

Клинические рекомендации

Наследственные дистрофии сетчатки

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

H35.5

Возрастная группа:

Дети, взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Общероссийская общественная организация «Общество Офтальмологов России»**
- **Национальная ассоциация экспертов по санаторно-курортному лечению**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	3
Термины и определения	4
Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.	12
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	25
3.1 Консервативное лечение	26
3.2 Хирургическое лечение	27
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	28
6. Организация оказания медицинской помощи	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	29

Список сокращений

МКБ 10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

НЗС- Наследственные заболевания сетчатки

НДС- Наследственные дистрофии сетчатки

ПР-пигментный ретинит

БШ- Болезнь Штаргардта

ББ - Болезнь Беста

ВАЛ- Врожденный амавроз Лебера

КД- колбочковая дистрофия

КПД-колбочково-палочковая дистрофия

СА-Синдром Ашера/Ушера

ЭРГ – электроретинограмма

ЭОГ- электроокулограмма

ОКТ – оптическая когерентная томография

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ДЗН –диск зрительного нерва

КМО – кистовидный макулярный отек

ХНВ-хориоидальная неоваскуляризация

ПЭС – пигментный эпителий сетчатки

АД аутосомно-доминантный

АР- аутосомно-рецессивный

Х-сц. - X-сцепленный тип наследования

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

Термины и определения

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) – это обширная группа фенотипически и генетически гетерогенных заболеваний сетчатки, имеющих прогрессирующее течение, приводящие к нарушению зрительных функций, вплоть до слепоты.

Пигментный ретинит (ПР) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний сетчатки, характеризующихся диффузной прогрессирующей дегенерацией преимущественно палочковых фоторецепторов с последующей дегенерацией колбочковых фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС).

Ювенильная макулярная дистрофия– группа наследственных заболеваний центральной зоны сетчатки, манифестирующая в 1-2 декаде жизни.

Болезнь Штаргардта (БШ) – наиболее распространенная форма ювенильных макулярных дистрофий, чаще всего с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Бестрофинопатия- гетерогенная группа центральных дистрофий сетчатки, вызываемая изменениями в генах, относящихся к группе бестрофинов, наиболее распространенным из которых является *BEST1*.

Болезнь Беста (ББ) - вителлиформная макулярная дистрофия, относящаяся - к бестрофинопатиям с аутосомно-доминантным типом наследования, в детском возрасте с появлением желтого или оранжевого вителлиформного очага в макулярной области. Заболевание имеет стадийное течение, протекающее в течение нескольких лет с прогрессирующим нарушением зрительных функций. Отличительным признаком заболевания является заметно отклоняющаяся от нормы электроокулограмма (ЭОГ) на всех стадиях заболевания.

Врожденный амавроз Лебера (ВАЛ)– генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний сетчатки, манифестирующие с рождения (часто) или в раннем детском возрасте (редко), с первичным вовлечением палочкового аппарата сетчатки, которые приводят к значительной потере зрения в раннем возрасте. Отличительными признаками патологии являются сочетание нистагма (чаще - плавающего), вялой или почти отсутствующей зрачковой реакции, светобоязни, окуло-дигитального (глаз-пальцевого) симптома. ВАЛ, учитывая этиопатогенез, является одной из частых причин инвалидизации детей раннего возраста с НДС.

Колбочковая дистрофия (КД) и **колбочково-палочковая дистрофия (КПД)** – это генетически гетерогенная группа НДС, характеризующаяся исключительно (КД) или первично (КПД) патологическим изменением колбочковых фоторецепторов сетчатки.

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наследственные дистрофии сетчатки – это обширная группа фенотипически и генетически гетерогенных заболеваний сетчатки, имеющих прогрессирующее течение, приводящие к нарушению зрительных функций, вплоть до слепоты. Для некоторых НДС свойственно медленное прогрессирование с поздним началом, тогда как для других – быстрое прогрессирование и раннее начало (младенчество/ранний детский возраст). НДС можно разделить на изолированные и синдромные с вовлечением других систем органов. Данная группа заболеваний может иметь любой тип наследования: аутосомно-доминантный (АД), аутосомно-рецессивный (АР) и X-сцепленный (X-сц.), дигенный.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Более 260 генов ассоциированы с различными заболеваниями сетчатки, из которых подавляющее число – с НДС [1]. Для НДС характерна генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм. Таким образом, мутации в одном гене могут вызывать различные формы НДС, и в тоже время сходные фенотипические проявления могут быть результатом мутации разных генов. Патогенетические механизмы НДС чрезвычайно многообразны и зависят от пораженного гена (генов) и типа мутации.

