIN1, LRAT, LRIF1, LRP12, LRP4, LRP5, LRPPRC, LRRK2, LRSAM1, LSS, LTBP4, LTC4S, LYRM4, LYRM7, LYST, LZTR1, MACF1, MAF, MAFB, MAG, MAGEL2, MAMLD1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K20, MAPK8IP3, MAPRE2, MAPT, MARS, MARS2, MAST1, MATR3, MB, MBD5, MBOAT7, MBTPS2, MC2R, MCCC1, MCCC2, MCM3AP, MCOLN1, MDH2, MECP2, MECR, MED12, MED12L, MED13, MED13L, MED17, MED23, MED25, MEF2C, MEFV, MEGF10, MEN1, MEOX1, MET, METTL23, METTL5, MFF, MFN2, MFSD2A, MGAT2, MGME1, MIB1, MICOS13, MICU1, MID2, MIPEP, MITF, MKRN3, MKS1, MLC1, MLH1, MLH3, MLXIPL, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MME, MMUT, MNI, MOCS1, MOCS2, MOGS, MORC2, MPC1, MPDU1, MPI, MPL, MPLKIP, MPV17, MPZ, MRAP, MRAS, MRE11, MRM2, MRPL3, MRPL44, MRPS16, MRPS2, MRPS22, MRPS25, MRPS34, MSH2, MSH6, MSTN, MSTO1, MTAP, MTFMT, MTHFR, MTHFS, MTM1, MTMR14, MTMR2, MTO1, MTOR, MTPAP, MTR, MTRR, MTP, MUSK, MUTYH, MVK, MYBPC1, MYBPC3, MYD88, MYF6, MYH11, MYH14, MYH2, MYH3, MYH6, MYH7, MYH8, MYL1, MYL2, MYL3, MYL4, MYLK2, MYMK, MYO18B, MYO5A, MYO9A, MYORG, MYOT, MYOZ2, MYPN, NAA10, NAC1, NADK2, NAGA, NAGLU, NAGS, NALCN, NANS, NARS2, NAT8L, NAXE, NBAS, NBN, NCAPD3, NCAPG2, NDE1, NDN, NDP, NDRG1, NDST1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA2, NDUFA6, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFB1, NDUFB3, NDUFB8, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NEB, NECAP1, NEDD4L,

