

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.07.30-38>

Генетические варианты у пациентов с семейной экссудативной витреоретинопатией в Российской Федерации

Катаргина Л.А.¹, Кадышев В.В.², Денисова Е.В.¹, Гераськина Е.А.¹, Ионова С.А.², Васильева Т.А.², Марахонов А.В.², Зинченко Р.А.^{2,3}

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

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

3 – ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Введение. Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) – редкое генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся вариабельными клиническими проявлениями. Ген *FZD4* играет одну из главных ролей в ретинальном ангиогенезе, является наиболее изученным из ассоциированных с СЭВР. Молекулярно-генетическое обследование большой когорты пациентов с СЭВР в России не проводилось.

Цель: изучить спектр вариантов нуклеотидной последовательности генов у пациентов с СЭВР в Российской Федерации, выявить и охарактеризовать клинико-генетические корреляции.

Методы. В Национальном медицинском исследовательском центре глазных болезней имени Гельмгольца и ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» обследованы 58 пациентов (31 девочка, 27 мальчиков) с СЭВР в возрасте от 3 недель до 17 лет. Всем пациентам проводилось углубленное офтальмологическое обследование. Молекулярно-генетическое обследование проведено методом прямого секвенирования по Сэнгеру и методами высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Результаты. Варианты нуклеотидной последовательности гена *FZD4* обнаружены у 10 пациентов (17,2%) из 9 неродственных семей, три варианта выявлены впервые. Внутригенные делеции и однонуклеотидные замены идентифицированы с одинаковой частотой. Особенности пациентов с выявленными вариантами нуклеотидной последовательности гена *FZD4* являются ранняя манифестация, асимметричное поражение, прогрессирующее течение и аутосомно-доминантное наследование.

Ключевые слова: семейная экссудативная витреоретинопатия, аваскулярные зоны сетчатки, мутации гена *FZD4*, витреоретинальная патология у детей.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Денисова Е.В., Гераськина Е.А., Ионова С.А., Васильева Т.А., Марахонов А.В., Зинченко Р.А. Генетические варианты у пациентов с семейной экссудативной витреоретинопатией в Российской Федерации. *Медицинская генетика* 2023; 22(7): 30-38.

Автор для корреспонденции: Гераськина Е.А.; e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-015-00061.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.07.2023

Nucleotide changes in patients with familial exudative vitreoretinopathy in the Russian Federation

Katargina L.A.¹, Kadyshchev V.V.², Denisova E.V.¹, Geraskina E.A.¹, Ionova S.A.², Vasilyeva T.A.², Marakhonov A.V.², Zinchenko R.A.^{2,3}

1 – Helmholtz National Research Centre of Eye disease
14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russian Federation

2 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

3 – N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
12, bldg. 1, Vorontsovo pole st., Moscow, 105064, Russian Federation

Background. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare hereditary genetically heterogeneous disease characterized by impaired retinal angiogenesis and variable clinical manifestations. The *FZD4* gene is the most studied of those associated with FEVR. Molecular genetic examination of a large cohort of patients with FEVR in the Russian Federation was not carried out.

Objective: to study the spectrum of variants of the nucleotide sequence of genes in patients with FEVR in the Russian Federation, to identify clinical and genetic correlations.

Methods. 58 patients (31 girls, 27 boys) with FEVR aged from 3 weeks to 17 years were examined in an interdisciplinary manner at the Helmholtz National Research Centre of Eye disease and the Research Centre for Medical Genetics. All patients underwent an in-depth ophthalmological examination. The molecular genetic examination was carried out by direct Sanger sequencing and high-throughput sequencing methods.

Results. Variants of the nucleotide sequence of the *FZD4* gene were found in 10 patients (17.2%) from 9 unrelated families, of which 3 were identified for the first time. Single-nucleotide deletions and substitutions were identified with the same frequency. The features of patients with identified variants of the nucleotide sequence of the *FZD4* gene are early manifestation, asymmetric lesion, progressive course and autosomal dominant inheritance.

Keywords: familial exudative vitreoretinopathy, avascular areas of the retina, mutations of the *FZD4* gene, vitreoretinal pathology in children.

For citation: Katargina L.A., Kadyshch V.V., Denisova E.V., Geraskina E.A., Ionova S.A., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Zinchenko R.A. Nucleotide changes in patients with familial exudative vitreoretinopathy in the Russian Federation. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(7): 30-38. (In Russ.)

Corresponding author: Geraskina E.A.; e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru

Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant 20-015-00061.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.07.2023

Введение

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся вариабельными клиническими проявлениями: от бессимптомных аваскулярных зон (АЗ) с микрососудистыми изменениями на периферии сетчатки до тотальной отслойки сетчатки [1-3].