Согласно Международного классификатору болезней 10 пересмотра (МКБ-10) практической деятельности врачей-офтальмологов выделяют следующие основные НДС [2-4]:

1. Пигментный ретинит (ПР)
2. Болезнь Штаргардта (БШ)
3. Вителлиформные макулодистрофии (бестрофинопатии, в т.ч. болезнь Беста (ББ))
4. Врожденный амавроз Лебера(ВАЛ)
5. Колбочковая дистрофия (КД) и колбочково-палочковая дистрофия (КПД)

Этиология и патогенез ПР

Этиологическим фактором ПР, относящихся к изолированным наследственным заболеваниям, являются наличие патологических нуклеотидных последовательностей (мутаций) в одном из более чем 100 генов [5]. Гены, вызывающие ПР, можно разделить на влияющие на каскад фототрансдукции, ретиноидный цикл, структуру фоторецепторов или другую биологическую функцию фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) [6]. Пациенты с одним и тем же генным дефектом могут иметь различную степень тяжести заболевания в определенном возрасте. Несмотря на достижения в молекулярно-генетической диагностике считается, что около 30% относятся к заболеваниям неясной этиологии [7, 8]. Пигментный ретинит может иметь аутосомно-рецессивный (часто), аутосомно-доминантный (реже), Х-сцепленный (редко) типы наследования.

Этиология и патогенез БШ

БШ - генетически гетерогенное заболевание, в большинстве случаев вызываемое мутациями в гене *ABCA4*. Заболевание может иметь аутосомно-рецессивное (часто) и аутосомно-доминантное наследование (редко). Белок ABCA4, кодируемый одноименным геном, относится к большому семейству трансмембранных АТФ-связывающих кассетных переносчиков и представляет собой ретиноспецифический мембранный белок, который экспрессируется в дисках наружных сегментов палочковых и колбочковых фоторецепторов. Этот белок использует энергию АТФ для переноса N-ретинил-фосфатидилэтаноламина (A2E), участвующего в рециркуляции ретиналя, играющего важную роль в зрительном цикле. Накопление A2E в ПЭС вызывает повреждение самого ПЭС и вторичную альтерацию и гибель фоторецепторов [9]. Патогенные изменения в гене *PROM1*, являются этиологическим фактором болезни Штаргардта с аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящее время мутации в гене *ELOVL4* связаны с дебютом аутосомно-доминантной штаргардт-подобной дистрофии сетчатки. Описано более 900 различных мутаций в гене *ABCA4*, включающих миссенс, нонсенс, мутации сайта сплайсинга, глубокие интронные мутации, делеции со сдвигом рамки считывания, для которых показана связь с дегенерациями сетчатки [10].

Этиология и патогенез бестрофинопатий

Мутации в гене *BEST1* связаны с увеличением числа унаследованных офтальмологических заболеваний, которые в совокупности получили название «бестрофинопатии» [11]. Известно более 200 мутаций *BEST1*, которые вызывают не менее 5 НДС, включая вителлиформную макулярную дистрофию Беста (BVMD), аутосомно-рецессивную бестрофинопатию (ARB), вителлиформную макулярную дистрофию с поздним началом (AVMD) и аутосомно-доминантную витреоретинохориоидопатию (ADVIRC).

Этиология и патогенез ВАЛ

Врожденный амавроз Лебера (ВАЛ)– генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний сетчатки, манифестирующих с рождения (часто) или в раннем детском возрасте (редко), с первичным вовлечением палочкового аппарата сетчатки, которые приводят к значительной потере зрения в раннем возрасте. Заболевание имеет чаще аутосомно-рецессивное наследование, однако имеются варианты с аутосомно-доминантным типом наследования.

Отличительными признаками патологии являются сочетание нистагма (чаще - плавающего), вялой или почти отсутствующей зрачковой реакции, светобоязни, окулодигитального (глаз-пальцевого) симптома. ВАЛ, учитывая этиопатогенез, является одной из частых причин инвалидизации детей раннего возраста с НДС.

Установлено 24 клинико-генетические формы. Мажорные гены (*GUCY2D*, *RPE65*, *SPATA7*, *AIPL1*, *LCA5*, *RPGRIP1*, *CRX*, *CRB1*, *NMNAT1*, *CEP290*, *IMPDH1*, *RD3*, *RDH12*, *LRAT*, *TULP1*, *KCNJ13*), связанные с данной группой заболеваний, играют важную роль в нескольких путях развития и физиологии сетчатки. В настоящее время известно, что изменения в генах *CEP290* (15%), *GUCY2D* (12%), *CRB1* (10%) и *RPE65* (8%) являются наиболее частыми причинами ВАЛ [12,13]. Мутации в таргетных генах нарушают фототрансдукцию (*GUCY2D*, *AIPL1*) развитие и структуру фоторецепторов (*CRB1*, *CRX*), ретиноидный цикл (*RDH12*, *LRAT*, *RPE65*), транспорт через реснички фоторецепторов (*TULP1*, *RPGRIP1*, *CEP290*). Один из патогенетических механизмов ВАЛ связан с нарушением процесса фототрансдукции из-за нарушения зрительного цикла.

Зрительный цикл представляет собой серию ферментативных реакций между ПЭС и нейросенсорной сетчаткой с целью метаболизма пищевого витамина А в 11-цис-ретиноаль с образованием фотопигмента. Без 11-цис-ретиноаля каскад фототрансдукции не может быть инициализирован; таким образом, зрительные нейрональные сигналы не передаются в зрительную кору. Функциональная мутация любого из генов, кодирующих белки, которые катализируют любую серию ферментативных реакций по выработке 11-цис сетчатки, может блокировать зрительный цикл и приводить к симптомам ВАЛ. Связь между врожденным нарушением метаболизма витамина А в сетчатке и дегенерацией фоторецепторов остается дискуссионной и в настоящее время является активной областью биомедицинских исследований.

