Вестник офтальмологии
2026, Т. 142, №1, с. 70–78
https://doi.org/10.17116/oftalma202514201170

Russian Annals of Ophthalmology
2026, vol. 142, №1, pp. 70–78
https://doi.org/10.17116/oftalma202614201170

Результаты многоцентрового исследования «Регистр пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки (REGINA), вызванными подтвержденными биаллельными мутациями генов *RPE65* и *RLBP1* в России». Сообщение 1. Молекулярно-генетическая характеристика наследственных патологий сетчатки

© В.В. КАДЫШЕВ[1], А.А. СТЕПАНОВА[1], К.К. ШЕФЕР[2], И.В. КОНДРАШИНА[3], О.А. ЩАГИНА[1]

[1]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;
[2]Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ООО «Новартис Фарма», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Основной целью исследования являлось изучение и описание молекулярно-генетических характеристик пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки (НДС) и фенотипом врожденного амавроза Лебера (ВАЛ) или пигментного ретинита (ПР), учитывая клинический полиморфизм.

Материал и методы. Исследование представляло собой неинтервенционное когортное исследование в России с ретроспективным сбором данных пациентов с фенотипами ВАЛ и ПР и ежегодным проспективным наблюдением пациентов с НДС, вызванными биаллельными мутациями в генах *RPE65* или *RLBP1*, внесенных в реестр с 20 июля 2022 г. по 3 марта 2025 г. Участников исследования, соответствовавших критериям включения, вносили в базу данных НДС, затем проводили двухэтапную генетическую диагностику для подтверждения наличия биаллельных мутаций в генах *RPE65* или *RLBP1*. Данные загружали в утвержденные электронные карты, проверяли и анализировали с использованием методов описательной статистики.

Результаты. В исследование включена когорта из 2425 пациентов из 83 субъектов Российской Федерации с наследственными дистрофиями сетчатки (НДС). Средний возраст участников составил 23,22 ±16,74 года с преобладанием детского возраста (51,34%) и мужского пола (52,99%).

Генетическая диагностика проведена в два этапа. На первом этапе у 84 (3,52%) из 2388 обследованных пациентов выявлены мутации в генах *RPE65* и/или *RLBP1*. У 48 (2,01%) пациентов выполнен второй этап — прямое секвенирование по Сэнгеру, подтвердившее наличие биаллельного состояния мутаций в гене *RPE65* (1,68%) и в гене *RLBP1* (0,04%). В одном случае верифицированы мутации в обоих генах. Среди вариантов в гене *RPE65* идентифицирована 61 мутация, включая частые патогенные варианты (c.304G>T, c.272G>A, c.370C>T); в гене *RLBP1* обнаружено 7 вариантов.

Частота биаллельных мутаций *RPE65* в подгруппе с фенотипом ВАЛ/ПР составила 1,68%, а в общей выборке НДС — 1,65%, что согласуется с опубликованными данными по европейским популяциям.

Заключение. Исследование «Регистр пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки (REGINA), вызванными подтвержденными биаллельными мутациями генов *RPE65* и *RLBP1* в России» позволило изучить и описать основные аспекты молекулярно-генетической характеристики репрезентативной выборки пациентов с НДС.

Ключевые слова: *наследственная дистрофия сетчатки (НДС), неинтервенционное исследование, RPE65, RLBP1, генотип, пигментный ретинит, врожденный амавроз Лебера, глаз, ген, распространенность, генетическая диагностика, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кадышев В.В. — e-mail: vvh.kad@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7765-3307
Степанова А.А. — e-mail: cany@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0416-8137
Шефер К.К. — e-mail: shefer@spb.mntk.ru; https://orcid.org/0000-0003-0568-6593
Кондрашина И.В. — e-mail: irina.kondrashina@novartis.com; https://orcid.org/0000-0003-0429-7414
Щагина О.А. — e-mail: schagina@med-gen.ru; https://orcid.org/0000-0003-4905-1303
Автор, ответственный за переписку: Кадышев Виталий Викторович — e-mail: vvh.kad@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кадышев В.В., Степанова А.А., Шефер К.К., Кондрашина И.В., Щагина О.А. Результаты многоцентрового исследования «Регистр пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки (REGINA), вызванными подтвержденными биаллельными мутациями генов *RPE65* и *RLBP1* в России». Сообщение 1. Молекулярно-генетическая характеристика наследственных патологий сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2026;142(1):70–78. https://doi.org/10.17116/oftalma202614201170

Results of the multicenter study "Registry of patients with inherited retinal dystrophies caused by confirmed biallelic mutations in the *RPE65* and *RLBP1* genes in Russia (REGINA)". Report 1. Molecular genetic characteristics of inherited retinal pathologies

© V.V. KADYSHEV[1], A.A. STEPANOVA[1], K.K. SHEFER[2], I.V. KONDRASHINA[3], O.A. SHCHAGINA[1]

[1]Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
[2]Saint Petersburg branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Saint Petersburg, Russia;
[3]Novartis Pharma LLC, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. The primary objective of the study was to investigate and describe the molecular genetic characteristics of patients with inherited retinal dystrophies (IRDs) presenting with phenotypes of Leber congenital amaurosis (LCA) or retinitis pigmentosa (RP), taking into account clinical polymorphism.

