

От светобоязни до ахроматопсии.  
Как установить правильный диагноз



М.Ф. Шурыгина<sup>1,2</sup>

A.M. Хотеева<sup>1</sup>И.А. Мишина<sup>3</sup>В.А. Письменская<sup>1</sup>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр генетики и репродуктивной медицины «ГенетиКо»  
ул. Губкина, 3, корп. 1, Москва, 117312, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):841–848

Ахроматопсия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением или полным отсутствием функции колбочек. Клинические симптомы включают в себя светобоязнь, нистагм, низкую максимально скорректированную остроту зрения, полное или частичное нарушение цветовосприятия. Мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* ответственны приблизительно за 70–80 % всех случаев заболевания. Целью работы явилась оценка результатов комплексного клинико-генетического обследования четырех пациентов с установленным диагнозом ахроматопсия. Манифестация заболевания у всех пациентов была в виде выраженной светобоязни и нистагма, появившихся в возрасте от 1,5 до 11 мес. Структурные изменения нейроэпителия по данным оптической когерентной томографии были выявлены у трех пациентов и варьировали от дезорганизации наружных слоев нейроэпителия субфовеально с «размытостью» линии наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны до субфовеального разрушения наружных сегментов фоторецепторов и наличия щелевидного дефекта. Из семи выявленных нами в генах *CNGA3* и *CNGB3* мутаций две ранее уже были обнаружены у российских пациентов, пять на территории РФ не выявлялись.

**Ключевые слова:** ахроматопсия, светобоязнь, нистагм, ген *CNGA3*, ген *CNGB3*

Для цитирования: Шурыгина М.Ф., Хотеева А.М., Мишина И.А., Письменская В.А. От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз. *Офтальмология*. 2022;19(4):841–848. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-841-848>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# From Photophobia to Achromatopsia. How to Establish the Correct Diagnosis

M.F. Shurygina<sup>1,2</sup>, A.M. Khoteeva<sup>1</sup>, I.A. Mishina<sup>3</sup>, V.A. Pismenskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Genetics and Reproductive Medicine "Genetico"  
Gubkina str., 3/1, Moscow, 117312, Russian Federation

<sup>3</sup> N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115478, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):841–848

Achromatopsia is a congenital autosomal recessive disorder characterized by decreased or absent cone's function. Clinical symptoms include photophobia, nystagmus, low best corrected visual acuity, complete or incomplete color vision. Mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes are responsible for approximately 70–80 % of all achromatopsia cases. The purpose: to evaluate the results of a comprehensive clinical and genetic examinations of four patients with an established diagnosis of achromatopsia. Onset of the disease in all patients was in the form of severe photophobia and nystagmus, appearing at the age from 1.5 to 11 months. According to optical coherence tomography exams were detected structural changes in neuroepithelium (three patients), varied from subfoveal disorganization of the photoreceptor outer segments with "blurring" of the external limiting membrane line and ellipsoid zone to subfoveal destruction of the photoreceptor outer segments and the presence of a slit defect. Out of seven identified mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes, two were previously detected in Russian patients, and five were not detected in the Russian Federation.

**Keywords:** achromatopsia, photophobia, nystagmus, gene *CNGA3*, gene *CNGB3*

**For citation:** Shurygina M.F., Khoteeva A.M., Mishina I.A., Pismenskaya V.A. From Photophobia to Achromatopsia. How to Establish the Correct Diagnosis. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):841–848. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-841-848>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned  
**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Светобоязнь (фотофобия) — сенсорное расстройство, спровоцированное светом. Дифференциальная диагностика светобоязни включает четыре большие группы состояний: 1) патология органа зрения (роговицы, сетчатки, зрительного нерва и пр.); 2) неврологические расстройства (первичная головная боль, блефароспазм, черепно-мозговая травма); 3) психиатрические расстройства (агорафобия, тревожное расстройство, депрессия); 4) прием лекарственных препаратов [1].

Нистагм — спонтанные самопроизвольные колебательные движения глазных яблок с распространенностью 24 на 10 000 людей [2]. Врожденный (инфантильный) нистагм может быть изолированным или сочетанным с широким спектром подлежащих зрительных и системных расстройств [3]. До 90 % случаев инфантильного нистагма связано с функциональными или анатомическими нарушениями со стороны глаз [4–6].

Светобоязнь, возникающая на первом году жизни ребенка, в сочетании с нистагмом может быть первым симптомом ахроматопсии.

Ахроматопсия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением или полным отсутствием функции колбочек. Другие клинические симптомы — низкая максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), полное или частичное нарушение цветовосприятия. Распространенность заболевания в мире составляет 1/30 000–1/50 000 [7].

В литературе нет данных о возможном гендерном и расовом различии в заболеваемости. Патология является изолированной и манифестирует, как правило, на первом году жизни ребенка [8].

Принято считать, что ахроматопсия не прогрессирует и является структурно и функционально стационарным заболеванием [9]. Однако есть работы, основанные на результатах оптической когерентной томографии (ОКТ), демонстрирующие разрушение фоторецепторного слоя сетчатки у пациентов с ахроматопсией в течение жизни [10, 11].