Этиология и патогенез КД и КПД. КД и КПД – генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний сетчатки с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или сцепленным с X-хромосомой типом наследования. При колбочковых

дистрофиях вовлекается в патологический процесс только колбочковая система сетчатки, при колбочково-палочковых - вторично поражается и палочковая система [14]. Большинство генов КД и КПД кодируют структурные белки фоторецепторов или белки, участвующие в фототрансдукции. Известно 6 генов, обуславливающих развитие преимущественно КД (*CACNA2D4*, *CNGB3*, *PDE6C*, *PDE6H*, *OPN1LW*, *OPN1MW*) и более 30 генов - КПД. Не менее 10 генов (наиболее часто *GUCY2D*, *CRX*) обуславливают АД наследование, не менее 2 (*RPGR*, *CACNA1F*) - X-сцепленное рецессивное. При этом ряд генов (*GUC1A1*, *ABCA4*, *CNGA3*, *RPGR*) ассоциируются с развитием как КД, так и КПД.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Несмотря на то, что НДС относятся к редким (орфанным), заболеваниями, они являются социально значимыми по причине выраженных нарушений зрения и инвалидности у людей детского и трудоспособного возраста.

ПР встречается с частотой 1:3000 -1:5000 [15] и является основной причиной нарушения зрения и слепоты, от которой страдают более 1,5 миллиона пациентов во всем мире.

Болезнь Штаргардта (БШ) встречается с частотой 1:8000-1:10000. БШ составляет около 7% всех дегенераций сетчатки [16]. БШ наиболее частая наследственная АР макулярная дистрофия детского возраста.

Бестрофинопатии (вителлиформные дистрофии) – распространенность ББ составляет - 1-5000- 1:6700 [17]. Распространенность вителлиформной макулодистрофии с началом во взрослом возрасте – 1:7400 -1 : 8200 [17].

Врожденный амавроз Лебера - распространенность варьирует от 1:30000 до 1:81000. Это заболевание является наиболее частой причиной наследственной слепоты в детстве и составляет более 5% всех дистрофий сетчатки детского возраста. ВАЛ является причиной слепоты более чем у 20% детей, посещающих школы для слепых и слабовидящих.

Колбочковые и колбочково-палочковые дистрофии. Распространенность оценивается как 1 на 1:40000[14].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Н35.5 – Наследственные ретинальные дистрофии

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Исходя из этиопатогенеза, клинической картины НДС и литературных данных в настоящий момент целесообразно систематизировать рассматриваемую группу заболеваний следующим образом (адаптировано по Berger,7):

1) дистрофии с преобладанием нарушения функции палочковых фоторецепторов над колбочковыми. К дистрофиям с преобладанием нарушения функции палочковых фоторецепторов относят наиболее часто встречающиеся – пигментный ретинит и палочково-колбочковую дистрофию. Пигментный ретинит является причиной слабовидения или слепоты у 1,5 млн пациентов. К этой группе относят также врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), дистрофию сетчатки с ранним началом (EOSRD), тяжелую дистрофию сетчатки с началом в раннем детстве (SECORD) с врожденным или ранним нарушением зрительных функций.

2) дистрофии с преобладанием нарушения функции колбочковых фоторецепторов над палочковыми (включая наследственные макулярные дистрофии). К дегенерациям с преобладанием нарушения функции колбочковых фоторецепторов относят колбочковые и колбочково-палочковые дистрофии; к этой же группе относят макулярные дегенерации (болезнь Штаргардта, болезнь Беста и др.).

Дистрофии сетчатки бывают несиндромными, или изолированными, и синдромными с вовлечением других систем органов (синдром Ашера, синдром Лоуренса-Барде-Бидля и др.).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления ПР – Нарушения зрения обычно проявляются в виде никталопии и прогрессирующей потери поля зрения, которые обусловлены поражением палочковой системы сетчатки. Клиническая картина представлена классической «триадой»: пигментные изменения сетчатки (это может быть гипопигментация и / или гиперпигментация в виде скоплений пигмента по типу «костных телец»), сужение артериол, и «восковидная» бледность ДЗН. Характерные пигментные изменения имеют место на средней периферии глазного дна, которое представлено преимущественно палочками, изменения глазного дна симметричны [2,4,6]. У некоторых пациентов встречаются осложнения ПР включают заднюю субкапсулярную катаракту (45%), кистовидный макулярный отек (КМО) (10 - 50%), формирование эпиретинальной макулярной мембраны (ЭРМ) [6,18].

Необходимо учесть, что ПР может являться частью синдромного заболевания, в том числе синдрома Ашера, синдрома Барде-Бидля, нейронального цероидного липофуциноза (болезнь Баттена), болезни Рефсума (полиневритоподобная гемератюпическая гередоатаксия), а-бета-липопротеинемия (болезнь Бассена-Корнцвейга), семейный ювенильный нефронофтисис (синдром Сениора-Локена) и ряда других.

Возраст начала и скорость прогрессирования: нарушение зрительных функций проявляется дефектами на средней периферии поля зрения в молодом возрасте. Однако дебют ПР часто приходится на подростковый возраст.

