



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, в клинической практике врача-офтальмолога

Э.И. Сайдашева¹ ✉, В.В. Кадышев², В.В. Бржеский³, Н.А. Малиновская¹, К.К. Шефер^{1, 4}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁴ СПб филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) включают широкий спектр генетически и фенотипически гетерогенных заболеваний, которые приводят к прогрессирующей потере зрения. С развитием генотерапии появилась возможность лечения двух форм НДС, вызванных биаллельными мутациями гена *RPE65*: это изолированный пигментный ретинит (ИПР) 20-го типа и врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) 2-го типа. Данные нозологии включены в перечень орфанных заболеваний Минздрава России. Фактором успеха применения генной терапии НДС является ранняя стадия болезни, когда сохранена жизнеспособность клеток сетчатки. Междисциплинарный подход в диагностике позволяет своевременно установить клиничко-генетический вариант НДС и направить пациента на таргетную терапию. В статье представлена схема маршрутизации пациентов с НДС, включая этапы клиничко-функционального офтальмологического обследования и молекулярно-генетического тестирования, принятая на совместном (офтальмологов и медицинских генетиков) заседании совета экспертов Северо-Западного федерального округа РФ. Для оптимизации качества диагностики пациентов с ИПР и ВАЛ утверждены региональные центры экспертизы НДС на базе двух федеральных медицинских учреждений Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: врожденный амавроз Лебера; пигментный ретинит; генетика; гетерогенность; *RPE65*; диагностика; маршрутизация пациентов

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Сайдашева Э.И., Кадышев В.В., Бржеский В.В., Малиновская Н.А., Шефер К.К. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, в клинической практике врача-офтальмолога. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 113-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist

Elvira I. Saidasheva¹ ✉, Vitaly V. Kadyshchev², Vladimir V. Brzheskiy³, Natalia A. Malinovskaya¹, Kristina K. Shefer^{1, 4}

¹ I.I. Mechnikov, North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

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

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

⁴ St. Petersburg branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Complex, 21, J. Gasheka St., Saint Petersburg, 192283, Russia
esaidasheva@mail.ru

Inherited retinal dystrophies (IRD) include a wide range of genetically and phenotypically heterogeneous diseases that lead to progressive loss of vision. With the development of gene therapy, it has become possible to treat two forms of IRD caused by biallelic mutations in the RPE65 gene: isolated retinitis pigmentosa (IRP) type 20 and Leber's congenital amaurosis (LCA) type 2. These nosologies are included in the list of orphan diseases of the Russian Ministry of Health. The success factor for the use of IRD gene therapy is the early stage of the disease, when the viability of retinal cells is preserved. An interdisciplinary approach to diagnostics makes it possible to timely establish the clinical and genetic variant of IRD and refer the patient to targeted therapy. Therefore, at a joint meeting of the Council of Experts of the North-Western Federal District of the Russian Federation, which included ophthalmologists and medical geneticists, a scheme for managing patients with IRD was accepted, including the stages of clinical and functional ophthalmological examination and molecular genetic testing. In addition, regional centers of expertise for IRD were approved in two federal medical institutions in St. Petersburg, whose task is to optimize the quality of diagnosing patients with IRP and LCA.

Keywords: Leber congenital amaurosis; retinitis pigmentosa; genetics; heterogeneity; *RPE65*; diagnostics; patient routing

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Saidasheva E.I., Kadyshchev V.V., Brzheskiy V.V., Malinovskaya N.A., Shefer K.K. A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 113-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) включают широкий спектр генетически и фенотипически гетерогенных заболеваний, которые приводят к прогрессирующей потере функции фоторецепторов, сопровождающейся потерей зрения [1]. НДС могут манифестировать в разном возрасте, а также иметь схожие признаки и симптомы, что затрудняет раннюю диагностику [2–3]. К развитию НДС приводят мутации более чем в 300 генах. Появление патогенетически обоснованного способа лечения НДС, вызванных биялельными мутациями в гене *RPE65*, ставит перед офтальмологами задачу выделения именно этих форм наследственных патологий. В настоящее время выделяют две фенотипические формы НДС, вызванных биялельными мутациями в гене *RPE65*: аутосомно-рецессивный изолированный (несиндромальный) пигментный ретинит (ИПР) 20-го типа, который не является симптомом полиорганного поражения человека, и врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) 2-го типа.

В 2021 г. в РФ создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми, жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. В июле 2021 г. нозология НДС и препарат воретиген непарводек включены в перечень медицинского обеспечения за счет средств данного фонда. Препарат производится в форме суспензии для субретинального введения [2]. В 2021 г. в России на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца создан и сертифицирован специализи-

рованный центр генной терапии, где первые пациенты уже получили лечение.