Установлено, что ахроматопсия ассоциирована с мутациями в одном из шести генов (*CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C*, *PDE6H*, *ATF6*). Мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* ответственны приблизительно за 70–80 % всех случаев заболевания [12–15].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, посвященных ахроматопсии. В частности, аденоассоциированная генная терапия продемонстрировала успешное восстановление функции колбочек на моделях животных с генно-модифицированными и самопроизвольными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3* [16, 17]. После успешного завершения исследования на животных начался клинический этап, в котором пациентам после витрэктомии выполняли субретинальную инъекцию человеческого трансгена (фрагмента ДНК), упакованного в капсид аденоассоциированного вектора. По мнению авторов работы,

М.Ф. Шурьгина, А.М. Хотеева, И.А. Мишина, В.А. Письменская

Контактная информация: Шурьгина Мария Федоровна [dr.shurygina@mail.ru](mailto:dr.shurygina@mail.ru)

От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз

оптимальный возраст пациентов для проведения генной терапии должен быть до 6 лет, а предварительные результаты лечения показывают большой потенциал для комплексного функционального восстановления фоторецепторов сетчатки [18].

В другом клиническом испытании, зарегистрированном для терапии CNGB3-ассоциированной ахроматопсии (ClinicalTrials.gov, NCT01648452), пациенты получали внутриглазные имплантаты, высвобождающие цилиарный нейротрофический фактор. Клинические исследования продолжаются [18].

Так, раннее выявление ахроматопсии и установление наиболее частых мутаций у российских пациентов позволит создать единую базу данных / реестр пациентов с данной патологией для потенциального применения генной терапии в ближайшем будущем.

Целью работы явился анализ результатов комплексного клинико-генетического обследования пациентов с установленным диагнозом ахроматопсии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы четверо пациентов в возрасте от 3 до 7 лет (1 девочка, 3 мальчика) с клинической картиной светобоязни, врожденного нистагма, низкой максимально скорректированной остротой зрения. Проводился тщательный сбор анамнеза и комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, оптическую когерентную томографию, проверку цветоощущения, офтальмоскопию, электроретинографию, фоторегистрацию и аутофлюоресценцию глазного дна (длина волны 488 нм).

Визометрию детям дошкольного возраста проводили с использованием таблицы Орловой для исследования остроты зрения (детская), детям от 7 лет — таблицы Сивцева.

Специализированные офтальмологические исследования осуществляли в состоянии медикаментозного мидриаза. ОКТ выполняли на аппарате Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) с использованием протоколов сканирования (Macular Cube 512x128, HD 5 Line Raster) и оценивали структуру и толщину нейроэпителия в макулярной области. Цветоощущение анализировали с помощью полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина, аутофлюоресценцию и фоторегистрацию глазного дна — с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия).

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК всех пациентов осуществляли с использованием методики NGS (Next Generation Sequencing /

секвенирование нового поколения). Одному пациенту проведено секвенирование экзона, трем — секвенирование с использованием кастомных панелей для диагностики наследственных болезней органа зрения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

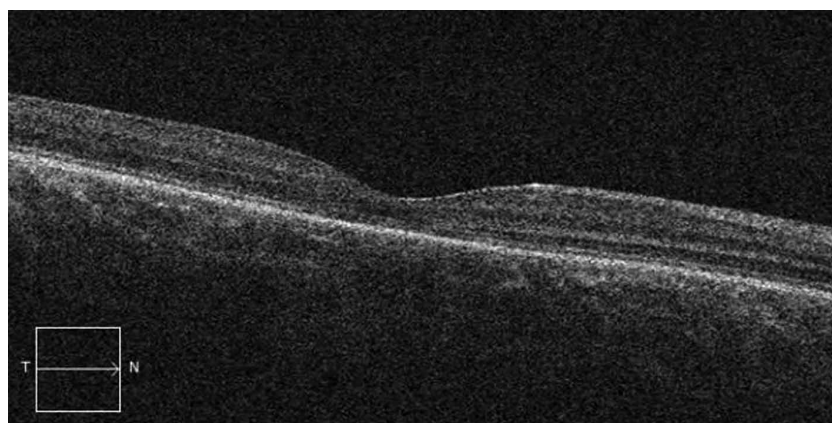
Клинический диагноз ахроматопсии был поставлен по совокупности симптомов и результатов комплексного офтальмологического обследования.

У всех 4 пациентов манифестация заболевания была в виде выраженной светобоязни и нистагма, появившихся в возрасте от 1,5 до 11 мес.

Максимально скорректированная острота зрения на момент обследования варьировала от устойчивой центральной фиксации и слежения за предметом до 0,2 на лучше видящем глазу.

По данным авторефрактометрии у всех исследуемых определена гиперметропическая рефракция слабой или средней степени. Нарушение цветоощущения зафиксировано у всех пациентов, у двух выявлено при осмотре (n 1, n 3), у двух — по данным анамнеза.