Клинические проявления БШ. БШ характеризуется двусторонней потерей центрального зрения с наличием абсолютных/относительных полиморфных скотом. Ухудшение зрения быстро прогрессирует. Острота зрения может варьировать от 1,0 до 0,005, при этом лишь у очень немногих пациентов зрение ухудшается до движения руки у лица. Периферическое зрение обычно не страдает, нарушается цветоощущение. Симптомы впервые появляются на 1-2 декаде жизни. Как правило, при нормальной функциональной активности периферической сетчатки обнаруживаются атрофические очаги в макуле. Особенностью глазного дна являются желтоватые пятна, которые могут быть расположены вокруг фовеа, ограничиваясь макулярной областью, или занимать весь задний полюс в пределах сосудистых аркад или распространяться вплоть до экватора. Размеры пятен варьируют от 100 до 200 мкм, границы имеют разную степень четкости. При прогрессировании заболевания пятна могут сливаться и исчезать, оставляя участки атрофии ПЭС и слоя хориокапилляров. Прогноз для зрения зависит от возраста начала заболевания, при этом пациенты со значительно сниженным зрением в более раннем возрасте имеют худший прогноз [2,4,19].

Желтопятнистое глазное дно – редкая форма НДС, появляется у взрослых при отсутствии изменений макулярной области, может протекать бессимптомно и быть случайной находкой, выявленной при офтальмологическом осмотре. Острота зрения и цветоощущение нарушаются только при изменениях в макулярной области [2,4,19].

Клинические проявления ББ

Болезнь Беста имеет 6 клинических стадий [2, 4,20]:

Стадия I (Превителлиформная): нормальное зрение, нормальные или только незначительные изменения ПЭС с аномальной ЭОГ.

II стадия (вителлиформно-желточная): классический очаг «яичный желток». 30% имеют эктопические поражения. Нормальное зрение или небольшая потеря зрения.

Стадия III (Псевдогипопион): перераспределение липофусцина. Зрение такое же, как на II стадии.

Стадия IV (вителлиформная болезнь): разрушение материала придает фокусу вид «яичницы-болтуньи». Зрение может быть аналогичным или несколько сниженным по сравнению с I III стадиями.

V стадия (атрофическая): центральная атрофия ПЭС и сетчатки. Зрение может варьировать от 0,6 до 0,1.

Стадия VI (ХНВ): это осложнение встречается примерно у 20% пациентов. Зрение часто снижается до 0,1 или ниже.

До 30% пациентов могут иметь множественные очаги - так называемая мультифокальная ББ. При этом очаги локализуются в фовеа и экстрафовеально, которые обычно имеют меньшие размеры и тенденцию располагаться выше в макуле [21]. ББ - чаще двусторонний процесс, однако встречается и монокулярное поражение. Начиная со стадии псевдогипопиона, ББ может осложняться развитием ХНВ (5 - 91%), в редких случаях наблюдается формирование макулярного разрыва.

При варианте заболевания с началом во взрослом возрасте (AVMD) чаще наблюдаются множественные мелкие очаги, расположенные как в макуле так и экстрамакулярно.

Клинические проявления ВАЛ.

ВАЛ - группа генетически гетерогенной наследственной патологии сетчатки, в основном характеризующаяся выраженным снижением зрительных функций с младенчества, однако имеется вариабельность в зависимости от генетической формы [13, 22]. ВАЛ характеризуется, как минимум, тремя признаками: тяжелым и ранним нарушением зрительных функций, вялыми или отсутствующими зрачковыми реакциями и резко субнормальной или нерегистрируемой ЭРГ. Его можно заподозрить в раннем детском или младенческом возрасте у детей с нистагмом, плохо реагирующими на свет зрачками и нерегистрируемой ЭРГ, иногда с наличием «глазо-пальцевого» симптома; при этом офтальмоскопические изменения могут отсутствовать и проявляться позднее в виде патологической пигментации, «мраморного» глазного дна, атрофических очагов, восковидной бледности ДЗН. Диагноз при этом заболевании является клиническим и требует молекулярно-генетической верификации генетической формы. Подтверждение

клинико-генетической формы заболевания базируется на данных картины глазного дна; ЭРГ, ОКТ и молекулярно-генетической диагностике.

Изменения сетчатки не являются патогномичным признаком, специфическим для определенного подтипа. Для ВАЛ также характерны светобоязнь, никталопия, снижение зрительных функций (обычно от 0,1 до полной слепоты).

В редких случаях может встречаться кератоконус [23].

Клинические проявления КП и КПД

Первыми симптомами данных заболеваний являются снижение остроты зрения, светобоязнь, нарушение цветоощущения, возможен нистагм. КД и КПД чаще дебютируют в детстве, однако, как и при прогрессирующих КД, возраст манифестации, скорость прогрессирования и тяжесть широко варьируют даже при одном генотипе заболевания, что характеризует клинический полиморфизм. Никталопия появляется позже в ходе заболевания при вовлечении в процесс палочковой системы.