NEFH, NEFL, NEK1, NEPRO, NEU1, NEUROD2, NEXMIF, NEXN, NF1, NF2, NFASC, NFIA, NFIX, NFUI, NGF, NGLY1, NHLRC1, NHLRC2, NIPAI, NIPBL, NKAP, NKX2-1, NKX2-5, NKX6-2, NMNAT1, NNT, NOD2, NODAL, NONO, NOP56, NOTCH1, NOTCH3, NPAP1, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NPM1, NPPA, NR0B1, NR2F1, NR2F2, NRAS, NRROS, NRXN1, NSD1, NSD2, NSDHL, NSMCE3, NSMF, NSUN2, NT5C2, NTN1, NTNG2, NTRK1, NTRK2, NUBPL, NUMA1, NUP107, NUP133, NUP155, NUP214, NUP62, NUP88, NUS1, NUTM2B-AS1, OAT, OCLN, OCRL, OFD1, OGDH, OPA1, OPA3, OPHN1, OPTN, ORAI1, OSGEP, OSTM1, OTC, OTUD6B, OTX2, OXR1, P4HB, P4HTM, PABPN1, PACS1, PACS2, PAFAH1B1, PAH, PAK1, PAK3, PAM16, PANK2, PARK7, PARN, PARS2, PAX1, PAX3, PAX6, PAX7, PAX8, PBX1, PC, PCBD1, PCCA, PCCB, PCDH12, PCDH19, PCGF2, PCLO, PCNA, PCSK9, PCYT1A, PCYT2, PDCD1, PDE10A, PDE11A, PDE4D, PDE6D, PDE8B, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PDHB, PDHX, PDK3, PDP1, PDSS2, PDX1, PDYN, PET100, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFKM, PFN1, PGAM2, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGK1, PGM1, PGM3, PHACTR1, PHF21A, PHF6, PHGDH, PHIP, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PHOX2A, PHOX2B, PHYH, PIBF1, PIEZO2, PIGA, PIGB, PIGC, PIGG, PIGH, PIGK, PIGL, PIGN, PIGO, PIGP, PIGQ, PIGS, PIGT, PIGU, PIGV, PIGW, PIGY, PIK3CA, PIK3CD, PIK3R2, PIK3R5, PINK1, PIP5K1C, PITX3, PKP2, PLA2G6, PLAA, PLCB1, PLCB4, PLD3, PLEC, PLEKHG2, PLEKHG5, PLK4, PLN, PLOD1, PLP1, PLPBP, PMM2, PMP2, PMP22, PMPCA, PMPCB, PMS1, PMS2, PNKD, PNKP, PNP, PNPLA2, PNPLA6, PNPLA8, PNPO, PNPT1, POC1A, POGLUT1, POGZ, POLA1, POLE, POLG, POLG2, POLR1C, POLR2A, POLR3A, POLR3B, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, PON1, POPDC3, POU1F1, POU3F3, POU3F4, PPA2, PPARG, PPCS, PPM1D, PPOX, PPP1CB, PPP1R15B, PPP2CA, PPP2R1A, PPP2R2B, PPP2R5D, PPP3CA, PPT1, PQBP1, PRDM12, PRDM16, PRDM5, PRDM8, PRDX1, PREPL, PRF1, PRICKLE1, PRKACA, PRKAG2, PRKARIA, PRKCG, PRKD1, PRKN, PRKRA, PRMT7, PRNP, PRODH, PROK2, PROKR2, PROP1, PRPH, PRPS1, PRRT2, PRSS12, PRUNE1, PRX, PSAP, PSAT1, PSEN1, PSEN2, PSMB8, PSMD12, PSPH, PTCD3, PTCH1, PTCHD1, PTDSSI, PTEN, PTH, PTPN11, PTPN22, PTRH2, PTS, PUF60, PUM1, PURA, PUS1, PUS3, PUS7, PWAR1, PWRN1, PYCR1, PYCR2, PYGL, PYGM, PYROXD1, QDPR, QRICHI, RAB11B, RAB18, RAB27A, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB7A, RAC1, RAD21, RAD50, RAD51, RAF1, RAI1, RALGAP1, RANBP2, RAPSN, RARA, RARB, RARS2, RASA1, RB1, RBCK1, RBM10, RBM20, RBM28, RBM7, RBPJ, RD3, RDH12, REEP1, REEP2, RELA, RELN, REPS1, RERE, RET, RETREG1, RFC1, RFT1, RHOBTB2, RIN2, RIT1, RLIM, RMND1, RMRP, RNASEH1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RNF113A, RNF125, RNF13, RNF170, RNF216, RNU4ATAC, ROGDI, RORA, RPE65, RPGRIP1, RPGRIP1L, RPH3A, RPIA, RPL10, RPS23, RPS6KA3, RRAS2, RRM2B, RSPH4A, RSPH9, RSPRY1, RSRC1, RTEL1, RTN2, RTTN, RUBCN, RUSC2, RXYLT1, RYR1, RYR2, RYR3, SACS, SALL4, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SAR1B, SARDH, SARS2, SATB2, SBF1, SBF2, SC5D, SCN11A, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN2B, SCN3A, SCN3B, SCN4A, SCN4B, SCN5A, SCN8A, SCN9A, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SCO1, SCO2, SCYL1, SCYL2, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEC24D, SEC31A, SELENOI, SELENON, SEMA3A, SEMA3E, SEMA4A, SEPSECS, SEPT9, SERAC1, SERPINA6, SERPINH1, SET, SETBP1, SETD2, SETD5, SETX, SFRP4, SFXN4, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SGPL1, SH3TC2, SHANK3, SHH, SHOC2, SIGMAR1, SIK1, SIL1, SIN3A, SIX1, SIX3, SIX5, SIX6, SKI, SLC12A1, SLC12A3, SLC12A5, SLC12A6, SLC13A3, SLC13A5, SLC16A1, SLC16A2, SLC17A5, SLC18A2, SLC18A3, SLC19A3, SLC1A2, SLC1A3, SLC1A4, SLC20A2, SLC22A5, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A21, SLC25A22, SLC25A24, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A32, SLC25A4, SLC25A42, SLC25A46, SLC26A2, SLC26A4, SLC2A1, SLC2A10, SLC30A10, SLC30A9, SLC33A1, SLC34A1, SLC34A3, SLC35A1, SLC35A2, SLC35A3, SLC35C1, SLC39A14, SLC39A8, SLC3A1, SLC44A1, SLC45A1, SLC46A1, SLC4A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A5, SLC5A7, SLC6A19, SLC6A3, SLC6A5, SLC6A8, SLC6A9, SLC7A7, SLC9A1, SLC9A6, SLC9A7, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCC2, SMARCD1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMCHD1, SMG9, SMN1, SMN2, SMO, SMPD1, SMPD4, SMPX, SMS, SNAI2, SNAP25, SNAP29, SNCA, SNIP1, SNORD115-1, SNORD116-1, SNORD118, SNRPN, SNTA1, SNX10, SNX14, SOD1, SON, SOS1, SOS2, SOST, SOX10, SOX11, SOX2, SOX3, SOX4, SOX5, SOX9, SP110, SPARC, SPART, SPAST, SPATA5, SPECCIL, PEG, SPG11, SPG21, SPG7, SPR, SPRED1, SPRY4, SPTA1,

