



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>

Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*

В.В. Нероев^{1, 2}, Л.А. Катаргина¹, М.П. Харлампыди¹, Л.В. Коголева¹, И.В. Зольникова^{1, 3}, П.А. Илюхин¹, Е.В. Денисова¹, С.В. Милаш¹, Н.А. Осипова¹, С.И. Куцев³, А.В. Поляков³, Р.А. Зинченко³, В.В. Кадышев³, Ю.А. Бобровская¹ ✉

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Цель работы — оценить результаты генной терапии препаратом на основе рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора воретиген непарвовек (ВН) у детей при сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. **Материал и методы.** В исследование включено 6 детей (12 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденной биаллельной мутацией в гене *RPE65*, получавших лечение ВН (Luxturna, США). Эффективность лечения оценивалась с помощью специальных вопросов по ориентации в пространстве при различных типах освещенности, периметрии по Гольдману, микропериметрии, остроты зрения с максимальной коррекцией (МКОЗ), электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Для оценки структуры сетчатки использовалась центральная толщина сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии. **Результаты.** У всех детей отмечались субъективные изменения зрительного восприятия в виде улучшения ориентации в темноте и сумерках; контрастности и зрительной фиксации у одного ребенка с изначально низкой остротой зрения. У 4 из 6 пациентов (8 глаз) за период наблюдения отмечено расширение полей зрения, причем у 2 пациентов — значительное, у 2 пациентов (4 глаза) поля зрения до лечения не были сужены и после лечения оставались таковыми на протяжении всего периода наблюдения. Средняя световая чувствительность сетчатки и показатели фиксации у 3 пациентов значительно улучшились по данным микропериметрии. МКОЗ у всех исследуемых оставалась стабильной или незначительно менялась на протяжении всего исследования. Из 8 глаз с не регистрируемой до лечения ЭРГ в 6 глазах после введения ВН ЭРГ частично восстанавливалась в разные сроки от 1 до 12 мес. У всех пациентов наблюдалось также увеличение амплитуды компонента P1 ЗВП на паттерн и P2 ЗВП на вспышку, что свидетельствует о повышении активности в проекции зрительной коры на фоне восстановления зрительного цикла. Достоверных изменений ЦТС не выявлено ($p = 0,9$). Осложнения и нежелательные явления отмечены в 9 (75 %) глазах: хориоретинальная дистрофия в месте введения препарата у 3 пациентов (5 глаз), многофокусная нуммулярная хориоретинальная дистрофия у 2 пациентов (4 глаза), локальный эписклерит — в одном глазу, транзиторное повышение внутриглазного давления у 2 пациентов (3 глаза), локальное помутнение хрусталика у одного пациента (один глаз). **Заключение.** Результаты годового наблюдения российских пациентов с *RPE65*-связанной наследственной патологией сетчатки после лечения ВН демонстрируют стабилизацию и улучшение зрительных функций, что особенно важно для заведомо обреченных пациентов с прогрессирующим характером заболевания.

Ключевые слова: наследственная дистрофия сетчатки; генная терапия; *RPE65*; воретиген непарвовек; Лукстурна; врожденный амавроз Лебера; пигментный ретинит; генетика; офтальмология

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Катаргина Л.А., Харлампыди М.П., Коголева Л.В., Зольникова И.В., Илюхин П.А., Денисова Е.В., Милаш С.В., Осипова Н.А., Куцев С.И., Поляков А.В., Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Бобровская Ю.А. Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 50-62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>

First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the *RPE65* gene

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Ludmila A. Katargina¹, Marina P. Kharlampidi¹, Ludmila V. Kogoleva¹, Inna V. Zolnikova^{1, 3}, Pavel A. Ilyukhin¹, Ekaterina V. Denisova¹, Sergey V. Milash¹, Natalia A. Osipova¹, Sergey I. Kutsev³, Alexey V. Polyakov³, Rena A. Zinchenko³, Vitaly V. Kadyshchev³, Yulia A. Bobrovskaya¹ ✉

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

bobrula1980@mail.ru

Purpose: to evaluate the results of gene therapy by the recombinant adeno-associated viral vector voretigene neparvovec (VN) in children with follow-up periods of 1, 3, 6, and 12 months. **Material and methods.** The study included 6 children (12 eyes) aged 5 to 15 with a confirmed biallelic mutation in the *RPE65* gene, treated with VN (Luxturna, USA). Treatment efficacy was assessed by surveying which included questions on spatial orientation under various types of illumination, Goldman perimetry, microperimetry, best corrected visual acuity (BCVA), electroretinogram (ERG), and visual evoked potentials (VEP). To assess the structure of the retina, the central retinal thickness (CRT) was evaluated by optical coherence tomography. **Results.** All children showed subjective changes in visual perception, including improved orientation in the dark and twilight, and improved contrast. In one case, the child with initially low visual acuity showed improved visual fixation. In 4 patients out of 6 (8 eyes), an expansion of the visual fields was noted, including 2 cases who displayed significant expansion thereof. In 2 patients (4 eyes), the visual fields were not narrowed and remained so throughout the entire observation period. Mean light sensitivity of the retina in 3 patients and fixation indices in 1 patient improved significantly as shown by microperimetry. BCVA remained stable throughout the study or changed insignificantly. Initially, ERG could not be detected in 8 eyes, but after an VN injection, 6 eyes demonstrated a partial recovery at different times — from 1 to 12 months. An increase in the amplitude of the P1 component to pattern VEP and P2 component to flash VEP was observed in all patients, which indicates an enhanced activity in the projection of the visual cortex after the restoration of the visual cycle. No significant changes were revealed in CRT ($p = 0.9$). Complications and adverse events were noted in 9 eyes (75 %): chorioretinal dystrophy at the injection site in 3 patients (5 eyes), multifocal nummular dystrophy in 2 patients (4 eyes), local episcleritis in 1 eye, transient increase in intraocular pressure in 2 patients (3 eyes). **Conclusion.** The results of a one-year post VN treatment follow-up of Russian patients with *RPE65*-associated inherited retinal disease demonstrate stabilization and improvement of visual functions, which is especially important for otherwise incurable patients with a progressive course of the disease.

Keywords: inherited retinal dystrophies; gene therapy; *RPE65*; Voretigen neparvovec; Luxturna; Leber congenital amaurosis; retinitis pigmentosa; genetics, ophthalmology

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

Financial disclosure: no authors have financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroev V.V., Katargina L.A., Kharlampidi M.P., Kogoleva L.V., Zolnikova I.V., Ilyukhin P.A., Denisova E.V., Milash S.V., Osipova N.A., Kutsev S.I., Polyakov A.V., Zinchenko R.A., Kadyshchev V.V., Bobrovskaya Yu.A. First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the *RPE65* gene. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 50-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>

Ген *RPE6* (ретиноид изомерогидролаза) расположен на хромосоме 1p31.3 и кодирует белок с молекулярной массой 65 кДа, который экспрессируется в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) [1, 2]. Этот белок является незаменимым, критически важным компонентом зрительного цикла, поскольку он превращает, посредством изомеризации и гидролиза, полностью транс-ретиноловый эфир в 11-цис-ретинол [3]. Нарушение работы *RPE65* влечет за собой различные нарушения зрительного цикла, происходит накопление опсина в фоторецепторах и токсичных эфиров ретинила в ПЭС, что приводит к потере функции фоторецепторов и их прогрессирующей дегенерации [2].

Биаллельные мутации в гене *RPE65* связаны с несколькими фенотипическими формами тяжелых на-

следственных дистрофий сетчатки (НДС): аутосомно-рецессивным врожденным амаврозом Лебера 2-го типа (ВАЛ2), аутосомно-рецессивным пигментным ретиноитом (ПР) 20-го типа и аутосомно-доминантным ПР 87-го типа с поражением хориоидеи [4]. Эти заболевания характеризуются необратимым прогрессирующим снижением зрительных функций и приводят к слепоте в ювенильном и взрослом возрасте. Клинические признаки, возраст начала и скорость прогрессирования *RPE65*-связанной НДС сильно варьируют в зависимости от остаточной функции фермента (белка *RPE 65*), количества жизнеспособных клеток ПЭС и фоторецепторов. Отсутствует четкая корреляция между клинической картиной и типом мутации [5].

ВАЛ 2 и аутосомно-рецессивный ПР 20-го типа — крайне редкие заболевания, встречаются от 1,2 до 2,37 на 100 000 и от 11,09 до 26,43 на 100 000 человек соответственно [6]. Еще реже определяется аутосомно-доминантный ПР 87 типа с поражением хориоидеи [7]. Минздрав России включил ВАЛ в перечень редких (орфанных) заболеваний [8].