Наследственный характер СЭВР изучается с 1978 г. [4]. В настоящее время установлена связь СЭВР с вариантами нуклеотидной последовательности в 9 генах: *FZD4*, *LRP5*, *NDP*, *TSPAN12*, *ZNF408*, *KIF11*, *RCBTB1*, *CTNNA1* и *JAG1* [5, 6, 7]. Мутации обнаруживаются в 50-78% случаев заболевания, при этом большую часть составляют изменения нуклеотидной последовательности в первых шести генах [5, 6]. Заболевание имеет разные типы наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Стоит отметить, что отягощенный семейный анамнез удается установить лишь в 3-11% случаев [3, 5].

Белки, кодируемые этими генами, входят в состав сигнального пути Норрин/ β -катенин. Белок Frizzled-4 (кодируемый геном *FZD4*) совместно с корецептором — белком, родственным рецептору липопротеидов низкой плотности типа 5 (кодируемым геном *LRP5*), являются рецепторами лиганда Норрина (кодируемого геном *NDP*). При связи трех белков образуется тройной комплекс, который со вспомогательным компонентом тетраспанином-12 (ген *TSPAN12*) инициирует передачу сигналов β -катенина [9]. Ген *TSPAN12* кодирует белок, регулирующий передачу сигнала между FZD4 и Норрином. β -катенин является кофактором сигнального пути Wnt, выполняет многочисленные функции в клет-

ке, в том числе участвует в механизмах ангиогенеза сетчатки: клеточной дифференцировке, апоптозе, пролиферации, межклеточной адгезии [10]. В норме тройной комплекс FZD4-TSPAN12-LRP5 восстанавливает белок Axin и тем самым ингибирует фосфорилирование β -катенина, вызывая его стабилизацию [11-13].

Ген *FZD4* является наиболее изученным из ассоциированных с СЭВР (OMIM #604579), и до 40% генетически подтвержденной СЭВР, по данным литературы, ассоциировано именно с патогенными изменениями этого гена [14-17]. К 2022 г. в базе данных HGMD v.2022.1 описано 158 различных вариантов нуклеотидной последовательности гена *FZD4*, ассоциированных с развитием СЭВР.

Описаны различные клинические проявления СЭВР при мутациях в гене *FZD4*: от бессимптомных АЗ до двухсторонней тотальной отслойки сетчатки, при этом фенотипические проявления могут варьировать даже в пределах одной семьи [20, 21].

В Российской Федерации отсутствуют публикации о результатах молекулярно-генетического обследования большой когорты пациентов с СЭВР.

Цель работы: изучить спектр вариантов нуклеотидной последовательности генов у пациентов с СЭВР в Российской Федерации, выявить клинико-генетические корреляции.

Методы

В Национальном медицинском исследовательском центре глазных болезней имени Гельмгольца и ФГБНУ «Медико-генетический научный центр име-

ни академика Н.П. Бочкова» обследованы 58 пациентов (31 девочка, 27 мальчиков) с СЭВР в возрасте от 3 недель до 17 лет (средний возраст на момент обследования 7 лет). Все дети рождены от нормально протекавшей беременности на сроке 38–41 неделя, соматически здоровые. Диагноз СЭВР установлен на основании клинических проявлений, включающих АЗ, изменения сосудов на границе с ней, субретинальный экссудат и преретинальный фиброз, неоваскуляризацию, складки и отслойку сетчатки, и характера течения заболевания. Использовалась классификация, предложенная D. Pendergast и M.T. Trese, 1998 г. с дополнением А.Н. Kashani и соавт., 2014 г. [1,2,4].

Всем пациентам проводилось углубленное офтальмологическое обследование, включающее детальную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, фоторегистрацию изменений глазного дна с помощью RetCam и FundusFoto. Большинству детей до 6 лет обследование проводилось в наркозе. Стандартное офтальмологическое обследование при возможности проводилось также родителям пациентов.

Проводились молекулярно-генетические исследования для выявления генов-кандидатов, изменения в которых ассоциированы с развитием СЭВР. Первым этапом диагностики данной патологии в настоящем исследовании являлось таргетное секвенирование гена *FZD4* по причине дешевизны и быстроты метода по сравнению с методами высокопроизводительного секвенирования, а также более высокой вероятности выявления патогенных вариантов в гене *FZD4* по сравнению с другими генами [14–17]. Всем пациентам выборки было выполнено таргетное секвенирование гена *FZD4* (58 пациентов). Для таргетного секвенирования

гена *FZD4* использовали праймеры, представленные в табл. 1. Следующим этапом диагностики было молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA) для поиска крупных делеций в гене *FZD4*, которое также было выполнено всем пациентам выборки (58 пациентов). Пациентам, у которых не было выявлено патогенного или вероятно-патогенного варианта в гене *FZD4*, выполнены молекулярно-генетические исследования методами высокопроизводительного секвенирования (ВПС) (21 пациент).

