

Клинический случай

УДК 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

## Современная диагностика и лечение врожденного амавроза Лебера с геном CEP290

Е.В. Ермолаева<sup>1</sup>, Е.Е. Сидоренко<sup>1, 2</sup>, В.С. Малиновская<sup>3</sup>, Б.Ш. Розметова<sup>2</sup>, Ю.А. Суворова<sup>3</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1</sup>, В.Е. Лоскутова<sup>1, 2</sup>, Г.В. Григорьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Демонстрация клинического случая врожденного амавроза Лебера. **Материал и методы.** Представлен клинический случай диагностики врожденного амавроза Лебера у 5-летнего пациента. **Результаты.** Заболевания приходится на биаλληльные мутации с выпадением функции в гене CEP290 (врожденный амавроз Лебера 10-го типа), что приводит к нарушению регуляции метаболизма внутри фоторецепторного цилиарного транспорта. Гетерозиготная мутация в 26-м интроне гена CEP290 (chr12: 88494960T>C, rs281865192), приводит к образованию альтернативного сайта сплайсинга (с.2991 + 1655A>G, NM\_025114.3), что является причиной заболевания у ребенка. **Заключение.** Дефектная мутация в гене CEP290 (мутация p.Cys998X, также известная как с.2991 + 1655A>G) зарегистрирована у 57% пациентов евро-

пеоидной расы. Клинические проявления варьируемы от предметного зрения до полной слепоты. Прогноз развития зрительных функций неблагоприятный. Диагностика и лечение вызывает определенные трудности, учитывая снижение зрительных функций с возрастом. Благодаря современным технологиям, активному развитию клинической генетики, появляется возможность успешного разрешения данного заболевания при использовании лекарственного препарата сепофарсен (QR-110), который модулирует сплайсинг РНК, тем самым блокируя доступ к активному сайту криптоического сплайсинга и восстанавливая предпочтение сайту сплайсинга типа CEP290, открывая новые горизонты в лечении амавроза Лебера 10-го типа.

**Ключевые слова:** амавроз Лебера 10-го типа, сепофарсен, мутация в гене CEP290, мутация p.Cys998X, мутация с.2991+1655A>G

**Для цитирования:** Ермолаева Е.В., Сидоренко Е.Е., Малиновская В.С., Розметова Б.Ш., Суворова Ю.А., Крапивкин А.И., Лоскутова В.Е., Григорьев Г.В. Современная диагностика и лечение врожденного амавроза Лебера с геном CEP290. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

**Автор, ответственный за переписку:** Елена Валерьевна Ермолаева, ermolaeva\_lena@bk.ru

### ABSTRACT

Clinical case

#### Modern diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis with CEP290 gene

E.V. Ermolaeva<sup>1</sup>, E.E. Sidorenko<sup>1, 2</sup>, V.S. Malinovskaya<sup>3</sup>, B.Sh. Rozmetova<sup>2</sup>, Yu.A. Suvorova<sup>3</sup>, A.I. Kravivkin<sup>1</sup>, V.E. Loskutova<sup>1, 2</sup>, G.V. Grigoriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

**Purpose.** Demonstration of a clinical case of Leber congenital amaurosis. **Material and methods.** This article presents a clinical case of diagnosing Leber congenital amaurosis in a 5-year-old patient. **Results.** The disease is caused by biallelic loss-of-function mutations in the CEP290 gene (Leber congenital amaurosis type 10), which leads to dysregulation of metabolism

within photoreceptor ciliary transport. A heterozygous mutation in the 26th intron of the CEP290 gene (chr12: 88494960T>C, rs281865192) leads to the formation of an alternative splicing site (с.2991 + 1655A>G, NM\_025114.3), which causes the disease in the child. **Conclusion.** A defective mutation in the CEP290 gene (mutation p.Cys998X, also known as с.2991 + 1655A>G) has been

reported in 57% of Caucasian patients. Clinical manifestations vary from object vision to complete blindness. The prognosis for the development of visual functions is unfavorable. Diagnosis and treatment pose certain difficulties given the decline in visual function with age. Thanks to modern technologies and the active development of clinical genetics, it becomes possible to successfully resolve this disease thanks to the drug seprofarsen

(QR-110), which modulates RNA splicing, thereby blocking access to the active site of cryptic splicing and restoring preference for the *CEP290* type splicing site, opening new horizons in the treatment of Leber's amaurosis type 10.

**Key words:** *Leber's amaurosis type 10, seprofarsen, mutation in the CEP290 gene, p.Cys998X mutation, c.2991+1655A>G mutation*

**For citation:** Ermolaeva E.V., Sidorenko E.E., Malinovskaya V.S., Rozmetova B.Sh., Suvorova Yu.A., Krapivkin A.I., Loskutova V.E., Grigoriev G.V. Modern diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis with *CEP290* gene. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

**Corresponding author:** Elena V. Ermolaeva, [ermolaeva\\_lena@bk.ru](mailto:ermolaeva_lena@bk.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые в 1869 г. был описан врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) немецким офтальмологом Theodor Carl Gustav von Leber. Ученый обнаружил его у мальчика, который был слепым с рождения, с проявлениями блуждающего нистагма [1, 2].

Несомненно, со времени первого описания за 153 года был достигнут значительный прогресс и накопилось достаточно данных [3].

ВАЛ – генетически гетерогенная группа наследственных дистрофий сетчатки (НДС), дебютирующая у детей с рождения с первоочередным повреждением палочкового аппарата сетчатки и прогрессирующим ухудшением зрения [3–5].

Распространенность заболевания, на основании данных зарубежной литературы, у различных авторов варьируется от 1 случая на 30 000 человек до 1 случая на 50 000–80 000 человек.

По данным ряда исследований в Российской Федерации, частота встречаемости для амавроза Лебера составляет примерно 1:120 000 населения, что связано с трудностью диагностики из-за большой гетерогенности мутаций [3, 4, 6].