В последние десятилетия произошел настоящий прорыв в возможностях лечения НДС, считавшихся ранее неизлечимыми. В клиническую практику офтальмологов была впервые внедрена патогенетически обоснованная генная терапия НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* [9–15].

Аутосомно-рецессивные НДС — идеальные кандидаты для геннозаместительной терапии, т.к. глаз является иммунокомпетентным органом, что исключает системную реакцию организма и дает возможность провести таргетную доставку генетического материала [16]. В случае ВАЛ 2 и ПР 20-го типа генная терапия доставляет интактную, функционирующую копию дефектного гена, обеспечивая транскрипцию белка в клетках ПЭС и восстановление зрительных функций за счет активации зрительного цикла. В качестве «курьера» по доставке гена используется капсид на основе аденоассоциированного вирусного вектора.

Воротеген непарвовек (ВН) содержит ДНК с кодирующей последовательностью гена *RPE65*, содержащей в рекомбинантном аденоассоциированном вирусном векторе серотип 2 (AAV2) [12]. Препарат ВН (Luxturna, США) прошел полный цикл клинических испытаний от исследований на животных моделях [17–19] до исследования 3-й фазы [12–14] и одобрен регуляторами США (FDA) и Евросоюза (EMA) в 2017 и 2018 гг. соответственно в качестве генной терапии ВАЛ 2 и ПР 20-го типа, связанных с мутацией в гене *RPE65*.

В настоящее время в зарубежной научной литературе информация о клинических результатах лечения препаратом ВН в основном представлена отчетами о клинических испытаниях [9–11], в том числе рандомизированным контролируемым исследованием [12–14] и небольшим количеством сообщений о применении препарата в серии клинических случаев, проведенных в разных странах [15, 20–24]. Однократная субретинальная инъекция ВН приводила к улучшению зрительных функций в срок до 7,5 года у человека и не менее 10 лет на животных моделях, более длительных наблюдений на сегодняшний день нет [25].

В 2021 г. в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца были созданы условия для проведения генной терапии, которые включают специальные условия хранения и подготовки препарата, оснащение операционной и особенности послеоперационного ведения пациентов. Высококвалифицированные офтальмохирурги прошли обучение навыку введения ВН [8]. В России ранее не проводилась геннозаместительная терапия препаратом ВН у пациентов с НДС, вызванных биаллельной мутацией в гене *RPE65*. В 2022 г. представлены первые предварительные результаты генной терапии за относительно короткий период времени, которые уже показывали вектор положительной динамики у целевых пациентов [26].

ЦЕЛЬ работы — оценить результаты генной терапии препаратом на основе рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора ВН у когорты детей из России при сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-функциональные исследования и субретинальное введение препарата были проведены на базе НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации и были одобрены

этическим комитетом НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Пациенты и их родители / законные представители были информированы об участии в исследовании. Информированное письменное согласие было получено от родителей / законных представителей всех участников исследования.

Обследовано и пролечено 6 пациентов (12 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет (в среднем, $9,80 \pm 4,56$ года) с ВАЛ 2 с подтвержденной биаллельной мутацией в гене *RPE65*, в том числе 5 девочек и 1 мальчик с преимущественно миопической рефракцией, сферозэквивалент (СЭ) составлял от +2,6 до -9,5 дптр (в среднем $-4,38 \pm 4,10$ дптр) (табл. 1).

Все пациенты проходили обследование до операции и через 1, 3, 6 и 12 мес после введения препарата. Обследование включало опрос родителей и детей, стандартные и специальные методы.

Результаты лечения оценивали с помощью определения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), периметрии по Гольдману и микропериметрии.

Определение периферических границ полей зрения по Гольдману проводилось в динамике у 6 детей (12 глаз) с использованием стимула размером III4е методом кинетической периметрии на компьютерном периметре Ostorus 900 (Haag-Streit Diagnostics, Швейцария), оценивались арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам.

Микропериметрия на аппарате МР-3 (Nidek, Япония) проводилась в мезопических условиях 3 пациентам. Оценивалась средняя световая чувствительность в 45 точках в пределах 12° от точки фиксации (фовеа) — конфигурация Maculopathy; пороговая стратегия 4–2. Стабильность динамической фиксации оценивали количественно путем измерения площади эллипсов двухмерного контура (ВСЕА), которые охватывают 68 и 95 % точек фиксации.

Регистрация электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) осуществлялась на аппаратно-программном комплексе «Электроретинограф» (МБН, Россия). Выполнялась полная ЭРГ по стандартам международного общества клинической физиологии зрения (ISCEV). Максимальная (общая, колбочково-палочковая) ЭРГ регистрировалась на стимул яркостью $3,0 \text{ кд/м}^2$, предъявляемый с частотой 0,5 Гц. Высокочастотная ритмическая ЭРГ (РЭРГ на 30 Гц) регистрировались на стимул яркостью $3,0 \text{ кд/м}^2$, предъявляемый с частотой 30 Гц.

Регистрация ЗВП выполнялась по стандартам ISCEV. ЗВП на реверсивный паттерн с размером шахматного паттерна 15° , 30° и 1 угловой градус регистрировались при остроте зрения выше 0,1, а ЗВП на вспышку яркостью $3,0 \text{ кд/м}^2$ — при остроте зрения 0,1 и ниже, не позволяющей стабильно фиксировать взор.

Для оценки безопасности лечения и соответствия критериям включения всем пациентам проведена оптическая когерентная томография (ОКТ), аутофлуоресценция глазного дна (FAF) и фоторегистрация глазного дна (89° и 163°) на мультимодальной платформе Mirante (Nidek, Япония) с использованием программного обеспечения Navis-EX 1.8.0. Центральную толщину сетчатки (ЦТС) измеряли в фовеа в зоне диаметром 1 мм (средняя толщина сетчатки), используя протокол сканирования Macula map.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на первом этапе всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования последнего поколения (NGS) с последующей валидацией методом прямого секвенирования по Сэнгеру на семейном материале: пробанд, родители пробанда, родные братья пробанда (по показаниям). У всех пациентов выявлены изменения нуклеотидной последовательности в гене *RPE65*.

Проводился опрос пациентов или представителей пациента для уточнения способностей самообслуживания больных (ориентация в пространстве, способность обучаться и прочее).

Все пациенты соответствовали критериям для проведения генной терапии ВН, определенных группой ведущих российских экспертов в области наследственных заболеваний сетчатки и медицинской генетики: биаллельная мутация в гене *RPE65*, подтвержденная молекулярно-генетическим тестированием, отсутствие в анамнезе пациента применения генотерапевтических препаратов, возраст старше 3 лет, толщина сетчатки в фовеа по данным ОКТ более 100 мкм [8].

Субретинальное введение ВН (Luxturna, США) в дозе $1,5 \times 10^{11}$ векторных геномов (вг) (0,3 мл) проведено с ноября 2021 г. по февраль 2022 г.

Дооперационная подготовка включала пероральный прием метилпреднизолона в дозе 0,1 мг/кг веса ребенка за 3 дня до введения и продолжалась в течение 3 дней после каждого введения. Оперативное лечение состояло из микроинвазивной частичной витрэктомии, мембранопилинга и субретинального введения ВН в объеме 0,3 мл с последующей эндотампонадой газозводдушной смесью места введения препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, основными жалобами пациентов были нарушения зрения в сумерках и темноте, низкая острота зрения отмечена у двух детей. В большинстве глаз (10 из 12 глаз) определялась миопическая рефракция, СЭ составлял от +2,6 до -9,5 дптр (в среднем $4,38 \pm 4,1$ дптр). Изучение мутаций для возможности проведения корреляционного анализа не выявило частых мутаций, однако в 2 (33,3 %) случаях зарегистрировано гомозиготное состояние выявленных мутаций, в остальных — компаунд-гетерозиготное.

Клинико-функциональное состояние глаз и его динамику мы представляем в виде описания клинических случаев.

Клинический случай № 1. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (табл. 1), ухудшающееся в темноте и сумерках, нарушение ориентации в темноте и сумерках. Пневмотонометрия OD/OS = 14/15 мм рт. ст. По данным биомикроскопии изменений в оптических средах не выявлено, в стекловидном теле взвесь пигментных клеток

и плавающие мелкие помутнения. При офтальмоскопии выявлены следующие изменения: диски зрительного нерва (ДЗН) деколорированы, границы четкие, сосуды сужены, макулярный и фовеолярный рефлекс сглажены, сетчатка с признаками перераспределения пигмента на средней и крайней периферии.

