

Клинико-генетические особенности при полной и частичной врожденной аниридии

Н.В. Суханова¹, В.В. Кадышев¹, Т.А. Васильева¹, А.В. Марахонов¹, Л.А. Катаргина²,
С.И. Куцев¹, Р.А. Зинченко^{1,3}

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинико-генетических корреляций между особенностями клинических проявлений врожденной аниридии (ВА) и мутациями разного типа в гене PAX6 (включая хромосомные делеции, удаляющие часть или весь ген).

Материал и методы: в исследование включили 83 пациента из 76 неродственных семей с клиническими признаками ВА. Средний возраст пациентов составил 11,5±10,3 года. Всем больным выполняли полное офтальмологическое обследование, молекулярно-генетическое обследование и консультирование. Для поиска генетической причины ВА проводился анализ малых мутаций в гене PAX6 методом секвенирования по Сэнгеру нуклеотидной последовательности 13 экзонов и прилегающих интронных областей и анализ числа копий генов в хромосомной области 11p13 методом мультиплексной реакции лигазозависимой амплификации проб (MLPA). Далее, в случаях выявления хромосомной делеции, затрагивающей ген WT1, для подтверждения результатов MLPA проведена таргетная флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с локус-специфичным ДНК-зондом на ген WT1. Функциональное *in vitro* исследование последствий вариантов нуклеотидной последовательности в интронах проведено в лаборатории функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ» по оригинальной методике.

Результаты исследования: наиболее частыми признаками, сопутствующими ВА, стали гипоплазия фовеа, нистагм, изменения в хрусталике, недостаточность лимбальных стволовых клеток (НЛСК). Перечисленные признаки встречались более чем в 60% случаев. У пациентов с мутациями сайтов сплайсинга статистически значимо ($p=0,004996$) более часто встречается частичная ВА, чем при других видах мутаций. У пациентов с нонсенс-мутациями чаще встречались гипоплазия зрительного нерва ($p=0,04779$), сходящееся косоглазие ($p=0,010882$), аниридийная кератопатия в сочетании с НЛСК ($p=0,013236$). У пациентов с делецией 3'-цис-регуляторного региона отмечено более частое развитие вторичной глаукомы ($p=0,020381$).

Заключение: при анализе гено-фенотипических корреляций удалось обнаружить статистические закономерности, которые могут указывать на взаимосвязь между клиническими признаками ВА и типом мутационных изменений.

Ключевые слова: врожденная аниридия, гипоплазия радужки, PAX6, мутации, особенности клинической картины, гено-фенотипические корреляции.

Для цитирования: Суханова Н.В., Кадышев В.В., Васильева Т.А. и др. Клинико-генетические особенности при полной и частичной врожденной аниридии. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):2–8. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-2-8.

Clinical and genetic characteristics of a total or partial congenital aniridia

N.V. Sukhanova¹, V.V. Kadyshev¹, T.A. Vasilieva¹, A.V. Marakhonov¹, L.A. Katargina²,
S.I. Kutsev¹, R.A. Zinchenko^{1,3}

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess clinical and genetic correlations between the specific clinical manifestations of congenital aniridia (CA) and the spectrum of mutations in the PAX6 gene (including chromosomal deletions involving the entire PAX6 gene or its regions).

Patients and Methods: the study included 83 patients from 76 unrelated families with clinical patterns of congenital aniridia. The mean age of patients was 11.5±10.3 years. All patients underwent a comprehensive eye exam, molecular and genetic testing, as well as specialist consultation. To find a genetic cause of CA, the analysis of minor mutations in the PAX6 gene was performed by Sanger sequencing in order to determine the nucleotide sequence of 13 exons and adjacent intronic regions. Also, the number of gene copies of a chromosomal region 11p13 was evaluated by using multiplex reaction of Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) assay. In those cases where a chromosomal deletion involving the WT1 gene was detected, a target fluorescent *in situ* hybridization (FISH) with a locus-specific DNA-probe for the WT1 gene was carried out to prove the MLPA results. The functional *in vitro* analysis of the impact of intronic nucleotide sequence variants was performed in the laboratory of functional genomics of the Research Center for Medical Genetics (RCMG) using the original technique.

