ФУНДУС-АУТОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ КАК БИОМАРКЕР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ: АНАЛИЗ ОПУБЛИКОВАННЫХ ДАННЫХ

Садуллаев Н.Х., Абдуллаев Ш.Р.

0009-0002-7432-8378

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

Актуальность. Наследственные макулярные дистрофии — ведущая причина необратимой потери центрального зрения у детей и лиц молодого возраста. В связи с разработкой генной и фармакологической терапии необходимы неинвазивные количественные биомаркеры, пригодные для диагностики, мониторинга и оценки эффективности лечения. Фундус-аутофлюоресценция (ФАФ) отражает накопление липофусцина в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) и позволяет прижизненно оценить состояние комплекса «фоторецепторы — РПЭ».

Цель — систематизировать опубликованные данные о ФАФ-фенотипах основных наследственных макулярных дистрофий и количественных ФАФ-показателях их прогрессирования.

Материал и методы. Проведён анализ публикаций в базах PubMed/PMC и Google Scholar по ключевым словам «fundus autofluorescence», «Stargardt disease», «ABCA4», «BEST1», «PRPH2», «inherited macular dystrophy». В количественный анализ включены 5 публикаций по четырём когортам пациентов с болезнью Штаргардта (68, 251, 259 и 90 человек), в которых скорость роста атрофии определяли по площади зон выраженно (DDAF) и суммарно (DAF) сниженной аутофлюоресценции. Для качественной характеристики ФАФ-фенотипов использованы обзорные работы[6–8].

Результаты. Для каждой нозологии описан характерный ФАФ-паттерн, сочетающий зоны повышенной и сниженной аутофлюоресценции (табл. 1). При болезни Штаргардта ключевыми признаками являются флеки, повышенный фоновый сигнал и сохранность перипапиллярной зоны, при болезни Беста — гиперфлюоресцентный вителлиформный очаг, при колбочко-палочковых дистрофиях — парафовеолярное кольцо повышенной ФАФ[6–8].

Таблица 1. ФАФ-фенотипы основных наследственных макулярных дистрофий

Нозология	Ген; тип наследования	ФАФ-признаки		Количественный ФАФ-маркер
		повышенная аутофлюоресценция	сниженная аутофлюоресценция	
Болезнь Штаргардта	*ABCA4*; АР	флеки, повышенный фоновый сигнал	центральная атрофия при сохранной перипапиллярной зоне	площадь DDAF и темп её роста; qAF
Вителлиформная макулодистрофия Беста	*BEST1*; АД	вителлиформный очаг (стадии II–III)	атрофия на стадии V	площадь очага; стадия по Гассу
Паттерн-дистрофии РПЭ	*PRPH2*; АД	рисунок «бабочки», сетчатый, вителлиформный	очаговая атрофия на поздних стадиях	площадь атрофии
Колбочковые и колбочко-палочковые дистрофии	*ABCA4*, *GUCY2D*, *CRX*, *PRPH2* и др.; АР, АД, Х	парафовеолярное кольцо	центральная зона по типу «бычьего глаза»	диаметр кольца и его динамика
Х-сцепленный ретиношизис	*RS1*; Х-сцепл.	радиальный спицевидный рисунок фовеа	макулярная атрофия на поздних стадиях	не разработан

АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный, Х — Х-сцепленный тип наследования; DDAF — зона выраженно сниженной аутофлюоресценции; qAF — количественная ФАФ.

Скорость роста атрофии при болезни Штаргардта сильно зависела от исходного ФАФ-фенотипа: в исследовании K. Fujinami и соавт. она различалась более чем в 70 раз — от 0,06 мм²/год при типе 1 до 4,37 мм²/год при типе 3 (рис. 1). За период наблюдения 42% пациентов с типом 1 перешли в тип 2, а 12% с типом 2 — в тип 3[1].

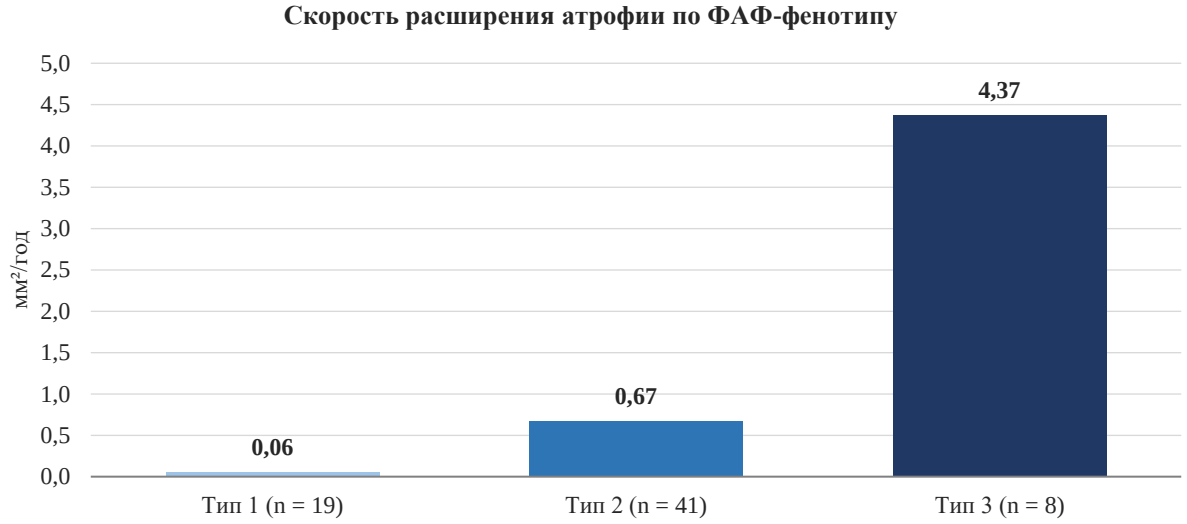


Рис. 1. Скорость расширения атрофии при болезни Штаргардта в зависимости от ФАФ-фенотипа по Fujinami (по данным[1])

В многоцентровых исследованиях ProgStar средняя скорость роста DDAF составила 0,51 мм²/год в ретроспективной когорте и 0,74–0,76 мм²/год в проспективной (табл. 2, рис. 2)[2–4]. Темп прогрессирования зависел прежде всего от исходной площади поражения; после извлечения квадратного корня из площади эта зависимость для DDAF исчезала, а генотип значимого влияния не оказывал[4]. При детском дебюте заболевания атрофия расширялась в 1,7–2 раза быстрее, чем при взрослом (0,69–0,78 против 0,40 мм²/год)[5].

Таблица 2. Скорость роста зон сниженной аутофлюоресценции при болезни Штаргардта по данным когортных исследований

Исследование	Дизайн	Пациенты, n	Скорость роста, мм²/год		Основной вывод
			DDAF	DAF (DDAF + QDAF)	
Fujinami и соавт., 2013 [1]	лонгитюдное, одноцентровое	68	тип 1 — 0,06 тип 2 — 0,67 тип 3 — 4,37*	—	темп определяется исходным ФАФ-фенотипом
ProgStar, отчёт № 9, 2017 [2]	ретроспективное, многоцентровое	251	0,51 (0,42–0,61)	0,35 (0,28–0,43)	темп зависит от исходной площади поражения
ProgStar, отчёт № 11, 2019 [3]	проспективное, 12 мес	259	0,76 (0,54–0,97)	0,64 (0,50–0,78)	ФАФ пригодна как конечная точка испытаний
ProgStar, отчёт № 17, 2023 [4]	проспективное, 24 мес	259	0,74 (0,64–0,85)	0,64 (0,57–0,71)	после √-преобразования темп DDAF не зависит от исходного размера; генотип не влиял
Georgiou и соавт., 2020 [5]	проспективное, одноцентровое	90	—	дети — 0,69 взрослые с детским дебютом — 0,78 взрослый дебют — 0,40	детский дебют прогрессирует быстрее

В скобках — 95% доверительный интервал. * Скорость расширения атрофии по исходному ФАФ-типу. DAF — суммарная площадь сниженной аутофлюоресценции (DDAF + QDAF).

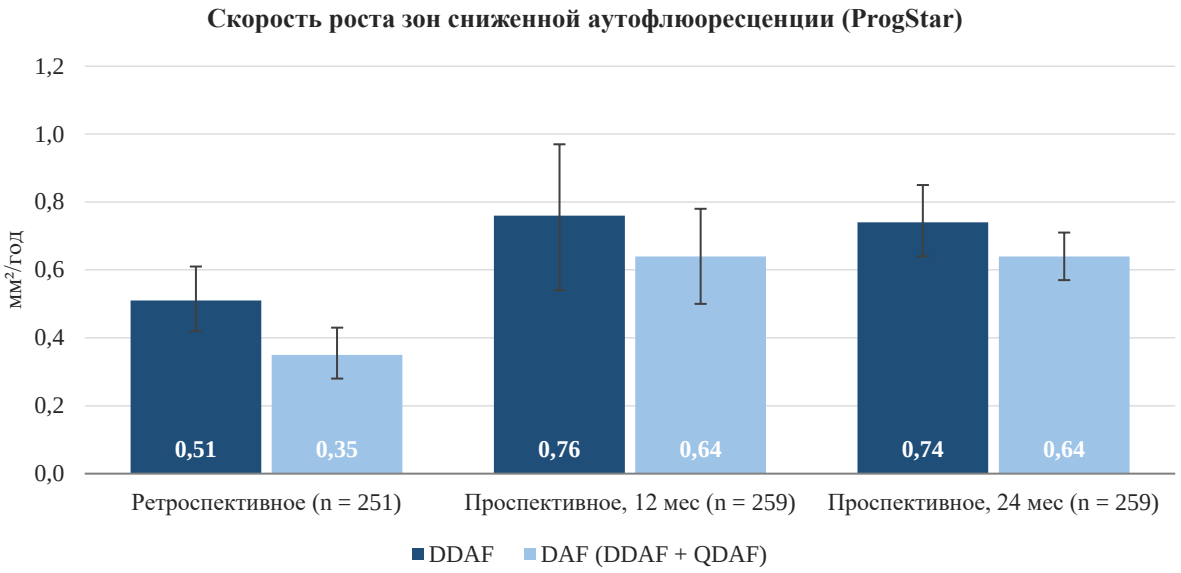


Рис. 2. Скорость роста зон сниженной аутофлюоресценции в исследованиях ProgStar (среднее, 95% доверительный интервал; по данным[2–4])

Выводы. 1. ФАФ выявляет характерные для отдельных генетических форм паттерны и позволяет сузить круг генов-кандидатов до молекулярно-генетического тестирования. 2. Площадь DDAF и скорость её роста — воспроизводимый количественный биомаркер, принятый в качестве конечной точки клинических исследований при болезни Штаргардта; средний темп роста составляет 0,5–0,8 мм²/год. 3. Прогноз определяется исходным ФАФ-фенотипом, площадью поражения и возрастом дебюта, что следует учитывать при консультировании пациентов и отборе их в клинические испытания.

Литература

1. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(13):8181–8190.
2. Strauss RW, Muñoz B, Ho A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence in the retrospective Progression of Stargardt Disease Study (ProgStar Report No. 9). JAMA Ophthalmol. 2017;135(11):1232–1241.
3. Strauss RW, Kong X, Ho A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 12-month period: ProgStar Report No. 11. JAMA Ophthalmol. 2019;137(10):1134–1145.
4. Strauss RW, Ho A, Jha A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 24-month period (ProgStar Report No. 17). Am J Ophthalmol. 2023;250:157–170.
5. Georgiou M, Kane T, Tanna P, et al. Prospective cohort study of childhood-onset Stargardt disease: fundus autofluorescence imaging, progression, comparison with adult-onset disease, and disease symmetry. Am J Ophthalmol. 2020;211:159–175.
6. Boon CJF, Klevering BJ, Leroy BP, et al. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. Prog Retin Eye Res. 2009;28(3):187–205.
7. Boon CJF, den Hollander AI, Hoyng CB, et al. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. Prog Retin Eye Res. 2008;27(2):213–235.
8. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. Doc Ophthalmol. 2008;116(2):79–89.