Однако фактором успеха в использовании генной терапии (препаратом воретиген непарводек) является ранняя стадия болезни. Этот аспект актуален в связи с тем, что по мере прогрессирования наследственного заболевания происходит гибель клеток сетчатки за счет накопления цитотоксических метаболитов зрительного цикла. На поздних стадиях заболевания жизнеспособных клеток сетчатки остается критически мало, поэтому применение генной терапии для восстановления функции поврежденного гена будет неэффективно [4, 5]. Междисциплинарный подход позволяет своевременно установить клинично-генетический вариант НДС и направить пациента на таргетную терапию. Алгоритм офтальмологического обследования пациентов, у которых предполагается НДС, должен включать современные информативные инструментальные и электрофизиологические (ЭФИ) методы: оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ-ангио, кинетическую периметрию (КП), аутофлюоресценцию (АФ) глазного дна, электроокулографию (ЭОГ), а также общую и мультифокальную электроретинографию (ЭРГ). Молекулярно-генетическая диагностика НДС, вызванных биялельными мутациями в гене *RPE65*, является двухэтапной. Генетическая диагностика первого этапа включает поиск патогенных мутаций в генах,

связанных с рассматриваемой патологией, методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS). На втором этапе проводится определение цис- и трансположения пар гетерозиготных мутаций методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Оно является валидирующим и подтверждает то, что было обнаружено методом NGS. Второй этап является обязательным при положительном результате первого этапа. Этот этап включает также семейный сегрегационный анализ, помогающий определить биаллельность у пациента и подтвердить эти мутации у его родителей.

В связи с вышеизложенным актуализация работы по НДС представляется весьма значимой и необходимой. 11 марта 2021 г. состоялся совет экспертов (СЭ) «Перспективы генной терапии НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*» (председатели: главный офтальмолог МЗ РФ академик РАН В.В. Нероев и главный медицинский генетик МЗ РФ член-корр. РАН С.И. Куцев, модератор — главный детский офтальмолог МЗ РФ профессор Л.А. Катаргина). В соответствии с принятой резолюцией СЭ [2] ключевыми направлениями работы, требующими концентрации усилий в регионе, являются:

- налаживание междисциплинарного взаимодействия между офтальмологами и генетиками для определения алгоритма обследования пациентов;
- внедрение молекулярно-генетической диагностики в практику врачей-офтальмологов;
- создание федеральных и региональных центров экспертизы;
- развитие сотрудничества врачебного и пациентского сообществ;
- организация междисциплинарных образовательных мероприятий для врачей.

С целью исполнения вышеперечисленных положений, в частности, для обсуждения алгоритма принятия решений при НДС в регионе 16 октября 2021 г. было организовано заседание междисциплинарного регионального СЭ Северо-Западного федерального округа РФ (СЗФО) (председатель — главный детский офтальмолог МЗ РФ в СЗФО, д. м. н. Э.И. Сайдашева) с участием всех главных детских офтальмологов субъектов и ведущих детских офтальмологов Санкт-Петербурга, медицинских генетиков федерального и регионального уровня, а также председателя межрегиональной общественной организации поддержки и помощи пациентам «Чтобы видеть!». Основными направлениями работы СЭ СЗФО стали:

- определение регионспецифических особенностей распределения нозологических форм наследственной патологии органа зрения и генетических вариантов этой группы заболеваний;
- анализ фактической ситуации по выявлению пациентов с НДС;
- оценка возможностей клинического дообследования пациентов с НДС с целью ранней диагностики заболевания;
- организация маршрута пациента: от клинического к клинико-генетическому диагнозу.

В результате анализа фактической ситуации по выявлению пациентов с НДС были установлены типичные проблемы офтальмологов первичного звена в отношении диагностики данной нозологии в СЗФО:

- недостаточная информированность офтальмологов в вопросах клиники и диагностики НДС;
- отсутствие обучающих научно-практических мероприятий по теме НДС;
- недостаточное оснащение оборудованием (ОКТ, ЭФИ и др.) и специалистами, необходимыми для комплексной диагностики НДС;

- сложности в верификации диагноза;
- отсутствие взаимодействия с детскими неврологами и медицинскими генетиками;
- недоступность или недостаточная информированность о ресурсах молекулярно-генетического тестирования из-за отсутствия врачей-генетиков и/или медико-генетических центров в большинстве субъектов СЗФО;
- низкая мотивация офтальмологов и родителей пациентов к установлению диагноза НДС ввиду отсутствия эффективной терапии.

Учитывая указанные сложности, — в первую очередь в диагностическом процессе НДС, — связанные с организацией работы на уровне первичного звена (оснащение оборудованием, кадровый ресурс и др.) в субъектах СЗФО, для оптимизации качества и повышения доступности медицинской помощи были утверждены региональные центры экспертизы (РЦЭ) НДС на базе СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» и офтальмологической клиники ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ», где имеются все диагностические возможности (оборудование экспертного класса, подготовленные специалисты) для высококачественного обследования и корректной единой интерпретации полученных результатов. Учитывая федеральный уровень учреждений, пациенты с НДС из СЗФО могут быть направлены в рамках ОМС.

Результатом деятельности РЦЭ стала разработка, одобрение экспертов и представление информационного письма (далее — Письмо) для врачей — детских офтальмологов и врачей-генетиков субъектов СЗФО РФ о необходимости междисциплинарного подхода к диагностике и детальной маршрутизации пациентов с целью обозначения приоритетной роли молекулярно-генетических исследований при планировании лечения пациентов с НДС. В частности, Письмо содержит следующие положения.