Субъективные ощущения ребенка начали меняться через 2 дня после введения препарата в правый глаз, тогда же девочка отметила субъективное улучшение контрастной и световой чувствительности. После выписки ребенок начал вновь учить названия оттенков цветов, так как стала их лучше различать. Через 1 мес улучшилась ориентация в сумерках, отпала необходимость дополнительного освещения в домашних условиях в темное время суток.

Периферические границы полей зрения были близки к физиологической норме до лечения и не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Изменений МКОЗ в процессе наблюдения не отмечено (табл. 2).

ЦТС достоверно не менялась в течение всего периода наблюдения, имелась недостоверная тенденция к ее уменьшению (табл. 3).

ЭРГ до лечения и через 1 мес после него была нерегистрируемой, однако через 3 мес после введения ВН был зарегистрирован биоэлектрический ответ сетчатки (общая ЭРГ) сниженной амплитуды, составляя около 8 % от нижней границы нормы (b-волна). Через 6 мес после введения препарата амплитуда b-волны общей ЭРГ возросла вдвое, составляя около 40 мкВ, что расценивалось нами как положительный эффект генной терапии ВН (табл. 4).

Положительная динамика общей ЭРГ после лечения свидетельствовала об улучшении функции палочковой системы, сопровождалась расширением границ поля зрения и повышением зрения в темноте, отмеченным самой пациенткой. МЭРГ была субнормальной до и после лечения и демонстрировала положительную динамику биоэлектрической активности макулярной области сетчатки, что коррелировало с данными микропериметрии (табл. 5).

РЭРГ на 30 Гц была субнормальной до лечения, оставалась таковой в течение всего срока наблюдения, составляя около 10–20 % от нижней границы нормы (табл. 6). Стабильные значения РЭРГ на 30 Гц коррелировали с остротой зрения и указывали на сохраняющуюся на всех визитах функцию колбочковой системы.

Амплитуда компонента P2 ЗВП на вспышку через месяц увеличилась на 50 % и росла до 6 мес после лечения (табл. 7).

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов с ВАЛ 2 на момент обращения

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the group of patients with Leber Congenital Amaurosis (LCA) type 2 at the time of referral

№ п/п	Пол Sex	Возраст, лет Age, yrs	Основные жалобы Patient complaints	МКОЗ BCVA		Рефракция, СЭ, дптр Refraction, SE, D	
				OD	OS	OD	OS
1	♀	15	Никталопия Nyctalopia	0,3	0,2	M 4,0	M 3,9
2	♀	5	Никталопия, нистагм, косоглазие Nyctalopia, nystagmus, strabismus	0,2	0,2	Hm 2,9	Hm 2,6
3	♀	5	Никталопия Nyctalopia	0,4	0,6	M 8,1	M 8,25
4	♀	13	Нарушение ориентации в пространстве, нистагм Disorientation in space, nystagmus	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	M 5,25	M 4,9
5	♂	12	Никталопия Nyctalopia	0,7	0,7	M 3,75	M 4,9
6	♀	9	Никталопия Nyctalopia	0,3	0,3	M 7,25	M 6,9

Таблица 2. Динамика МКОЗ до лечения, через 3, 6 и 12 мес после лечения
Table 2. Dynamics of BCVA before treatment, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS								
1	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
2	0,2	0,2	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
3	0,4	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,6
4	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 40 см Counting fingers from 40 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 50 см Counting fingers from 50 cm	Счет пальцев с 40 см Counting fingers from 40 cm	Счет пальцев с 50 см Counting fingers from 50 cm			
5	0,7	0,7	0,8	0,5	0,8	0,5	0,8	0,4	0,8	0,4
6	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Таблица 3. Динамика ЦТС (мкм) по данным ОКТ до лечения, через 1, 3, 6 и 12 мес после введения ВН
Table 3. Dynamics of central retinal thickness (µm) according to OCT before treatment, 1, 3, 6 and 12 months after the introduction of VN

До лечения Before treatment	Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
ЦТС CRT M ± SD	ЦТС CRT M ±SD	р-значение p-value	ЦТС CRT M ±SD	р-значение p-value	ЦТС CRT M ±SD	р-значение p-value	ЦТС CRT M ±SD	р-значение p-value
205,9 ± 47,8	200,1 ± 50,9	0,78	198,1 ± 54,8	0,71	197,5 ± 54,8	0,69	203,4 ± 48	0,9

Таблица 4. Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ (мкВ) до и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения
Table 4. Amplitude of b-wave of maximal ERG (mkV) before 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	abs	abs	abs	abs	23	17	36	36	40	37
2	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs
3	abs	abs	20	20	15	10	13	15	16	14
4	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs
5	64	80	65	50	88	42	92	43	161	105
6	abs	abs	abs	abs	abs	abs	36	40	52	48

Таблица 5. Динамика средней световой чувствительности сетчатки (дБ) и площади эллипсов двухмерного контура (BCEA) 68/95 % (°²) по данным микропериметрии
Table 5. Dynamics of the mean retinal sensitivity (dB) and bivariate contour ellipse area (BCEA) 68/95 % (°²) according to microperimetry

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)	
	OD	OS								
1	4,2	3,4	18,7	18,7	18,1	19,8	20,5	20,1	19,9	20,6
5	21,6	23,3	18,6	16,7	21,8	21,1	26,3	23,7	26,5	26,6
6	0,2	0,3	9,8	10,5	12,6	12,5	13,8	14,3	17,3	17,8
	BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)	
	OD	OS								
1	1,1/2,9	1,0/2,7	1,0/2,8	1,1/3,1	0,9/2,5	0,8/2,2	0,8/2,3	0,9/2,5	0,8/2,3	1,0/2,6
5	0,5/1,2	0,8/2,2	0,6/1,6	1,3/3,4	0,7/2,0	0,9/2,4	0,9/2,5	1,1/2,8	0,3/0,9	0,9/2,3
6	3,1/8,2	2,7/7,2	1,3/3,5	1,5/4,0	1,2/3,1	1,3/3,6	0,6/1,7	0,7/2,1	0,4/1,0	0,4/1,2

Амплитуда компонента P100 ЗВП на паттерн через 1 и 3 мес после введения ВН увеличилась на все размеры паттерна (табл. 8).

Средняя световая чувствительность сетчатки значительно увеличилась непосредственно через 1 мес после введения ВН, оставаясь стабильной в течение всего дальнейшего периода наблюдения, что расценивалось нами как выраженное положительное действие ВН уже на ранних сроках наблюдения (см. табл. 5, рис. 1).

По данным офтальмоскопии через 1 мес после субретинальной инъекции ВН билатерально появилась зона хориоретинальной атрофии в месте введения препарата (по типу touchdown) по ходу верхневисочной сосудистой аркады. Атрофия прогрессивно увеличивалась в размере в каждый контрольный осмотр вплоть до 12 мес (рис. 2).

Клинический случай № 2. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (см. табл. 1), особенно ухудшающееся в темноте и сумерках, нарушение ориентации в темноте и

Таблица 6. Амплитуда высокочастотной РЭРГ на стимул, предъявляемый с частотой 30 Гц (мкВ), до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 6. Amplitude of 30-Hz flicker ERG (mkV) before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	3,8	2,6	4,2	5,1	7,3	8,2	6,1	4,2	4,9	3,9
2	1,89	1,89	5,6	6,5	2,1	5,24	3,1	4,1	7,4	6,2
3	abs	abs	2,1	2,0	5,1	2,9	3,8	6,2	4,8	6,7
4	abs	abs	abs	abs	abs	abs	2,2	1,84	2,8	2,6
5	17,5	18,7	19,3	18,4	19,6	15,9	19,5	18,2	20,1	19,8
6	abs	abs	abs	abs	abs	abs	1,2	2,5	2,4	2,7

Таблица 7. Амплитуда пика P2 ЗВП на вспышку (мкВ) до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 7. Amplitude of the peak P2 of flash VEP (mkV) before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	20,5	20,3	37,3	31,9	40,3	40,5	26,3	28,5	43,3	38,8
2	10,7	10,7	20,7	23,1	21,7	26,6	22,8	28,0	25,3	27,2
3	11,2	14,3	28,5	37,3	23,6	20,3	25,8	34,3	26,3	30,2
4	7,4	6,1	11,3	12,4	10,2	11,4	6,3	6,6	11,2	10,5
5	20,8	21,4	20,5	23,5	24,3	24,1	19,5	18	20,5	23,5
6	7,4	6,1	11,3	12,4	15,4	13,5	6,3	6,16	10,9	11,3

Таблица 8. Амплитуда пика P100 ЗВП на паттерн (мкВ) на 15', 30' и 60' до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 8. Amplitude of the peak P100 (mkV) of pattern VEP to 15', 30' and 60' before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