Аннотация выявленных вариантов по референсному транскрипту гена *FZD4* (NM_012193.4) проводилась с применением ряда алгоритмов предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT, BMut), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов 1000 геномов, ESP6500 и gnomADv2.1.1. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (LOVD) и данные литературы. Выявляемые полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не учитывались.

Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура Human Genome Variation Society (HGVS), представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/>.

В каждом случае от родителей или законных представителей пациентов было получено информированное согласие на забор биоматериала, проведение исследования и обработку персональных данных.

Таблица 1. Последовательность праймеров, которые использовались для амплификации гена *FZD4*

Table 1. Primer sequences for amplification of the *FZD4* gene

Название праймера	Последовательность	Геномные координаты области отжига праймеров (hg19)
FZD4_F1	TAAAATCCCACACAGTCGCG	chr11:86954711-86955262
FZD4_R1	GGATGATCAACTTGGCATGG	
FZD4_F2A	GCCCTTGTTTGAGGTCAGAG	chr11:86951909-86952633
FZD4_R2A	TCACAGGATATCCTTTCCCG	
FZD4_F3	TGAAGAGGCAGCAGAACCTG	chr11:86662555-86662946
FZD4_R3	TGAACAAGGCCACCAACCT	
FZD4_24F	GTGGTGGCTCCCCTCTTAC	chr11:86661851-86662627
FZD4_24R	GGGGAAAACAGTATCGCCCT	
FZD4_F2C	CGCCCCATCATATTTCTCAG	chr11:86662668-86663041
FZD4_R2C	CACAAGCCAGTCAGTTCATC	

Результаты

Различные варианты нуклеотидной последовательности выявлены только в гене *FZD4* у 10 детей (17,2%) из 9 неродственных семей, в 5 из них (55,56%) прослежен отягощенный семейный анамнез в виде СЭВР или патологии сетчатки.

Фенотипические проявления при манифестации СЭВР и выявленные генетические изменения представлены в **табл. 2**.

Генетические изменения

Всем пациентам выборки был проведен поиск патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене *FZD4*. Было обнаружено 10 мутаций, из которых 5 — малые делеции со сдвигом рамки считывания и 5 однонуклеотидных замен. Среди выявленных вариантов 6 оказались патогенными, 4 — вероятно патогенными, 3 варианта были описаны впервые, 7 были ранее описаны [19-25, 34].

Делеции. Выявлено 2 ранее не описанные делеции гена *FZD4*. У пациентов 3 и 4 (брата и сестры из одной семьи) — однонуклеотидная делеция в экзоне 2 гена *FZD4*: с.1486del, p.(Trp496Glyfs*17). У пациента 8 обнаружена делеция в экзоне 1 гена *FZD4*: с.184_196delAAGATGCCCAACC, p.(Lys62Trpfs*14). Обе мутации выявлены в гетерозиготном состоянии, приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Так как они нарушают синтез полноразмерного белка, их следует расценивать с большой вероятностью, как патогенные.

У пациентов 7 и 9 обнаружены делеции в экзоне 2 гена *FZD4* в гетерозиготном состоянии: ранее не описанный вариант с.1501_1502delCT, p.(Leu501Serfs*33), а также ранее описанный [34] как патогенный вариант с.1282_1285delGACA, p.(Asp428Serfs*2). Оба варианта приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона.

Замены. У пациента 10 обнаружена ранее не описанная однонуклеотидная замена.1481G>A, p.(Trp494*) в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции белка. При этом ранее в литературе у пациента с СЭВР был описан вариант нуклеотидной последовательности с.1482G>A, p.(Trp494*), приводящий к тем же изменениям на белковом уровне [24].

У 4 других пациентов выявлены однонуклеотидные замены в экзоне 2 гена *FZD4*, у 1 пациента — в экзоне 1, ранее зарегистрированные в базе HGMD, как патогенные, ассоциированные с развитием экссудативной

витреоретинопатии. У пациента 1 найдена однонуклеотидная замена с.1513C>T, p.(Gln505*), приводящая к образованию преждевременного сайта терминации трансляции белка, у пациента 2 — патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.611G>A, p.(Cys204Tyr), приводящий к несинонимичной замене в гетерозиготном состоянии, у пациента 5 — патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.314T>C в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в высоко консервативной позиции p.(Met105Thr). Данная мутация расположена в последовательности, кодирующей важный функциональный домен, который определяет специфичность связывания белка Frizzled-4 с другими белками. У пациента 6 найден патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.205C>T, p.(His69Tyr), в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в высоко консервативной позиции. Данная мутация приводит к нарушению нормального фолдинга белка Frizzled-4 и его дальнейшей деградации [29].

Фенотипические проявления и течение заболевания

При анализе клинической картины у пациентов с выявленными вариантами гена *FZD4* установлено, что первые жалобы в 8 случаях из 10 появились в возрасте до 3 лет.

При сравнительном анализе пациентов СЭВР с наличием изменений гена *FZD4* и без выявлены статистически достоверные различия в возрасте манифестации ($p>0,001$), характере течения ($p=0,023$) и семейном анамнезе ($p<0,001$) (**табл. 3**).

При анализе клинических проявлений СЭВР, ассоциированной с мутацией гена *FZD4*, и без нее (**рисунок**) выявлено, что у большинства детей с выявленными генетическими изменениями при манифестации отмечалось симметричное поражение с начальными стадиями, при этом преобладала 2 стадия (в 60% глаз у пациентов с мутацией, в 37,5% глаз без мутации, $p=0,093$).

При анализе стадий заболевания и дальнейшего естественного течения при одинаковом возрасте манифестации (до 3 лет) существенных различий не выявлено.

Обсуждение

По данным литературы, выявляемость генетических нарушений в 6 наиболее изученных генах (*FZD4*, *LRP5*, *NDP*, *TSPAN12*, *ZNF408*, *KIF11*) у пациентов с СЭВР составляет 22-50%, из них до 40% составляют варианты гена *FZD4* [5, 6, 8].

Таблица 2. Выявленные нарушения нуклеотидной последовательности гена *FZD4* и клинические проявления СЭВР на момент манифестации.**Table 2.** Revealed nucleotide sequence variants of the *FZD4* gene and clinical manifestations of FEVR at the time of manifestation.

№ пациента	Возраст манифестации manifestation	Глаз	Стадия	Офтальмоскопические изменения	Семейный анамнез	Выявленные варианты нуклеотидной последовательности гена <i>FZD4</i> (NM_012193.4)	Патогенность	Новый или описанный вариант
1	3 мес.	OD	2А	Почти круговая АЗ с преретинальным фиброзом на границе	У старшей сестры к 10 годам без лечения развилась двухсторонняя отслойка сетчатки	Однонуклеотидная замена в экзоне 2: с.1513C>T, р. (Gln505*).	П	Ранее описан [26, 27, 28]
		OS	3А	Складка сетчатки вдоль нижне-височной аркады от ДЗН к задней капсуле хрусталика, круговая АЗ.				
2	1 год 9 мес	OD	3Б	ДЗН тракционно деформирован, по ходу сосудов – желтоватый субретинальный экссудат, локальная экссудативная отслойка сетчатки в наружном отделе, АЗ на периферии во внутренней половине	Неотягощена	Однонуклеотидная замена в экзоне 2: с.611G>A, р. (Cys204Tyr)	П	Ранее описан [29, 30]
		OS	2А	Широкая АЗ почти круговая, эпиретинальная мембрана на границе с АЗ и в макулярной зоне				
3	2 мес.	OD	3Б	Почти круговая АЗ с отложением экссудата на границе и преретинальным фиброзом, крепящимся к задней капсуле хрусталика в наружном отделе.	Подтвержденная СЭВР у сестры (ОИ – стадия 2А) и матери (ОИ стадия 1)	Однонуклеотидная делеция в экзоне 2: с.1486del, р. (Trp496Glyfs*17)	ВП	Не описан
		OS	4А	Почти круговая АЗ с преретинальным фиброзом на границе и складкой сетчатки проходящей через макулу от ДЗН к задней капсуле хрусталика				
4	С рождения	OD	2А	Круговые АЗ с преретинальным фиброзом на границе	Подтвержденная СЭВР у брата (ОД – стадия 3Б, ОС – 4А) и матери (ОИ стадия 1)	Однонуклеотидная делеция в экзоне 2: с.1486del, р. (Trp496Glyfs*17)	ВП	Не описан
		OS	2А	Круговые АЗ с преретинальным фиброзом на границе				
5	3 года	OD	2Б	АЗ почти круговая с эпиретинальным фиброзом и субретинальным экссудатом на границе и экссудатом по ходу сосудов.	У мамы – СЭВР (ОД – 1 стадия, ОС – анофталм)	Однонуклеотидная замена в экзоне 2: с.314T>C, р. (Met105Thr)	П	Ранее описан [31]
		OS	3А	АЗ в нижнем отделе с сосудистыми мальформациями на границе. Складка сетчатки от ДЗН, переходящая в отслойку на 1-2 ч.				

Продолжение табл. 2 см. на стр. 35

№ пациента	Возраст манифестации manifestation	Глаз	Стадия	Офтальмоскопические изменения	Семейный анамнез	Выявленные варианты нуклеотидной последовательности гена <i>FZD4</i> (NM_012193.4)	Патогенность	Новый или описанный вариант
6	7 лет	OD	2Б	На периферии в нижней половине — АЗ с субретинальным фиброзом и экссудатом, микроаневризмами на границе.	Неотягощена.	Однонуклеотидная замена в экзоне 1: с.205C>T, р.(His69Tyr)	ВП	Описанный вариант в 2012 г. [32]
		OS	1	На периферии в наружном отделе АЗ, на границе с ней — извитые сосуды, сосудистые аркады				
7	3 года	OD	3Б	ДЗН тракционно деформирован, височный сдвиг сосудов, макула не сформирована, распространенная отслойка сетчатки, складка сетчатки концентрично зубчатой линии на периферии, атрофические хориоретинальные очажки на периферии	У матери — СЭВР (ОИ — 5 стадия)	Делеция двух нуклеотидов в экзоне 2: с.1501_1502delCT, р.(Leu501Serfs*33)	ВП	Вариант описан в 2022 г. [33]
		OS	3Б	ДЗН тракционно деформирован, височный сдвиг сосудов, макула не сформирована, на периферии локальная отслойка сетчатки с желтоватым субретинальным экссудатом, атрофический хориоидальный очаг				
8	3 года	OD	2А	Извитые сосуды, преретинальный фиброз в наружном отделе.	Неотягощена	Делеция 13 нуклеотидов в экзоне 1: с.184_196delAAGATGCCCAACC, р.(Lys62Trpfs*14)	П	Не описан
		OS	2А	Почти круговая широкая АЗ с преретинальным фиброзом на границе				
9	3 года	OD	2А	АЗ в наружном отделе с преретинальным фиброзом на границе	Неотягощена	Делеция 4 нуклеотидов в экзоне 2: с.1282_1285delGACA, р.(Asp428Serfs*2)	П	Описан в 2010 г. [34]
		OS	2А	АЗ в наружном отделе с преретинальным фиброзом на границе				
10	С рождения	OD	2А	Почти круговая АЗ с преретинальным фиброзом на границе	Неотягощена	Однонуклеотидная замена в экзоне 2: с.1481G>A, р.(Trp494*)	П	Описанный вариант в 2012 г. [28]
		OS	2А	Почти круговая АЗ, фиброзный тяж от ДЗН к наружной периферии				

Примечание: П — патогенный; ВП — вероятно патогенный.

Впервые в РФ проведено молекулярно-генетическое исследование 58 детей с СЭВР. Выявлены только нарушения нуклеотидной последовательности в гене *FZD4*, частота которых составила 17,2%, что соответствует ранее описанной в США, Великобритании

и Китае (14-33%) и превышает частоту, описанную в Японии и Индии (3%) [5, 6, 18, 25-30].

В нашей группе обследованных внутригенные делеции и однонуклеотидные замены обнаружены с одинаковой частотой (50% от выявленных вариантов), что

чаще, чем описано в литературе (19,5%) [7]. Таким образом, можно говорить об особенностях типа изменений нуклеотидной последовательности гена *FZD4* у пациентов с СЭВР в РФ.

Патология данного гена ассоциирована с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования со 100% пенетрантностью [6, 7]. В нашем исследовании все изменения были гетерозиготными, что также свидетельствует об АД наследовании. Фенотип, ассоциирован-

ный с *FZD4*, демонстрирует различную степень выраженности, в том числе при одинаковых мутациях у членов одной семьи (пациенты 3 и 4), и асимметрию между парными глазами [6, 18, 24].

Данные о течении СЭВР, ассоциированной с патологией гена *FZD4*, противоречивы. Асимметричное течение СЭВР при мутации *FZD4*, в том числе одностороннее, выявлено в 75%, по данным Wai Y.Z с соавт., в 52% – по данным Тао Т. с соавт. При этом развитие

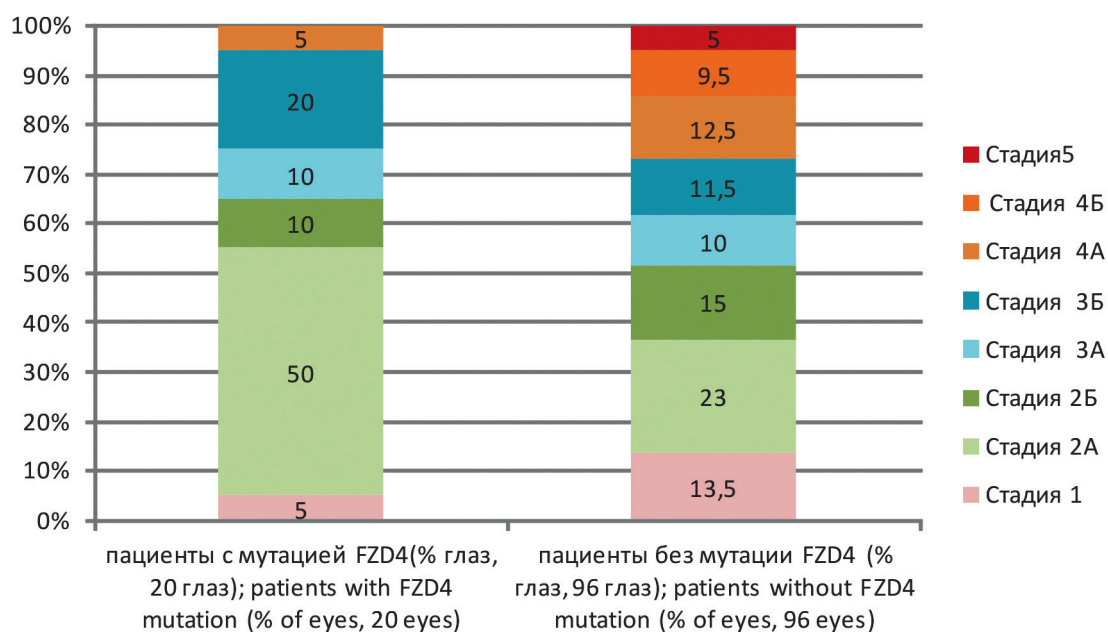


Рисунок. Стадии СЭВР при манифестации в группах пациентов с выявленными вариантами гена *FZD* и без них.

Figure. Stages of manifestation FEVR with and without *FZD4* variants.

Таблица 3. Сравнение группы пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FZD4* с группой пациентов без изменений в данном гене.

Table 3. Comparison of a group of patients with nucleotide variants in the *FZD4* gene with a group of patients without changes in this gene.

	Нарушения нуклеотидной последовательности гена <i>FZD4</i> (10 детей, 20 глаз)	Без нарушений нуклеотидной последовательности <i>FZD4</i> (48 детей, 96 глаз)	P-value
Пол, чел. (%)			
Мальчики	4 (40%)	12 (25%)	
Девочки	6 (60%)	36 (75%)	
Возраст манифестации	1 неделя - 7 лет	1 мес.-15 лет	
Манифестация в первые 3,5 года жизни, глаз (%)	9 (90%)	23 (48%)	<0,001
Двухстороннее поражение, чел. (%)	10 (100%)	41 (85%)	0,091
Асимметричное течение	8 (80%)	19 (40%)	0,023
Отягощенный семейный анамнез	5 (50%)	2 (4%)	<0,001

тяжелых стадий описано Wai Y.Z с соавт. в 82,8% пораженных глаз. Wang S. с соавт. и Lu J. с соавт. сообщают о развитии тяжелых стадий в 39,5–45% глаз, Seo S.H. с соавт. отмечают более мягкое течение у 15 обследованных пациентов с патологией *FZD4* с развитием 3 стадии в 13% глаз и отсутствием 4–5 стадии [5,25,31–33]. В нашем исследовании при динамическом наблюдении 5 стадия без проводимого лечения развилась в 2 глазах (10%), что может свидетельствовать о более легком течении СЭВР в российской выборке.

Асимметричное течение может быть обусловлено генетическим мозаицизмом [5].

Полученные результаты могут указывать на особенности вариантов генов (преобладание делеций и нуклеотидных замен), характерных для российских пациентов.

Молекулярно-генетическое обследование играет важную роль в верификации диагноза, уточнении типа наследования заболевания, характера течения и дальнейшего прогноза.

Литература

- Gilmour D. F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)* 2015;29:1–14
- Criswick V. G., Schepens C. L. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1969;68(4):578–594.
- Pendergast S. D., Trese M. T. Familial exudative vitreoretinopathy: results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998;105:1015–1023.
- Xia F., Lyu J., Fei P. et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. *BMC Ophthalmol* 2019; 19: 126.
- Wang S., Zhang X., Hu Y., et al. Clinical and genetic features of probands and affected family members with familial exudative vitreoretinopathy in a large Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(1):83–86. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315598
- Salvo J., Lyubasyuk V., Xu M. et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1937–1946.
- Huang L., Lu J., Zhang L. et al. Whole-Genome Deletions of *FZD4* Cause Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Genes (Basel).* 2021;12(7):980. doi: 10.3390/genes12070980.
- Ye X., Wang Y., Cahill H. et al., Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell* 2009; 139(2): 285–298.
- Luhmann U. F. O., Lin J., Acar N. et al. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46(9): 3372–3382.
- Исаева А., Шабалова А., Рязанцева И. с соавт. β -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. *Вестник российской академии медицинских наук* 2015;70: 475. 10.15690/vramn.v70.i4.1415.
- Valenta T., Hausmann G., Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J.* 2012; 31: 2714–2736
- Easwaran V., Lee S. H., Inge L. et al. β -Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res.* 2003; 63 (12): 3145–3153.
- Shivanna S., Harrold I., Shashar M., et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear β -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem.* 2015;290(20):12537–46. doi: 10.1074/jbc.M114.616623.
- Zhu X., Sun K., Huang L. et al. Identification of Novel Mutations in the *FZD4* and *NDP* Genes in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy in South India. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(2):92–98. doi: 10.1089/gtmb.2019.0212.
- Wang Y., Rattner A., Zhou Y. et al. Norrin/frizzled 4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell.* 2012;151(6):1332–1344.
- Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell.* 2004;116(6):883–895.
- Qin M., Hayashi H., Oshima K. et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the *LRP5* and/or *FZD4* genes. *Hum Mutat.* 2005;26(2):104–12. doi: 10.1002/humu.20191.
- Chen C., Sun L., Li S., Huang L., et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res.* 2020;192:107941. doi: 10.1016/j.exer.2020.107941.
- Nykamp K., Anderson M., Powers M. et al. comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med.* 2017;19(10):1105–1117. doi: 10.1038/gim.2017.37.
- Fan J., Venkateswaran N., Fan K.C. et al. Familial exudative vitreoretinopathy associated with retinal astrocytic hamartoma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;25:101312. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101312.
- Yang H., Li S., Xiao X. et al. Identification of *FZD4* and *LRP5* mutations in 11 of 49 families with familial exudative vitreoretinopathy. *MolVis.* 2012;18:2438–46.
- Iarossi G., Bertelli M., Maltese P.E. et al. Genotype-Phenotype Characterization of Novel Variants in Six Italian Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:3080245. doi: 10.1155/2017/3080245.
- Drenser K.A., Dailey W., Vinekar A. et al. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the *FZD4* gene. *ArchOphthalmol.* 2009;127(12):1649–54. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.322.
- Milhem R.M., Ben-Salem S., Al-Gazali L. et al. Identification of the cellular mechanisms that modulate trafficking of frizzled family receptor 4 (*FZD4*) missense mutants associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014; 55(6):3423–3431. DOI: 10.1167/iops.14-13885.
- Lu J., Huang L., Sun L. et al. *FZD4* in a Large Chinese Population With Familial Exudative Vitreoretinopathy: Molecular Characteristics and Clinical Manifestations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(4):7. doi: 10.1167/iops.63.4.7.
- Rao F. Q., Cai X. B., Cheng F. F. et al. Mutations in *LRP5*, *FZD4*, *TSPAN12*, *NDP*, *ZNF408*, or *KIF11* genes account for 38.7% of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(5): 2623–2629. <https://doi.org/10.1167/iops.16-21324>
- Li J.K., Li Y., Zhang X. et al. Spectrum of Variants in 389 Chinese Probands With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59:5368–5381. doi: 10.1167/iops.17-23541.
- Toomes C., Bottomley H.M., Scott S. et al. Spectrum and frequency of *FZD4* mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2083–2090.
- Omoto S., Hayashi T., Kitahara K. et al. Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with *FZD4* mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet.* 2004;25(2):81–90. doi: 10.1080/13816810490514270.

30. Nallathambi J., Shukla D., Rajendran A. et al. Identification of novel FZD4 mutations in Indian patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis.* 2006;12:1086-92.
31. Tao T., Xu N., Li J. et al. Ocular Features and Mutation Spectrum of Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(15):4. doi: 10.1167/iovs.62.15.4.
32. Wai Y.Z., Chong, Y.Y., Lim, L.T. et al. Familial exudative vitreoretinopathy in a 4 generations family of South-East Asian Descendent with FZD4 mutation (c.1501_1502del). *Int J Retin Vit.* 2020; 8: 30. <https://doi.org/10.1186/s40942-022-00384-2>
33. Seo S. H. et al. *Molecular characterization of FZD4, LRP5, and TSPAN12 in familial exudative vitreoretinopathy.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 5143–5151.
34. Nikopoulos K., Venselaar H. Collin R.W., et. al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. *Hum Mutat.* 2010;31(6):656-66.
1. Gilmour D. F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)* 2015;29:1–14
2. Criswick V. G., Schepens C. L. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1969;68(4):578–594.
3. Pendergast S. D., Trese M. T. Familial exudative vitreoretinopathy: results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998;105:1015–1023.
4. Xia, F., Lyu, J., Fei, P. et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. *BMC Ophthalmol* 2019; 19: 126.
5. Wang S., Zhang X., Hu Y., et al. Clinical and genetical features of probands and affected family members with familial exudative vitreoretinopathy in a large Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(1):83–86. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315598
6. Salvo J., Lyubasyuk V., Xu M. et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1937–1946.
7. Huang L., Lu J., Zhang L. et al. Whole-Genome Deletions of FZD4 Cause Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Genes (Basel).* 2021;12(7):980. doi: 10.3390/genes12070980.
8. Ye X., Wang Y., Cahill H. et al., Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell* 2009; 139(2): 285–298.
9. Luhmann U. F. O., Lin J., Acar N. et al. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46(9): 3372–3382.
10. Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., et al. β -Catenin: структура, функции и роль в опухольевой трансформации эпителиальных клеток [β -Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2015;(4):475–83 (In Russ.)
11. Valenta T., Hausmann G., Basler K. The many faces and functions of b-catenin. *EMBO J.* 2012; 31: 2714–2736
12. Easwaran V., Lee S. H., Inge L. et al. beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res.* 2003; 63 (12): 3145–3153.
13. Shivanna S., Harrold I., Shashar M., et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear β -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem.* 2015;290(20):12537–46. doi: 10.1074/jbc.M114.616623.
14. Zhu X., Sun K., Huang L. et al. Identification of Novel Mutations in the FZD4 and NDP Genes in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy in South India. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(2):92–98. doi: 10.1089/gtmb.2019.0212.
15. Wang Y., Rattner A., Zhou Y. et al. Norrin/frizzled 4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell.* 2012;151(6):1332–1344.
16. Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell.* 2004;116(6):883–895.
17. Qin M., Hayashi H., Oshima K. et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat.* 2005;26(2):104–12. doi: 10.1002/humu.20191.
18. Chen C., Sun L., Li S., Huang L., et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res.* 2020;192:107941. doi: 10.1016/j.exer.2020.107941.
19. Nykamp K., Anderson M., Powers M. et al. comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med.* 2017;19(10):1105–1117. doi: 10.1038/gim.2017.37.
20. Fan J., Venkateswaran N., Fan K.C. et al. Familial exudative vitreoretinopathy associated with retinal astrocytic hamartoma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;25:101312. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101312.
21. Yang H., Li S., Xiao X. et al. Identification of FZD4 and LRP5 mutations in 11 of 49 families with familial exudative vitreoretinopathy. *MolVis.* 2012;18:2438–46.
22. Iarossi G., Bertelli M., Maltese P.E. et al. Genotype-Phenotype Characterization of Novel Variants in Six Italian Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:3080245. doi: 10.1155/2017/3080245.
23. Drenser K.A., Dailey W., Vinekar A. et al. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene. *ArchOphthalmol.* 2009;127(12):1649–54. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.322.
24. Milhem R.M., Ben-Salem S., Al-Gazali L. et al. Identification of the cellular mechanisms that modulate trafficking of frizzled family receptor 4 (FZD4) missense mutants associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014; 55(6):3423–3431. DOI: 10.1167/iovs.14-13885.
25. Lu J., Huang L., Sun L. et al. FZD4 in a Large Chinese Population With Familial Exudative Vitreoretinopathy: Molecular Characteristics and Clinical Manifestations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(4):7. doi: 10.1167/iovs.63.4.7.
26. Rao F. Q., Cai, X. B., Cheng, F. F. et al. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 genes account for 38.7% of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(5): 2623– 2629. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21324>
27. Li J.K., Li Y., Zhang X. et al. Spectrum of Variants in 389 Chinese Probands With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59:5368–5381. doi: 10.1167/iovs.17-23541.
28. Toomes C., Bottomley H.M., Scott S. et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2083–2090.
29. Omoto S., Hayashi T., Kitahara K. et al. Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with FZD4 mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet.* 2004;25(2):81–90. doi: 10.1080/13816810490514270.
30. Nallathambi J., Shukla D., Rajendran A. et al. Identification of novel FZD4 mutations in Indian patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis.* 2006;12:1086–92.
31. Tao T., Xu N., Li J. et al. Ocular Features and Mutation Spectrum of Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(15):4. doi: 10.1167/iovs.62.15.4.
32. Wai Y.Z., Chong, Y.Y., Lim, L.T. et al. Familial exudative vitreoretinopathy in a 4 generations family of South-East Asian Descendent with FZD4 mutation (c.1501_1502del). *Int J Retin Vit.* 2020; 8: 30. <https://doi.org/10.1186/s40942-022-00384-2>
33. Seo S. H. et al. *Molecular characterization of FZD4, LRP5, and TSPAN12 in familial exudative vitreoretinopathy.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 5143–5151.
34. Nikopoulos K., Venselaar H. Collin R.W., et. al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. *Hum Mutat.* 2010;31(6):656-66.