По результатам ОКТ у трех пациентов имели место различные изменения структуры наружных слоев нейроэпителия (пациенты n 1–3, рис. 1–5), у двух — гипоплазия фовеа (n 2, 4). Зафиксировано снижение колбочкового ответа по данным ЭРГ (пациенты n 2–4). При осмотре глазное дно трех пациентов (n 1, 2, 4) без особенностей (рис. 6), только у пациента n 3 отмечена бледность диска зрительного нерва с височной стороны (рис. 7), однако патологических изменений при проведении аутофлюоресценции у него выявлено не было (рис. 8). Сопутствующий общесоматический диагноз был только у одного пациента (n 4) в виде перинатального поражения центральной нервной системы.



**Рис. 1.** Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 1 (7 лет, мутации в гене *CNGB3*). Правый глаз. Изончение нейроэпителия в макулярной зоне, нарушение архитектоники наружных слоев суб- и парафовеально, разрушение наружных сегментов фоторецепторов, эллипсоидной зоны. Категория изменений сетчатки (iii) по V. Sundaram [19]

**Fig. 1.** Optical coherence tomography (OCT) image of a patient n 1 (7 y.o., mutations in the *CNGB3* gene). Right eye. Image demonstrates a retinal thinning in the macular zone, violation of the outer layers architecture in the sub- and parafoveal area, destruction of the outer segments of photoreceptors, the ellipsoidal zone. Retinal change corresponds to category (iii) by V. Sundaram [19]

Выявленные клинические, функциональные и структурные изменения у всех четырех пациентов носили симметричный характер. Результаты клинко-функциональных исследований представлены в сводной таблице 1.

По результатам молекулярно-генетического исследования в трех случаях выявлены мутации в гене *CNGA3*: c.848G> A, c.829C>T/c.1228C>T, c.609G>T/c.1641C>A, в одном случае в гене *CNGB3*: c.1148delC/c.129+1G>T. У одного пациента (п 4) проведен сегрегационный

анализ у родителей, подтвердивший компаунд-гетерозиготное положение мутаций. Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в сводной таблице 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

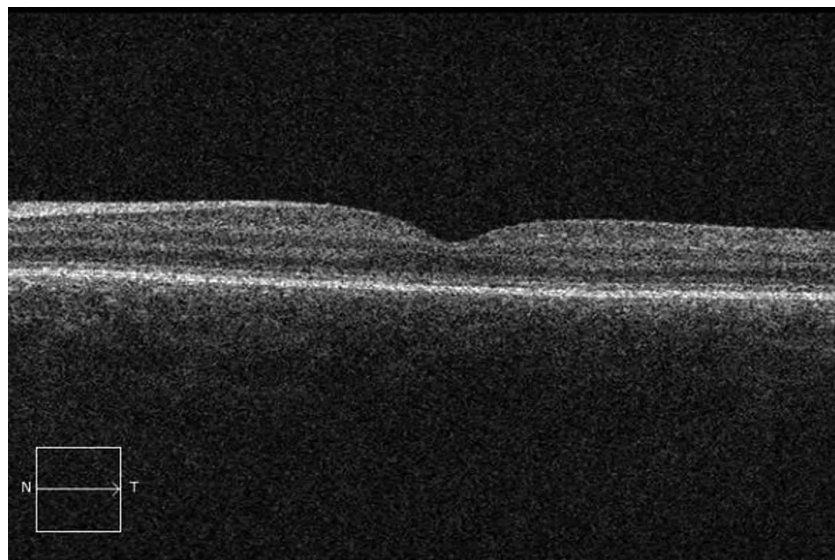
Ахроматопсия — заболевание, характеризующееся дисфункцией колбочек, тогда как функция палочек преимущественно остается неизменной. Учитывая со-

временное материально техническое оснащение поликлиник и клинических центров, в настоящее время в распоряжении офтальмолога есть все необходимые диагностические ресурсы для проведения диагностики и дифференциальной диагностики ахроматопсии на самых ранних стадиях.

Однако наш опыт и данные литературы показывают, что установление клинко-генетического диагноза ахроматопсии значительно запаздывает в сравнении с возрастом манифестации заболевания.