	№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
15'	1	11,3	9,9	21,5	22	17,1	15,6	19,4	22,8	23,2	22,4
	2	7,4	4,04	8,5	13,5	11,3	12	14,3	13,2	14,1	13,9
	3	13,7	19	21,5	20,3	25,4	24,9	33,6	34,5	34,7	35,1
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	21,9	18,1	22,3	28,1	21,1	34,3	21,3	34,7	20,6	26,7
	6	14	9,6	30,6	23,8	26,0	22,3	26,4	24,3	25,1	24,9
30'	1	7,3	6,5	21,8	24,3	20,2	27,3	19,3	26,1	25,2	27,0
	2	6,2	7,1	13,6	18,6	15,5	13,0	16,1	17,9	17,1	18,0
	3	17,8	11,5	16,2	13,6	22,3	18,1	26,2	25,3	24,9	25,8
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	31,6	25	24	23,2	30,8	19,6	30,8	19,6	27,3	26,5
	6	12,4	16,6	21	28,4	19,2	25,6	30,5	31,8	32,1	34,1
60'	1	9,8	8,3	27,7	21,9	22,4	16,4	24,1	23,4	24,8	25,1
	2	5,1	8,1	15,8	13,9	12,9	17,5	14,6	17,9	15,1	18,3
	3	15,1	10,5	16,2	13,6	20,1	20,3	29,8	32,6	30,1	33,0
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	21,5	23,5	22,3	24,1	22,1	28	22,1	28	26,9	28,6
	6	11,4	12,6	30,1	29,3	28,8	25,9	26,1	22,5	27,3	25,9

сумерках. В первичном положении непостоянные нистагмические движения с ротаторным компонентом. Угол косоглазия 0°. Биомикроскопия: OU — преломляющие среды прозрачны, передний отрезок не изменен. Глазное дно: OU — ДЗН деколорированы, неправильной овальной формы, сосуды сетчатки резко сужены, макулярные рефлексы отсутствуют, на средней и крайней периферии сетчатки перераспределение пигмента.

Через 1 мес после лечения стала самостоятельно передвигаться в сумерках и темноте, самостоятельно ходить по лестнице, смогла писать в прописях, собирать пазлы, раскрашивать картинку по номерам, уменьшилась амплитуда нистагма.

Провести кинетическую периметрию не представлялось возможным, учитывая возраст ребенка и наличие нистагма, но через 1 мес после лечения провести исследование удалось. Арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа — 216°, слева — 345° (рис. 3, А). На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения достоверно расширились и составили справа 479°, слева 826° через год после получения лечения (рис. 3, Б).

Острота зрения представлена в таблице 2, ЦТС по данным ОКТ в динамике — в таблице 3. Микропериметрия не проводилась в связи с малым возрастом пациентки.

Общая ЭРГ была не регистрируемой до лечения и в период всего наблюдения, тогда как РЭРГ на 30 Гц регистрировалась еще до лечения, амплитуда составляла менее 10 % от нормы

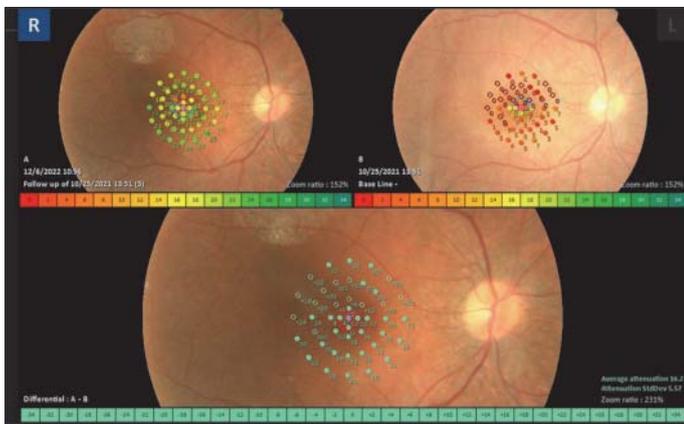


Рис. 1. Микропериметрия правого глаза до лечения и через год после лечения

Fig. 1. Microperimetry of the right eye before treatment and 1 year after treatment

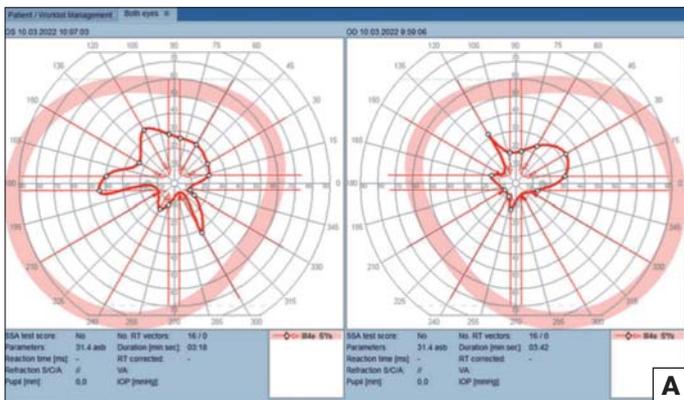


Рис. 3. Кинетическая периметрия через 1 мес (А) и через 12 мес (Б) после лечения

Fig. 3. Kinetic perimetry 1 month (A) and 12 months (B) after treatment

и повышалась в процессе наблюдения после терапии ВН, что свидетельствовало о росте биоэлектрической активности колбочковой системы сетчатки (см. табл. 6).

Амплитуда компонента Р2 ЗВП на вспышку увеличилась в два раза и оставалась стабильной весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента Р100 ЗВП на паттерн после введения ВН также увеличивалась вдвое на все размеры паттерна уже через 1 мес после лечения и сохранялась на этом уровне. Положительная динамика амплитуды ЗВП коррелировала с расширением поля зрения (см. табл. 8).

Через 1 мес билатерально зафиксирована многофокусная хориоретинальная атрофия по типу нуммулярных очагов белого цвета с четкими границами. Фокусы атрофии располагались за пределами сосудистых аркад, кроме одного участка на ОД в юкстапапиллярной области. Участки атрофии прогрессивно увеличивались в каждый контрольный осмотр (через 3, 6 и 12 мес). На протяжении всего периода наблюдения распространения атрофии в центральные зоны сетчатки не зарегистрировано (рис. 4).

Клинический случай № 3. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение в темноте (см. табл. 1), в сумерках, невозможность самостоятельно передвигаться в темное время суток, нарушение цветоощущения. Объективный статус: передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Глазное дно: ДЗН деколорирован, с четкими

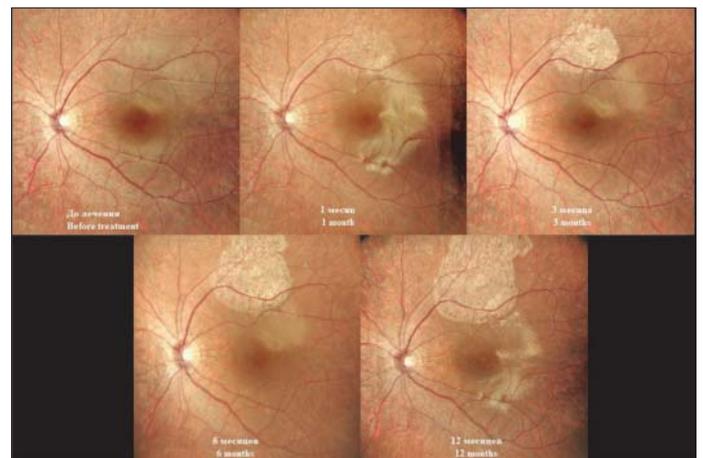
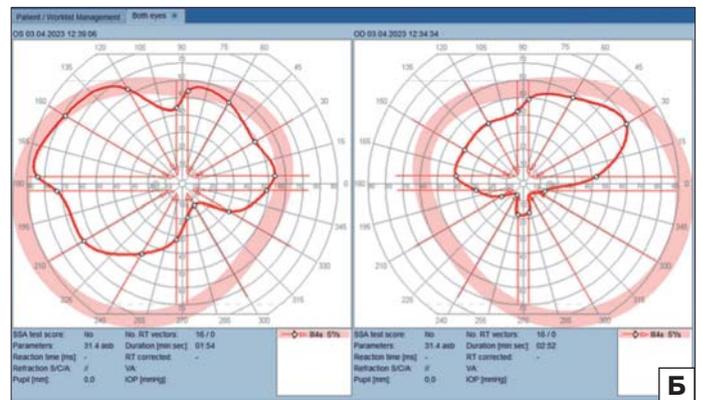