Results: the most common features associated with CA included foveal hypoplasia, nystagmus, disorders of the eye lens, and limbal stem cells deficiency (LSCD). These findings were reported in more than 60% of cases. Partial CA was significantly more prevalent in patients with splice-site mutations ($p=0.004996$) as compared to other mutation types. Optic nerve hypoplasia ($p=0.04779$), internal strabismus ($p=0.010882$), aniridia-associated keratopathy co-occurring with LSCD ($p=0.013236$) were diagnosed more frequently in patients with nonsense mutations. Secondary glaucoma was a more common finding in patients with the deletion of 3'-cis-regulatory region ($p=0.020381$).

Conclusion: the analysis of genotypic and phenotypic correlations has revealed statistical regularities which may underpin the relationship between the clinical pattern of CA and the types of mutations.

Keywords: congenital aniridia, foveal hypoplasia, PAX6, mutations, features of the clinical picture, geno-phenotypic correlations.

For citation: Sukhanova N.V., Kadyshev V.V., Vasilieva T.A. et al. Clinical and genetic characteristics of a total or partial congenital aniridia. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):2–8 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-2-8.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная аниридия (ОМIM #106210) (ВА) — это редкая врожденная наследственная патология глаза. ВА наследуется по аутосомно-доминантному типу. Более половины случаев ВА спорадические, без отягощенной семейной истории. Частота ВА составляет, по данным разных авторов, 1 случай на 40 000–96 000 человек [1, 2]. ВА в большинстве (85%) случаев наблюдается как самостоятельный порок развития глаза, в 13% случаев является составной частью клинической картины синдрома WAGR (Wilms tumor — опухоль Вильмса, Aniridia — аниридия, Genitourinary anomalies — патологии мочеполовых органов) (ОМIM #194072), в 2% может выявляться при других наследственных синдромах.

При ВА отмечается полное отсутствие или частичный дефект ткани радужной оболочки разной степени выраженности. Частичная или полная аниридия сочетается с гипоплазией фовеальной зоны и диска зрительного нерва, а также сопровождается светобоязнью, нистагмом и значительным снижением зрительных функций. Часто при аниридии наблюдается сопутствующая окулярная патология, включая катаракту, вторичную глаукому, помутнение и васкуляризацию роговицы, которые могут развиваться с рождения или в первую декаду жизни с постепенным прогрессированием [3].

Синдром WAGR включает сочетание аниридии с опухолью Вильмса, аномалиями мочеполовой системы и умственной отсталостью [4].

Врожденная аниридия обусловлена внутригенными мутациями гена *PAX6* или хромосомными перестройками, затрагивающими локус 11p13. При синдроме WAGR наблюдаются хромосомные перестройки региона 11p13, захватывающие, по крайней мере, два локуса генов *PAX6* и *WT1*.

Основной механизм действия мутаций при ВА — это гаплонедостаточность функции гена *PAX6*, возникающая из-за инактивации одного аллеля гена вследствие наличия мутации. Несмотря на это, экспрессивность одинаковых мутаций и, как следствие, клиническая картина у отдельных пациентов может быть очень разной даже в пределах одной семьи.

Описание глазного фенотипа у пациентов с ВА из-за множественности поражений почти всех структур глаза представляет собой важную и еще не решенную задачу.

Целью исследования явилось изучение клинико-генетических корреляций между особенностями клинических проявлений ВА и мутациями разного типа в гене *PAX6* (включая хромосомные делеции, удаляющие часть или весь ген).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 83 пациента из 76 неродственных семей с клиническими признаками ВА,

в том числе 46 (55,4%) мужчин и 37 (44,6%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 0 до 46 лет (69 (83,13%) пациентов были младше 16 лет), в среднем $11,5 \pm 10,3$ года.

Все пациенты или их законные представители подписали письменное информированное согласие на проведение обследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

За период 2017–2019 гг. было проведено комплексное офтальмологическое и молекулярно-генетическое обследование, из них под наблюдением в динамике находились 59 (71,08%) человек.