В 75% случаев амавроз Лебера наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4]. Но мутации в генах *CRX*, *IMPDH1* и *OTX2* имеют аутосомно-доминантный путь наследования [1].

К настоящему времени идентифицированы более 400 мутаций в 25 генах (табл. 1). Изменения в выявленных генах обнаруживаются у 80% пациентов [7–9]. Тем самым, большая гетерогенность мутаций обуславливает трудности терапии.

Выделяют 19 типов амавроза Лебера по обнаруженной мутации. И 30% всех случаев данного заболевания приходится на биаллельные мутации с выпадением функции в гене *CEP290* (ВАЛ 10-го типа), что приводит к нарушению регуляции метаболизма внутри фоторецепторного цилиарного транспорта.

Первичный дефект при данной мутации выявляется в цилии, который локализуется между внутренним и наружным сегментами фоторецептора.

*CEP290* – крупный белок, находящийся в ресничной переходной зоне фоторецепторов. Он важен для формирования первичных ресничек и их стабильности. Действует данный белок как молекулярный «контроллер», тем самым регулируя движения цилиарного белка между внутренним и внешним сегментами фоторецептора.

Дефектная мутация в гене *CEP290* (мутация p.Cys998X, также известная как c.2991+1655A>G) зарегистрирована у 57% пациентов европеоидной расы [8].

Интронная мутация приводит к нарушению синтеза белка *CEP290*, тем самым останавливая моторные белки кинезисы в антероградном направлении интрафлагеллярного транспорта к наружному сегменту. Все это приводит к тому, что прекращаются транспорт и встраивание в новообразованные диски опсина. Происходит расхождение шеддинга (процесс апоптоза старых дисков) и обновление наружных сегментов палочек, они укорачиваются, запускается процесс их деградации и гибели. Таким образом, уменьшение функциональной активности *CEP290* приводит к дистрофии сетчатки, потому как поддержание внешнего сегмента фоторецептора напрямую зависит от белков и липидов, которые поступают из внутреннего сегмента (рис. 1, 2) [10].

Ввиду большого диапазона генотипической изменчивости клинические проявления у носителей мутаций ВАЛ варьибельны, вплоть до аномалий рефракции, окулодигитального рефлекса, фотоаверсии, периферической хориоретинальной атрофии, никталопии, внутрисетчатой пигментной миграции, друзоподобных отложений, кератоконуса и катаракты. В отдельных случаях возможны задержки неврологического, интеллектуального или психомоторного развития (рис. 3) [7].

Клинически заболевание проявляется в раннем детстве, и родители наиболее часто отмечают у ребенка отсутствие фиксации взгляда, нистагм, светобоязнь, постоянное трение и надавливание на глаза пальцами (окулодигитальный симптом Франческетти). Полная потеря зрения, как правило, наступает к 10 годам или подростковому возрасту [8, 11].

Обзор генов, ответственных за врожденный амавроз Лебера

Review of genes responsible for Leber congenital amaurosis

Патогенез Pathogenesis	Причинный ген Causal gene
Регуляция внутри фоторецепторного цилиарного транспорта Regulation within photoreceptor ciliary transport	<i>CEP290, IQCB1, LCA5, RPGRIP1, SPATA7, TULP1, IFT140</i>
Морфогенез фоторецепторов Photoreceptor morphogenesis	<i>CRB1, CRX, GDF6, CLUAP1, PRPH2</i>
Фототрансдукция Phototransduction	<i>AIPL1, GUCY2D, RD3</i>
Ретиноидный цикл Retinoid cycle	<i>LRAT, RDH12, RPE65</i>
Сигнальная трансдукция Signal transduction	<i>CABP4, KCNJ13</i>
Дифференцировка сетчатки Retinal differentiation	<i>OTX2</i>
Синтез гуанина Guanine synthesis	<i>IMPDH1</i>
Фагоцитоз внешнего сегмента Phagocytosis of the outer segment	<i>MERTK</i>
Биосинтез кофермента NAD Biosynthesis of coenzyme NAD	<i>NMNAT1</i>
Подкомпонент шаперонного комплекса Subcomponent of the chaperone complex	<i>CCT2</i>