Рис. 2. Прогрессирующая хориоретинальная атрофия (по типу «touchdown») после субретинальной инъекции ВН. Глазное дно OS через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Fig. 2. Progressive chorioretinal atrophy (touchdown type) after subretinal injection of VN. Fundus OS 1, 3, 6 and 12 months after treatment



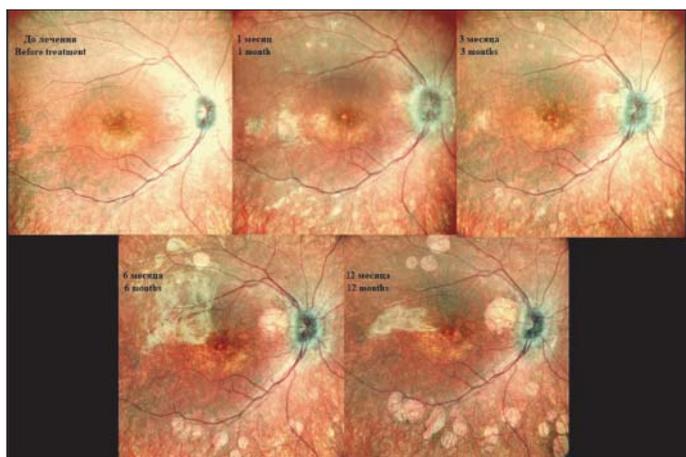


Рис. 4. Прогрессирующая нуммулярная хориоретинальная атрофия после субретинальной инъекции ВН. Глазное дно OD через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Fig. 4. Progressive nummular chorioretinal atrophy after subretinal injection of VN. Fundus OD 1, 3, 6 and 12 months after treatment

границами, макулярный рефлекс с 2 сторон слабо дифференцируется, фовеальная депрессия сглажена. На средней и крайней периферии диссоциация пигмента, единичные белесоватые очажки.

Уже через 3 мес после лечения ребенок стал свободно ориентироваться в незнакомых помещениях с любыми типами освещения. Через 4 мес после лечения ребенок начал ориентироваться и самостоятельно передвигаться в темноте и сумерках, стал различать темные тона, улучшилась светочувствительность, через 6 мес смог обводить цветные картинки по контуру.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 879°, слева 937°. На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения ступенчато расширялись и составили к концу 1-го года наблюдения справа 1138°, слева — 1019°.

Динамика МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ представлена в таблицах 2 и 3 и на рисунке 5.

Пациентка также демонстрировала положительную динамику зрительных функций по данным электрофизиологических исследований (ЭФИ). При нерегистрируемой общей ЭРГ до лечения уже через месяц после введения ВН биоэлектрический ответ сетчатки регистрировался, и амплитуда b-волны

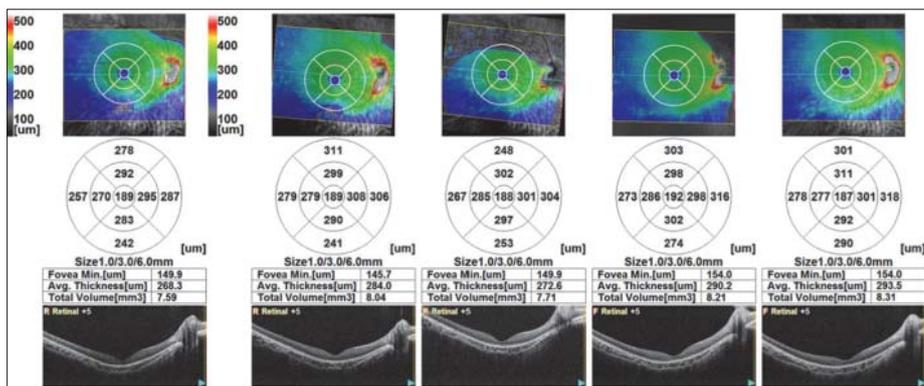


Рис. 5. Динамика центральной толщины сетчатки правого глаза до лечения и через 1, 3, 6, 12 мес

Fig. 5. Dynamics of the central thickness of the retina of the right eye before and 1, 3, 6, 12 months after treatment

оставалась на том же уровне весь срок наблюдения (см. табл. 4). Не регистрируемая до введения РЭРГ на 30 Гц также появилась уже через 1 мес после лечения, сохраняясь на уровне около 10 % от нормы весь период наблюдения (см. табл. 6).

Амплитуда компонента P2 ЗВП на вспышку исходно была снижена, увеличилась через 1 мес после лечения и сохранялась в пределах нормальных значений весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента P100 ЗВП на паттерн после введения ВН увеличивалась на все размеры паттерна, достигая нормальных значений через 6 мес и продолжая расти до года после генотерапии (см. табл. 8).

Через 10 дней после введения препарата в левый глаз возникла припухлость верхнего века, локальная смешанная инъекция конъюнктивы в месте конъюнктивального шва с небольшим количеством отделяемого. Поставлен диагноз: «эписклерит», на фоне лечения комбинированным препаратом проявления купировались. Через 1 мес после лечения зафиксировано повышение внутриглазного давления (ВГД), назначена гипотензивная местная терапия монопрепаратом, ВГД нормализовалось через 7 дней.

Через 1 мес после инъекции препарата в левом глазу обнаружена зона хориоретинальной атрофии в месте субретинального введения препарата, которая не увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения. На парном глазу аналогичных изменений не выявлено.

Клинический случай № 4. На момент обращения: жалобы на низкое зрение (см. табл. 1). Биомикроскопия: OU — передний отрезок не изменен, в стекловидном теле плавающие помутнения, небольшое количество пигментированных клеток. Глазное дно: OU — ДЗН деколорированы, границы четкие, сосуды сужены, макулярные и фовеолярные рефлексы отсутствуют. На крайней периферии неравномерно выраженная атрофия ПЭС.

После введения ВН: по данным опроса в раннем послеоперационном периоде субъективных изменений не выявлено, через 6 мес после введения родители стали замечать более устойчивую зрительную фиксацию и уменьшение амплитуды нистагма.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 500°, слева 763°. На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения постепенно расширялись и составили к концу 1-го года наблюдения справа 877°, слева 924°.

Общая ЭРГ была не регистрируемой до лечения и в период всего наблюдения (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц до лечения и в

первые два контрольных осмотра после лечения (1 и 3 мес) отсутствовала, а на 6 мес была зарегистрирована субнормальная РЭРГ на 30 Гц, что отражало улучшение функции колбочковой системы сетчатки и явилось единственным ЭФИ-показателем улучшения зрительных функций у данной пациентки (см. табл. 6).

Амплитуда компонента P2 ЗВП на вспышку была снижена, без отрицательной динамики (см. табл. 7). Исследование ЗВП на паттерн не проводилось в связи с низкими зрительными функциями (счет пальцев у лица) и невозможностью фиксировать взгляд на фиксационной метке.

После лечения на обоих глазах отмечалось стойкое повышение ВГД

до 34/38 мм рт. ст., которое потребовало применения 2 комбинированных гипотензивных препаратов. ВГД нормализовалось только через 3 мес, затем гипотензивная терапия была отменена.

В ходе динамического наблюдения на протяжении 12 мес изменений на глазном дне не зарегистрировано.

Клинический случай № 5. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (см. табл. 1), нарушение ориентации, особенно ухудшающееся в сумерках. Пневмотонометрия OD/OS = 14/16 мм рт. ст. Объективно: OU угол косоглазия 0°, движения глазных яблок в полном объеме. Биомикроскопия: OU передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Глазное дно OU: ДЗН бледно-розовый, контуры четкие, ретинальные сосуды резко сужены, макулярные рефлексы сглажены, на периферии перераспределение пигмента, на средней и крайней периферии атрофия ПЭС.

Амплитуда b-волны общей ЭРГ составляла 60–80 мкВ (25–30 % от нормы) до лечения и увеличилась после лечения в 1,5–2 раза (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц находилась на нижней границе нормы и не менялась (см. табл. 6). ЗВП на вспышку (см. табл. 7) и ЗВП на все размеры паттерна (см. табл. 8) были нормальными и не изменялись в период наблюдения.

До лечения периферические границы зрения и показатели фиксации были практически не изменены и остались такими же через год после лечения. Отмечено повышение светочувствительности сетчатки относительно исходных значений в срок 6 и 12 мес (см. табл. 5).

Через 1 мес после лечения ребенок стал замечать улучшение ориентации в темноте, разницу в световосприятии между глазами (правый глаз видит в более желтом свете, чем левый). В этот срок наблюдения на двух глазах зарегистрирована мультифокальная нуммулярная хориоретинальная атрофия, на левом глазу она имела прогрессирующий характер и распространялась от места введения в смежные зоны и в макулу, что привело к снижению МКОЗ слева.