SPTAN1, SPTB, SPTBN2, SPTBN4, SPTLC1, SPTLC2, SQSTM1, SRD5A3, SSR4, ST3GAL3, ST3GAL5, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAR, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STIM2, STK11, STN1, STRADA, STRA6, STT3A, STT3B, STUB1, STX11, STX16, STX1B, STXBP1, SUCLA2, SUCLG1, SUFU, SUMF1, SUN1, SUN2, SUOX, SURF1, SUZ12, SVBP, SVEP1, SYNE1, SYNE2, SYNGAP1, SYNJ1, SYP, SYTI, SYTI4, SYT2, SZT2, TACO1, TACR3, TAF1, TAF15, TAF2, TAF6, TANGO2, TARDBP, TARS2, TAZ, TBC1D20, TBC1D23, TBC1D24, TBCD, TBCE, TBCK, TBK1, TBL1XR1, TBP, TBR1, TBX1, TBX20, TBX4, TCAP, TCF20, TCF4, TCIRG1, TCN2, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TDPI, TDP2, TECPR2, TECR, TECRL, TELO2, TERT, TET2, TET3, TFAP2A, TFG, TG, TGFB1, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TGIF1, TGM6, TH, THOC2, THSD1, TIA1, TICAM1, TIMM22, TIMM50, TIMM8A, TIMMDC1, TK2, TKFC, TKT, TLK2, TLL1, TLR3, TMC01, TMEM106B, TMEM107, TMEM126B, TMEM138, TMEM165, TMEM199, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM240, TMEM260, TMEM43, TMEM63A, TMEM65, TMEM67, TMEM70, TMEM94, TMPO, TMTC3, TMX2, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF1A, TNK1, TNNC1, TNNI2, TNNI3, TNNT1, TNNT2, TNNT3, TNPO3, TNXB, TOE1, TONSL, TOP3A, TOR1A, TOR1AIP1, TP53, TP53RK, TP11, TPK1, TPM1, TPM2, TPM3, TPO, TPP1, TPRKB, TRAF3, TRAF7, TRAK1, TRAPPC11, TRAPPC12, TRAPPC2L, TRAPPC4, TRAPPC6B, TRAPPC9, TRDN, TREM2, TREX1, TRH, TRHR, TRIM2, TRIM32, TRIM37, TRIM54, TRIM63, TRIP12, TRIP13, TRIP4, TRIT1, TRMT1, TRMT10A, TRMT10C, TRMT10A, TRMT5, TRMU, TRNT1, TRPC3, TRPM6, TRPM7, TRPS1, TRPV4, TRPV6, TRRAP, TSC1, TSC2, TSEN15, TSEN2, TSEN54, TSFM, TSHB, TSHR, TSPAN7, TTBK2, TTC19, TTI2, TTN, TTPA, TTR, TUBA1A, TUBA4A, TUBA8, TUBB, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBB6, TUBG1, TUBGCP2, TUBGCP4, TUBGCP6, TUFM, TULP1, TUSC3, TWNK, TXN2, TXNRD2, TYMP, TYROBP, UBA1, UBA5, UBAP1, UBE3A, UBE3B, UBQLN2, UBR1, UBTF, UCHL1, UFC1, UFM1, UGDH, UGP2, UGT1A1, UNC13A, UNC80, UNC93B1, UPB1, UPF3B, UQCC2, UQCC3, UQCRFS1, UQCRQ, USP18, USP27X, USP45, USP7, USP8, USP9X, VAC14, VAMP1, VAMP2, VAPB, VARS2, VCL, VCP, VDR, VHL, VIPAS39, VLDLR, VMA21, VPS11, VPS13A, VPS13B, VPS13C, VPS13D, VPS33A, VPS33B, VPS35, VPS37A, VPS51, VPS53, VRK1, VWA3B, WAC, WARS, WARS2, WASF1, WASHC4, WASHC5, WDR11, WDR26, WDR4, WDR45, WDR45B, WDR62, WDR73, WDR81, WFS1, WNK1, WT1, WWOX, XDH, XK, XPA, XPC, XRCC1, XYLT1, XYLT2, YARS, YARS2, YME1L1, YWHAG, YY1, ZBTB11, ZBTB16, ZBTB18, ZBTB20, ZC3H14, ZC4H2, ZDHHC9, ZEB2, ZFH2, ZFP57, ZFYVE26, ZFYVE27, ZIC1, ZIC2, ZMIZ1, ZNF148, ZNF335, ZNF423, ZNF462, ZNF469, ZNF711, ZNHIT3, ZSWIM6