1. Критерии отбора пациентов для участия в I этапе программы:

- подозрение на аутосомно-рецессивный ИПР или ВАЛ — наличие минимум одного из мажорных симптомов и минимум одного из вспомогательных симптомов дистрофии:
- *мажорные симптомы*: никталопия, характеризующаяся поиском источника света для пациентов до 3 лет, ночной слепотой для пациентов старше 3 лет; увеличение времени темновой адаптации;
- *вспомогательные симптомы*: нистагм; нормальное глазное дно или наличие характерного перераспределения пигмента; розовый/нормальный диск зрительного нерва; наличие плоской/угасающей/нерегистрируемой ЭРГ (по возможности);
- отсутствие ранее установленной генетической причины заболевания;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии (потеря слуха, почечная недостаточность, полидактилия, нарушение психомоторного развития и др.).

2. Маршрутизация пациентов детского возраста (0–17 лет) в СЗФО РФ:

- в регионе — тщательное клинико-функциональное обследование пациента с подозрением на НДС; консультация врача-генетика и детского невролога для исключения синдромальной наследственной патологии; медико-генетическое консультирование семьи по результатам молекулярно-генетической диагностики;
- направление (главным детским офтальмологом) пациента из региона в один из РЦЭ НДС на базе федеральных медицинских учреждений Санкт-Петербурга (СПб филиал

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ»): функциональное дообследование (ОКТ, ОКТ-ангио, ЭФИ, АФ и др.) и/или консультация специалистов; включение в программу генетической диагностики целевых пациентов для прохождения молекулярно-генетического обследования; направление на генетическую диагностику в ФГБНУ «МГНЦ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считаем, что представленная организационная модель маршрутизации пациентов с НДС в СЗФО будет способствовать: оптимизации диагностического процесса, повышению доступности для пациентов инновационных технологий — генной терапии, снижению детской инвалидности по зрению с раннего детства — и может быть использована в других ФО РФ.

Литература/References

1. Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations - 2016. <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>. Available at: <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>.

Вклад авторов в работу: Э.И. Сайдашева — разработка концепции, написание статьи; В.В. Кадышев — разработка концепции, написание статьи; В.В. Бржеский — анализ литературы, финальное редактирование; Н.А. Малиновская — финальное редактирование; К.К. Шефер — написание статьи.

Author's contribution: E.I. Saidasheva — concept, writing of the article; V.V. Kadyshchev — concept, writing of the article; V.V. Brzheskiy — analysis of the literature, final editing of the article; N.A. Malinovskaya — final editing of the article; K.K. Shefer — writing of the article.

Поступила: 14.01.2022. Переработана: 16.01.2022. Принята к печати: 17.01.2022
Originally received: 14.01.2022. Final revision: 16.01.2022. Accepted: 17.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза"» им. акад. С.Н. Федорова», СПб филиал, Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Эльвира Ирековна Сайдашева — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии¹, ORCID 0000-0003-4012-7324

Наталья Антоновна Малиновская — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹

Кристина Константиновна Шефер — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, заведующая детским отделением², ORCID 0000-0003-0568-6593

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

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клиническим центром генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВидПО ФГБНУ «МГНЦ», старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, офтальмолог, ORCID 0000-0001-7765-3307

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-7361-0270

Для контактов: Эльвира Ирековна Сайдашева,
esaidasheva@mail.ru

[org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients](https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients). (accessed 14.10.2021).

2. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Куцев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 78–82. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kadyshchev 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 Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82>
3. Chung D. C., Bertelsen M., Lorenz B., et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. Am. Journ. Ophthalmol. 2019; 199: 58–70. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.024
4. Russell S., Bennett J., Wellman J.A., et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390 (10097): 849–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
5. Bennett J., Wellman J., Marshall K.A., et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Lancet. 2016; 388(10045): 661–72. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30371-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30371-3)

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

² St. Petersburg branch of FGAU the S. Fedorov Eye Microsurgery Complex, 21, J. Gasheka St., Saint Petersburg, 192283, Russia

Elvira I. Saidasheva — Dr. of Med. Sci., professor of the chair of ophthalmology¹, ORCID 0000-0003-4012-7324

Natalia A. Malinovskaya — Cand. of Med. Sci., assistant professor of chair of ophthalmology¹

Kristina K. Shefer — Cand. of Med. Sci., assistant professor of the chair of ophthalmology¹, head of children's department², ORCID 0000-0003-0568-6593

Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., head of research and clinical center of genetics of eye diseases, head of chair of ophthalmogenetics of Institute of higher and additional professional education, senior researcher of genetic epidemiology laboratory, geneticist, ophthalmologist, ORCID 0000-0001-7765-3307

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Vladimir V. Brzheskiy — Dr. of Med. Sci., professor, head of the chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-7361-0270

Contact information: Elvira I. Saidasheva,
esaidasheva@mail.ru