Клинический случай № 6. На момент обращения основными жалобами ребенка было ухудшение зрения в темное время суток (см. табл. 1). Через 2 дня после введения ВН в правый глаз субъективные ощущения ребенка начали меняться, ребенок стал различать морщинки на лице у мамы. Через 1 мес отмечено улучшение зрения в темноте и сумерках, сохранившееся на протяжении всего периода наблюдения.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 115°, слева 73°. Через 1 мес поля зрения значительно расширились и составили к концу года наблюдения справа 744°, слева 570°. По данным микропериметрии средняя свето-

вая чувствительность сетчатки увеличилась, а площадь фиксации значительно сократилась уже через 1 мес после введения ВН, что расценивалось как выраженный положительный эффект уже на ранних сроках наблюдения. Светочувствительность сетчатки и площадь фиксации продолжали иметь положительную динамику в срок наблюдения 3, 6 и 12 мес.

ЦТС не менялась в течение всего периода наблюдения (см. табл. 3). ЭРГ не регистрировалась до 3 мес, а через 6 мес после лечения зарегистрирован биоэлектрический ответ сетчатки, амплитуда b-волны составила 40 мкВ, т. е. около 15 % от нормы (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц отсутствовала, но через 6 мес зарегистрирована субнормальная РЭРГ на 30 Гц (см. табл. 6), что отражало улучшение функции колбочковой системы сетчатки и коррелировало с данными микропериметрии.

Амплитуда P2 ЗВП на вспышку была снижена и увеличивалась в 1,5–2,0 раза уже через 1 мес после введения ВН, оставаясь таковой весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента P100 ЗВП на паттерн после введения ВН увеличивалась на все размеры паттерна также уже через 1 мес и сохранялась таковой весь период наблюдения (см. табл. 8).

Динамика кинетической периметрии по Гольдману с использованием стимула размером III4e (значения указаны в градусах от центральной точки фиксации) представлена на рисунке 6.

Зарегистрированными осложнениями после лечения были: транзиторная офтальмогипертензия на левом глазу, разрешившаяся на фоне гипотензивной терапии через 2 мес после операции, появление зоны хориоретинальной атрофии в зоне введения препарата по ходу верхне-височной аркады на обоих глазах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование в продольном срезе с наблюдением в течение 12 мес когорты из 6 детей, впервые в РФ получивших генную терапию в виде ВН. Безопасность и эффективность препарата ранее была доказана в клинических исследованиях [10–14] и в реальной клинической практике [15, 20–23].

Результаты лечения ВН по данным литературы оценивались с помощью целого спектра различных психофизических, электрофизиологических и морфометрических методов [27]. В нашем исследовании мы выбрали такие методы оценки зрительных функций, как МКОЗ, поле зрения по Гольдману, микропериметрия, ЭРГ и ЗВП, а также оценивали структуру сетчатки с помощью фоторегистрации глазного дна, ОКТ и FAF.

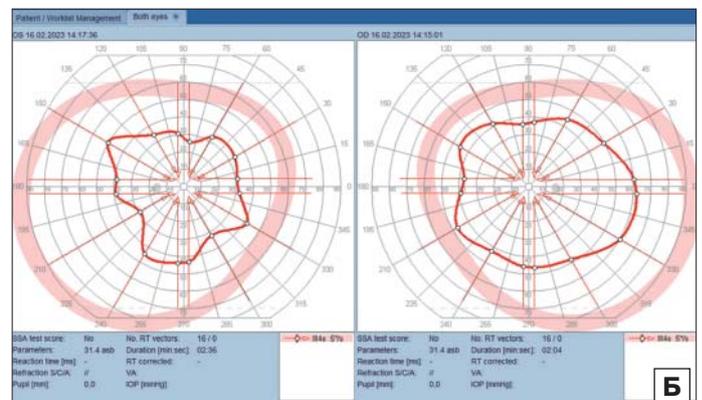
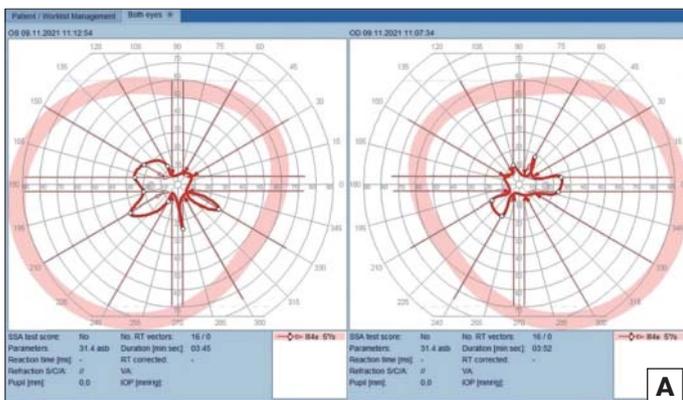


Рис. 6. Кинетическая периметрия до лечения (А) и через год после лечения (Б)
Fig. 6. Kinetic perimetry before treatment (A) and 1 year after treatment (B)

Поскольку фактический лечебный эффект генной терапии *RPE65* направлен, главным образом, на палочковую систему, для оценки его эффективности разработаны специальные тесты: тест мультияркостной подвижности (MLMT) в пределах оцениваемого диапазона освещенности и тестирование порога светочувствительности полного поля (FST) [27].

В связи с отсутствием аналоговых тестов для оценки эффективности лечения мы опирались на субъективные изменения светочувствительности сетчатки и ответы на специальные вопросы по ориентации детей в пространстве при различных типах освещенности.

У 5 детей из 6 было отмечено значительное улучшение (появление) ориентации в пространстве в темное и сумеречное время суток, у одного ребенка с изначально выраженными изменениями и низкой остротой зрения зарегистрировано уменьшение амплитуды нистагма и улучшение зрительной фиксации.

У 4 пациентов наблюдалось значительное расширение площади периферического поля зрения уже через месяц после генотерапии, которое оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения, у 2 пациентов периферические границы зрения оставались стабильно нормальными. Увеличение границ периферического поля зрения коррелировало с изменением поведения детей и улучшением их ориентации в пространстве в темноте. Наши данные подтверждают и согласуются с результатами крупных исследований, где также зарегистрировано значительное расширение поля зрения после применения ВН [12, 15].

Микропериметрия позволяет оценивать светочувствительность сетчатки и показатели фиксации с точной топографической корреляцией со структурами глазного дна. Однако лишь в одной работе использовали данную методику для оценки изменения стабильности фиксации после генотерапии ВН [20]. Более широкому применению микропериметрического тестирования, как критерия успеха лечения ВН, препятствует нестабильная фиксация пациентов с ВАЛ и низкая надежность результатов исследований у пациентов младшего возраста. Мы применяли микропериметрию как часть функционального исследования у 3 пациентов в возрасте 15, 12 и 9 лет, способных выполнить тестирование. Средняя светочувствительность сетчатки у этих пациентов заметно увеличилась через 12 мес после лечения. До терапии динамическая фиксация у всех пациентов была стабильной в соответствии с клинической классификацией F_ui, т.е. больше 75 % точек фиксации попадали в круг 2°. У 2 пациентов фиксация оставалась стабильной на протяжении всего наблюдения. У одной пациентки с исходно худшими показателями фиксации она значительно улучшилась, площадь эллипсов существенно уменьшилась, что согласуется с результатами работы [20].

В ходе динамического наблюдения не отмечено существенного изменения остроты зрения в большинстве глаз, МКОЗ оставалась стабильной или незначительно менялась на протяжении всего исследования. Исходные значения остроты зрения не влияли на МКОЗ после лечения ВН. У пациента № 5 вследствие появления хориоретинальной атрофии, распространившейся от места введения в центральную зону, МКОЗ на одном глазу снизилась с 0,7 до 0,4. Острота зрения в основном характеризует состояние колбочковой системы, и исследование фазы 3 включало МКОЗ только в качестве вторичной конечной точки, указывающей на ее незначительное изменение [12]. В пострегистрационных исследованиях ВН МКОЗ не изменялась или имела тенденцию к повышению преимущественно у пациентов более молодого

возраста [15, 23, 28]. M. Gerhardt и соавт. впервые сообщили о случае полного восстановления зрения у одного ребенка дошкольного возраста после лечения ВН [23]. В то же время авторы обзора литературы, посвященного рекомендациям по оценке успеха генной терапии ВН, подчеркивают, что результаты изменения МКОЗ следует интерпретировать с осторожностью ввиду субъективности и большой индивидуальной изменчивости [27].