Картина глазного дна на ранней стадии КД и КПД нормальная или отмечается легкая деколорация височной половины диска зрительного нерва (ДЗН). При прогрессировании заболевания наблюдаются "миграция" и атрофия пигмента в макуле с картиной "битой бронзы", географической атрофии или "бычьего глаза", сужение артерий и побледнение ДЗН. При поражении палочек - изменения на периферии, сходные с ПР.

Острота зрения варьирует, при тяжелом течении заболевания в среднем возрасте возможно наступление слабовидения (т.е. МКОЗ ниже 0,05), что возникает раньше, чем при ПР.

КД и КПД реже, чем ПР, могут быть частью синдрома.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Комментарии: Диагноз НДС выставляют на основании жалоб, анамнестических данных, результатов клинического офтальмологического обследования, которое включает набор стандартных и высокоинформативных дополнительных методов исследования и результатов молекулярно-генетической диагностики (секвенирование последнего поколения (NGS), прямое секвенирование по Сэнгеру). Полное офтальмологическое обследование включает в себя визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, а также проводится оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области и периметрия. Выполняется фоторегистрация глазного дна. У некоторых пациентов осмотр глазного дна невозможен (в связи с непрозрачностью оптических сред из-за изменений хрусталика) или ограничен из-за выраженного нистагма. Обязательное электрофизиологическое исследование включает

электроретинографию (максимальная (общая, колбочково-палочковая ЭРГ). При изменениях в макулярной области – макулярную (локальную) ЭРГ или мультифокальную (мфЭРГ), если возможно, паттерн-ЭРГ.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб у всех пациентов с НДС с целью выявления симптомов, которые позволят поставить правильный диагноз [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

У пациентов с **ПР** первоначальные жалобы включают трудности с адаптацией к темноте и ночную слепоту (никталопию), жалобы на выпадение поля зрения. Как правило, когда пациент достигает среднего возраста, дегенерация центральных колбочек приводит к снижению остроты зрения. Одной из жалоб пациентов с ПР могут быть фотопсии [24]. Пациенты с ПР также могут испытывать светобоязнь и нарушение цветоощущения – дисхроматопсию.

Как при всех макулярных дистрофиях, при **БШ и ББ** пациенты предъявляют жалобы на нечеткое зрение с темными участками (центральными скотомами), нарушение цветоощущения. Периферическое зрение обычно не нарушается.

При ББ на II-III стадиях также отмечаются метаморфопсии искажения в центральном поле зрения [2].

ВАЛ могут заподозрить врач или родители у ребенка чаще грудного возраста с нарушением зрачковых реакций, нистагмом, отсутствием предметного зрения, с окуло-дигитальным симптомом (симптом Франческетти)[2].

При **КД и КПД** возникают жалобы на светобоязнь и снижение зрения.

- **Рекомендуется** собирать анамнез у всех пациентов с целью выявления фактов, которые могут повлиять на выбор тактики ведения. Во всех возможных случаях необходимо собрать наследственный анамнез [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Следует выяснить наличие случаев НДС среди близких родственников, наличие сопутствующих глазных и системных заболеваний с целью диагностики и оценки прогноза заболевания.

БШ, как правило, возникает в детстве и также относится к ювенильным макулярным дистрофиям. Наследственный анамнез, как правило, соответствует *АР* типу наследования; редко возможен *АД* тип.

ББ, как правило, возникает в детстве и также относится к ранним ювенильным макулярным дистрофиям. Наследственный анамнез соответствует *АД* типу наследования.

При *ВАЛ* анамнез характеризуется значительной потерей зрения в младенчестве. Наследственный анамнез, как правило, соответствует *АР* типу наследования.

КД и *КПД* Может возникать в детстве, юношеском или взрослом возрасте. Наследственный анамнез может соответствовать *АД*, *АР*, *X-сцепленному* типами наследования.

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование неинформативно.

- **Не рекомендуется** физикальное обследование с целью диагностики и динамического наблюдения при НДС [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** направлять к смежным специалистам (невролог, эндокринолог, генетик и другие) для консультаций пациентов с целью исключения синдромных заболеваний [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выбор профиля специалиста определяется в зависимости от наличия у пациента симптомов синдромного заболевания, например, к сурдологам для подтверждения синдрома Ашера. Рекомендуется направлять всех пациенты к врачу-генетику

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическая диагностика всем пациентам с НДС для установления корректного диагноза [26,27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов, собранной в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой), проводится по одному из стандартных протоколов очистки ДНК.

- **Рекомендуется** проведение анализа поиска патогенных мутаций в генах, связанных с НДС методом секвенирования нового поколения (NGS) всем пациентам [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств).

Комментарии: Метод не предназначен для определения цис-, транс-положения пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

В случае обнаружения патологических последовательностей нуклеотидов необходимо выполнить 2 этап диагностики.

В случае отсутствия обнаружения патологических последовательностей нуклеотидов из-за ограничения метода, который не позволяет выявлять инсерции и делеции длиной более 10 пар оснований, мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), вариации длины гомополимеров (более 4 нуклеотидов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген), возможно по показаниям проведение мультиплексной амплификации лигазо-связных проб (MLPA- анализ).

Рекомендуется 2-ой этап молекулярно-генетической диагностики - в случае обнаружения патологических нуклеотидных последовательностей в таргетном гене методом NGS при АР-типе наследования заболевания и для валидации выявленных изменений независимо от типа наследования проводится прямое секвенирование по Сенгеру выявленных изменений [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Проводится подтверждение патогенности впервые найденных внутригенных мутаций в заинтересованных генах при НДС с помощью анализирующих предсказательных программ, доказательства отсутствия данного изменения в выборке здоровых людей и/или у здоровых членов семьи, и, в случае необходимости, функционального анализа.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

● **Рекомендуется** визометрия всем пациентам с НДС при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью определения тяжести зрительных расстройств [2,4,28-32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

При ПР максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) часто сохраняется высокой до конечной стадии болезни, снижение МКОЗ возникает при вовлечении в процесс колбочек центрального отдела сетчатки [28].

БШ чаще всего проявляется двусторонним симметричным прогрессирующим снижением МКОЗ до 0,2 - 0,005 [29].

При ББ незначительное снижение остроты зрения выявляется на 2-3 стадии заболевания, прогрессирует. Острота зрения может снижаться в разной степени на разных глазах [30].

При ВАЛ у части детей выявляется снижение остроты зрения, которое можно измерить по таблицам, у других – снижение зрения не может быть измерено количественно по таблицам из-за возраста ребенка или низкого зрения и соответствует счету пальцев у лица, движению руки у лица, правильной светопроекции [31].

При КД И КПД снижение остроты зрения является самым ранним симптомом [32].

- **Рекомендуется** рефрактометрия всем пациентам или определение рефракции с помощью набора пробных линз всем пациентам с НДС при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью определения МКОЗ максимально скорректированной остроты зрения с целью определения наличия сопутствующих аномалий рефракции и возможности их коррекции [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** офтальмотонометрия (в том числе под местной анестезией с использованием раствора местного анестетика) всем пациентам с НДС при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью выявления нарушений офтальмотонуса [2-4,30-34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** биомикроскопия переднего отдела глаза и стекловидного тела всем пациентам с НДС при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением [33-35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: биомикроскопия глаза необходима для оценки состояния структур с целью оценки прозрачности оптических сред, обнаружения помутнения хрусталика (в том числе заднекапсулярной катаракты при ПР) или кератоконуса при определенных клинико-генетических формах ВАЛ [23] и другой патологии [35-37]. Частота возникновения катаракты при ПР составляет 46,4%, при этом 93,6% из них приходится на заднюю субкапсулярную катаракту [35].

- **Рекомендуется** биомикроскопия глазного дна или офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием антихолинэргических средств и симпатомиметиков, включая фиксированные комбинации, всем пациентам с НДС всем пациентам при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением для оценки изменений на глазном дне и их динамики [2,4,6,17-20,36,38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Оптимальным методом выявления изменений структуры сетчатки и ДЗН является офтальмоскопия (обратная офтальмоскопия на щелевой лампе с линзами 60, 78 или 90 дптр, прямая офтальмоскопия на щелевой лампе через центральную часть линзы Гольдмана или Ван Бойнингена). У детей раннего возраста для офтальмоскопии используется педиатрическая ретинальная камера и/или обратная офтальмоскопия, предпочтительно с налобным бинокулярным офтальмоскопом. До фармакологического расширения зрачка нужно оценить глубину передней камеры.*

- **Рекомендуется** биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры или ретинальной педиатрической камеры (при наличии технической возможности) пациентам с НДС в условиях медикаментозного мидриаза при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Изменения, выявляемые при ПР при офтальмоскопии: пигментные изменения сетчатки (гиперпигментация в виде скоплений «костных телец» и пигмента и/или гипопигментация, депигментация и атрофия ПЭС), сужение артериол и «восковидная» бледность ДЗН. Характерные пигментные изменения локализованы на средней периферии глазного дна, где высокая плотность палочек. Как правило, изменения глазного дна часто симметричны на обоих глазах. Беспигментный ПР (палочково-колбочковая дистрофия) характеризуется депигментацией/перераспределением пигмента и/или атрофией РПЭ, сужением артериол и «восковидной» бледностью ДЗН с отсутствием пигментных депозитов [2]. Макулярная зона и фовеа могут иметь разную степень аномалий световых рефлексов, указывающих на атрофию или кистовидный макулярный отек (КМО). КМО при ПГ встречается у 10–50 % пациентов [38]. КМО характеризуется сглаживанием фовеального рефлекса и следующими симптомами: снижением остроты зрения, центральной скотомой, метаморфопсиями. Эпиретинальная мембрана (ЭРМ) при ПР выявляется в 22% случаев [36].*

БШ: *Изменения макулы. У всех больных с жалобами на снижение центрального зрения выявляются симметричные изменения макулы с возможным разным сроком дебюта: от расширения макулярного рефлекса с нежной пигментной гранулярностью до выраженной*

атрофии макулярной области. На начальной стадии изменения в макуле могут отсутствовать или ограничиваться перераспределением пигмента. При прогрессировании дистрофических изменений возникает грубая диспигментация: скопление глыбок пигмента в одних зонах и очаговые дефекты (атрофия) ПЭС – в других, что может выглядеть как крапчатость макулярной области – симптом «бычьего глаза». В развитых стадиях заболевания в макулярной области офтальмоскопически можно наблюдать особый характер отражения света, создающий впечатление «кованой бронзы». В терминальной стадии заболевания офтальмоскопируется атрофия ПЭС, хориокапиллярного слоя хориоидеи и нейросенсорной сетчатки в макулярной области. Височная деколорация зрительного нерва, часто описываемая офтальмологами при частичных атрофиях зрительного нерва, характерна для дистрофии Штаргардта и является вторичной. Калибр сосудов, как правило, сохраняется в норме; при обширных зонах периферической хориоретинальной атрофии возможно сужение ретинальных сосудов.