Material and methods. This noninterventional cohort study was conducted in Russia by collecting retrospective data from patients with LCA and RP phenotypes and annual prospective follow-up of patients with IRDs caused by biallelic mutations in the *RPE65* or *RLBP1* genes, entered into the registry between July 20, 2022 and March 3, 2025. Eligible participants were entered into the IRD database, followed by a two-stage genetic diagnostic algorithm to confirm the presence of biallelic mutations in *RPE65* or *RLBP1*. The data were entered into standardized electronic case report forms, verified, and analyzed using descriptive statistical methods.

Results. The study cohort included 2425 patients with IRDs from 83 regions of the Russian Federation. The mean age was 23.22±16.74 years, with predominance of pediatric patients (51.34%) and males (52.99%).

Genetic testing was performed in two stages. At the first stage, mutations in *RPE65* and/or *RLBP1* were identified in 84 (3.52%) of 2388 examined patients. The second stage involving direct Sanger sequencing was conducted in 48 (2.01%) patients, it confirmed biallelic mutations in *RPE65* in 1.68% and in *RLBP1* in 0.04% of cases. In one case, mutations in both genes were verified. Among *RPE65* variants, 61 mutations were identified, including frequent pathogenic variants (c.304G>T, c.272G>A, c.370C>T); seven variants were detected in the *RLBP1* gene.

The frequency of biallelic *RPE65* mutations in the subgroup with LCA/RP phenotype was 1.68%, and 1.65% in the overall IRD cohort, which is consistent with published data from European populations.

Conclusion. The study "Registry of patients with inherited retinal dystrophies caused by confirmed biallelic mutations in the *RPE65* and *RLBP1* genes in Russia" allowed characterization of the key molecular genetic features of a representative sample of patients with IRDs.

Keywords: *inherited retinal dystrophy (IRD), noninterventional study, RPE65, RLBP1, genotype, retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis, eye, gene, prevalence, genetic diagnostics, genetic heterogeneity, clinical polymorphism.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kadyshev V.V. — e-mail: vvh.kad@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7765-3307
Stepanova A.A. — e-mail: cany@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0416-8137
Shefer K.K. — e-mail: shefer@spb.mntk.ru; https://orcid.org/0000-0003-0568-6593
Kondrashina I.V. — e-mail: irina.kondrashina@novartis.com; https://orcid.org/0000-0003-0429-7414
Shchagina O.A. — e-mail: schagina@med-gen.ru; https://orcid.org/0000-0003-4905-1303
Corresponding author: Kadyshev V.V. — e-mail: vvh.kad@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Kadyshev VV, Stepanova AA, Shefer KK, Kondrashina IV, Shchagina OA. Results of the multicenter study "Registry of patients with inherited retinal dystrophies caused by confirmed biallelic mutations in the *RPE65* and *RLBP1* genes in Russia (REGINA)". Report 1. Molecular genetic characteristics of inherited retinal pathologies. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2026;142(1):70–78. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202614201170

Введение

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — группа генетических заболеваний с более чем 270 генами-кандидатами, приводящих к прогрессирующей потере зрения и инвалидности [1, 2]. Клиническая классификация (МКБ-10) включает узкий перечень форм (пигментный ретинит — ПР; врожденный амавроз Лебера — ВАЛ), не отражающий истинного генетического разнообразия. Диагностика осложнена вариабельностью симптомов, фенотипической схожестью и необходимостью молекулярно-генетического подтверждения [3—5].

Распространенность ПР в мире составляет 1:4000—5000, в России — 1:10980 [3, 6, 7]; ВАЛ — 1:33 000—81 000 и 1:86 353 соответственно [3,8—10]. Аутосомно-рецессивный ПР связан с мутациями в одном из 90 генов, ВАЛ — в одном из 25 генов, включая *RPE65* (RetNet).

Ген *RPE65* кодирует белок зрительного цикла; его мутации вызывают нарушение функции фоторецепторов и слепоту [11—13]. С появлением генозаместительной терапии (воретиген непарвовек) ранняя диагностика *RPE65*-НДС стала критической: на поздних стадиях эффективность лечения снижается [14—17]. Выделяют