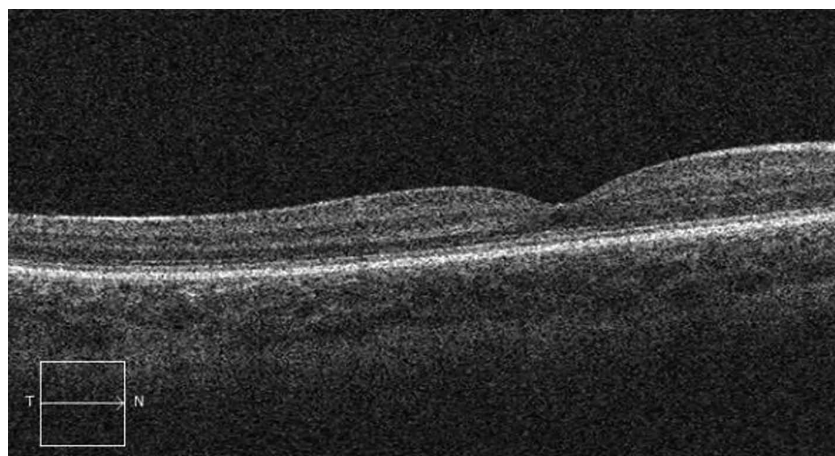
Причин для этого может быть несколько. Во-первых, комплексное обследование детей малого возраста затруднено в связи с низкой кооперацией пациента, выраженной светобоязнью и наличием нистагма. Во-вторых, на ранних стадиях заболевания симптомы носят функциональный характер, и при отсутствии структурных изменений в глазу светобоязнь расценивается как возможный симптом не глазной патологии, а ребенок направляется к смежным специалистам для дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. Все вышеперечисленное приводит к замкнутому кругу: родители многократно обращаются к офтальмологам и другим специалистам в поисках причины светобоязни и низкого зрения у ребенка. А при отсутствии отягощенного анамнеза в семье, сопутствующих заболеваний глаза и других оснований для динамического наблюдения следующий визит к офтальмологу происходит в плановом порядке, в связи с этим диагноз ахроматопсии устанавливается гораздо позже появления первых симптомов. Помимо прочего, таким пациентам далеко не всегда назначают светофильтры.

Другой проблемой является тот факт, что даже при постановке клинического диагноза ахроматопсии или колбочковой дистрофии сетчатки пациенты



**Рис. 2.** Оптическая когерентная томография сетчатки пациента п 2 (3 года, мутации в гене *CNGA3*). Левый глаз. Гипоплазия фовеа 1А степени [21]. Истончение нейрорепителлия суб- и парафовеально, дезорганизация наружных слоев нейрорепителлия, «размытость» линии эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны. Категория изменений сетчатки (iii) по V. Sundaram

**Fig. 2.** OCT image of a patient n 2 (3 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Left eye. Fovea hypoplasia 1A grade [21]. Image demonstrates sub- and parafoveal thinning of the retina, disorganization in the retinal outer layers, “blurring” of the ellipsoid zone and the outer limiting membrane. Retinal change corresponds to category (iii) by V. Sundaram

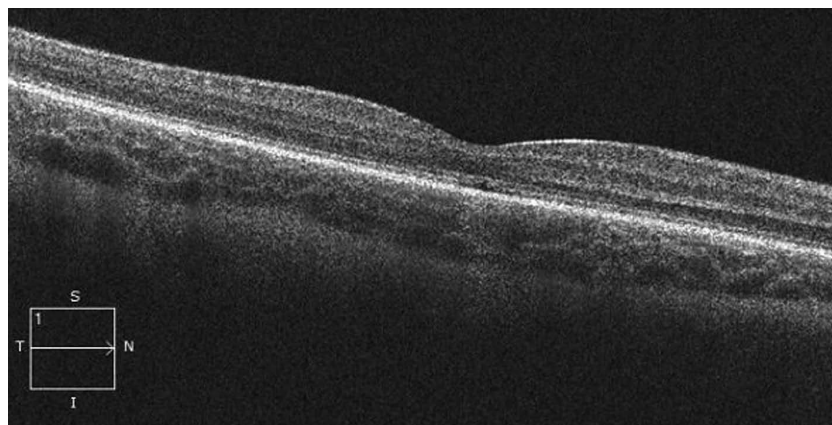


**Рис. 3.** Оптическая когерентная томография сетчатки пациента п 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3*). Правый глаз. Низкая кооперация пациента, неустойчивая центральная фиксация. Истончение нейрорепителлия в макулярной области

**Fig. 3.** OCT image of a patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Right eye. Low patient cooperation, unstable central fixation. Image demonstrates the retina thinning

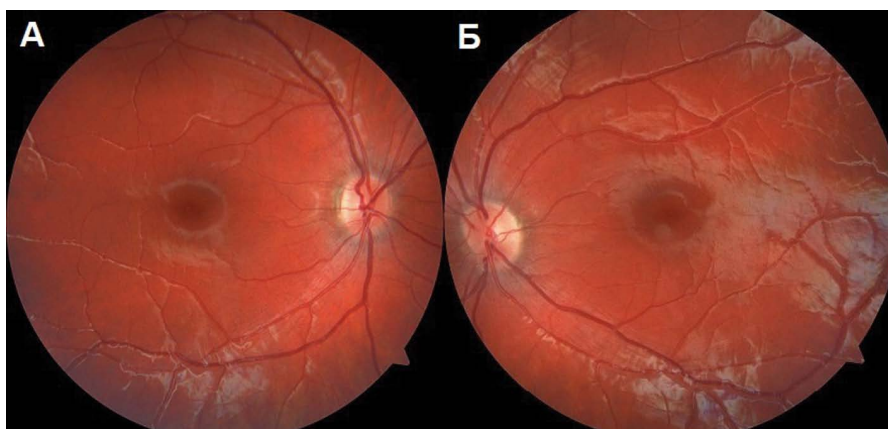
нередко игнорируют прохождение медико-генетического консультирования. В то же время консультация врача-генетика с проведением необходимых генетических анализов позволяет в большинстве случаев установить причину заболевания, определить характер его течения, понять прогнозы относительно зрительных функций и планировать дальнейшее деторождение в семье. С учетом возлагаемых на государство лечебных и реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с наследственными заболеваниями, проблема приобретает острое социальное значение не только в рамках одной семьи, но и всего общества.