***Желтые пятна.** Особенностью глазного дна при БШ являются желтоватые пятна липофусцина, которые могут быть расположены вокруг фовеа, ограничиваясь макулярной областью, или занимать весь задний полюс в пределах сосудистых аркад, или распространяться вплоть до экватора. Размеры пятен варьируют, границы имеют разную степень четкости. При прогрессировании заболевания пятна распространяются до экватора глазного яблока, их число увеличивается, они могут сливаться и исчезать, оставляя участки атрофии ПЭС и хориокапилляров. Пятна возникают в результате накопления липофусцина на уровне ПЭС, имеют различную форму и размеры, чаще всего встречаются пятна вытянутой формы.*

Примечание: Макулярная дистрофия может не сопровождаться пятнами

***Желтопятнистое глазное дно** - фенотипическое проявление болезни Штаргардта; характеризуется поздним началом и медленным прогрессированием. Типичным проявлением заболевания являются множественные желтые пятна, выявляемые при осмотре глазного дна. Пятна, как и при классической картине БШ, возникают в результате накопления липофусцина на уровне ПЭС, имеют различную форму и размеры, чаще всего встречаются пятна вытянутой формы; соприкасающиеся друг с другом под разными углами, формирующие х-образную, у-образную или форму, напоминающую «рыбий хвост». Пятна диффузно распределяются от фовеа до средней периферии сетчатки. Глазное дно приобретает характерный сотовидный узор.*

***ББ** имеет 6 дифференцируемых офтальмоскопически стадий:*

Опять римские цифры Стадия I (Previtelliform): нормальное зрение, нормальные или только незначительные изменения ПЭС (крошечная центральная сотовая структура в центре) с аномальной ЭОГ.

II стадия (вителлиформно-желточная): классический вителлиформный очаг, напоминающий «яичный желток», локализованный в фовеа. Фокус может быть более оранжевого цвета или несколько проминирует, с темной каймой)

Стадия III (псевдогипопион):. На глазном дне виден очаг проминенции в форме вертикального овала или круга с небольшим желтоватым фокусом в нижней части. Перераспределение липуфусцина с «оседанием» его в нижней половине, что придает офтальмоскопической картине кисты вид, похожий на гипопион.

Стадия IV (вителлиформные изменения): разрушение материала придает центральному фокусу вид «яичницы-болтуньи».

V стадия (атрофическая): Центральный очаг атрофии ПЭС и сетчатки.

Стадия VI (ХНВ): встречается примерно у 20% пациентов.

Хотя **ББ** обычно проявляется одиночным фокусом на глазном дне, до 30% пациентов могут иметь множественные поражения; это называют мультифокальной болезнью Беста. В этих случаях как маленькие, так и большие очаги локализуются в фовеа и экстрафовеально, хотя экстрафовеальные поражения обычно меньше и имеют тенденцию располагаться выше в макуле.

Чаще всего желточная дистрофия - это двусторонний процесс, хотя бывают односторонние изменения. Клинические изменения, выявляющиеся при офтальмоскопии, значительно более выражены по сравнению с относительно высокой остротой зрения.

Осложнения ББ

Поздние стадии осложнений **ББ** включают: субретинальный фиброз, атрофию РПЭ, географическую атрофию, хориоидальную неоваскуляризацию, субретинальное кровоизлияние, макулярный отек, макулярный разрыв.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз **ББ** включает фовеомакулярную вителлиформную дистрофию у взрослых (из числа паттерн-дистрофий), возрастную макулярную дегенерацию (ВМД, нВМД), доминантные друзы, центральную серозную хориоретинопатию, токсоплазмозный хориоретинит ретинохориоидит, солярную ретинопатию, макулярный разрыв или другие причины центральной атрофии, такие как) или миопическая дегенерация дегенеративная миопия.

ВАЛ При дебюте заболевания сетчатка выглядит нормальной. При прогрессировании патологического процесса различные аномалии могут развиваться изолированно или в

сочетании друг с другом. К ним относятся: хориоретинальная дегенерация и перифовеальная атрофия, «костные тельца», пигментация, субретинальные пятна, «мраморное» глазное дно, пигментные нуммулярные изменения на уровне ПЭС, бледность диска зрительного нерва.

КД и КПД

На ранних стадиях офтальмоскопические изменения на глазном дне могут быть крайне незначительными или отсутствовать. Нормальная фовеа или нежные изменения глазного дна и бледность диска зрительного нерва могут быть единственными признаками на ранней стадии. При прогрессировании – наблюдается перераспределение пигмента и крапчатость ПЭС, картина по типу «бычий глаз», атрофия ПЭС и хориокапилляров. При прогрессировании могут появиться пигментные отложения, напоминающие костные тельца, часто в макулярной области. Характерно истончение сосудов сетчатки, восковидная бледность ДЗН.