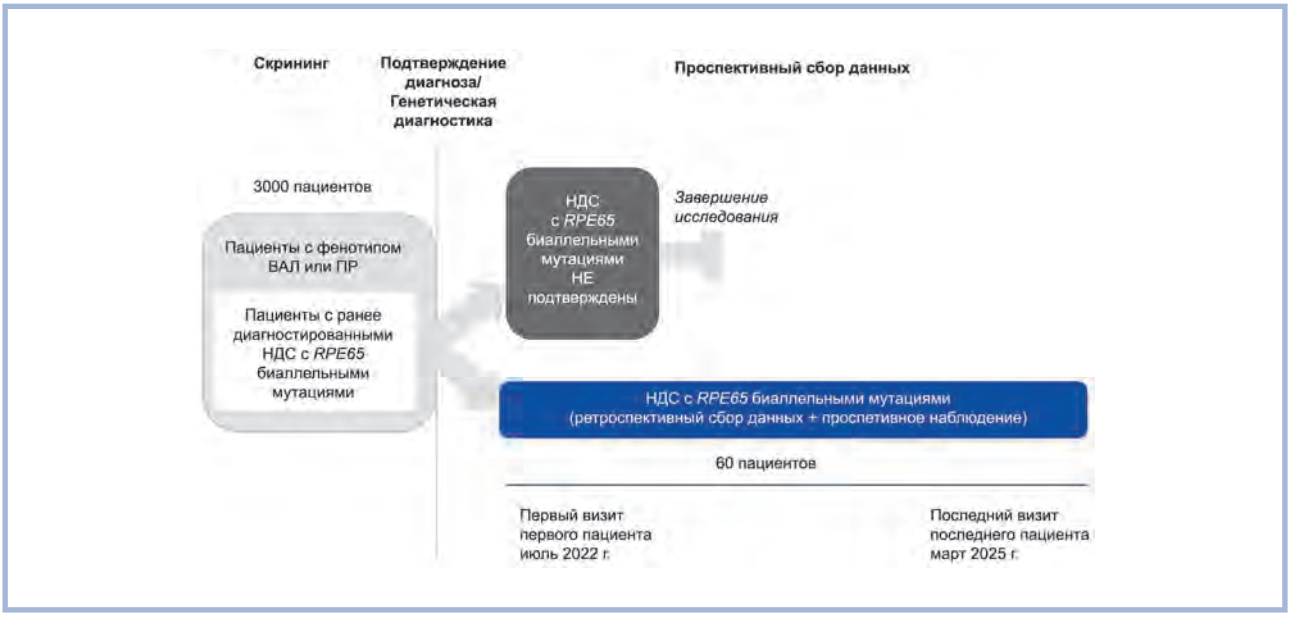


Рис. 1. **Схема дизайна исследования.**
Fig. 1. **Study design diagram.**

две формы *RPE65*-НДС: ПР 20-го типа и ВАЛ 2-го типа [18, 19].

Ген *RLBP1* кодирует ретинальдегид-связывающий белок, его мутации ассоциированы с тяжелой палочко-колбочковой дистрофией и белоточечным ретинитом [20, 21]. Генозаместительная терапия для *RLBP1*-НДС находится на ранних стадиях разработки [22].

До начала исследования в России отсутствовал структурированный регистр пациентов с подтвержденными мутациями в *RPE65* и *RLBP1*. Для систематизации данных и описания генотипических характеристик была создана веб-система клинической регистрации. Полученные данные позволят оптимизировать диагностику, лечение и уточнить распространенность этих заболеваний в РФ.

Исследование одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва). Научный куратор — д-р мед. наук, доцент В.В. Кадышев (ФГБНУ «МГНЦ»).

Основная **цель исследования** — описание молекулярно-генетических характеристик пациентов с НДС и фенотипом врожденного амавроза Лебера или пигментного ретинита (пигментной дегенерации сетчатки) с учетом клинического полиморфизма.

Материал и методы

Проведено неинтервенционное когортное исследование в России с ретроспективным сбором данных (до 5 лет) и ежегодным проспективным наблюдением пациентов с НДС, связанными с биаллельными мутациями генов *RPE65* (*RPE65-НДС*) и *RLBP1* (*RLBP1*-НДС) (REGINA) **(рис. 1)**.

В ходе исследования внесены поправки в протокол, включая уточнение критериев включения таких как возраст, симптоматика и возраст дебюта заболевания) и критериев исключения (пациенты с синдромальными патологиями, симптоматика), для достижения целей исследования и повышения точности отбора. Изменения в критериях объяснялись особенностями манифестации НДС, преимущественно у детей (85%), с учетом изменившейся демографической структуры участников (сдвиг в сторону взрослого населения). Такие корректировки позволили улучшить репрезентативность выборки и повысить надежность данных.

В исследовании применялись исходные и модифицированные критерии включения и исключения. Изменения были внесены для уточнения требований к участникам, повышения репрезентативности выборки и учета особенностей манифестации НДС.

Критерии включения

Исходные критерии (согласно протоколу v01 от 03.05.2023):

1. Пациенты с фенотипом несиндромального наследственного аутосомно-рецессивного ПР или ВАЛ при наличии минимум двух основных и одного дополнительного симптома дистрофии сетчатки. Клинический диагноз мог быть представлен как дистрофия Ботнии, ВАЛ, болезнь Лебера, синдром Лебера, палочкоядерная дис-

трофия/дегенерация, палочко-колбочковая дистрофия/дегенерация, тапеторетинальная абиотрофия, ПР, наследственная дистрофия сетчатки/дегенерация или врожденная стационарная куриная слепота.

— Основные симптомы: изменения сетчатки при офтальмоскопии (белоточечный ретинит, специфический для *RLBP1*, отложения пигмента, атрофия сетчатки, возможная бледность диска зрительного нерва — ДЗН).

— Дополнительные симптомы: субнормальная или нерегистрируемая электроретинограмма (ЭРГ), сужение поля зрения по данным периметрии.

2. Наличие формы информированного согласия, подписанной участником исследования, его родителями/законным представителем и/или братьями и сестрами.