Своевременно установленный диагноз позволит избежать излишних обследований, а в некоторых случаях



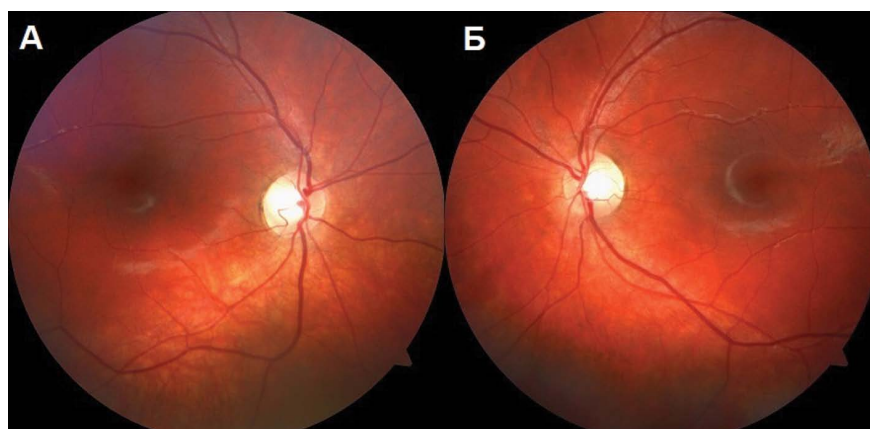
**Рис. 5.** Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 4 (3 года, мутации в гене *CNGB3*). Правый глаз. Гипоплазия фовеа 1A степени [21]. Низкая кооперация пациента, неустойчивая центральная фиксация. На полученных срезах без очаговой патологии. Категория изменений сетчатки (i) по V. Sundaram

**Fig. 5.** OCT image of a patient n 4 (3 y.o., mutations in the *CNGB3* gene). Right eye. Fovea hypoplasia 1A grade [21]. Low patient's cooperation, unstable central fixation. Image demonstrates no changes. Retinal change corresponds to category (i) by V. Sundaram



**Рис. 6.** Фото глазного дна пациента n 2 (3 года, мутации в гене *CNGA3*). А — правый глаз, Б — левый глаз. ДЗН бледно-розовый, рефлекс в мануле сохранен, средняя периферия без особенностей

**Fig. 6.** Fundus photos of a patient n 2 (3 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). A — right eye, Б — left eye. The optic head is normal appearance, macula reflex is preserved, the middle periphery is normal



**Рис. 7.** Фото глазного дна пациента n 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3*). А — правый глаз, Б — левый глаз. На обоих глазах деколорация ДЗН с височной стороны, ослабление рефлекса в фовеа. Средняя периферия без особенностей

**Fig. 7.** Fundus photos of a patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). A — right eye, Б — left eye. Temporal side discoloration of the optic head, weakening of the reflex in the fovea, in the both eyes. The middle periphery is normal



**Рис. 8.** Аутофлюоресценция глазного дна пациента n 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3*). Правый глаз. Нормальная картина аутофлюоресценции

**Fig. 8.** Fundus autofluorescence of the patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Right eye. Normal imaging of autofluorescence

и лечебных мероприятий, проводимых пациенту. Знание прогноза течения заболевания и величины максимально возможной остроты зрения у конкретного пациента позволит направить особое внимание родителей и врачей на персонализированное планирование социальной помощи и дальнейшую профессиональную ориентацию ребенка, что особенно важно, учитывая относительно благоприятный прогноз зрительных функций при ахроматопсии.

Проведение ОКТ у детей с ахроматопсией представляет собой сложную задачу в связи с выраженной светобоязнью, нистагмом и отсутствием устойчивой центральной фиксации у ребенка. Наилучшие результаты удается получить при исследовании в условиях медикаментозного мидриаза в затемненном помещении. Однако на практике не всегда удается получить удовлетворительный результат по протоколу Macular Cube 512×128. Так, при выраженных затруднениях оператор может использовать режим Raster с захватом фовеа и парафовеальной зоны. Но даже при получении снимков необходимого качества количественная оценка полученных данных затруднена в связи с отсутствием приборной базы с нормативными показателями толщины нейроэпителия в макулярной области для детей и подростков до 18 лет. Для более точной оценки полученных результатов мы использовали расчетные таблицы,