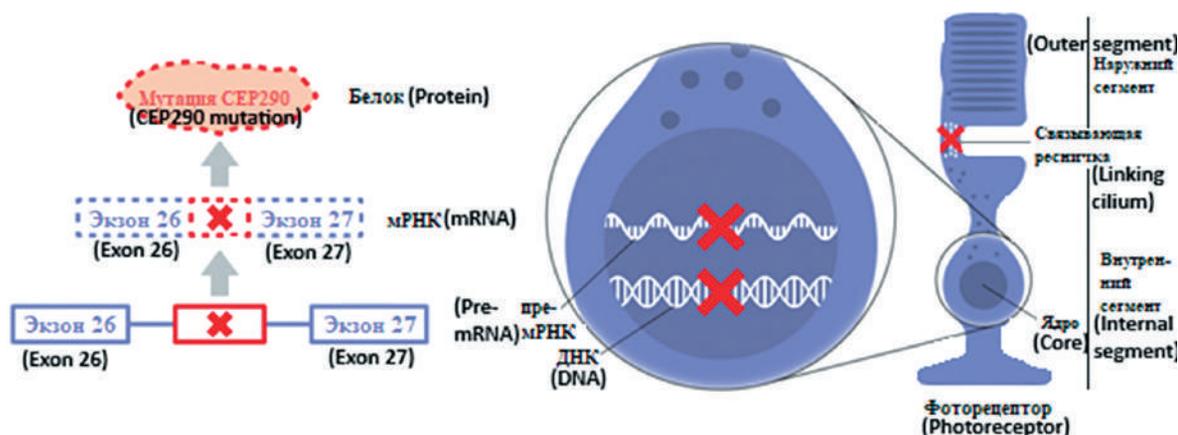


Рис. 1. Патогенез врожденного амавроза Лебера 10-го типа

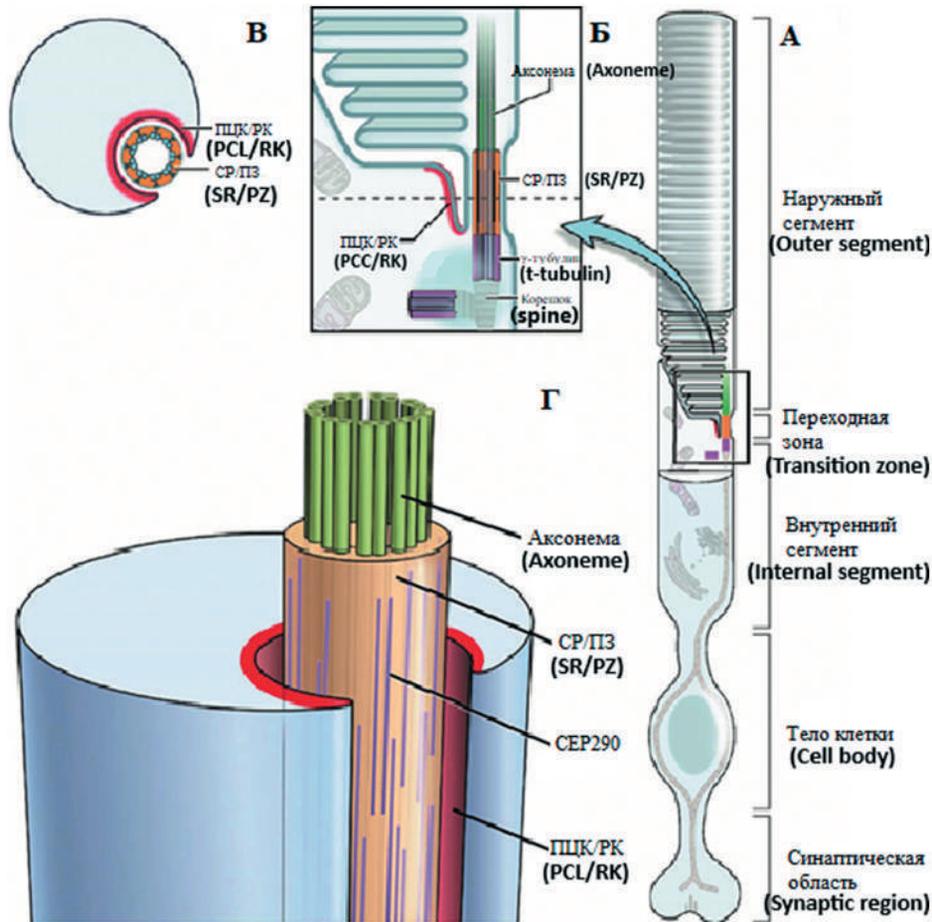
Fig. 1. Pathogenesis of Leber congenital amaurosis type 10

Знание гена, ответственного за мутацию, дает понимание о возможности проведения генной терапии у конкретного пациента [6].

Для этого необходимо полное офтальмологическое обследование, которое должно включать

инструментальные, молекулярно-генетические и электрофизиологические методы диагностики (табл. 2) [12–20].

Ранее группа НДС, к которой относится ВАЛ, считалась неизлечимой. Тем не менее последние испы-



**Рис. 2.** Врожденный амавроз Лебера: а – схема фоторецептора, отражающая специализированные домены клетки. Первичная ресничка превращается в стопки дисков внешнего сегмента, заполненных родопсином; б, в – увеличение переходной зоны фоторецептора в двух измерениях, показывающих четыре структурных и функциональных домена, в которых экспрессируется большинство цилиарных белков. Эти домены идентифицируются с помощью известных белковых маркеров, таких как ацетилованный α-тубулин (аксонема + CP/ПЗ) и γ-тубулин (базальное тело); г – 3-мерное представление переходной зоны и смежных доменов. CP/ПЗ – связывающая ресничка/переходная зона; ПЦК/ПК – перилиарный комплекс/ресничный карман; CEP290 – белок, участвующий в формировании первичных ресничек и обеспечивающий их стабильность

**Fig. 2.** Leber congenital amaurosis: a – scheme of a photoreceptor reflecting specialized domains of the cell. The primary cilium develops into stacks of outer segment disks filled with rhodopsin; б, в – enlargement of the photoreceptor transition zone in two dimensions, showing the four structural and functional domains in which most ciliary proteins are expressed. These domains are identified using known protein markers such as acetylated α-tubulin (axoneme + CP/PZ) and γ-tubulin (basal body); г – 3-dimensional representation of the transition zone and adjacent domains. SR/PZ – connecting cilium/transition zone; PCC/RC – periciliary complex/ciliary pocket; CEP290 is a protein involved in the formation of primary cilia and ensuring their stability

тания и исследования доказывают, что этиопатогенетическим методом лечения является генно-инженерная терапия.

На сегодняшний день в Российской Федерации нет зарегистрированных генных препаратов для терапии. Однако в США с 2017 г. и в европейских странах с 2019 г. зарегистрирован для лечения ВАЛ 2-го типа препарат Voretigene neparvovex (Luxturna) [21, 22].

Значительное количество данных, которые привели к созданию и одобрению вышеупомянутого

препарата, побудили ученых к разработке других генетических методов лечения.

Частота встречаемости ВАЛ 10-го типа больше, чем ВАЛ 2-го типа. При этом ВАЛ 10-го типа сочетается с глубоким нарушением зрения в более раннем возрасте и определяется как более тяжелый подтип заболевания. Исходя из этого, 10-й тип ВАЛ способен труднее поддаваться лечению, так как потенциальное терапевтическое окно для восстановления зрительной функции, вероятно, более сужено. Также большой размер полноразмерной комплементарной ДНК

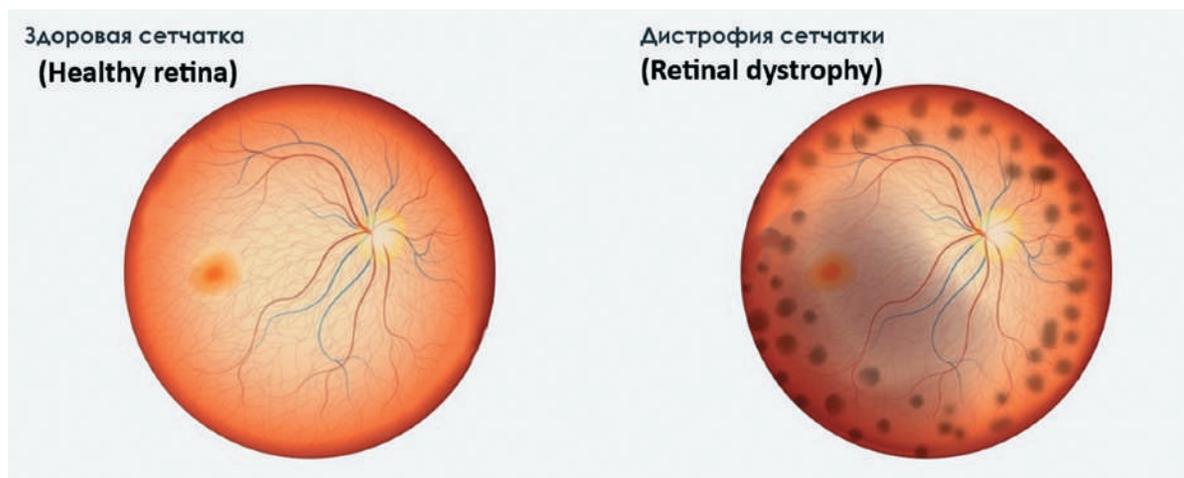


Рис. 3. Изменения сетчатки при врожденном амаврозе Лебера 10-го типа

Fig. 3. Retinal changes in Leber congenital amaurosis type 10

*CEP290* (кодирующая область  $\approx 7,5$  кб) делает невозможным применение терапии аденоассоциированным вирусом, что требует искать альтернативные подходы к лечению [8].

На сегодняшний день отсутствуют одобренные методы лечения для пациентов с ВАЛ 10-го типа. Несмотря на вышеописанные потенциальные трудности в лечении, данный тип заболевания является привлекательной мишенью для терапии, так как предотвращение вставки экзона X в матричную РНК *CEP290* полностью восстановило бы нормальный уровень сплайсинга *CEP290*.

Все это привело к разработке клинического лекарственного препарата сепофарсен (QR-110, ProQR Therapeutics). Он модулирует сплайсинг РНК, тем самым блокируя доступ к активному сайту криптоического сплайсинга и восстанавливая предпочтение сайту сплайсинга типа *CEP290* (рис. 4) [8].

В настоящее время не существует одобренных методов лечения для пациентов с ВАЛ 10-го типа. Имеется высокая неудовлетворенная медицинская потребность в лечении, особенно р.Cys998X (ВАЛ 10-го типа), из-за его высокой популяционной частоты, тяжести и начала в раннем возрасте. На данный момент анонсирован набор в одно из последних масштабных клинических исследований, посвященный безопасности и переносимости сепофарсена у детей младше 8 лет. Участие в таком исследовании дает шанс получить лечение уже сегодня, что позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

### ЦЕЛЬ

Демонстрация клинического случая ВАЛ.

### Клиническое наблюдение

У доношенной девочки 1,5 месяца без отягощенного анамнеза на осмотре у невролога был выявлен нистагм, в 2,5 месяца – отсутствие фиксации взора. Для исключения органических и функциональных изменений головного мозга были проведены инструментальные исследования (магнитно-резонансная томография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг), в результате которых патологий не выявлено.

В сентябре 2017 г. ребенок был обследован врачами Института микрохирургии глаза в Барселоне, проведена офтальмоскопия при помощи настольного офтальмоскопа Optomar Plus, где состояние глазного дна соответствовало картине отека диска зрительного нерва и пигментной дегенерации сетчатки. В 8 месяцев (12.09.2017) на осмотре у офтальмолога в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого на основании данных осмотра, клинико-функциональных исследований выставлен диагноз: ОУ – нистагм горизонтальный непостоянный крупноразмашистый с ротационным компонентом, косоглазие постоянное сходящееся альтернирующее, органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Был проведен 1-й этап хирургического лечения нистагма и косоглазия в объеме хемоденервации горизонтальных мышц обоих глаз для создания условий физиологического формирования бинокулярного зрения в сенситивный период. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде появления фиксации взора и уменьшения угла косоглазия, в связи с чем было принято решение проведения 2-го этапа хирургического лечения.

Таблица 2

Методы диагностики врожденного амавроза Лебера

Table 2

Methods for diagnosing Leber congenital amaurosis

Метод Method	Цель Purpose	Возможные изменения Possible changes
Молекулярно-генетическое тестирование Molecular genetic testing	Подтверждение диагноза и решение вопроса о генной терапии Confirmation of diagnosis and decision on gene therapy	Выявление мутантного гена, ответственного за ВАЛ Identification of the mutant gene responsible for LCA
Визометрия Visometry	Определение остроты зрения Visual acuity assessment	У Доли детей выявляется снижение остроты зрения, которое можно измерить по таблицам, у других – острота зрения соответствует счету пальцев у лица, движению руки у лица, правильной светопроекции из-за возраста или низкого зрения In some children, a decrease in visual acuity is detected, which can be measured using charts; in others, visual acuity corresponds to counting fingers in front of the face, movement of the hand in front of the face, correct light projection due to age or low vision
Биомикроскопия переднего отдела глаза и его придаточного аппарата Biomicroscopy of the anterior segment of the eye and its adnexa	Оценка изменений в глазном дне Assessment of changes in the fundus	При дебюте заболевания сетчатка без изменений. При прогрессировании развиваются хориоретинальная дегенерация и перифовеальная атрофия, «мраморное» глазное дно», бледность диска зрительного нерва, «костные тельца», пигментные нуммулярные изменения, субретинальные пятна. Перечисленные аномалии могут развиваться отдельно либо в сочетании друг с другом At the onset of the disease, the retina is unchanged. With progression, chorioretinal degeneration and perifoveal atrophy, «marbled» fundus, pallor of the optic disc, «bone spicules», pigmented nummular changes, and subretinal spots develop. The listed anomalies can develop separately or in combination with each other
Исследование цветового зрения Color vision assessment	Оценка восприятия цветов Color perception assessment	Отмечается выраженное нарушение цветоощущения There is a marked disturbance in color perception
Периметрия Perimetry	Определение функциональных изменений зрительного анализатора Assessment of functional changes in the visual analyzer	Возможно определение выраженного нарушения светочувствительности сетчатки, выпадение полей зрения вплоть до концентрического сужения It is possible to detect a significant impairment of the retinal photosensitivity, loss of visual fields up to concentric narrowing
Электрофизиологическое исследование Electrophysiological study	Определение функционального состояния зрительного анализатора Determination of the functional state of the visual analyzer	Отмечается нерегистрируемая или угасшая электроретинограмма (ЭРГ), возможно сильно уменьшенная по амплитуде скотопическая и фотопическая ЭРГ. Зрительные вызванные потенциалы переменны An unrecorded or faded electroretinogram (ERG) is noted, and the scotopic and photopic ERG may be greatly reduced in amplitude. Visual evoked potentials are variable
Оптическая когерентная томография Optical coherence tomography	Визуализация структур глаза и их оценка Visualization of eye structures and their assessment	Возможна атрофия сетчатки Retinal atrophy is possible

В возрасте одного года было проведено электрофизиологическое исследование глаз, данные которого соответствовали органическому поражению проводящих путей зрительного анализатора. По данным оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза и ультразвукового исследования (А-, В-сканирование)

видимой патологии не обнаружено. Оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза проводилась с помощью аппарата Соct Copernicus, программа Revo, Optopol (Польша). По данным исследования обоих глаз – сетчатка имеет физиологическое строение, макулярная и парамакулярная области сформиро-

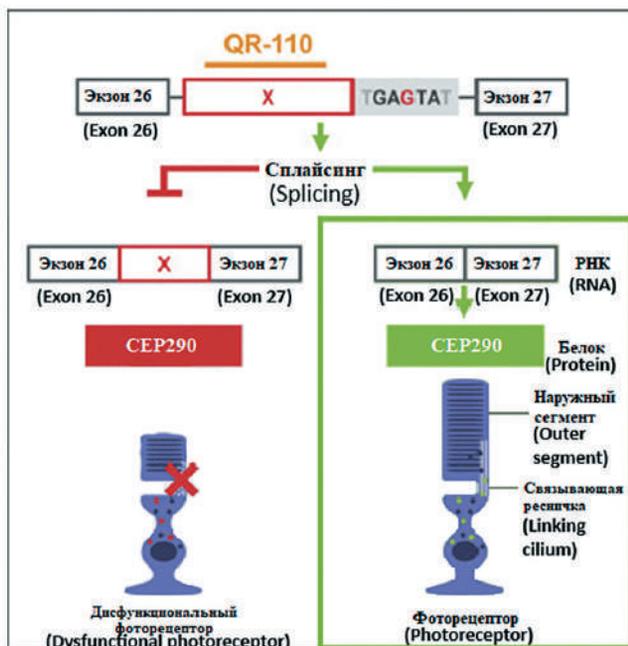


Рис. 4. Коррекция сплайсинга матричной РНК при *p.Cys998X* врожденного amauroза Лебера 10-го типа с использованием QR-110 (сепофарсен)

Fig. 4. Correction of messenger RNA splicing in *p.Cys998X* Leber congenital amaurosis type 10 using QR-110 (seprofarsen)

ваны правильно, область диска зрительного нерва без патологических изменений (рис. 5, б).

С целью дальнейшего диагностического поиска была рекомендована генетическая консультация для подтверждения предполагаемого диагноза ВАЛ. На основании проведенного генетического исследования от 22.01.2018 был выставлен диагноз: ВАЛ, тип 10, вероятно ассоциированный с соединением гетерозиготных мутаций в гене *СЕР290* (ОМIM: 611755). Родителям также было рекомендовано пройти генетическое обследование на наличие гетерозиготного носительства мутации гена *СЕР290*.

На осмотре в возрасте 6 лет, в июне 2023 г., данные зрительных функций пациентки – с отрицательной динамикой. Острота зрения на уровне светоощущения, ребенок взор не фиксирует, на яркий свет раздражается, прослеживает за источником света. По данным авторефрактометрии в условиях мидриаза определяется гиперметропия средней степени. Угол косоглазия увеличился и составил 15°, нистагм проявляется при крайних отведениях. Глаза попеременно отклонялись в сторону носа.

#### Анамнез жизни

Ребенок родился у здоровой матери, от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания

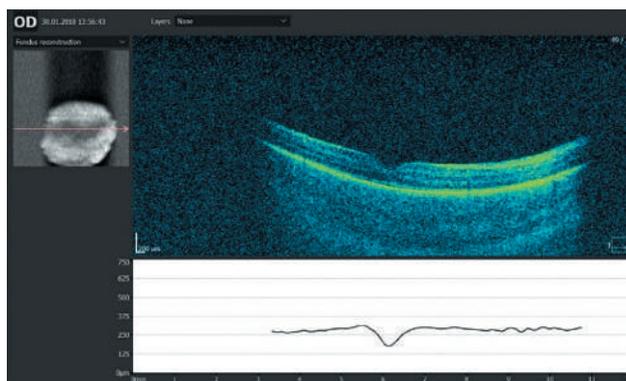


Рис. 5. Пациент С., 1 год. Профиль сетчатки правого глаза (макулярная область)

Fig. 5. Patient С., 1 year. The profile of the retina (macular area)

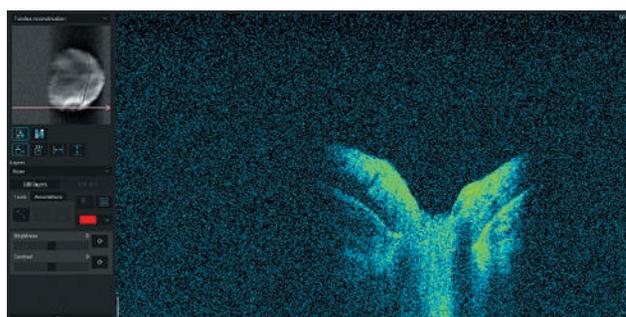


Рис. 6. Пациент С., 1 год. Профиль сетчатки (диск зрительного нерва)

Fig. 6. Patient С., 1 year. The profile of the retina (optic disc)

в I триместре (токсикоз со 2–5 недели), от 1-х родов путем кесарева сечения (срочные, в 40 недель). При рождении масса тела 3340 г, длина 50 см. Находился на искусственном вскармливании.

В 4 месяца ребенок начал держать голову, в 9 месяцев научился сидеть. Фаза ползания была короткой, так как ребенок вскоре научился ходить. Имелись трудности с ориентацией в пространстве в связи со сниженными зрительными функциями.

#### Наследственный анамнез

У отца пробанда есть старший сын с кардиальными жалобами в прошлом. В 4 года был прооперирован по поводу открытого артериального протока. В анамнезе имела желудочковая тахикардия. В 15 лет был снят с диспансерного учета, в настоящее время жалоб не предъявляет.

Наследственность по материнской линии не отягощена.

Таблица 3

Сравнительная характеристика офтальмологических показателей в 1 год и в 5 лет

Table 3

Comparative characteristics of ophthalmological parameters at 1 year and at 5 years

Параметр Parameter	1 год (2018 г.) 1 year (2018)	5 лет (2023 г.) 5 years (2023)
Визометрия Visometry	Кратковременная фиксация взгляда на дистанции 10 см. В темноте различает цвета Short-term fixation of gaze at a distance of 10 cm. In the dark, distinguishes colors	Правильная светопроекция Correct light projection
Электрофизиологическое исследование глаз (PVEP, FVEP) Electrophysiological examination of the eyes (PVEP, FVEP)	Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Острота зрения приблизительно равна 0,004–0,009 (европейская классификация) Organic damage to the pathways of the visual analyzer. Visual acuity is approximately 0.004–0.009 (European classification)	Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Острота зрения приблизительно равна 0,004–0,009 (европейская классификация) Organic damage to the pathways of the visual analyzer. Visual acuity is approximately 0.004–0.009 (European classification)
Авторефрактометрия (тропикамид 0,5%) (педиатрический авторефрактометр PlusOptix) Autorefractometry (tropicamide 0.5%) (PlusOptix pediatric autorefractometer)	Правый глаз: сфера +4,0 дптр; цилиндр +1,25 дптр; ось 90° Левый глаз: сфера +4,25 дптр; цилиндр +1,25 дптр; ось 90° Right eye: sphere +4.0 diopters; cylinder +1.25 diopters; axis 90° Left eye: sphere +4.25 diopters; cylinder +1.25 diopters; axis 90°	Правый глаз: сфера +5,0 дптр; цилиндр +0,25 дптр; ось 144° Левый глаз: сфера +5,75 дптр; цилиндр +1,0 дптр; ось 80° Right eye: sphere +5.0 diopters; cylinder +0.25 diopters; axis 144° Left eye: sphere +5.75 diopters; cylinder +1.0 diopters; axis 80°
Оценка угла косоглазия по Гиршбергу и подвижности глаз Assessment of strabismus angle according to Hirschberg and eye mobility	Девияция 5–10°, сходящееся альтернирующее по Гиршбергу. Нистагм горизонтальный крупноразмашистый с ротационным компонентом. Плавающие движения глазных яблок Deviation 5–10°, convergent alternating according to Hirschberg. Nystagmus is horizontal, large-scale, with a rotational component. Floating movements of the eyeballs	Девияция 15–20°, сходящееся альтернирующее по Гиршбергу. Нистагм горизонтальный непостоянный мелко­раз­машистый с ротационным компонентом в крайних отведениях Deviation 15–20°, convergent alternating according to Hirschberg. Horizontal nystagmus, intermittent, small-sweeping, with a rotational component in the extreme leads
ТонOMETрическое исследование (прибор Icare PRO) Tonometric examination (Icare PRO device)	Правый глаз – 15 мм рт.ст. Левый глаз – 14 мм рт.ст. Right eye – 15 mm Hg Left eye – 14 mm Hg	Правый глаз – 18 мм рт.ст. Левый глаз – 19 мм рт.ст. Right eye – 18 mm Hg Left eye – 19 mm Hg
Биомикроскопия переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата (щелевая лампа SL 1800 производства компании Nidek (Япония) Biomicroscopy of the anterior segment of the eye and its adnexa (slit lamp SL 1800 manufactured by Nidek (Japan))	Без особенностей Without features	Без особенностей Without features
Непрямая бинокулярная офтальмоскопия (налобный офтальмоскоп Heine OMEGA 500 (Германия), бесконтактная линза 20 дптр Heine AR20 (Германия), 30 дптр Heine AR30 (Германия)) Indirect binocular ophthalmoscopy (head-mounted ophthalmoscope Heine OMEGA 500 (Germany), non-contact lens 20 diopters Heine AR20 (Germany), 30 diopters Heine AR30 (Germany))	Фон розовый, диск зрительного нерва желто-розовый, границы четкие, округлой формы. Рефлексы макулярной зоны определяются, ступёваны; сосуды сетчатки спокойны, артерии умеренно сужены, A/B = 1/3, прорастают на периферию в 3-ю зону Fundus is pink, the disc is yellow-pink, the boundaries are clear, round in shape. Reflexes of the macular zone are defined and blurred; retinal vessels are calm, arteries are moderately narrowed, A/B = 1/3, grow to the periphery into zone 3	Фон розовый, диск зрительного нерва желто-розовый, границы четкие, округлой формы. Рефлексы макулярной зоны ступёваны; сосуды сетчатки спокойны, артерии умеренно сужены, A/B = 1/3, прорастают на периферию в 3-ю зону Fundus is pink, the disc is yellow-pink, the boundaries are clear, round in shape. Reflexes of the macular zone are blurred; retinal vessels are calm, arteries are moderately narrowed, A/B = 1/3, grow to the periphery into zone 3