Модифицированные критерии (согласно изменению №2 протокола v02 от 11.10.2023):

1. Пациенты с фенотипом аутосомно-рецессивной несиндромальной наследственной патологии сетчатки, включая ПР или ВАЛ, а также с входящими клиническими диагнозами: палочково-колбочковая дистрофия/дегенерация, колбочково-палочковая дистрофия/дегенерация, тапеторетинальная абиотрофия, пигментный ретинит, пигментная дегенерация сетчатки, амавроз Лебера/врожденный амавроз Лебера, наследственная дистрофия сетчатки/дегенерация, врожденная стационарная куриная слепота или дистрофия Ботнии. При наличии клинической картины НДС у нескольких сиблингов в исследование включается один с наиболее выраженной симптоматикой.
2. Возраст пациента на момент включения не старше 19 лет.
3. Наличие минимум трех основных и одного дополнительного симптома дистрофии сетчатки.

Основные симптомы:

— изменения сетчатки при офтальмоскопии — белесоватые очаги на глазном дне (специфический для *RLBP1*), отложения пигмента, атрофия сетчатки, перераспределение пигмента, крапчатость глазного дна;

— никталопия/ночная слепота с удлинением времени темновой адаптации;

— нистагм (с окулодигитальным компонентом или без него);

— бледность ДЗН.

Дополнительные симптомы:

— субнормальная или нерегистрируемая ЭРГ;

— сужение поля зрения по данным периметрии;

— сниженная или ригидная реакция зрачка на свет.

4. Наличие формы информированного согласия, подписанной участником, его родителями/законным представителем и/или братьями и сестрами.

Критерии исключения

Исходные критерии:

— Ранее подтвержденный генетический диагноз НДС, не связанной с биаллельными мутациями *RPE65* или *RLBP1*.

— Пациенты с синдромальными НДС (ранее установленный диагноз или признаки «синдромных» дистрофий, например тугоухость, почечная недостаточность, полидактилия/синдактилия).

— Участники, их родители/законные опекуны и/или братья и сестры, которые не желали или не могли подписать форму информированного согласия.

Модифицированные критерии:

— Пациенты в возрасте 19 лет и старше.

— Ранее подтвержденный генетический диагноз НДС, не связанной с биаллельными мутациями *RPE65* или *RLBP1*.

— Пациенты с синдромальными НДС (ранее установленный диагноз или признаки «синдромных» дистрофий, в том числе в сочетании с тугоухостью, почечной недостаточностью, полидактилией/синдактилией).

— Наличие у биологических родителей клинической картины наследственной патологии сетчатки.

— Наличие вителиформной макулярной дистрофии.

— Наличие локальной/изолированной макулодистрофии с манифестацией патологического процесса в возрасте старше 5 лет.

— Возраст дебюта заболевания сетчатки старше 10 лет; при этом допускается возраст постановки диагноза до 19 лет включительно на основании задокументированных клинических проявлений.

— Наличие светобоязни при отсутствии никталопии.

— Участники исследования, их родители/законные опекуны и/или братья и сестры, которые не могли подписать форму информированного согласия.

Эти уточнения позволили более точно выделить целевую популяцию пациентов с биаллельными мутациями в генах *RPE65* и *RLBP1* и повысить качество собираемых данных.

После комплексного клинико-инструментального обследования пациентов для установления клинико-генетического диагноза *RPE65*-НДС или *RLBP1*-НДС проводилось генетическое исследование минимум в два этапа в головном учреждении РФ по медицинской генетике — Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия).

На первом этапе генетической диагностики выполняли поиск патогенных вариантов в генах *RPE65* и *RLBP1* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). При положительном результате проводили второй этап: подтверждение на-

ходок методом прямого секвенирования по Сэнгеру (включая определение цис-/трансположения гетерозиготных мутаций) и семейный сегрегационный анализ для верификации биаллельности.

Исследование включало ретроспективный сбор данных (за 5 лет до включения) и проспективное наблюдение (не реже 1 раза в год). Первичные данные из историй болезни вносились врачами в электронную индивидуальную регистрационную карту (эИРК, разработана «МедКоннект»), служившую основой для удаленного мониторинга. База выгружалась в Excel и обрабатывалась в Statistica (версия 14.0.1.25).

Протоколом был определен целевой размер выборки — около 3000 пациентов с наследственными заболеваниями сетчатки (НЗС) и фенотипом ВАЛ или ПР. На основе данных распространенности и частоты мутаций в гене *RPE65* (~2% для ВАЛ и ~16% для ПР с аутосомно-рецессивным типом наследования), прогнозируемая распространенность *RPE65*-ассоциированных форм составила 1:787 748 (ВАЛ) и 1:308 016 (ПР) с общим числом таких пациентов 661. Ежегодно ожидалось 14 новых случаев *RPE65*-ПР и 4 — *RPE65*-ВАЛ. Для выявления одного пациента с биаллельными мутациями в генах *RPE65* или *RLBP1* требовалось протестировать не менее 50 пациентов с соответствующим фенотипом. Таким образом, в выборке из 3000 человек ожидалось обнаружение 60 таких пациентов.

Статистический анализ проводили методами описательной статистики. Качественные переменные представляли в виде абсолютных и относительных частот. Для количественных переменных рассчитывали число наблюдений, среднее, стандартное отклонение, минимум и максимум.

Результаты

Формирование когорты пациентов с НДС и фенотипами ВАЛ и ПР

В многоцентровом исследовании приняли участие 52 специалиста (офтальмологи, генетики) из 43 научно-медицинских учреждений РФ. Период сбора данных составил 2 года 8 мес (20.07.2022—03.03.2025).

По состоянию на 01.04.2025 база данных включает информацию о 2425 гражданах РФ с диагнозом НДС, проживающих в 83 субъектах Федерации. По результатам первого этапа молекулярно-генетической диагностики у 2388 пациентов идентифицировано 3963 варианта нуклеотидных последовательностей в генах, ассоциированных с НДС. Наиболее распространенными (в % от числа прошедших диагностику) являются мутации в генах: *ABCA4* (24,08%), *USH2A* (11,56%), *EYS* (6,32%), *CNGB3* (5,65%),

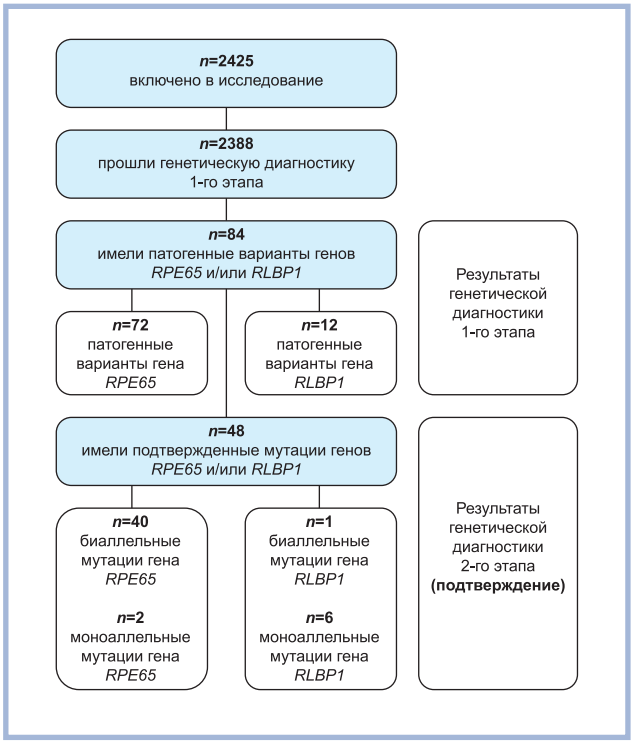


Рис. 2. **Диспозиция пациентов в исследовании.**
Fig. 2. **Patient disposition in the study.**

CEP290 (4,36%), *RP1L1* (4,19%), *RPGR* (3,52%), *CDHR1* (3,48%), *RP1* (3,39%), *CNGA3* (3,22%), *RPE65* (3,02%), *CRB1* (2,93%), *NR2E3* (2,85%), *RHO* (2,6%), *TOPORS* (2,55%).

В педиатрической группе (n=1232; до 18 лет) патогенные варианты в генах *RPE65* и *RLBP1* выявлены у 55 (4,46%) детей, из них 46 (3,73%) — носители вариантов *RPE65* и 9 (0,73%) — *RLBP1*.

В общей когорте прошедших первый этап (n=2388) патогенные варианты *RPE65* и/или *RLBP1* обнаружены у 84 (3,51%) пациентов: 72 (3,01%) случая с вариантами *RPE65* и 12 (0,50%) — с вариантами *RLBP1*. Второй этап (секвенирование по Сэнгеру) пройден 48 (2,01%) пациентами. Подтверждены мутации у 42 (1,76%) пациентов в гене *RPE65* и у 6 (0,25%) — в гене *RLBP1* . Однако биаллельный характер мутаций верифицирован у 40 (1,68%) пациентов при *RPE65*-связанной патологии и у 1 (0,04%) — при *RLBP1*-связанной НДС. В одном случае верифицированы биаллельные мутации в обоих генах. Диспозиция пациентов после двухэтапной диагностики представлена на **рис. 2**.

Распределение по фенотипам (n=2425): ВАЛ диагностирован у 20,3% (n=492), ПР — у 33,7% (n=817), другие дистрофии сетчатки — у 20,7% (n=502), недифференцированные формы — у 23,8% (n=577); у 1,5% (n=37) данные о фенотипе отсутствовали.

Генетические характеристики пациентов с мутациями в гене RPE65 (по итогам первого этапа). В общей выборке идентифицировано 92 варианта гена

Таблица 1. **Подтвержденные патогенные варианты гена *RPE65***

Table 1. **Confirmed pathogenic variants of the *RPE65* gene**

Патогенный вариант гена *RPE65*	Последствия мутации для кодируемого белка*	ClinVar ID	ClinGen ID
c.11+5G>A	Образование нефункционального сплайсинг-варианта	1321180	CA340741548
c.65T>C (p.Leu22Pro)	Миссенс-мутация	98888	нд
c.118G>A (p.Gly40Ser)	То же	98830	CA226491
c.271C>T (p.Arg91Trp)	« «	13115	CA226531
c.272G>A (p.Arg91Gln)	« «	98857	CA226533
c.304G>T (p.Glu102Ter)	Появление преждевременного стоп-кодона	98863	CA226540
c.370C>T (p.Arg124Ter)	Появление преждевременного стоп-кодона	98866	CA226545
c.617T>C (p.Ile206Thr)	Миссенс-мутация	829832	нд
c.982C>T (p.Leu328Phe)	То же	556178	« «
c.1249G>C (p.Glu417Gln)	« «	98835	« «
c.1451G>A (p.Gly484Asp)	« «	98848	« «
c.1451G>T (p.Gly484Val)	« «	813222	CA902151
c.1451-1G>A	Образование нефункционального сплайсинг-сайта	1321180	CA340741548
c.77T>G	нд	нд	нд
c.230dupT	« «	« «	« «
c.503T>A	« «	« «	« «
c.595_596delAAinsT	« «	« «	« «
c.725G>T	« «	« «	« «
c.897C>A	« «	« «	« «
c.1024T>C	« «	« «	« «
c.1039C>T	« «	« «	« «
c.1128+1G>A	« «	« «	« «
c.1330C>T	« «	« «	« «
c.1340T>C	« «	« «	« «
c.1450+1G>A	« «	« «	« «
c.1565T>A	« «	« «	« «

Примечание. * — по данным ClinVar/ClinGen; нд — нет данных; ClinVar ID — номер записи о патогенном варианте гена в ClinVar (ClinVar — общедоступный архив взаимосвязей между вариантами генов у человека и фенотипом) [23, 24]; ClinGen ID — номер записи о патогенном варианте гена в ClinGen (репозиторий доказательных данных ClinGen — признанная FDA-база данных генетических вариантов генов у человека) [25].

RPE65 у 72 пациентов. Наибольшую долю (52,79%) составили 5 вариантов: c.304G>T, c.272G>A, c.370C>T, c.11+5G>A, c.1154C>T. В когорте ВАЛ (52 пациента) обнаружено 70 (65,38%) мутаций с преобладанием тех же пяти вариантов. В когорте ПР (13 пациентов) выявлено 15 (15,38%) вариантов, наиболее частый — c.433G>A.

Подтвержденные мутации (по итогам второго этапа). Верифицирован 61 вариант *RPE65* у 42 пациентов. На 3 наиболее частые мутации (c.304G>T, c.272G>A, c.370C>T) приходится 58,27% подтвержденных случаев. В фенотипической группе ВАЛ (37 пациентов) обнаружено 54 мутации; в группе ПР (5 пациентов) — 7 вариантов. Полный перечень подтвержденных патогенных вариантов гена *RPE65* приведен в **табл. 1**.

Генотипические характеристики пациентов с моно- и биаллельными мутациями в гене RLBP1, выявленными на первом этапе генетической диагностики

На первом этапе генетической диагностики было верифицировано 13 вариантов гена *RLBP1* у 12 пациентов с НДС. Патогенными признаны 10 вариантов: c.545T>G, c.361C>T, c.167A>T, c.488T>C, c.602T>C, c.733T>C, c.181G>A, c.55C>T, c.828C>G, c.94C>A. Наибольшую долю составили мутации c.545T>G и c.361C>T (по 16,67% от общего числа мутаций в гене). В данной группе фенотип болезни Бьетти (ВАЛ) наблюдали у 5 пациентов, ПР — у 4 пациентов.

Таблица 2. **Частота встречаемости подтвержденных биаллельных мутаций в гене *RPE65* и/или *RLBP1* в зависимости от фенотипа НДС**
Table 2. **Frequency of confirmed biallelic mutations in the *RPE65* and/or *RLBP1* genes depending on IRD phenotype**

Ген	Фенотип НДС	Число пациентов	Показатель после первого этапа генетической диагностики, *n*=2388, %	% от всех пациентов с НДС, *n*=2425
RPE65	Все фенотипы	40	1,68	1,65
	Фенотип ПР	4	0,17	0,16
	Фенотип ВАЛ	36	1,51	1,48
RLBP1	Все фенотипы	1	0,04	0,04
	Фенотип ПР	0	0	0
	Фенотип ВАЛ	1	0,04	0,04
RPE65 и/или *RLBP1*	Все фенотипы	41	1,72	1,69

Таблица 3. **Частота встречаемости подтвержденных моно- и биаллельных мутаций в гене *RPE65* и/или *RLBP1* в зависимости от фенотипа НДС**
Table 3. **Frequency of confirmed monoallelic and biallelic mutations in the *RPE65* and/or *RLBP1* genes depending on IRD phenotype**

Ген	Фенотип НДС	Число пациентов	Показатель после первого этапа генетической диагностики, *n*=2388, %	% от всех пациентов с НДС, *n*=2425
RPE65	Все фенотипы	42	1,76	1,73
	Фенотип ПР	5	0,21	0,21
	Фенотип ВАЛ	37	1,55	1,53
RLBP1	Все фенотипы	6	0,25	0,25
	Фенотип ПР	0	0	0
	Фенотип ВАЛ	4	0,17	0,16
RPE65 и/или *RLBP1*	Все фенотипы	48	2,01	1,98

Генотипические характеристики пациентов с моно- и биаллельными мутациями в гене RLBP1, подтвержденными на втором этапе генетической диагностики

На втором этапе диагностики подтверждено 7 патогенных вариантов у 6 пациентов: c.55C>T, c.94C>A, c.167A>T, c.361C>T, c.545T>G, c.733T>C, c.828C>G. Мутация c.167A>T была наиболее частой, выявленной у 4,17% пациентов, прошедших второй этап; доля каждой из остальных шести мутаций составила 2,08%. В данной когорте фенотип ВАЛ диагностирован у 4 пациентов, иные формы дистрофий сетчатки — у 2.

Частота биаллельных мутаций в генах RPE65 и RLBP1

Биаллельные мутации в гене *RPE65* подтверждены у 1,65% от общего числа пациентов с НДС (*n*=40). В зависимости от фенотипа частота составила 0,16% среди пациентов с ПР (*n*=4) и 1,48% — среди пациентов с ВАЛ (*n*=36). Биаллельные мутации в гене *RLBP1* выявлены только в одном случае у пациента с фенотипом ВАЛ, что соответствует частоте 0,04% в общей выборке пациентов с НДС **(табл. 2)**.

Частота встречаемости подтвержденных моно- и биаллельных мутаций в генах *RPE65* и/или *RLBP1* представлена в **табл. 3**.

Обсуждение

На момент включения в исследование лишь у 36,0% (*n*=873) пациентов диагноз НДС был подтвержден клинико-инструментально. Большинство же (63,8%, *n*=1548) вошло с предварительным диагнозом «подозрение на НДС», требующим клинико-генетического дообследования для верификации окончательного диагноза и фенотипа. Корректный клинико-генетический диагноз в настоящее время устанавливается только по результатам минимум двухэтапного молекулярно-генетического анализа.

Выявлено редкое совпадение исходных клинических и итоговых клинико-генетических форм патологии сетчатки. Среди пациентов, включенных в исследование с диагнозом пигментного ретинита (ПР), менее половины (34,74%) действительно имели соответствующий фенотип. Остальные 65,26% (*n*=1529) были отнесены к фенотипам болезни Штаргардта (ВАЛ), другим дистрофиям или недифференцированным дегенерациям сетчатки. Эти данные подчеркивают необходимость полного клинико-генетического обследования для корректной классификации НДС.

В гене *RPE65* у российских пациентов выявлены как известные, так и новые патогенные варианты **(см. табл. 1)**. Среди известных преобладали мутации, ведущие к образованию преждевременного стоп-кодона (c.304G>T, c.370C>T), и миссенс-мутация c.272G>A, приводящая к синтезу нефункционального белка. Другие известные варианты относились

преимущественно к миссенс-мутациям или нарушениям сплайсинга.

Примечательно обнаружение 13 патогенных вариантов гена *RPE65*, ранее не описанных в базах ClinVar/ClinGen, включая точечные мутации (например, c.77T>G, c.503T>A, c.1024T>C), делеции (c.595_596delAAinsT), дупликации (c.230dupT) и новые варианты сайтов сплайсинга (c.1128+1G>A, c.1450+1G>A).

Частота биаллельных мутаций в гене *RPE65* составила 1,68% (40/2388) среди пациентов с фенотипом ВАЛ/ПР, прошедших первый этап диагностики, и 1,65% (40/2425) в общей группе с этими фенотипами. Эти показатели согласуются с данными по европейским популяциям, где частота варьирует от 0,60 до 6,00% [26— 29].

Частота мутаций в гене *RLBP1* (1 случай на 2425 пациентов с ВАЛ/ПР) соответствует орфанному статусу заболевания. Все выявленные патогенные варианты *RLBP1*, за исключением известного c.361C>T (p.Arg121Trp) [30], являются новыми и отсутствуют в ClinVar/ClinGen.

Заключение

Исследование REGINA достигло поставленных целей: среди 2388 пациентов, прошедших первый этап генетической диагностики, частота биаллельных мутаций в гене *RPE65* составила 1,68% (40/2388), в гене *RLBP1* — 0,04% (1/2388). В общей выборке пациентов с фенотипом ВАЛ или ПР (n=2425) эти показатели составили 1,65 и 0,04% соответственно.

Работа характеризуется высоким уровнем новизны: наряду с известными патогенными вариантами у российских пациентов выявлены ранее не описанные мутации в генах *RPE65* и *RLBP1*, отсутствующие в базах ClinVar/ClinGen.

В условиях клинической практики исследование подтвердило значимость междисциплинарного подхода и многоэтапной генетической диагностики для верификации клинико-генетического диагноза и своевременного назначения патогенетической терапии.

Авторы выражают благодарность Дарине Вячеславовне Громыко (контрактная исследовательская организация «К-Ресерч», Смоленск, Россия) за помощь в подготовке рукописи.

Участие авторов:
Концепция: Кадышев В.В., Шефер К.К., Степанова А.А., Щагина О.А., Кондрашина И.В.
Сбор и обработка материалов: Кадышев В.В., Шефер К.К
Написание текста: Кадышев В.В., Кондрашина И.В.
Редактирование: Кадышев В.В., Шефер К.К., Степанова А.А., Щагина О.А., Кондрашина И.В.

Конфликт интересов:
Исследование выполнено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(5):335-375. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.004
2. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(4):6. Published 2018 Jul 18. https://doi.org/10.1167/tvst.7.4.6
3. Кадышев В.В. Наследственные заболевания глаз: эпидемиология, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм: дисс. д-ра мед. наук, 2023. — 391 с. — EDN DTGJLV.
Kady'shev VV. Nasledstvenny'e zabolevaniya glaz: e'pidemiologiya, geneticheskaya geterogennost', klinicheskij polimorfizm: diss. dokt. med. nauk. 2023. — 391 s. — EDN DTGJLV. (In Russ.). https://elibrary.ru/item.asp?id=59961682
4. Аверьянова С.В., Юрьева Т.Н., Кадышев В.В. Генетическая гетерогенность и фенотипическое разнообразие наследственной пигментной дистрофии сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2025;1(143): 129-136.
Aver'yanova SV, Yur'eva TN, Kady'shev VV. Genetic heterogeneity and phenotypic diversity of hereditary retinal pigmented dystrophy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2025;1(143): 129-136. (In Russ.). https://doi.org/10.25276/0235-4160-2025-1-129-136
5. Murro V, Banfi S, Testa F, Iarossi G, Falsini B, Sodi A, Signorini S, Iolascon A, Russo R, Mucciolo DP, Caputo R, Bacci GM, Bargiacchi S, Turco S, Fortini S, Simonelli F. A multidisciplinary approach to inherited retinal dystrophies from diagnosis to initial care: a narrative review with inputs from clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jul 31;18(1):223. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02798-z
6. O'Neal TB, Tripathy K, Luther EE. Retinitis Pigmentosa. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518
7. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:157-186. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005
8. Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, Satherley A, Angelillo L. Retinitis Pigmentosa: Burden of Disease and Current Unmet Needs. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1993-2010. https://doi.org/10.2147/OPTH.S365486
9. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):379-398. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2004.04.003
10. Stone EM. Leber congenital amaurosis — a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):791-811. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.022
11. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(35): 12413-12418. https://doi.org/10.1073/pnas.0503460102
12. Morimura H, Fishman GA, Grover SA. et al. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3088-3093.
13. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B. et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the *RPE65* Gene. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:58-70. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.024

14. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8
15. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by *RPE65* mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016;388(10045):661-672. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30371-3
16. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Кулев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(3):78-82. Neroev VV, Katargina LA, Kady'shev VV, Zol'nikova IV, Kucev SI. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene. *Russian ophthalmological journal= Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2021;14(3):78-82. (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82
17. Сайдашева Э.И., Кадышев В.В., Бржеский В.В., Малиновская Н.А., Шефер К.К. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, в клинической практике врача-офтальмолога. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(1):113-116. Sajdasheva E'I, Kady'shev VV, Brzheskij VV, Malinovskaya NA, Shefer KK. A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist. *Russian ophthalmological journal = Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2022;15(1):113-116. (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116
18. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 613794: 04/27/2023. Accessed: 12.09.2025. https://omim.org
19. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 204100: 04/27/2023. Accessed: 12.09.2025. https://omim.org
20. Bocquet B, El Alami Trebki H, Roux AF, et al. Retinitis Punctata Albescens and RLBP1-Allied Phenotypes: Phenotype-Genotype Correlation and Natural History in the Aim of Gene Therapy. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(3):100052. https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100052
21. Morimura H, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the *RLBP1* gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(5):1000-1004.
22. Kvanta A, Rangaswamy N, Holopigian K, et al. Interim safety and efficacy of gene therapy for RLBP1-associated retinal dystrophy: a phase 1/2 trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):7438. Published 2024 Sep 10. https://doi.org/10.1038/s41467-024-51575-4
23. Pérez-Palma E, Gramm M, Nürnberg P, May P, Lal D. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(W1):W99-W105. https://doi.org/10.1093/nar/gkz411
24. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862-D868. https://doi.org/10.1093/nar/gkv1222
25. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. ClinGen-the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2235-2242. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1406261
26. Sallum JMF, Kaur VP, Shaikh J, et al. Epidemiology of Mutations in the 65-kDa Retinal Pigment Epithelium (*RPE65*) Gene-Mediated Inherited Retinal Dystrophies: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2022;39(3):1179-1198. https://doi.org/10.1007/s12325-021-02036-7
27. Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadóttir R. Inherited retinal disease in Norway — a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):286-295. https://doi.org/10.1111/aos.14218
28. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PLoS One*. 2013;8(11):e78496. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078496
29. Booij JC, Florijn RJ, ten Brink JB, et al. Identification of mutations in the *AIPL1*, *CRB1*, *GUCY2D*, *RPE65*, and *RPGRIP1* genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. *J Med Genet*. 2005;42(11):e67. https://doi.org/10.1136/jmg.2005.035121
30. Issa M, Sukkarieh G, Bruneau S, Tadayoni R. A novel RLBP1 gene mutation associated with retinal flecks. *Retin Cases Brief Rep*. 2025;19(3):376-378. https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000001574

Поступила 17.02.2026
Received 17.02.2026
Принята в печать 24.02.2026
Accepted 24.02.2026

Выражаем искреннюю благодарность коллегам-офтальмологам и генетикам за содействие в проведении исследования и включение пациентов.
Список участников:
https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/Ophtalmologia_2026_01_Gratitude.pdf