**Таблица 1.** Результаты клинико-функциональных исследований

**Table 1.** Summary results of clinical exam

| Пациент / Patient | Возраст (лет) / Age (year) | Пол / Sex    | Светобоязнь, манифестация (месяц) / Onset of light sensitivity (month) | Нистагм, манифестация (месяц) / Onset of nystagmus (month) | МКОЗ* ОД/ОС / BCVA* OD/OS                      | Нарушение цветовосприятия / Color vision deficiency | Степень изменения в фовеа / Foveal structure grade** | Гипоплазия фовеа, степень / Fovea hypoplasia, grade | Общесоматическая патология / Systemic pathology |
|-------------------|----------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1                 | 7                          | жен / female | 3                                                                      | 3                                                          | 0,2/0,2                                        | +                                                   | iii                                                  | -                                                   | Нет / No                                        |
| 2                 | 3                          | муж / male   | 1,5                                                                    | 2                                                          | 0,1/0,2                                        | +                                                   | iii                                                  | 1A                                                  | Нет / No                                        |
| 3                 | 7                          | муж / male   | 11                                                                     | 3                                                          | 0,08/0,05                                      | +                                                   | ii                                                   | -                                                   | Нет / No                                        |
| 4                 | 3                          | муж / male   | 4                                                                      | 3                                                          | Следит за предметом / Tracking a moving target | +                                                   | i                                                    | 1A                                                  | ПП ЦНС*** / Perinatal brain injury              |

Примечание: \* Максимально корригируемая острота зрения; \*\* (i) непрерывный эллипсоид внутреннего сегмента (ISe), (ii) разрыв ISe, (iii) ISe отсутствие [19]; \*\*\* перинатальное поражение центральной нервной системы.

Note: \* Best corrected visual acuity; \*\* (i) continuous inner segment ellipsoid (ISe), (ii) ISe disruption, (iii) ISe absence [19]; \*\*\* perinatal brain injury.

**Таблица 2.** Результаты молекулярно-генетических исследований

**Table 2.** Summary of molecular genetic analysis results

| Пациент / Patient | Ген / Gene   | Экзон / Exon         | Транскрипт / Transcript   | Мутация (кДНК) Аллель 1 / Аллель 2 / Mutation (cDNA) Allele 1 / Allele 2 | Аминокислотная замена / Amino acid substitution | Положение мутаций / Mutations states                                           |
|-------------------|--------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1                 | <i>CNGA3</i> | 8                    | NM_001298.2 / NM_001298.2 | c.848G>A / c.848G>A                                                      | p.Arg283Gln                                     | Предположительно гомозигота** / Presumably homozygous **                       |
| 2                 | <i>CNGA3</i> | 8                    | NM_001298.2 / NM_001298.2 | c.829C>T / c.1228C>T                                                     | p.Arg277Cys / p.Arg410Trp                       | Предположительно компаунд-гетерозигота** / Presumably compound heterozygous ** |
| 3                 | <i>CNGA3</i> | 7/8                  | NM_001298.2 / NM_001298.2 | c.609G>T / c.1641C>A                                                     | p.Trp203Cys / p.Phe547Leu                       | Предположительно компаунд-гетерозигота** / Presumably compound heterozygous ** |
| 4                 | <i>CNGB3</i> | 10/1 интрон / intron | NM_019098.4 / NM_019098.4 | c.1148delC / c.129+1G>T                                                  | p.Thr383Ilefs*13/ -                             | Компаунд-гетерозигота / Compound heterozygous                                  |

Примечание: \*\* Необходимо проведение сегрегации.

Note: \*\* Segregation analysis required.

созданные в результате проведения наиболее обширного на данный момент исследования толщины нейрорепителля у детей и подростков [20].

В нашем исследовании структурные изменения нейрорепителля у пациентов п 1–3 варьировали от дезорганизации наружных слоев нейрорепителля субфовеально с «размытостью» линии наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны до субфовеального разрушения наружных сегментов фоторецепторов и наличия щелевидного дефекта, что по классификации V. Sundaram можно расценивать как морфологические изменения категорий (ii) и (iii) [19]. У пациента п 4 в нашей группе не было выявлено очаговых изменений на полученных сканах “5 Line Raster”, что, согласно классификации V. Sundaram, расценивается как категория изменений сетчатки (i). Проведенная количественная оценка толщины нейрорепителля показала истончение в макулярной области за счет слоя наружных сегментов фоторецепторов у двух пациентов (п 1, 3) и в парафовеа — у одного пациента (п 2). У пациента п 4 были получены только растровые сканы, в связи с этим объективная количественная оценка толщины макулярной области не проводилась.

Полученные нами результаты согласуются с данными Thiadens и соавт., в соответствии с которыми потеря слоя колбочек выявлена у 42 % (8/19) пациентов с ахроматопсией моложе 30 лет, и у 95 % (20/21) — старше 30 лет [10]. Thomas и соавт. сообщили о возрастном истончении наружного ядерного слоя у пациентов с ахроматопсией [21]. Интересным представляется факт, что ни в одной работе исследователи не выявили возраст-зависимых изменений структуры колбочек.

По данным литературы, гипоплазия фовеа выявляется от 52,5 до 76 % случаев генетически верифицированных пациентов с ахроматопсией [19, 22, 23]. Однако по результатам опубликованных работ не выявлено статистически достоверной разницы в возрасте, контрастной чувствительности и стабильности фиксации у пациентов с гипоплазией фовеа и без нее.

При анализе структуры нейрорепителля макулярной области у двух пациентов в нашем исследовании (п 2, 4) отмечалась гипоплазия фовеа 1А степени в соответствии с классификацией, предложенной M.G. Thomas и соавт. [21].