Электрофизиологические методы диагностики, с одной стороны, являются объективными, а с другой — оценивают непосредственно зрительную функцию. ЭРГ позволяет оценить как функцию периферической сетчатки и палочковой системы, так и изолированно функцию колбочковой системы сетчатки и может служить критерием эффективности генной терапии в отсутствие возможности проведения в России FST. До применения ВН ЭРГ регистрировалась только у одного пациента (№ 5). Частичное восстановление ЭРГ, выявленное нами у трех детей — 5, 6 и 10 лет с ранее не определяемой электрофизиологической активностью, согласуется с впервые описанным восстановлением ЭРГ у детей дошкольного возраста после применения ВН в Германии [23]. Наши данные подтверждают это наблюдение, что также ставит наше исследование в разряд пионерских. Появление ЭРГ и РЭРГ на 30 Гц на различных сроках наблюдения и увеличение амплитуды их компонентов после введения ВН является одним из объективных признаков улучшения зрительных функций. Сохранение ЭРГ и РЭРГ на 30 Гц в нашей когорте пациентов является объективным показателем, указывающим на стабилизацию зрительных функций в течение года после введения ВН.

Увеличение амплитуды компонента P100 ЗВП на паттерн и P2 ЗВП на вспышку у детей свидетельствует о повышении активности в проекции зрительной коры на фоне восстановления зрительного цикла после генотерапии ВН. С нашей точки зрения, это является свидетельством пластичности зрительных путей, что подтверждают данные о нейропластичности других структур мозга в ответ на генную терапию RPE-ассоциированных заболеваний сетчатки [29].

Как и в исследованиях фазы 1 и фазы 3 [13, 17], мы использовали данные ОКТ, такие как ЦТС, только для оценки соответствия пациентов критериям включения и для анализа безопасности лечения. Исходно ЦТС была значительно снижена — $205,9 \pm 47,8$ мкм в основном, за счет уменьшения толщины наружного и внутреннего ядерного слоя. Пациенты с худшими функциональными показателями имели меньшую ЦТС. У 4 наших пациентов (8 глаз) отмечалась дезорганизация эллипсоидной зоны сетчатки, что является типичным признаком ВАЛ на ОКТ. Толщина сетчатки у пациентов с ВАЛ уменьшается с возрастом из-за дегенеративных изменений и гибели клеток. После проведенного лечения ЦТС достоверно не изменилась ($p = 0,9$) и при последнем осмотре (через 12 мес после лечения) составила $203,4 \pm 48,0$ мкм. Мы наблюдали недостоверную тенденцию к уменьшению ЦТС на протяжении всего исследования с минимальным значением через 6 мес после введения препарата — $197,5 \pm 54,8$ мкм. Существенных изменений в структуре центральных отделов сетчатки в прослеженный период мы не наблюдали.

В исследовании C. Deng и соавт. [15] в 19 глазах 10 пациентов наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение среднего значения ЦТС на 9 мкм от исходного уровня. В многоцентровом исследовании J. Sengillo и соавт. [28] (77 глаз 41 пациента) толщина сетчатки в фовеа незначительно уменьшилась как у детей, так и у взрослых без существенных различий между популяциями. Напротив,

в отчете F. Testa и соавт. [21] после лечения ВН в когорте педиатрических пациентов впервые отмечено увеличение ЦТС и отдельно наружного ядерного слоя (особенно в перифовеальной области), что коррелировало с увеличением МКОЗ. До сих пор остается неясным: тенденция к снижению ЦТС — это следствие проведенного лечения или естественное течение ВАЛ. Для ответа на этот вопрос нужны более продолжительные продолжные исследования с динамической оценкой толщины сетчатки и отдельных ее слоев.

FAF позволяет неинвазивно оценить плотность распределения флюорофоров на заднем полюсе глаза, прежде всего липофусцина. У большинства наших пациентов не удалось получить изображения FAF удовлетворительного качества из-за плохой фиксации и выраженной светобоязни на синий и зеленый свет. Двум пациентам из нашей когорты регистрировали FAF в каждый отчетный период, сигнал аутофлюоресценции был резко снижен, что является патогномичным признаком ВАЛ и следствием нарушения ретиноидного цикла [30]. После терапии ВН паттерны FAF не претерпели изменений и оставались сниженными.

По результатам наших наблюдений после генной терапии ВН осложнения и нежелательные явления, которые не связаны непосредственно с лекарственным средством, отмечены в 9 (75 %) глазах: хориоретинальная дистрофия в месте введения препарата у 3 пациентов (5 глаз) и мультифокальная нуммулярная хориоретинальная дистрофия у 2 пациентов (4 глаза), локальный эписклерит — в одном глазу, разрешившийся через 1 мес на фоне местной противовоспалительной терапии, транзиторное повышение ВГД у 2 пациентов (3 глаза), компенсированное в течение 1–3 мес с помощью местной гипотензивной терапии. У одного ребенка было сочетание нежелательных явлений на одном глазу: эписклерит, транзиторное повышение ВГД, появление хориоретинальной атрофии в зоне введения препарата. Возникшие осложнения не оказали существенного влияния на функциональные показатели. Только у одного пациента в одном глазу отмечена выраженная зона хориоретинальной атрофии, появившаяся через 1 мес после введения препарата и распространяющаяся от места введения ВН на смежные зоны и макулу, что привело к снижению остроты зрения. По данным зарубежных исследователей, наиболее распространенные послеоперационные проблемы включали повышение ВГД (59 %), стойкое внутриглазное воспаление (15 %) и помутнение стекловидного тела (26 %), которые разрешились в течение нескольких месяцев [15].

Субретинальная инъекция ВН может у части пациентов привести к хориоретинальной атрофии в месте введения и за его пределами. Атрофии у пациентов, получавших ВН, были классифицированы по внешнему виду на различные подтипы: хориоретинальная атрофия в месте введения (по типу «touchdown»), перифовеальная хориоретинальная атрофия по типу нуммулярных хориоретинальных очагов и смешанный тип хориоретинальной атрофии [31, 32]. Несмотря на прогрессирующую перифовеальную хориоретинальную атрофию, у большинства пациентов показатели зрительных функций улучшились или оставались стабильными, вероятно, из-за атрофии, не затрагивающей центральную ямку.

В недавно проведенном ретроспективном исследовании (71 глаз) установлено, что степень улучшения FST после ВН сильно коррелировала с развитием и прогрессированием хориоретинальной атрофии [33]. Авторы предполагают, что атрофия может развиваться как токсическое или метаболическое последствие опосредованной вектором экспрессии *RPE65*. Риску атрофии были больше подвержены пациенты школьного и юношеского возраста с высокой исходной

остротой зрения. Необходимо отметить, что ни капсид на основе AAV, ни эписома не могут являться причиной данного нежелательного эффекта. Таким образом, прямого этиологического воздействия на развитие хориоретинальной атрофии ВН не оказывает, что определяет научно-клинический интерес к дальнейшему изучению этого нежелательного явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены первые данные относительно длительного анализа безопасности и эффективности ВН у российских пациентов с *RPE65*-связанной наследственной патологией сетчатки в продольном срезе в реальной клинической практике с оценкой различных показателей структуры и функции сетчатки. Результаты демонстрируют стабилизацию и улучшение зрительных функций, что особенно важно для заведомо обреченных пациентов с прогрессирующим характером заболевания. Применение новейших высокоинформативных методов диагностики и визуализации позволяет осуществлять динамическое наблюдение и корректный и полный контроль лечения. Необходимо продолжать длительное наблюдение пациентов, более детально проанализировать возникшие осложнения.

