

Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность наследственных заболеваний сетчатки

Зольникова И.В.¹, Кадышев В.В.², Марахонов А.В.², Зинченко Р.А.²

1 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д.14/19

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

Наследственные заболевания сетчатки (НЗС) представляют собой класс офтальмологических болезней, в котором выделяют заболевания с преимущественным поражением палочковой системы и заболевания с преимущественным поражением колбочковой системы, включающие макулярные дистрофии. В представленном сообщении описана структура спектра НЗС в клинически полиморфной выборке на основании данных клинических, инструментальных (оптической когерентной томографии, аутофлюоресценции, электроретинографии) и молекулярно-генетических методов диагностики (NGS, секвенирование по Сэнгеру).

Ключевые слова: наследственные заболевания сетчатки, генетика, офтальмология, болезнь Штаргардта, пигментный ретинит, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

Для цитирования: Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В., Зинченко Р.А. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность наследственных заболеваний сетчатки. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 42-43.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.42-43

Автор для корреспонденции: Зольникова Инна Владимировна; e-mail: innzolnikova@hotmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-15-01051, и в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Clinical polymorphism and genetic heterogeneity of inherited retinal diseases

Zolnikova I.V.¹, Kadyshev V.V.², Marakhonov A.V.², Zinchenko R.A.²

1 — Helmholtz National Medical Research Center of Eye diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russia

Inherited retinal disease (IRD) is a class of ophthalmic disorders in which can be classified into diseases of primarily of rod system and with primarily of cone system, which include macular dystrophies. In the presented report the structure of spectrum of IRD in clinically polymorphic is presented on the base of clinical, molecular-genetics and instrumental (OCT, autofluorescence, eletroretinography).

Keywords: hereditary retinal diseases, genetics, ophthalmology, Stargardt's disease, retinitis pigmentosa, clinical polymorphism, genetic heterogeneity

For citation: Zolnikova I.V., Kadyshev V.V., Marakhonov A.V., Zinchenko R.A. Clinical polymorphism and genetic heterogeneity of inherited retinal diseases. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 42-43 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.42-43

Corresponding author: Zolnikova Inna Vladimirovna; e-mail: innzolnikova@hotmail.com

Funding. The research was supported by RSF (project No. 17-15-01051) and by the part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education for Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Наследственные заболевания сетчатки (НЗС) представляют собой класс офтальмологических болезней, в котором выделяют заболевания с преимущественным поражением палочковой системы и заболевания с преимущественным поражением колбочковой системы, включающие макулярные дистро-

фии. Наиболее частым НЗС является пигментный ретинит (ПР) распространенность которого составляет 1:4000 [1]. Насчитывается 1,5 млн человек в мире, больных ПР. Наиболее частой макулярной дистрофией является болезнь Штаргардта, распространенность которой составляет 1:10000 [2].

Материал и методы

Проанализирована группа пациентов (N=230) с НЗС. Пробандам проведены комплексное обследование, включавшее клинические (офтальмоскопия, биомикроскопия, визометрия), инструментальные (оптическая когерентная томография (ОКТ), аутофлюоресценция глазного дна, электроретинография (ЭРГ) некоторым – сканирующая лазерная офтальмоскопия (SLO), генеалогическое и молекулярно-генетические (NGS, прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA) исследования.

Результаты

Макулодистрофия составила 34,7% от всех НЗС. НЗС с преимущественным поражением палочковой системы (ПР, хороидеремия) – 26,8%. НЗС с преимущественным поражением колбочковой системы – 20%. В 18,5% случаев зарегистрированы различные варианты абитрофии сетчатки. Самыми частыми в обследованной выборке были мутации в генах *ABCA4* (35%), *RPGR* (17%), *PRP2* (13%), *BEST1* (11%), *USH2A* (9%) (ПР и синдром Ашера), *RHO* (5%), *CHM* (5%), *RS1* (5%). При синдроме Фавре-Гольдмана выявлены мутации в гене *NR2E3*. Таким образом *ABCA4*-ассоциированная патология, а именно болезнь Штаргардта, в данном исследовании встретилась наиболее часто.

Такие методы как ОКТ, аутофлюоресценция глазного дна, электроретинография (ЭРГ) являются важными и требуются для диагностики НЗС.

Электроретинография позволяет дифференцировать заболевания с преимущественным поражением палочкового (ПР) или колбочкового аппарата сетчатки (макулодистрофии, колбочковая и колбочково-палочковая дегенерация).

При болезни Штаргардта сниженная или отсутствующая аутофлюоресценция в фовеа сопровождается мелкими пятнистыми очагами сниженной аутофлюоресценции за ее пределами, указывая на фоку-

сы дисфункции или атрофии РПЭ, а также очажками усиления аутофлюоресценции (гиперфлюоресценция).

Признаки дегенерации сетчатки по данным ОКТ, в том числе отсутствующая или прерывистая линия сочленения наружных и внутренних сегментов (эллипсоидная зона) являются отражением дегенеративных изменений в наружных слоях сетчатки и отсутствуют в фовеа при болезни Штаргардта и присутствуют при ПР. Кистозный макулярный отек (КМО) выявляется в ряде случаев при ПР.

Ослабление аутофлюоресценции указывает на снижение функции ретинального пигментного эпителия (РПЭ) или его атрофию и при ПР распространяется от периферии к центру. Усиление аутофлюоресценции указывает на накопление флуорофоров и при ПР имеет вид кольца Робсона-Холдера вокруг фовеа.

При редкой форме НЗС – белоточечном глазном дне (*fundus albipunctatus*) выявлены мутации в гене *RDH5*, одна из патологических нуклеотидных последовательностей выявлена впервые.

При мутациях в одном гене возможны различные клинические проявления, а мутации в разных генах могут приводить к одному фенотипу.

Таким образом, комплекс офтальмологического, инструментального и молекулярно-генетического исследований позволили изучить клинический полиморфизм генетически гетерогенной группы заболеваний заднего отрезка глаза, установить мажорные гены-кандидаты для данных заболеваний и определить наиболее частые нозологические формы (болезнь Штаргардта, пигментная дегенерация сетчатки). В свою очередь это позволит разработать диагностический алгоритм для пациентов с наследственными болезнями сетчатки и хороидеи.

Литература/ References

1. Bruninx R., Lepière G. Retinitis pigmentosa. Rev.Med.Liege. 2020; 75(2): 73–74.
2. Khan M., Cremers F.P.M. ABCA4-Associated Stargardt Disease. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2020; 237(03): 267–274.