Согласно результатам исследований J. Greenberg у пациентов с ахроматопсией при проведении аутофлюоресценции более чем в 76 % случаев отмечается изменение сигнала аутофлюоресценции в фовеа. Авторы предполагают, что одной из вероятных причин подобных изменений является ускоренный оборот/смена наружных сегментов колбочек и усиленное отложение бисретиноидов в слое ретинального пигментного эпителия [22]. В нашей работе аутофлюоресценцию удалось провести лишь у одного пациента, при этом патологических изменений не выявлено. Тем не менее высокий процент патологической картины аутофлюоресценции, выявляемой у пациентов с ахроматопсией, свидетельствует, на наш взгляд,

о необходимости включения аутофлюоресценции в рутинную практику обследования детей со светобоязнью.

Своевременное проведение медико-генетического консультирования в большинстве случаев позволяет подтвердить клинический диагноз у пациента и провести расчет риска повторного рождения больного ребенка в данной семье.

Более 100 мутаций в гене *CNGA3* и более 50 в гене *CNGB3* для ахроматопсии идентифицированы как патогенные. Мутации в гене *CNGB3* чаще встречаются в странах Европы и США (до 50 % случаев), в то время как мутации в гене *CNGA3* составляют примерно 60 % всех случаев заболевания на Ближнем Востоке и в Китае. В целом генетическая природа ахроматопсии хорошо изучена. В настоящее время только у 5 % пациентов не обнаруживаются мутации ни в одном из шести вышеуказанных генов [15]. Так, по данным литературы, мутация с.1148delC встречается более чем в 70 % *CNGB3*-ассоциированных ахроматопсий [24] и в совокупности с другими *CNGB3* вариантами, по прогнозам, приводит к полному отсутствию нормального белкового продукта и, как следствие, функции колбочек [25].

Результаты нашего исследования дополнили данные, опубликованные ранее М.Е. Ивановой, касающиеся спектра мутаций в российской популяции пациентов с клиническим диагнозом ахроматопсии [26]. В исследовании, проведенном на 10 пациентах, было выявлено 10 ранее описанных мутаций в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Необходимо отметить, что наиболее частая, по данным литературы, мутация с.1148delC в гене *CNGB3* выявлена у всех шести российских пациентов в исследуемой авторами выборке.

В нашей группе у одного пациента выявлены компаунд-гетерозиготные мутации в гене *CNGB3*, одна из которых с.1148delC. Таким образом, из семи описанных на сегодня российских пациентов с клинической картиной врожденной ахроматопсии с мутациями в гене *CNGA3*, у всех семи выявлена миссенс-мутация с.1148delC, что может говорить о ее высокой частоте встречаемости у российских пациентов и, соответственно, дает основания рассматривать ее как потенциальную «горячую точку» для когорты пациентов из РФ.

У трех из четырех пациентов нашей выборки определены ранее описанные мутации в гене *CNGA3*: с.848G>A в гомозиготном состоянии, с.829C>T/с.1228C>T и с.609G>T/с.1641C>A в гетерозиготном состоянии. Из пяти выявленных мутаций одна с.1641C>A была ранее найдена еще у одного пациента на территории РФ [26]. Таким образом, из 7 определенных нами мутаций в генах *CNGA3* и *CNGB3* две были ранее обнаружены у российских пациентов, пять ранее на территории РФ не выявлялись. Таким образом, наши результаты вносят существенный вклад в исследование частоты встречаемости мутаций у пациентов с ахроматопсией в российской популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное установление правильного клинико-генетического диагноза ахроматопсии позволяет осуществлять динамическое наблюдение пациентов и отбор на планируемую генетическую терапию, вовремя назначать необходимые средства коррекции, избежать избыточного