Литература/References

1. Hamel CP, Tsilou E, Pfeffer BA, et al. Molecular cloning and expression of *RPE65*, a novel retinal pigment epithelium-specific microsomal protein that is post-transcriptionally regulated in vitro. *J Biol Chem*. 1993 Jul 25; 268 (21): 15751–7. PMID: 8340400
2. Kiser PD. Retinal pigment epithelium 65 kDa protein (*RPE65*): an update. *Prog Retin Eye Res*. 2022; 88: 101013. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101013
3. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. *RPE65* is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (35): 12413–8. doi: 10.1073/pnas.0503460102
4. OMIM. Database: 180069. Retinoid Isomerohydrolase *RPE65*. <https://www.omim.org/entry/180069?search=RPE65&highlight=rpe65> (2023). Accessed 10 July 2023.
5. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the *RPE65* gene. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 58–70. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.024
6. Sallum JM, Kaur VP, Shaikh J, et al. Epidemiology of mutations in the 65-kDa retinal pigment epithelium (*RPE65*) gene-mediated inherited retinal dystrophies: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2022; 39 (3): 1179–98. doi: 10.1007/s12325-021-02036-7
7. Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, et al. A dominant mutation in *RPE65* identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19: 1074–81. doi: 10.1038/ejhg.2011.86
8. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Кутцев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биваллельными мутациями в гене *RPE65*. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 78–82. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kadyshv V.V., Zolnikova I.V., Kutsev S.I. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 78–82 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82
9. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2240–8. doi: 10.1056/nejmoa0802315
10. Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of *RPE65* gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase I dose-escalation trial. *Lancet*. 2009; 374 (9701): 1597–605. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61836-5
11. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther*. 2010; 18 (3): 643–50. doi: 10.1038/mt.2009.277
12. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvec (AAV2-h*RPE65v2*) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390: 849–60. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31868-8
13. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of Voretigene Neparvec-rzyl in *RPE65* mutation-associated inherited retinal dystrophy: Results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology*. 2019 Sep; 126 (9): 1273–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.017

14. Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al. Durability of Voretigene Neparovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease: Phase 3 results at 3 and 4 years. *Ophthalmology*. 2021; 128 (10): 1460–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031
15. Deng C, Zhao PY, Branham K, et al. Real-world outcomes of voretigene neparovec treatment in pediatric patients with RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260 (5): 1543–50. doi: 10.1007/s00417-021-05508-2
16. Amato A, Arrigo A, Aragona E, et al. Gene therapy in inherited retinal diseases: An update on current state of the art. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 750586. doi: 10.3389/fmed.2021.750586
17. Dejneka NS, Surace EM, Aleman TS, et al. In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. *Mol Ther*. 2004; 9: 182–88. doi: 10.1016/j.ymthe.2003.11.013
18. Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther*. 2005; 12: 1072–82. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.08.008
19. Bencicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. Reversal of blindness in animal models of Leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. *Mol Ther*. 2008; 16: 458–65. doi: 10.1038/sj.mt.6300389
20. Testa F, Melillo P, Della Corte M, et al. Voretigene Neparovec gene therapy in clinical practice: Treatment of the first two Italian pediatric patients. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10 (10): 11. doi: 10.1167/tvst.10.10.11
21. Testa F, Melillo P, Di Iorio V, et al. Visual function and retinal changes after voretigene neparovec treatment in children with biallelic RPE65-related inherited retinal dystrophy. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 17637. doi: 10.1038/s41598-022-22180-6
22. Ferraz Sallum JM, Godoy J, Kondo A, et al. The first gene therapy for RPE65 biallelic dystrophy with voretigene Neparovec-Rzyl in Brazil. *Ophthalmic Genet*. 2022; 43 (4): 550–4. doi: 10.1080/13816810.2022.2053995
23. Gerhardt MJ, Priglinger CS, Rudolph G, et al. Gene therapy with Voretigene Neparovec improves vision and partially restores electrophysiological function in pre-school children with Leber congenital amaurosis. *Biomedicines*. 2022; 11 (1): 103. doi: 10.3390/biomedicines11010103
24. Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, et al. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparovec. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (6): 831–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318286
25. Leroy BP, Fischer MD, Flannery JG, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect. *Ophthalmic Res*. 2022. doi: 10.1159/000526317
26. Кадышев В.В., Халанская О.В., Степанова А.А., Куцев С.И., Зольникова И.В. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после RPE65-генозаместительной терапии в России. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (4): 48–57. [Kadyshv V.V., Khalanskaya O.V., Stepanova A.A., Kutsev S.I., Zolnikova I.V. Inherited retinal dystrophy: first results of RPE65 gene replacement therapy in Russia. *Vestnik oftalmologii*. 2022; 138 (4): 48–57 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202213804148
27. Stingl K, Kempf M, Jung R, et al. Therapy with voretigene neparovec. How to measure success? *Prog Retin Eye Res*. 2023; 92: 101115. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101115
28. Sengillo JD, Gregori NZ, Sisk RA, et al. Visual acuity, retinal morphology, and patients' perceptions after Voretigene Neparovec-rzyl therapy for RPE65-associated retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6 (4): 273–83. doi: 10.1016/j.oret.2021.11.005
29. Ashtari M, Lipin M, Duong M, et al. Neuroplasticity of the lateral geniculate nucleus in response to retinal gene therapy in a group of patients with RPE65 Mutations. *Eye Brain*. 2022; 14: 137–47. doi: 10.2147/eb.s377275
30. Lorenz V, Wabbel B, Wegscheider E, et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology*. 2004 Aug; 111 (8): 1585–94. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.01.033
31. Bommakanti N, Young BK, Sisk RA, et al. Classification and growth rate of chorioretinal atrophy after voretigene neparovec-rzyl for RPE65-mediated retinal degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2023 Sep 1: S24686530(23)00436-0. doi: 10.1016/j.oret.2023.08.017
32. Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal Voretigene Neparovec-rzyl for RPE65-mediated Leber congenital amaurosis. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.oret.2021.03.016
33. Stingl K, Stingl K, Schwartz H, et al. Full-field scotopic threshold improvement after Voretigene Neparovec-rzyl treatment correlates with chorioretinal atrophy. *Ophthalmology*. 2023; S01616420(23)001264. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.015

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Л.А. Катаргина — научное редактирование статьи, курирование данных; М.П. Харлампиди — курирование данных; Л.В. Коголева — анализ и интерпретация данных, И.В. Зольникова — проведение исследований анализ и интерпретация данных; С.В. Милаш — проведение исследований, анализ и интерпретация данных, написание статьи; С.И. Куцев, А.В. Поляков — анализ, интерпретация и курирование данных; Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев — анализ и интерпретация данных, редактирование статьи; П.А. Илюхин, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова — проведение исследований; Ю.А. Бобровская — сбор и анализ литературы, обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; L.A. Katargina — science editing, data curation; M.P. Kharlampidi — data curation; L.V. Kogoleva — patient's examination, data analysis and interpretation; I.V. Zolnikova — examination performing, data analysis and interpretation; S.V. Milash — patient's examination, data analysis and interpretation, writing of the article; S.I. Kutsev, A.V. Polyakov — analysis, interpretation and supervision of data; R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshv — data analysis and interpretation, editing the article; P.A. Ilyukhin, E.V. Denisova, N.A. Osipova — performing of the research; Yu.A. Bobrovskaya — literature data collection and analysis, data processing, writing of the article.

Поступила: 26.07.2023. Переработана: 16.08.2023. Принята к печати: 17.08.2023
Originally received: 26.07.2023. Final revision: 16.08.2023. Accepted: 17.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Чернозряцкая, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0002-4857-0374

Марина Панайотовна Харлампиди — канд. мед. наук, главный врач¹, ORCID 0000-0002-6281-6940

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением¹, ORCID 0000-002-2768-0443

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Крав-

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-8480-0894

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director¹, ORCID 0000-0002-4857-0374

Marina P. Kharlampidi — Cand. of Med. Sci., chief doctor¹, ORCID 0000-0002-6281-6940

Lyudmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., head of the department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-002-2768-0443

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of the clinical physiology of vision¹, professor of chair of ophthalmogenetics³, ORCID 0000-0001-7264-396X

кова¹, профессор кафедры офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0001-9552-6782

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0003-3735-6249

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Наталья Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Сергей Иванович Куцев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор³, ORCID 0000-0002-3133-8018

Александр Владимирович Поляков — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики³, ORCID 0000-0002-0105-1833

Рена Абульфазовна Зинченко — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории генетической эпидемиологии, заместитель директора по научно-клинической работе³, ORCID 0000-0003-3586-3458

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7765-3307

Юлия Андреевна Бобровская — врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения¹, ORCID 0000-0001-9855-2345

Для контактов: Юлия Андреевна Бобровская,
bobrula1980@mail.ru

Pavel A. Ilyukhin — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, researcher, department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0001-9552-6782

Ekaterina V. Denisova — senior research associates the department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0003-3735-6249

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Natalia A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Sergey I. Kutsev — Corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director³, ORCID 0000-0002-3133-8018

Alexander V. Polyakov — Corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, the head of the of DNA diagnostics laboratory³, ORCID 0000-0002-0105-1833

Rena A. Zinchenko — Corresponding member of RAS, Dr of Med. Sci., professor, head of the laboratory of genetic epidemiology, deputy director³, ORCID 0000-0003-3586-3458

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., leading researcher of genetic epidemiology laboratory, head of the ophthalmogenetics chair³, ORCID 0000-0001-7765-3307

Yulia A. Bobrovskaya — ophthalmologist department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0001-9855-2345

For contacts: Yulia A. Bobrovskaya, bobrula1980@mail.ru