Основным критерием включения являлась ВА.

Критерием невключения являлось отсутствие мутации в гене *PAX6*.

Обследование пациентов проводили в НИИ педиатрии ЦКБ РАН, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ФГБНУ «МГНЦ» по протоколу офтальмологического и молекулярно-генетического обследования.

При соматическом осмотре пациентов выделяли признаки дисморфогенеза для исключения случаев сопутствующей синдромальной патологии в составе аниридии. Всем больным выполняли полное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, авторефрактометрию. Рефракцию у детей грудного, раннего и дошкольного возраста исследовали с помощью метода скиаскопии. Для оценки внутриглазного давления использовали тонометрию. По данным биомикроскопии документировали морфологические изменения переднего отрезка, изменение роговицы, хрусталика и стекловидного тела и степень отсутствия радужной оболочки. Офтальмоскопию выполняли с использованием широкоугольной бесконтактной асферической линзы.

Диагноз ВА подтверждали в ФГБНУ «МГНЦ», где проводили офтальмологическое обследование, молекулярно-генетическое изучение и медико-генетическое консультирование.

Выделение ДНК из жидкой периферической крови пациентов проводили с использованием набора Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для поиска генетической причины ВА проводился анализ малых мутаций в гене *PAX6* методом секвенирования по Сэнгеру нуклеотидной последовательности 13 экзонов и прилегающих интронных областей (выполнено для экзонов с 3 по 13 транскрипционной изоформы NM_000280.4 и экзон 5a изоформы NM_001604.5, расположенного внутри интрона 5 главной изоформы) и анализ числа копий генов в хромосомной области 11p13 методом мультиплексной реакции лигазозависимой амплификации проб (MLPA). Далее, в случаях выявления хромосомной делеции, затрагивающей ген *WT1*,

для подтверждения результатов MLPA проведена таргетная флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с locus-специфичным ДНК-зондом на ген *WT1*. MLPA анализ проводился с использованием *in situ* гибридизация набора проб P219-B2 PAX6 (SALSA® MLPA® MRC-Holland, Голландия) в соответствии с рекомендациями производителя [5].

Для проведения FISH использовался набор FA0275 (Abnova, Taiwan). *In situ* гибридизация (интерфазная FISH) выполнена на препаратах, приготовленных из суспензии фиксированных некультивированных лимфоцитов периферической крови пациентов. Статус патогенности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности устанавливался на основе рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики, геномики и ассоциации молекулярной патологии [6].

Функциональное *in vitro* исследование последствий вариантов нуклеотидной последовательности в интронах проведено в лаборатории функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ» по оригинальной методике [7].

Анализ гено-фенотипических корреляций, а также соотношений признаков ВА в зависимости от типа повреждения радужки проводился с использованием критерия Фишера путем построения таблиц сопряженности 2×2. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полная ВА (ПВА) наблюдалась у 46 (55,4%) пациентов. У 37 (44,6%) пациентов отмечена частичная ВА (ЧВА) с асимметричным сохранением рудиментарных остатков радужки, в том числе включая глаза с колобоматозными дефектами и участками секторальной гипоплазии.

Среди 83 исследованных пациентов из 76 семей для 16 (19,28%) установленаотягощенная семейная история ВА, спорадические случаи аниридии выявлены у 67 (80,72%) пациентов.

У 9 (10,8%) пациентов ВА подтвержден синдром WAGR. При синдроме WAGR ВА сопровождалась другими соматическими поражениями, которые включали: крипторхизм, гипоспадию, аномалии развития влагалища, матки, умственную отсталость с сопутствующими нейро-, психомоторными и речевыми задержками.

В таблице 1 представлены данные о патологии глаза при врожденной аниридии с учетом деления на 2 группы — ПВА и ЧВА.

Как показано в таблице 1, наиболее частым симптомом, встречающимся у всех пациентов как при ПВА, так и при ЧВА, являлась гипоплазия фовеа. Офтальмоскопические признаки фовеальной гипоплазии характеризовались отсутствием фовеальной депрессии, неровностью пигментации макулярной области.

У 81 (97,5%) пациентов с ВА выявлен оптический нистагм, в 81 (97,5%) случае присутствовал горизонтальный компонент, у 3 (3,6%) диагностирован ротаторный компонент.

Острота зрения при оптическом нистагме была низкой и колебалась от 0,06 до 0,3. Средняя величина остроты зрения без оптической коррекции составила 0,15, после адекватной коррекции — 0,2.

Изменения в хрусталике были зарегистрированы у 67 (80,7%) пациентов с ВА и во всех случаях имели двусторонний характер. Изменения в хрусталике проявлялись в виде врожденных катаракт (капсуло-лентикулярная — 23 (34,3%), заднекапсулярная — 3 (4,5%), лентикулярная — 14 (20,9%), центральная — 11 (16,4%) и атипичная —

Таблица 1. Соотношение признаков ВА в зависимости от типа повреждения радужки (частота признаков указана в каждой группе независимо)

Table 1. Relationship between the CA signs and the iris disorders (the sign prevalence is presented independently for each of the groups)

Признак Sign	Количество пациентов / Number of patients, n (%)			p-value
	Полная ВА / Total CA (n=46)	Частичная ВА / Partial CA (n=37)	Всего / Total (n=83)	
Гипоплазия фовеа / Foveal hypoplasia	46 (100)	37 (100)	83 (100)	1,00
Нистагм / Nystagmus	46 (100)	35 (94,59)	81 (97,5)	0,876
Изменения в хрусталике / Eye lens disorders	32 (69,57)	35 (94,59)	67 (80,72)	0,412
НЛСК / LSCD	38 (82,61)	27 (72,97)	65 (78,31)	0,741
Косоглазие / Strabismus	31 (82,61)	29 (78,38)	60 (72,29)	0,735
Гипоплазия ЗН / ON hypoplasia	33 (71,74)	21 (56,76)	54 (65,06)	0,596
Аниридная кератопатия вторичная Secondary aniridia-associated keratopathy	38 (82,61)	3 (8,11)	41 (49,4)	0,000013
Микрокорнеа / Microcornea	17 (36,96)	14 (37,84)	31 (37,34)	1,000
Вторичная глаукома / Secondary glaucoma	16 (34,78)	7 (18,92)	23 (27,71)	0,244
Врожденный микрофтальм / Congenital microphthalmos	10 (21,74)	7 (18,92)	17 (20,48)	1,000
Врожденная глаукома / Congenital glaucoma	10 (21,74)	4 (10,81)	14 (16,87)	0,382
Аниридный фиброзный синдром / Aniridic fibrosis syndrome	4 (8,7)	3 (8,11)	7 (8,43)	1,000

Примечание. НЛСК — недостаточность лимбальных стволовых клеток, ЗН — зрительный нерв.

Note. LSCD — limbal stem cells deficiency, ON — optic nerve.

9 (13,4%) и приобретенных катаракт (7 (8,5%)), к которым относились пылевидная и полная осложненная. При синдроме WAGR изменения в хрусталике диагностированы в 7 (77,8%) случаях от общего количества пациентов с данным синдромом.

Изменения, обнаруженные в ДЗН, также носили различный характер, их частота существенно не различалась при ПВА и ЧВА. Патологические глаукомные изменения ДЗН выявлены в 12 (14,5%) случаях.

Нарушение функции глазодвигательных мышц выявлено у 49 (59,04%) пациентов и имело различный характер: в 37 (44,6%) случаях — альтернирующее сходящееся косоглазие, в 10 (12,05%) — альтернирующее расходящееся косоглазие, в 2 (2,41%) случаях диагностировано паретическое сходящееся косоглазие.

Аниридная кератопатия (АК) развивалась у 41 (49,4%) пациента, при ПВА АК отмечалась статистически значимо чаще, чем при ЧВА ($p=1,3 \times 10^{-5}$).

Сроки манифестации глаукомы определялись различной степенью выраженности гониодисгенеза. Аномалия угла передней камеры (УПК) выявлена у 79 (95,2%) пациентов. У 3 (3,61%) пациентов из 83 УПК не осмотрен из-за высокой амплитуды нистагма. В 1 (1,2%) случае УПК был открыт. При ЧВА аномалия УПК диагностирована у 33 (89,1%) человек (74 глаза), при ПВА — у всех 46 (100%). Различий в рассматриваемых группах не выявлено.