Dzīvi dzimušo bērnu skaits atbilstoši dzimumam no 2003. gada līdz 2021. gadam
(Oficiālās statistikas portāls, 2024)

Gads	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Kopā
Vīrieši	10927	10595	11182	11642	12195	12442	11202	10246	9649	10257	10458	11230	11442	11385	10797	9995	9629	9036	8969	203278
Sievietes	10224	9956	10697	11229	11763	11955	10842	9535	9176	9640	10138	10516	10537	10583	10031	9319	9157	8516	8451	192265
Kopā	21151	20551	21879	22871	23958	24397	22044	19781	18825	19897	20596	21746	21979	21968	20828	19314	18786	17552	17420	395543

CYP1B1 gēna proteīnu kodējošie varianti probandiem

Variants	Rs kods	Incidence šajā pētījumā (alēles)	Biežums šajā pētījumā	Biežums Latvijā	p vērtība *	gnomAD biežums	p vērtība **	SIFT	PolyPhen-2	CADD	Clinvar klasifikācija
c.1358A>G, p.Asn453Ser	rs1800440	7	0,17	0,1360	0,50	0,1864	0,73	Nav prognozes	Nav prognozes	24,80	Labdabīgs / ticami labdabīgs
c.1294C>G, p.Leu432Val	rs1056836	19	0,45	0,3890	0,43	0,4409	0,89	Nav prognozes	Nav prognozes	10,10	Labdabīgs
c.142C>G p.Arg48Gly	rs10012	15	0,36	0,3890	0,69	0,2813	0,30	Nav prognozes	Nav prognozes	8,18	Labdabīgs/ ticami labdabīgs
c.355G>T p.Ala119Ser	rs1056827	15	0,36	0,4070	0,43	0,2852	0,33	Nav prognozes	Nav prognozes	6,90	Labdabīgs / ticami labdabīgs
c.1347T>C p.Asp449=	rs1056837	27	0,64	0,6110	0,73	0,5597	0,27	Nav prognozes	Nav prognozes	3,60	Labdabīgs

*CYP1B1 varianta biežums šajā pētījumā un Latvijas populācijā

** CYP1B1 varianta biežums šajā pētījumā un gnomAD v4 datubāzē (Eiropas populācijā, izņemot Somiju)

PCG incidence dažādās populācijās

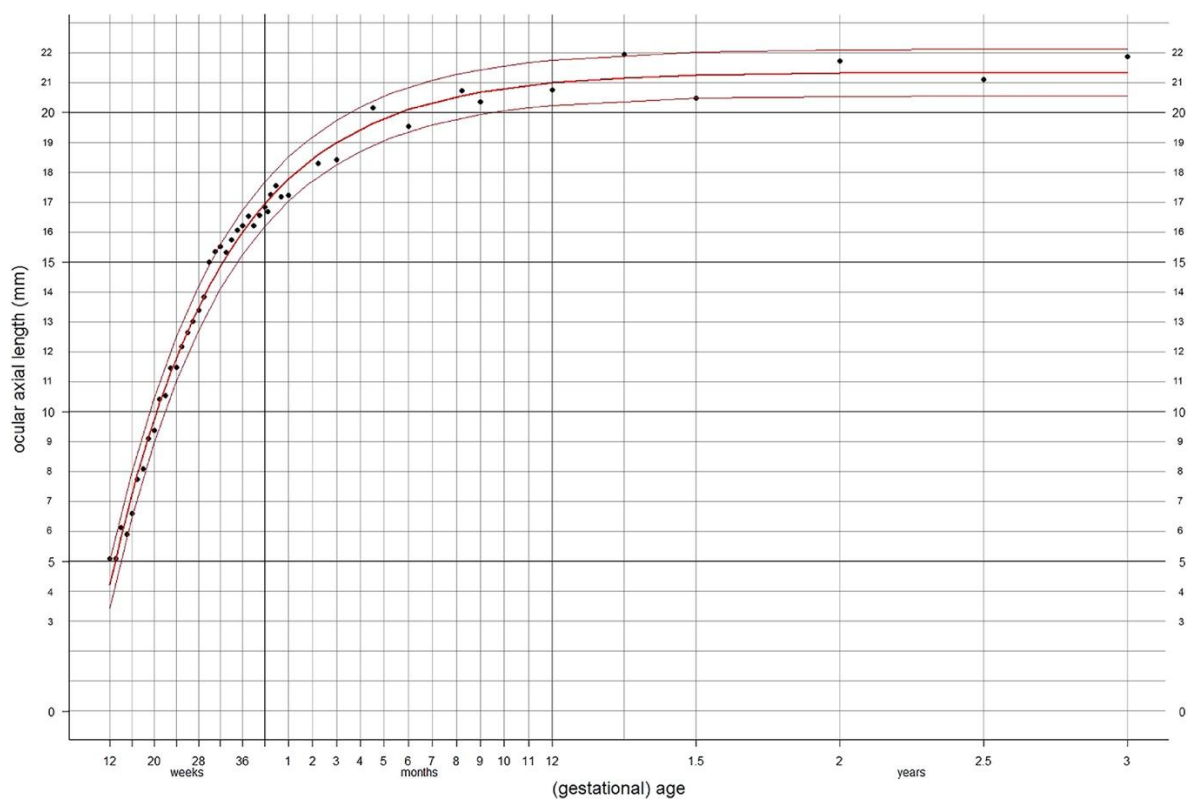
Valsts vai reģions	Incidence uz 100 000 dzīvi dzimušajiem bērniem
Dānija (Pedersen et al., 2020)	4,80
Dienvīdkoreja (Lee et al., 2020)	11,00
Zviedrija (Zetterberg et al., 2015)	4,30
Saūda Arābija (Badawi et al., 2019)	40,00
ASV (Minesota) (Aponte et al., 2010)	1,46
Lielbritānija (Papadopoulos et al., 2007)	5,41
Īrija (Papadopoulos et al., 2007)	3,31
Kanāda (Taylor et al., 1999)	8,00
Spānija (Bermejo & Martínez-Frías, 1998)	2,85
Slovākija (romu populācija) (Gencik, 1989)	80,00
Slovākija (Gencik, 1989)	4,50
Palestīna (Elder, 1993)	12,20
Skotija (Papadopoulos et al., 2007)	11,70

Radzenes horizontālā un vertikālā diametra vērtības veseliem, iznēsātiem bērniem
(J. C. Wang et al., 2022)

Vecuma grupa (mēneši)	0-1	1-6	6-12	12-24	24-36
Radzenes horizontālais diametrs (mm)	$9,78 \pm 0,14$	$10,50 \pm 0,29$	$10,86 \pm 0,23$	$11,38 \pm 0,07$	$11,72 \pm 0,04$
Radzenes vertikālais diametrs (mm)	$9,28 \pm 0,26$	$10,08 \pm 0,18$	$10,28 \pm 0,14$	$10,56 \pm 0,24$	$10,85 \pm 0,03$

Acs aksiālā garuma izmaiņas atbilstoši bērna vecumam
(Groot et al., 2022)

Vecums	Acs aksiālais garums (mm)
38. gestācijas nedēļa	$16,21 \pm 0,16$
40. gestācijas nedēļa	$16,83 \pm 0,19$
1 mēnesis	$17,22 \pm 0,42$
2 mēneši	$18,29 \pm 0,21$
3 mēneši	$18,41 \pm 0,50$
6 mēneši	$19,53 \pm 0,59$
9 mēneši	$20,34 \pm 0,85$
12 mēneši	$20,74 \pm 0,83$
18 mēneši	$20,46 \pm 0,26$
24 mēneši	$21,71 \pm 0,23$
36 mēneši	$21,84 \pm 0,32$



Ilgtermiņa redzes asuma iznākums ķirurģiski ārstētiem pacientiem
(De Silva et al., 2011)

Autors	Publikācijas gads	Acu skaits	Novērošanas ilgums gados	Ķirurģiskās ārstēšanas metode	Labākais koriģētais redzes asums
Varma et al.	1992	44	5,20	Dažādas	37 % > 0,40
Broughton, Parks	1981	34	5,50	Goniotomija	59 % > 0,33
Morgan et al.	1981	23	5,20	Dažādas	78 % > 0,40
Shaffer	1982	50	5,00–25,00	Goniotomija	54 % > 0,50
Hetherington	1978	24	4,40	Dažādas	77 % > 0,40
Russell-Eggitt et al.	1992	335	< 10,00 gadi	Goniotomija	Nav izvērtēts
Gramer et al.	1996	60	11,00	Dažādas	47 % > 0,50
Mendicino et al.	2000	24	4,00	Trabekulotomija 360°, goniotomija	79 % > 0,40 53 % > 0,40
Filous, Brunova	2002	78	3,20	Trabekulotomija	64 % > 0,50
De Silva, Brookes	2011	30	33,80	Dažādas	45 % > 0,33

CYP1B1 patogēno variantu prevalence dažādās Eiropas populācijās

Valsts	Probandu skaits	Pacientu skaits ar CYP1B1 patogēniem variantiem (%)	Visizplatītākais variants
Spānija (López-Garrido et al., 2013)	161	56 (34,78 %)	p.E387K (rs55989760)
Itālija (Giuffrè, 2011)	72	25 (34,72 %)	p.G61E (rs289367000)
Vācija (Weisschuh et al., 2009)	39	7 (17,95 %)	N/A ^a
Francija (Colomb et al., 2003)	31	15 (48,39 %)	g.4340delG
Dānija (Grønskov et al., 2016)	37	10 (27,03 %) ^b	p.W57* (rs72549387)
Portugāle (Simões et al., 2017)	30	22 (73,33 %)	p.A179fs (rs771076928)
Krievija (Ivanoshchuk et al., 2020)	25	5 (20,00 %)	p.R444Q (rs72549376) p.R444* (rs377049098)
Slovākija (romu populācija) (Plášilová et al., 1999)	20	20 (100,00 %)	p.E387K (rs55989760)
Šveice (Lang et al., 2020)	14	6 (42,86 %)	p. L487P (rs1682415237) p.R355fs (rs72549380) c.1044-3C>T (rs761216127)
Latvija (autores pētījums)	21	0	N/A

Pētījumos pamatā analizēti Eiropas reģionu pārstāvoši pacienti, tomēr vairākās kohortās iekļauti probandi arī ar atšķirīgu etnisko izcelsmi. N/A – nav piemērojams; ^a noteikti 11 atšķirīgi patogēnie varianti. Četri pacienti salikti heterozigoti, divi probandi heterozigoti un viens – homozigots, ^b Probandi ar vienas vai divu sekvenču variantiem CYP1B1 (angl. *Probands with 1 or 2 sequence variations in CYP1B1*).

Acs priekšējā segmenta disģenēzes gēnu raksturojums

Gēns	OMIM	Lokuss	Pārmantošanas veids	Fenotips	Asociācija ar PCG	Atsauces
<i>FOXC1</i>	601090	6p25.3	A–D	ASGD 3 (Pītersa anomālija, Aksenfelta anomālija, Rīģera anomālija, iris hipoplāzija, anirīdija), Aksenfelta-Rīģera sindroms, PCG	Jā	(Ava et al., 2021; Lang et al., 2020; Leysen et al., 2022; Mears et al., 1998; Nishimura et al., 1998; Saleem et al., 2003)
<i>FOXE3</i>	601094	1p33	A–R vai A–D	ASGD 2 (iedzimta primāra afakija, katarakta, Pītersa anomālija, <i>microphthalmia</i>)	Nē	(Doucette et al., 2011; Valleix et al., 2006)
<i>PXDN</i>	269400	2p25.3	A–R	ASGD 7 (radzenes apduļķošanās, iedzimta katarakta, <i>microcornea</i>)	Jā*	(Choi et al., 2015; K. Khan, Al-Maskari, et al., 2011; K. Khan, Rudkin, et al., 2011; Leysen et al., 2022; Micheal et al., 2016)
<i>PITX2</i>	601542	4q25	A–D	Aksenfelta-Rīģera sindroms, ASGD 4 (Pītersa anomālija, <i>iris hypoplasia</i>), radzenes gredzenveida dermoīds, PCG	Jā	(Alward et al., 1998; Doward et al., 1999; Leysen et al., 2022; Medina-Trillo et al., 2019; Xia et al., 2004)
<i>PITX3</i>	602669	10q25	A–D vai A–R	ASGD 1, iedzimta mugurēja polāra katarakta	Nē	(Bidinost et al., 2006; Semina et al., 1998)

Gēns	OMIM	Lokuss	Pārmantošanas veids	Fenotips	Asociācija ar PCG	Atsauces
<i>PAX6</i>	607108	11p13	A–D	Anirīdija, ASD 5 (Pītersa anomālija, Aksenfelta anomālija, Rīgera anomālija) keratīts, <i>fovea hypoplasia</i> , iedzimta katarakta, redzes nerva <i>hypoplasia</i>	Nē	(Deml et al., 2016; Jordan et al., 1992; Mirzayans et al., 1995)
<i>CPAMD8</i>	608841	19p13.11	A–R	ASGD 8 (<i>varavīksnenes hipoplāzija, ectopia lentis, corectopia, ectropion uveae, katarakta</i>)	Jā*	(Bonet-Fernández et al., 2020; Cheong et al., 2016)

(AD – autosomāli dominants, AR – autosomāli recesīvs PCG – primāra iedzimta glaukoma, ASD – priekšējā segmenta disģenēze), * atsevišķi klīniskie gadījumi aprakstīti.

Pacienta izmeklēšanas protokols vispārējā anestēzijā



Pacienta izmeklēšanas protokols vispārējā anestēzijā

Datums: _____

Izmeklējumus veic: _____

1) Intraokulārais spiediens (mmHg) anestēzijas sākuma fāzē

Anestēzijas veids _____

iCare OD _____ OS _____ Perkina tonometrs OD _____ OS _____

2) Acs aksiālais garums (mm)

OD _____ OS _____

3) Pahimetrija (μm)

OD _____ OS _____

4) Radzenes diametrs (mm)

OD horizontālais _____ vertikālais _____

OS horizontālais _____ vertikālais _____

5) Refraktometrija un keratometrija

Cikloplēģija ☐

OD _____ OS _____



6) Acs priekšējā segmenta atradnes

Haab's strijas OD **ir / nav** OS **ir / nav**
 Radzenes tūska OD **ir / nav** OS **ir / nav** Tūskas lokalizācija OD **centrāla / perifēra** OS **centrāla / perifēra**
 Radzenes apduļķojums OD **ir / nav** OS **ir / nav** Apduļķojuma lokalizācija OD **centrāla / perifēra** OS **centrāla / perifēra**

7) Gonioskopija

Goniodisģenēze OD **ir / nav** OS **ir / nav**
 Perifēras priekšējas sinehijas OD **ir / nav** OS **ir / nav**
 Pigmentācija trabekulārajā tīklā OD **ir / nav** OS **ir / nav**

8) Fundus oculi apskate

Ekskavācija OD _____ OS _____

Neirotretinālās apmales zudums OD **ir / nav** OS **ir / nav**



9) Ultrasonoskopija (B skans)



Anketa vecākiem slimības un slimību anamnēzes precizēšanai

Aptaujas anketa vecākiem

Cienījamie vecāki!

Lūdzu aizpildiet anketu sakarā ar aizdomām par iedzimtu glaukomu Jūsu bērnam!
Esošā informācija sniegtu mums iespēju izvērtēt bērna riska faktorus un potenciālos cēloņus.

Sūdzības:

Sūdzības	Jā	Nē	Cik ilgi?
1. Asarošana			
2. Izdalījumi no acs			
3. Plakstiņu nekontrolēta raustīšanās			
4. Nepatika pret spožu gaismu			
5. Acs apduļķošanās			
6. Acs izmēru aplielināšanās			

Slimības anamnēze:

1. Vai bērns šobrīd saņem kādus acu medikamentus? Lūdzu precizējiet kādus!

Jā / nē

2. Vai iepriekš bērnam ir veiktas acu operācijas? Lūdzu precizējiet kādus!

Jā / nē

3. Kādi acu medikamenti ir lietoti bērna dzīves laikā kopš dzimšanas? Lūdzu precizējiet un sniedziet informāciju apmēram, cik ilgi tie ir lietoti!

Slimību anamnēze:

1. Vai Jūsu bērnam ir kādas citas hroniskas slimības? Lūdzu precizējiet kādus!

2. Vai Jūsu bērns šobrīd lieto medikamentus? Lūdzu precizējiet kādus!

3. Vai Jūsu bērns dzīves laikā ir saņēmis ārstēšanu ar steroīdiem? Lūdzu precizējiet kādus, kad un cik ilgi!

Jā / nē

Grūtniecība un dzemdības

1. Kurā grūtniecības nedēļā bērns piedzima?

2. Kāds bija bērna dzimšanas svars?

3. Vai grūtniecības laikā bija kādi sarežģījumi? Lūdzu precizējiet!

Vai ir bijušas krampju lēkmes **Jā / nē**

4. Vai grūtniecības laikā lietojāt medikamentus? Ja jā, lūdzu precizējiet kādus!

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, Ibumetin, Nurofen, Ibustar, Aspirin)

Jā / nē

Antihipertensīvie medikamenti (paaugstinātam asinsspiedienam) **Jā / nē**

5. Vai grūtniecības laikā tika konstatētas kādas seksuāli transmisīvas infekcijas? Lūdzu precizējiet!

Jā / nē

6. Vai dzemdību laikā bija sarežģījumi? Lūdzu precizējiet!

Jā / nē

7. Vai dzemdību procesā bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās? Ja jā, lūdzu precizējiet kāda!

Jā / nē

Ģimenes anamnēze

1. Lūdzu precizējiet vecvecāku etnisko piederību

Mātes vecāki:

Vecmāte _____

Vectēvs _____

Tēva vecāki:

Vecmāte _____

Vectēvs _____

2. Vai kādam ģimenē ir noteikta glaukomas diagnoze pirms 40 gadu vecuma?

Vecuma grupā no dzimšanas līdz 4 gadu vecumam? **Jā / nē**

Vecuma grupā no 4 līdz 40 gadiem? **Jā / nē**

Nav zināms ģimenes anamnēze (atzīmēt, ja atbilstoši)

3. Vai pastāv varbūtība, ka starp bērna vecākiem varētu būt asins radniecība?

Jā / nē