## Клинический случай Clinical case

Параметр Parameter	1 год (2018 г.) 1 year (2018)	5 лет (2023 г.) 5 years (2023)
Ультразвуковое одномерное сканирование (А-сканирование) (A-Scan Plus (Accutome by Keeler, США) Ultrasound one-dimensional scanning (A-scan) (A-Scan Plus (Accutome by Keeler, USA))	Правый глаз – 18,34 мм Левый глаз – 19,1 мм Right eye – 18.34 mm Left eye – 19.1 mm	Правый глаз – 19,34 мм Левый глаз – 20,2 мм Right eye – 19.34 mm Left eye – 20.2 mm
Ультразвуковое В-сканирование (B-Scan Plus (Accutome by Keeler, США) Ultrasound B-scan (B-Scan Plus (Accutome by Keeler, USA))	Оба глаза – эхогенность структур физиологическая, патологических включений не определяется Both eyes – the echogenicity of the structures is physiological, pathological inclusions are not determined	Оба глаза – эхогенность структур физиологическая, патологических включений не определяется Both eyes – the echogenicity of the structures is physiological, pathological inclusions are not determined

В анамнезе у мамы туберкулез, выявленный в 2015 г.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

### *Перенесенные заболевания*

Ребенок наблюдался кардиологом по поводу функционирующего овального окна диаметром 2 мм, выявленного на эхокардиограмме от 11.12.2018, нефрологом по поводу кистозных образований обеих почек (по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек от 11.12.2018).

### *Перенесенные операции*

26.09.2017 и 30.01.2018 было проведено хирургическое лечение нистагма и косоглазия в два этапа в объеме хемоденервации горизонтальных мышц обоих глаз для создания условий физиологического формирования бинокулярного зрения в сенситивный период.

Ребенок прошел обследование на наличие патогенных мутаций, связанных с наследственными заболеваниями глаз, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями.

Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 26-м интроне гена *CEP290* (chr12:88494960T>C, rs281865192), приводящая к образованию альтернативного сайта сплайсинга (c.2991+1655A>G, NM\_025114.3).

Эта мутация описана у пациентов с ВАЛ 10-го типа (OMIM: 610142 # 0005). Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, ее следует рассматривать как вероятно патогенную (*табл. 3*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае был продемонстрирован пациент с гетерозиготной мутацией в 26-м интроне гена *CEP290*, что соответствует

ВАЛ 10-го типа. Данному пациенту своевременно на ранних этапах были проведены комплексная диагностика и лечение в условиях стационара Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в результате чего были достигнуты положительные показатели в виде формирования фиксации взора, но при длительном перерыве в консервативном лечении (в течение 4 лет), а также учитывая особенность течения основного заболевания у пациента в возрасте 5–6 лет выявлен регресс зрительных функций, который выражается в правильной светопроекции. К концу 2024 г. будет закончено клиническое исследование по оценке эффективности лекарственного препарата сепофарсен QR-110, который открывает потенциальную перспективу сохранения зрительных функций для данной группы пациентов за счет его основного свойства блокирования доступа к активному сайту криптического сплайсинга и восстановления сайта сплайсинга типа CEP290.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang CH. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype Phenotype Correlations. *Genes*. 2021;12: 1261.
- Leber T. Ueber Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose. *Albrecht von Graefes Arch. Ophthalmol.* 1869;15: 1–25.
- Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2022;106: 445–451.
- Нероев В.В. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биваллельными мутациями в гене RPE65. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14 (3): 78–82. [Neroev VV. Prospects for diagnostics and gene therapy for hereditary dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene. *Russian ophthalmological journal.* 2021;14(3): 78–82. (In Russ.)]

5. Зубарева Г.М. Значение для медицины открытия Нобелевских лауреатов по химии 2020 года. Тверской медицинский журнал. 2021;1: 145–150. [Zubareva GM. The significance for medicine of the discovery of the 2020 Nobel laureates in chemistry. Tver Medical Journal. 2021;1: 145–150. (In Russ.)]
  6. Шурыгина М.Ф. Диагностика наследственных дистрофий сетчатки с позиции генной терапии. Вестник офтальмологии. 2021;137(4): 145–151. [Shurygina MF. Diagnosis of hereditary retinal dystrophies from the perspective of gene therapy. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(4): 145–151. (In Russ.)]
  7. Chiu W. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. Int J Mol Sci. 2021;22(9): 4534.
  8. Leroy. Leber congenital amaurosis due to *CEP290* mutations – severe vision impairment with a high unmet medical need: A Review. Retina. 2021;41(5): 898–907.
  9. Feldhaus B, Weissschuh N, Nasser F, et al. *CEP290* mutation spectrum and delineation of the associated phenotype in a large German cohort: a monocentric study. Am J Ophthalmol. 2020;211: 142–150.
  10. Максимова Е.М., Максимов П.В. Три тактики генной терапии двух врожденных заболеваний сетчатки. Обзор. Сенсорные системы. 2020;34(3): 188–200. [Maksimova EM, Maksimov PV. Three tactics of gene therapy for two congenital retinal diseases. Review. Sensory Systems. 2020;34(3): 188–200. (In Russ.)]
  11. Ash JD, Anderson RE, LaVail MM, et al. Retinal Degenerative Diseases. A Mini-Review: Leber Congenital Amaurosis: Identification of Disease-Causing Variants and Personalised Therapies. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1074: 265–271.
  12. Сайдашева Э.И. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65, в клинической практике врача-офтальмолога. Российский офтальмологический журнал. 2022;15(1): 113–116. [Saydasheva EI. Decision-making algorithm for hereditary retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene in the clinical practice of an ophthalmologist. Russian ophthalmological journal. 2022;15(1): 113–116. (In Russ.)]
  13. Кадышев В.В. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после RPE65-генозаместительной терапии в России. Вестник офтальмологии. 2022;138(4): 48–57. [Kadyshev VV. Inherited retinal dystrophy: first results of RPE65 gene replacement therapy in Russia. Vestnik Oftalmologii. 2022;138(4): 48–57. (In Russ.)]
  14. Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet journal of rare diseases. 2007;2: 7.
  15. Hendriks M, et al. CCW. Development of Refractive Errors-What Can We Learn From Inherited Retinal Dystrophies? Am J Ophthalmol. 2017;182: 81–89.
  16. Hong Y, et al. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. J Ophthalmol. 2020 Dec;2020: 6699103.
  17. Verbakel SK, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. ProgRetin Eye Res. 2018 Sep;66: 157–186.
  18. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Color vision in Stargardt's disease. Int Ophthalmol. 1992 Nov;16(6): 423–428.
  19. Langwińska-Wośko E, et al. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. Doc Ophthalmol. 2015 Apr;130(2): 103–109.
  20. Birtel J, et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. Sci Rep. 2018;8: 4824.
  21. Tuohy GP, Megaw RA. Systematic Review and Meta-Analyses of Interventional Clinical Trial Studies for Gene Therapies for the Inherited Retinal Degenerations (IRDs). Biomolecules. 2021;11: 760.
  22. Chung DC, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol. 2019;199: 58–70.
- Информация об авторах**
- Елена Валерьевна Ермолаева**, младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», ermolaeva\_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0124-9786>
- Евгений Евгеньевич Сидоренко**, д.м.н., доцент, кафедра офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-офтальмолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», docsee@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2177-5134>
- Вероника Сергеевна Малиновская**, младший научный сотрудник кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, mvs-nika@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2220-3557>
- Барно Шариф кизи Розметова**, клинический ординатор кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, barnorozmetova97@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-5519-5012>
- Виктория Евгеньевна Лоскутова**, младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; старший лаборант кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, vika118877@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5709-9871>
- Алексей Игоревич Крапивкин**, д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», krapivkin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>
- Григорий Витальевич Григорьев**, студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, gorytorence@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4647-3694>
- Юлия Александровна Суворова**, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, suworowa.2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6717-218X>
- Information about the authors**
- Elena V. Ermolaeva**, Junior Researcher; ermolaeva\_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0124-9786>
- Evgeniy E. Sidorenko**, Doctor of Science in Medicine, Associate Professor, docsee@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2177-5134>
- Veronika S. Malinovskaya**, Junior Researcher, mvs-nika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2220-3557>

**Barno Sh. Rozmetova**, Clinical Resident, barnorozmetova97@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-5519-5012>

**Victoria E. Loskutova**, Junior Researcher; Senior Laboratory Assistant, vika118877@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5709-9871>

**Alexey I. Krapivkin**, Doctor of Science in Medicine, Director; krapivkin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>

**Grigory V. Grigoriev**, 6th year Student, gorytorence@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4647-3694>

**Yulia A. Suvorova**, 6th year Student, suworowa.2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6717-218X>

#### Вклад авторов в работу:

**Е.В. Ермолаева:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Е.Е. Сидоренко:** написание текста, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.С. Малиновская:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.И. Крапивкин:** редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.Е. Лоскутова:** редактирование текста.

**Б.Ш. Розметова:** сбор, анализ и обработка материала, обработка материала.

**Г.В. Григорьев:** обработка материала.

**Ю.А. Суворова:** сбор, анализ и обработка материала.

#### Author's contribution

**E.E. Sidorenko:** significant contribution to the concept and design of the work, collecting material, writing the text, editing and final approval of the version to be published.

**E.V. Ermolaeva:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**V.S. Malinovskaya:** significant contribution to the concept and design of the work, analysis and processing of the material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**A.I. Krapivkin:** editing, final approval of the version to be published.

**V.E. Loskutova:** text editing.

**B.Sh. Rozmetova:** collection, analysis and processing of material, processing of material.

**G.V. Grigoriev:** material processing.

**Yu.A. Suvorov:** collection, analysis and processing of material.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменное согласие на публикацию этого материала было получено.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** Written consent was obtained for the publication of this material.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 14.06.2024  
Переработана: 29.09.2024  
Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 14.06.2024  
Final revision: 29.09.2024  
Accepted: 25.10.2024*