терапевтического лечения и проводить медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шурыгина М.Ф. — сбор литературы, сбор материала, написание текста, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.  
Хотеева А.М. — обработка материала, научное редактирование.  
Мишина И.А. — сбор материала, научное редактирование.  
Письменная В.А. — сбор и обработка материала, научное редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wu Y., Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Translational Neurodegeneration* 2017;6:26. DOI: 10.1186/s40035-017-0095-3
- Sarvananthan N., Surendran M., Roberts E.O. The prevalence of nystagmus: the Leicestershire Nystagmus Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5201e5206. DOI: 10.1167/iovs.09-3486
- Infantile Nystagmus [Clinical Education/Education/Disease Reviews]. American Academy of Ophthalmology [aao.org]; 2021 [sept 27, 2017; quoted apr 02, 2021]. Available: <https://www.aao.org/disease-review/infantile-nystagmus>
- Cogan D.G. Congenital nystagmus. *Can. J. Ophthalmol*. 1967;2(1):4–10.
- Gelbart S.S., Hoyt C.S. Congenital nystagmus: a clinical perspective in infancy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;26(2):178–180. DOI: 10.1007/BF02173313
- Weiss A.H., Biersdorf W.R. Visual sensory disorders in congenital nystagmus. *Ophthalmology*. 1989;96(4):517–523. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32864-8
- Achromatopsia [Homepage>Rare diseases>Search]. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Orpha.net]; 2021 [august 2013; quoted apr 02, 2021]. Available: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=49382](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=49382)
- Hirji N., Aboshiha J., Georgiou M., Bainbridge J., Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genetics*. 2018;39(2):149–157. DOI: 10.1080/13816810.2017.1418389
- Michaelides M., Hunt D.M., Moore A.T. The cone dysfunction syndromes. *Br. J. Ophthalmol*. 2004;88(2):291–297. DOI: 10.1136/bjo.2003.027102
- Thiadens A.A., Somervuo V., van den Born L.I. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5952–5957. DOI: 10.1167/iovs.10-5680
- Thomas M.G., McLean R.J., Kohl S., Sheth V., Gottlob I. Early signs of longitudinal progressive cone photoreceptor degeneration in achromatopsia. *Br. J. Ophthalmol*. 2012;96:1232–1236. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301737
- Kohl S., Marx T., Giddings I. Total colour blindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nat. Genet*. 1998;19:257–259. DOI: 10.1038/935
- Thiadens A.A., Slingerland N.W., Roosing S. Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia. *Ophthalmology*. 2009;116:1984–1989. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.053
- Aboshiha J., Dubis A.M., Carroll J., Hardcastle A.J., Michaelides M. The cone dysfunction syndromes. *Br. J. Ophthalmol*. 2016;100(1):115–121. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306505
- Michaelakis S., Schön C., Becirovic E., Biel M. Gene therapy for achromatopsia. *J. Gene Med*. 2017;19(3):e2944DOI: 10.1002/jgm.2944
- Carvalho L.S., Xu J., Pearson R. Long-term and age dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy. *Hum. Mol. Genet*. 2011;20:3161–3175. DOI: 10.1093/hmg/ddr218
- Banin E., Gootwine E., Obolensky A. Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep model of CNGB3 achromatopsia. *Mol. Ther*. 2015;23:1423–1433. DOI: 10.1038/mt.2015.114
- Hassall M.M., Barnard A.R., MacLaren R.E. Gene Therapy for Color Blindness Yale J. Biol. Med. 2017 Dec;90(4):543–551.
- Sundaram V., Caroline Wilde C., Aboshiha J. Retinal Structure and Function in Achromatopsia: Implications for Gene Therapy. *Ophthalmology*. 2014;121(1):234–245. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.017
- Шпак А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. М.: Офтальмология, 2019. 148 с. [Shpak A.A. Optical coherence tomography: problems and solutions. Moscow: Ophthalmology, 2019. 148 p. (In Russ.)].
- Rufai S.R., Thomas M.G., Purohit R., Bunce C., Lee H., Proudlock F.A., Gottlob I. Can Structural Grading of Foveal Hypoplasia Predict Future Vision in Infantile Nystagmus? A Longitudinal Study. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):492–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.10.037
- Greenberg J.P., Sherman J., Zweifel S.A., Chen R.W.S., Duncker T., Kohl S., Baumann B., Wissinger B., Yannuzzi L.A., Tsang S.H. Spectral-domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):437–445. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7987
- Langlo C.S., Patterson E.J., Higgins B.P. for the ACHM-001 Study Group. Residual foveal cone structure in CNGB3-associated achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:3984–3995. DOI: 10.1167/iovs.16-19313
- Wisniewski W., Lewis R.A., Lupski J.R. Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14. *Hum Genet*. 2007;121(3–4):433–439. DOI: 10.1007/s00439-006-0314-y
- Tränkner D., Jägle H., Kohl S., Apfelstedt-Sylla E., Sharpe L.T., Kaupp U.B., Zrenner E., Seifert R., Wissinger B. Molecular basis of an inherited form of incomplete achromatopsia. *J. Neurosci*. 2004;24(1):138–147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3883-03.2004
- Иванова М.Е., Зольникова И.В., Хащенко И.Е. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. 2020;13(1):12–22. [Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Khatsenko I.E., Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2020;13(1):12–22 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»  
Шурыгина Мария Федоровна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики, врач-генетик  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
ул. Губкина, 3, Москва, 117312, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-1711-8585>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Хотеева Александра Михайловна  
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-3417-1898>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
Мишина Ирина Алексеевна  
научный сотрудник научно-консультативного отдела  
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Письменная Виктория Адилевна  
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-5376-925X>

## ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Center of Genetics and Reproductive Medicine “Genetico”  
Shurygina Maria F.  
PhD, research officer, Department for clinical and functional diagnostics, clinical geneticist  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
Gubkina str., 3/1, Moscow, 117312, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1711-8585>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Khoteeva Aleksandra M.  
PhD, research officer of the Clinical and functional diagnostics department  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3417-1898>

N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics  
Mishina Irina A.  
research officer, Scientific advisory department  
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Pismenskaya Victoria A.  
PhD, research officer of the Clinical and functional diagnostics department  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-5376-925X>

**М.Ф. Шурыгина, А.М. Хотеева, И.А. Мишина, В.А. Письменная**

Контактная информация: Шурыгина Мария Федоровна [dr.shurygina@mail.ru](mailto:dr.shurygina@mail.ru)

**От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз**