

## КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АБИОТРОФИЙ СЕТЧАТКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Комплексный клинико-функциональный и молекулярно-генетический подход к диагностике/дифференциальной диагностике абитрофий сетчатки позволяет определить этиологию патологического процесса, адекватно оценить уровень и степень тяжести повреждений сетчатки, что имеет важное научное и практическое значение.**

**Ключевые слова:** Болезнь Штаргардта, Фундус Флявимакултус, клиническая и молекулярно-генетическая диагностика.

### Актуальность

В результате проведенных популяционно-эпидемиологических исследований установлено, что в различных регионах Российской Федерации отягощенность наследственными формами заболеваний сетчатки составляет 1-2 чел на 10 000 населения [2].

Наследственные абитрофии сетчатки характеризуются клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью аллельной и локусной.

В настоящее время описано около 50 клинических фенотипов наследственных абитрофий сетчатки, представленных более 100 генетическими вариантами [1].

Проблема ранней и дифференциальной диагностики наследственных дистрофий сетчатки была и остается актуальной как в медицинском, так и в социальном отношениях.

Значительную роль в обеспечении ранней диагностики наследственных абитрофий сетчатки играет проведение молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск мутаций в уже известных генах [8].

Установлено, что мутации в гене *ABCA4* являются причиной развития четырех клинически полиморфных абитрофий сетчатки: Болезнь Штаргардта (БШ), абитрофия сетчатки тип Франческетти (Фундус Флявимакултус), колбочко-палочковой и смешанной пигментной абитрофиями сетчатки.

Позднее было доказано, что Болезнь Штаргардта и Фундус Флявимакултус являются аллельными вариантами мутаций в гене *ABCA4* с различными звеньями развития патологического процесса и клинической картиной.

К 2009 году было картировано более 500 возможных мутаций гена *ABCA4*, приводящих к клиническому проявлению вышеуказанных абитрофий сетчатки [5].

Множественный характер патогенных мутаций гена *ABCA4*, высокий уровень полиморфизма [7] и разный характер наследования определяют особенности подходов как клинической, так и молекулярно-генетической диагностики центральных абитрофий сетчатки.

Несмотря на описанные в литературе характеристики тех или иных наследственных абитрофий сетчатки, нередко одно и то же заболевание описывается различными врачами под разными наименованиями или, напротив, в единое понятие объединяются весьма далекие формы [4].

Ценность диагностики, как известно, заключается в распознавании заболевания в наиболее ранней стадии развития патологического процесса. Например, при наличии признаков центральной дегенерации сетчатки зачастую ставится диагноз БШ, в то время как сходные клинические проявления характерны и для ряда других моногенных наследственных заболеваний сетчатки, например, колбочковой или начальной стадии развития колбочко-палочковой абитрофий сетчатки [3].

Таким образом, возникает необходимость разработки комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического подхода к ранней (доклинической) диагностике/дифференциальной диагностике центральных абитрофий сетчатки.

### Цель работы

Оценить диагностическую ценность комплекса клинических и молекулярно-генетических исследований в диагностике/дифференциальной диагностике центральных абiotрофий сетчатки, на примере болезни Штаргардта.

### Материалы и методы

Было обследовано 48 пациентов (96 глаз), из них 28 женщин и 20 мужчин, имеющих первичный диагноз Болезнь Штаргардта при обращении в МНТК «МГ» и МНГЦ РАМН. Всем пациентам проводился комплекс клинических и молекулярно-генетических исследований. 43 пациента имели единичные случаи заболевания в семьях, в одной семье – 2 больных сибса, и одна семья с аутосомно-доминантной формой в двух поколениях. Минимальный возраст пациента на момент обследования 7 лет, максимальный 52 года. Клинические исследования включали визометрию, статическую периметрию, проверку зрения на цвета (полихроматические таблицы Рабкина), электрофизиологические исследования по международному стандарту (RETI-port/scan 21, Roland Consult, Germany). Дополнительно проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) (Cirrus HD-ОСТ 4000, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, USA), флюоресцентная ангиография, регистрация аутофлюоресценции на ретинальном ангиографе HRA-2 (Heidelberg, Германия), фоторегистрация глазного дна. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом ассоциированной *ABCA4* патологией проводилась прямая ДНК-диагностика.

### Результаты и обсуждение

После комплексного клинического обследования были поставлены диагнозы, спектр которых представлен в таблице 1.

14 из обследованных пациентов (29,2%) имели типичную клиническую картину Болезни Штаргардта (рис. 1, цветная вкладка). Заболевание дебютировало на первом или втором десятилетии жизни снижением остроты центрального зрения. На момент осмотра была выявлена абсолютная или относительная центральная скотома, обнаружено нарушение цветового зрения разной степени тяжести на красный и зеленый цвета. Отмечено снижение частотных и амплитудных показателей фотопической электроретинографии (ЭРГ) на фоне со-

хранных скотопических компонентов ЭРГ. По данным ОКТ у всех пациентов выявлено уменьшение толщины сетчатки в области фовеа. При регистрации аутофлюоресценции было зарегистрировано снижение физиологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области, с одновременным усилением патологической, имеющей, как правило, форму вытянутого овала. Клинически БШ характеризовалась атрофией фоторецепторного слоя и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в макулярной области с характерным металлическим блеском, отсутствием макулярного и фовеального рефлексов. Осмотренные пациенты имели развитую и далекозашедшую стадию заболевания. У 7 из 14 пациентов с клиническим диагнозом БШ были обнаружены болезнь-ассоциированные мутации гена *ABCA4*.

22 из обследованных пациентов (45,8%) имели типичную клиническую картину Фундус Флявимакулятус (рис. 2, цветная вкладка). У 18 пациентов заболевание манифестировало на первом – втором десятилетии жизни, у 6 на третьем. Отмечено нарушение цветового зрения, преимущественно за счет зеленого и красного цветов. Относительные и абсолютные центральные скотомы в поле зрения. Отмечено умеренное снижение

Таблица 1. Распределение фенотипов сетчатки после клиничко-функционального обследования

Клинический диагноз	Общее количество больных
БШ	14
ФФ	22
Смешанная пигментная абiotрофия	2
Центральная пигментная абiotрофия	1
Центральная хориоретинальная беспигментная абiotрофия сетчатки типа «бычий глаз»	2
Желтопятнистая центральная дистрофия в виде бабочки	2
Смешанная желтопятнистая абiotрофия сетчатки	1
Смешанная хориоретинальная абiotрофия	1
Макулит неясной этиологии, в стадии ремиссии (вторичная макулодистрофия)	2
Ювенильный ретиношизис	1
ВСЕГО:	48

частотных и амплитудных показателей как фотопической, так и скотопических компонентов ЭРГ. У всех пациентов было выявлено уменьшение толщины сетчатки в области фовеа. При регистрации аутофлюоресценции зарегистрировано снижение физиологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области, с одновременным усилением патологической, имеющей, как правило, форму вытянутого овала, множественные мелкие гипераутофлюоресцентные «очаги» соответствующие офтальмоскопически видимым желтовато-белым «пятнам». При офтальмоскопии выявлялась деколорация дисков зрительных нервов с височной стороны, незначительное сужение артерий, незначительная деформация макулярного и фовеального рефлексов, макула плоская, фовеа плохо дифференцировалась, «металлический блеск», перераспределение пигмента, белые или желтовато-белые глубокие дефекты пигментного эпителия заднего полюса – так называемые «пятна», различающиеся по форме, размеру, непрозрачности, плотности [1, 6].

У 14 из 22 пациентов с клиническим диагнозом Фундус Флявимакулятус были обнаружены болезнь-ассоциированные мутации гена *ABCA4*.

2-м пациентам поставлен диагноз смешанной пигментной абнотрофии сетчатки (рис. 3, цветная вкладка). Заболевание манифестировало на первом десятилетии жизни в обоих случаях. Нарушение цветового зрения, относительная центральная скотома в поле зрения. Умеренное снижение частотных и амплитудных показателей фотопической ЭРГ на фоне значительного снижения показателей скотопической ЭРГ. Было выявлено умеренное уменьшение толщины сетчатки в области фовеа, истончение фоторецепторного слоя на средней и крайней периферии. При офтальмоскопии выявлялась легкая деколорация дисков зрительных нервов, умеренное сужение калибра сосудов. Отсутствие макулярных и фовеальных рефлексов, недифференцированная область фовеа. Перераспределение пигмента в области фовеа. На средней и крайней периферии «разряжение» слоя

РПЭ, множественные мелкие «костные тельца».

У обоих пациентов с клиническим диагнозом «смешанная пигментная абнотрофия сетчатки» были обнаружены болезнь-ассоциированные мутации гена *ABCA4*.

14-ти пациентам после проведения полного комплекса вышеуказанных исследований были поставлены диагнозы: центральная пигментная абнотрофия (n=1), центральная хориоретинальная беспигментная абнотрофия сетчатки типа «бычий глаз» (n=2), желтопятнистая центральная дистрофия в виде бабочки (n=2), смешанная желтопятнистая абнотрофия сетчатки (n=1), смешанная хориоретинальная абнотрофия (n=1), Макулит неясной этиологии, в стадии ремиссии (вторичная макулодистрофия) (n=2), ювенильный ретиношизис (n=1).

### Заключение:

1. Комплексный клиничко-функциональный и молекулярно-генетический подход к диагностике/дифференциальной диагностике абнотрофий сетчатки позволяет определить этиологию патологического процесса, адекватно оценить уровень и степень тяжести повреждений сетчатки.

2. Низкий (29,2%) процент подтвержденного диагноза центральной абнотрофии сетчатки тип Штаргардт диктует необходимость широкого внедрения в практику всего необходимого диагностического оборудования и расходных материалов для возможности проведения своевременной диагностики, назначения раннего адекватного лечения, определения генетического прогноза в отягощенных семьях, проведения пренатальной диагностики у плода на ранних сроках беременности, с целью выявления носительства мутаций в болезнь-ассоциированных генах.

3. Накопление базы данных об особенностях спектра мутаций при различных абнотрофиях сетчатки в Российской Федерации позволит установить фено – генотипические корреляции и приступить к разработке этиопатогенетической вирус-векторной или таргетной терапии.

26.02.2013

### Список литературы:

1. Гудзенко С.В., Хлебникова О.В., Беклемищева Н.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика наследственных абнотрофий сетчатки, обусловленных мутациям в гене *ABCA4* // Медицинская генетика. – 2006. – том 5. – №9. – С. 37-41.
2. Хлебникова О.В. Наследственная патология органа зрения в популяциях с разной генетической структурой: автореферат дисс... доктора мед. наук. М., 1998. – 52с.
3. Шамшинова А.М. Локальная электроретинограмма в клинике глазных болезней // Автореферат дисс... доктора мед. наук. Москва. -1989. –42с.

4. Шершевская С.Ф. Основные формы первичных и вторичных дистрофий желтого пятна (клиника, диагностика и некоторые вопросы морфологии) // Автореферат дисс... доктора мед. наук. Новокузнецк. – 1970. – 30 с.
5. Cella W, Greenstein V.C., Zernant-Rajang J. et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol.89. – P.16–24.
6. Klien B.A., Krill A.E. Fundus Flavimaculatus // *American Journal of Ophthalmology*. – 1967. – Vol. 64. – №1. – P. 3-23.
7. Lewis R. A., Shroyer N. F., Singh N. et al. Genotype/phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol.64. – P. 422–434.
8. Michaelides M., Hunt D., Moore A. The genetics of inherited macular dystrophies // *Journal of Medical Genetics*. – 2003. – Vol. 40. – P. 641-650

Сведения об авторах:

**Борзенко Сергей Анатольевич**, заведующий Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения России, доктор медицинских наук, академик РАЕН

**Хлебникова Ольга Вадимовна**, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, доктор медицинских наук

**Шурыгина Мария Федоровна**, аспирант Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства Здравоохранения России

**Соломин Владислав Александрович**, врач-офтальмолог Центра лазерной хирургии ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Министерства Здравоохранения России  
E-mail: komakh@mntk.ru; dr.shurygina@mail.ru

**UDC: 617.735-007.23-07**

**Shurygina M.F., Borzenok S.A., Khlebnikova O.V., Solomin V.A.**

E-mail: komakh@mntk.ru; dr.shurygina@mail.ru

**CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF CENTRAL HEREDITARY RETINAL DISEASE IN RUSSIAN FEDERATION**

Clinical, functional and molecular genetic approach in diagnostic/differential diagnostic of hereditary retinal disease allow to define an etiology of pathological process and the level of damage of the retina, to understand how severe the retinal destroys are, that important for science and practice.

Key words: Stargardt disease, Fundus Flavimaculatus, clinical and molecular genetic diagnosis.

**Bibliography:**

1. Gudzenko S., Khlebnikova O., Beklemishcheva N., Polyakov DNA-diagnostic of hereditary retinal disease caused by gene ABCA4 mutations // *Meditsinskaya genetika*. – 2006. – Vol. 5. – №9. – P. 37-41.
2. Khlebnikova O., Hereditary eye's pathology in populations with different genetic structure. Author's abstract. ... doc. of med. sciences. / O. Khlebnikova. – Moscow. – 1998. – 52p.
3. Shamshinova A. Local electroretinogramm used in ophthalmological practice // Author's abstract. ... doc. of med. sciences. / Moscow. -1989. – 42 p.
4. Shershevskaya S. Basic forms of initial and secondary foveal dystrophies (clinic, diagnostic and some morphological questions). // Author's abstract. ... doc. of med. sciences // Novokuznetsk. – 1970. – 30 p.
5. Cella W, Greenstein V.C., Zernant-Rajang J. et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy // *Experimental Eye Research*. – 2009. – Vol.89. – P.16–24.
6. Klien B.A., Krill A.E. Fundus Flavimaculatus // *American Journal of Ophthalmology*. – 1967. – Vol. 64. – №1. – P. 3-23.
7. Lewis R. A., Shroyer N. F., Singh N. et al. Genotype/phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol.64. – P. 422–434.
8. Michaelides M., Hunt D., Moore A. The genetics of inherited macular dystrophies // *Journal of Medical Genetics*. – 2003. – Vol. 40. – P. 641-650