Степень аметропии удалось определить у 76 (91,6%) пациентов, у остальных 7 (8,4%) пациентов (3 (6,5%) с ПВА и 4 (10,8%) с ЧВА) рефрактокератометрия оказалась невозможна в связи с помутнением оптических сред из-за выраженной АК и помутнений хрусталика. В 46 (56,6%) случаях аномалии рефракции сочетались с астигматизмом. При частичной аниридии в разных возрастных группах выявлено 22 (59,4%) случая с астигматизмом. У пациентов с ЧВА наблюдалась тенденция к увеличению угла косоглазия при повышении степени аномалии рефракции, однако прямой взаимосвязи выявлено не было. У 76 (91,6%) из 83 пациентов обнаружены отклонения рефракции от эмметропии и возрастной нормы. Данные представлены на рисунке.

При молекулярно-генетическом исследовании диагноз был подтвержден в 100% случаев. Методом секвенирования по Сэнгеру обнаружены 53 различных внутригенных патогенных варианта нуклеотидной последовательности гена *PAX6* в гетерозиготном состоянии. Варианты расположены в разных экзонах гена *PAX6* и фланкирующих их участках интронов. 42 варианта обнаружены в кодирующей части гена, 1 — в 5'-НТО (5'-нетранслируемой области гена) и 10 — в интронах. Методом MLPA выявлены 22 разные хромосомные делеции размером от 0,5 тыс. до 7,4 млн п. о. Обширные хромосомные делеции обнаружены у 13 пробандов с ВА (16 пациентов) и 9 пациентов (9 пробандов) с синдромом WAGR. Среди пробандов с ВА и выявленными делециями — 10 (80%) спорадических случаев и 3 (20%) семейных (6 пациентов). Все 9 случаев синдрома WAGR — спорадические.

Идентифицированные у пациентов с ВА патогенные варианты гена *PAX6* и соотношение выявленных мутаций различных типов представлены в таблице 2.

У 44 пробандов ((83,0%), 44 из 53 гетерозиготных носителей патогенных вариантов последовательности гена *PAX6*) обнаружены варианты последовательности, приводящие к потере функции (LOF — loss-of-function). Среди

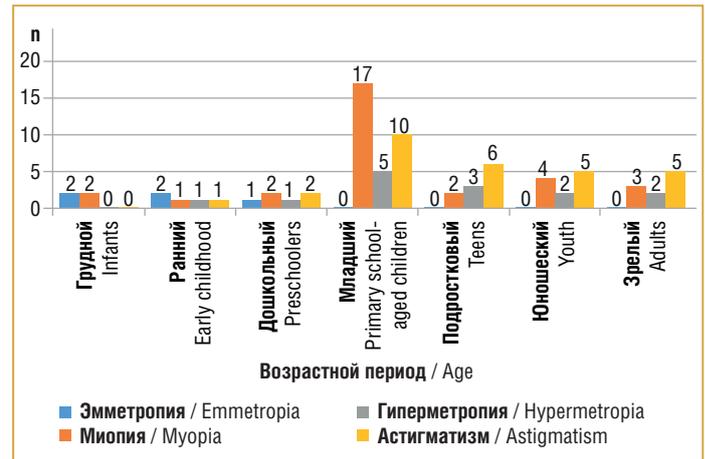


Рисунок. Рефракция при ВА в разные возрастные периоды

Figure. Refraction in patients with CA at different ages

них 18 нонсенс-замен, 15 вариантов, приводящих к сдвигу открытой рамки считывания, 10 вариантов, нарушающих сплайсинг (5 вариантов, нарушающих сайты сплайсинга, и 5 интронных вариантов) и 1 изменение сайта инициации трансляции.

При анализе клинико-генетических корреляций (табл. 3) было показано, что у пациентов с мутациями сайтов сплайсинга статистически значимо более часто встречается ЧВА, чем при других видах мутаций. В группе пациентов с нонсенс-мутациями чаще встречались гипоплазия зрительного нерва, сходящееся косоглазие, аниридная кератопатия в сочетании с недостаточностью лимбальных стволовых клеток (НЛСК). У большинства пациентов с делецией 3'-дис-регуляторного региона отмечено более частое развитие вторичной глаукомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частичное или полное отсутствие радужной оболочки возникает вследствие нарушения дифференцировки эпителиальных клеток периферической части глазного бокала и миграции клеток периокулярной мезенхимы, формирующих строму радужки [8]. При ВА поражаются различные структуры глаза — это результат врожденного порока развития и следствие последующих осложнений.

Аниридная кератопатия обусловлена недостаточностью НЛСК, аномальным ответом на повреждения: сниженной экспрессией металлопротеиназы 9 (желатиназы В), миграцией эпителиальных клеток роговицы [9] и недостаточным подавлением неоангиогенеза [10]. Собственные исследования показали, что АК развивалась у 41 (49,4%) пациента, однако субклинические изменения роговицы встречаются у 90% людей с ВА [11].

Анализ рефракции и косоглазия показал существенные отклонения рефракции от возрастной нормы, а нарушение функции глазодвигательных мышц имело различный характер. Это согласуется с мнением других ученых, которые также отмечают нарушения рефракции (миопия, гиперметропия, астигматизм) [3], что может приводить к развитию косоглазия (по данным L.B. Nelson et al. [12], наиболее частым видом стробизма при данном заболевании является эзотропия) и амблиопии.

Таблица 2. Частота идентификации мутаций разного типа в изученной выборке пациентов с ВА и синдромом WAGR (76 пробандов), n (%)**Table 2.** The prevalence of identification of various types of mutations in the studied sample of patients with CA and WAGR syndrome (76 probands), n (%)

Вид мутации Mutation type	Количество пациентов (доля среди пробандов с внутригенными патогенными вариантами) Number of patients (percentage of the probands with intragenic pathogenic variants) (n=54)	Количество пациентов (доля среди пробандов со всеми мутациями) Number of patients (percentage of the probands with all mutations) (n=76)
Изменение сайта инициации трансляции Translation initiation site abnormality	1 (1,9)	1 (1,3)
Нонсенс-мутации / Nonsense mutations	18 (34,0)	18 (24)
Мутации сдвига открытой рамки считывания Open reading frameshift mutations	15 (28,3)	15 (20)
Мутации в 5'-НТО 5' UTR mutations (UTR — untranslated region)	1 (1,9)	1 (1,3)
Мутации, удлиняющие открытую рамку считывания за естественный стоп-кодон / C-terminal extension mutation	3 (5,7)	3 (4)
Мутации сайтов сплайсинга / Splice-site mutations	5 (9,4)	5 (6,7)
Варианты интронной последовательности Intronic sequence variants	5 (9,4)	5 (6,7)
Несинонимичные замены (миссенс-мутации) Non-synonymous substitutions (missense mutations)	5 (9,4)	5 (6,7)
Всего внутригенных мутаций в гене <i>PAX6</i> Intragenic mutation in the <i>PAX6</i> gene, total	-	53 (70,7)
Всего обширных делеций <i>11p13</i> / Large deletions in the <i>11p13</i> region, total	-	22 (29,3)
Делеции области WAGR / Deletions in the WAGR region	-	9 (12)

Таблица 3. Значения p-value при анализе взаимосвязей между наличием или отсутствием отдельных признаков ВА и наличием различных типов мутаций в гене *PAX6***Table 3.** Analysis of the relationship between the presence/absence of individual CA signs and the presence of different mutations in the *PAX6* gene: p-value

Признак / тип мутаций Sign / mutation type	Делеции 3'-дистальной области Deletions in the 3'-distal region	Нонсенс-мутации Nonsense mutations	Мутации сдвига рамки считывания Reading frameshift mutations	Мутации сплайсинга Splicing mutations	Крупные хромосомные делеции (без 3'-дистальной области) Large chromosomal deletions (without the 3'-distal region)
ЧВА / Partial congenital aniridia (PCA)	0,623032	0,199489	0,582024	0,004996*	0,294205
Микрокорнея / Microcornea	1	0,078051	0,305585	0,247023	0,626584
Гипоплазия ЗН / ON hypoplasia	0,162907	0,04779*	0,566442	0,201377	0,780018
Врожденная глаукома Congenital glaucoma	1	0,449012	0,260102	0,679867	0,059325
Вторичная глаукома Secondary glaucoma	0,020381*	1	1	1	1
Сходящееся косоглазие Internal strabismus	0,152071	0,010882*	0,099387	0,546804	0,787286
НЛСК+ / LSCD+	0,651426	0,013236*	0,393223	1	0,788746

Примечание. * — статистически значимые различия (критерий Фишера).

Note. * — the differences are considered statistically significant (based on Fisher's exact test).

Развитие глаукомы в раннем детстве связано с дисгенезом УПК глаза и аплазией Шлеммова канала [1]; в более позднем возрасте — с обструкцией трабекулярной сети и закрытием УПК глаза вследствие формирования спаек между стромой радужки и периферической частью роговицы [13]. Проведенное нами исследование подтвердило данное мнение.

Мутации в гене *PAX6* приводят к ВА [3]. По данным N.G. Hall et al. [14], мутации в гене *PAX6* или его делеции объясняют до 90% случаев этого заболевания.

Около 96% всех описанных мутаций являются внутригенными. Самым частым типом внутригенных мутаций *PAX6* являются нонсенс-мутации (около 39%), реже встречается сдвиг рамки считывания (27%), мутации сайтов сплайсинга (15%), миссенс-мутации (12%). Остальные 4% мутаций составляют делеции всего гена и мутации в 5'- и 3'-регуляторных областях [15]. Нами было показано, что в группе пациентов с мутациями сплайсинга более часто наблюдается частичная аниридия. В группе с нонсенс-мутациями статистически значимо чаще встречаются такие изменения, как гипоплазия зрительного нерва, сходящееся косоглазие, АК в сочетании с НЛСК. А в группе с делециями 3'-цис-регуляторного региона статистически значимо чаще выявляется вторичная глаукома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клинико-генетических корреляций проявлений врожденной аниридии и мутаций разного типа в гене *PAX6*, включая внутригенные и обширные делеции, имеет большое значение в диагностике и ведении пациентов. Наиболее частыми признаками, сопутствующими ВА, являются нистагм, катаракта, гипоплазия фовеа, НЛСК, аномалии рефракции, которые встречались в 60% случаев. При анализе гено-фенотипических корреляций удалось обнаружить статистические закономерности, которые могут указывать на взаимосвязь между клиническими признаками ВА и типом мутационных изменений. Таким образом, прогрессирующий характер течения ВА и связанной с ней сопутствующей патологии требует от врачей-офтальмологов первичного звена постоянного медикаментозного и хирургического сопровождения из-за неизменно присутствующей угрозы развития ассоциированной с аниридией кератопатии, глаукомы, а в случае хирургических вмешательств — еще и фиброзного синдрома.

Литература / References

- Lim H.T., Kim D.H., Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):436–447. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000405.
- Wawrocka A., Budny B., Debicki S. et al. PAX6 3' deletion in a family with aniridia. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(1):44–48. DOI: 10.3109/13816810.2011.615076.
- Hingorani M., Hanson I., van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1011–1017. DOI: 10.1038/ejhg.2012.100.
- Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116(4):984–988. DOI: 10.1542/peds.2004-0467.
- Redeker E.J., de Visser A.S., Bergen A.A., Mannens M.M. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) enhances the molecular diagnosis of aniridia and related disorders. *Mol Vis.* 2008;14:836–840.
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Filatova A.Y., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V. et al. Functional reassessment of PAX6 single nucleotide variants by in vitro splicing assay. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(3):488–493. DOI: 10.1038/s41431-018-0288-y.
- Davis-Silberman N., Ashery-Padan R. Iris development in vertebrates; genetic and molecular considerations. *Brain Res.* 2008;1192:17–28. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.043.
- Ramaesh K., Ramaesh T., Dutton G.N., Dhillon B. Evolving concepts on the pathogenic mechanisms of aniridia related keratopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(3):547–557. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.09.002.
- Shaham O., Menuchin Y., Farhy C., Ashery-Padan R. Pax6: a multi-level regulator of ocular development. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):351–376. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.002.
- Lagali N., Wowra B., Fries F.N. et al. PAX6 Mutational Status Determines Aniridia-Associated Keratopathy Phenotype. *Ophthalmology.* 2020;127(2):273–275. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.034.
- Nelson L.B., Spaeth G.L., Nowinski T.S. et al. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(6):621–642. DOI: 10.1016/0039-6257(84)90184-x.
- Khaw P.T. Aniridia. *J Glaucoma.* 2002;11(2):164–168. DOI: 10.1097/00061198-200204000-00013.
- Hall H.N., Williamson K.A., FitzPatrick D.R. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Hum Genet.* 2019;138(8-9):881–898. DOI: 10.1007/s00439-018-1934-8.
- Lima Cunha D., Arno G., Corton M., Moosajee M. The Spectrum of PAX6 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in the Eye. *Genes (Basel).* 2019;10(12):1050. DOI: 10.3390/genes10121050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суханова Нателла Вахтанговна — врач-офтальмолог Научно-клинического центра генетики глазных болезней, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, врач-офтальмолог Научно-клинического центра генетики глазных болезней ФГБНУ «МГНЦ», заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Васильева Татьяна Алексеевна — к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6744-0567.

Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0972-5118.

Катаргина Людмила Анатольевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ORCID iD 0000-0002-4857-0374.

Куцев Сергей Иванович — д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Контактная информация: Суханова Нателла Вахтанговна, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.09.2022.

Поступила после рецензирования 20.10.2022.

Принята в печать 15.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Natella V. Sukhanova — ophthalmologist of the Scientific and Clinical Center for Genetics of Eye Diseases, researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Vitaly V. Kadyshev — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; geneticist, ophthalmologist of the Scientific and Clinical Center for Genetics of Eye Diseases, Research Center for Medical Genetics; Head of the Department of Ophthalmic Genetics of the Institute of the Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Tatyana A. Vasilieva — C. Sc. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6744-0567.

Andrey V. Marakhonov — C. Sc. (Biol.), leading researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0972-5118.

Lyudmila A. Katargina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases; 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4857-0374.

Sergey I. Kutsev — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center for Medical Genetics; Chief External Expert of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Activities, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics; Head of the Department of Public Healthcare Organization, Public Health and Medical Genetic Monitoring of the Institute of the Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; chief researcher of the Department of Public Health Studies, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12 build. 1, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Contact information: Natella V. Sukhanova, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 28.09.2022.

Revised 20.10.2022.

Accepted 15.11.2022.



Первичная открытоугольная глаукома: национальное руководство. Под редакцией профессора Е.А. Егорова, профессора А.В. Куроедова.

М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»;

2023: 1140 с. + электронные материалы.

- Фундаментальные исследования, направленные на сохранение зрительных функций.
- Базовые и новейшие направления диагностики и лечения, используемые в современной глаукоматологии.
- Значимость внедрения рациональной стратегии организации диспансерного наблюдения.
- Подготовка организационно-методического обеспечения и реабилитации пациентов с этой патологией.

Предназначено врачам-офтальмологам (клиницистам и научным сотрудникам), слушателям системы дополнительного последипломного образования, клиническим ординаторам, аспирантам и студентам медицинских вузов.

Офтальмология: учебник.

Под редакцией профессора Е.А. Егорова.

3-е изд. переработанное и дополненное.

М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2023: 312 с.

В 3-м издании учебника даны актуальные представления об анатомии, физиологии и патологии органа зрения. Особое внимание уделено современным подходам к диагностике, медикаментозному, лазерному и хирургическому лечению глазных заболеваний с учетом объема знаний, полученных в исследованиях по смежным дисциплинам: физиологии, гистологии, микробиологии и др. В книге использована структура подачи материала, соответствующая программе высшей школы. Учебник предназначен студентам медицинских вузов.