- **Рекомендуется** исследование цветового зрения всем пациентам с НДС при диагностике заболевания, динамическом наблюдении для оценки цветоощущения [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование цветового зрения чрезвычайно важно для диагностики НДС. Для оценки цветового зрения используются, главным образом, полихроматические таблицы для исследования цветоощущения (таблицы Рабкина), также может быть использован оттеночный тест Фарнsworth-Манселла). Исследование цветоощущения осуществимо лишь детям старше 6 лет. При вовлечении колбочковой системы сетчатки в процесс позже в ходе заболевания при **ПР** возникает нарушение цветоощущения. Цветовое зрение у пациентов с **БШ** обычно нарушено на поздних стадиях заболевания, на начальных можно обнаружить легкую красно-зеленую дисхроматопию. Более того, когда эти пациенты проходят оттеночный тест Фарнsworth-Манселла, можно отметить отклонения оси в синей части спектра. Цветовое зрение у пациентов с **ББ** обычно нарушается со 2-3 стадий заболевания. При **ВАЛ** имеет место выраженное нарушение цветоощущения. При **КД и КПД** можно обнаружить красно-зеленую дисхроматопию.

- **Рекомендуется** периметрия пациентам всем пациентам с НДС с целью определения функциональных изменений зрительного анализатора и их мониторинга для контроля прогрессирования заболевания с достаточными для этого зрительными функциями [39,41-42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии: исследование периферического зрения важно для диагностики и оценки стадии и динамики течения НДС. Следует обратить внимание, на то, что периметрия осуществима лишь детям старшего возраста (в среднем после 10 лет), с достаточным уровнем интеллектуального развития. При этом значение имеет исследование поля зрения как с помощью движущихся (кинетическая периметрия), так и неподвижных стимулов (статическая периметрия).

При **ПР** кинетическая периметрия по Гольдману обычно показывает кольцевую скотому в средней периферии поля зрения. Обычно они начинаются как группа изолированных скотом около 20 градусов от фиксации и постепенно сливаются, образуя частичное, за которым следует полное кольцо. Внешний край кольца относительно быстро расширяется к периферии, в то время как внутренний край медленно сужается в направлении фиксации. Пациенты часто имеют хорошее центральное зрение от небольшого центрального островка («туннельное зрение», или «трубчатое») до 50 или 60 лет. Тестирование поля зрения полезно для мониторинга прогрессирования заболевания и документирования юридического статуса слабовидения и слепоты[41].

При тестировании поля зрения у пациентов с **БШ** результаты часто бывают нормальными на ранних стадиях заболевания. Со временем относительные центральные скотомы прогрессируют до абсолютных центральных скотом. Типичные пациенты с **БШ** обычно сохраняют периферические поля зрения[42]. Однако в тяжелых случаях при широко распространенной атрофии сетчатки может возникнуть сужение их периферических границ. Другим особенно важным фактом является изменение предпочтительного локуса фиксации на сетчатке. В начале естественного течения **БШ** у большинства пациентов сохраняется фовеальная фиксация, но по мере прогрессирования заболевания развиваются абсолютные центральные скотомы, и предпочтительная фиксация сетчатки становится эксцентричной, что объективно регистрируется при микропериметрии. В большинстве случаев новая точка фиксации располагается над фовеа, где лучше всего контрастная чувствительность к стимулам с низкой пространственной и высокой временной частоты. Это также согласуется с тем фактом, что верхняя половина сетчатки имеет более высокую плотность ганглиозных клеток.

При тестировании поля зрения у пациентов с **ББ**, оно часто бывает нормальным на ранних стадиях заболевания. Со временем могут возникать относительные центральные скотомы, которые прогрессируют до абсолютных центральных скотом. Сохраняются нормальные периферические поля зрения [39].

Для **ВАЛ** характерно выраженное нарушение светочувствительности сетчатки, выпадение полей зрения вплоть до концентрического сужения [39].

При **КД** и **КПД** появляется центральная скотома, приводящая к нарушению чтения, затем следуют фокальные дефекты периферического зрения [39].

- **Рекомендуется** электрофизиологическое исследование всем пациентам с НДС или с подозрением на его наличие для определения функционального состояния зрительного анализатора, включающее электроретинографию, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на световые и структурированные стимулы, электроокулографию при наличии технических возможностей [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: электроретинограмма (ЭРГ) и ее компоненты служат объективным показателем функционального состояния сетчатки у взрослых и детей с НДС. К ЭРГ относятся: синюю (синонимы – максимальная, палочково-колбочковая ЭРГ), скотопическую, фотопическую ЭРГ, ритмическую ЭРГ, ЭРГ на структурированные стимулы (паттерн-ЭРГ, мфЭРГ). ЭРГ и ЗВП проводят взрослым и детям при отсутствии противопоказаний (фотосенситивной эпилепсии) как во время бодрствования, так и в состоянии медикаментозного сна или наркоза. Электроокулография – метод регистрации постоянного потенциала глаза. Особенно важными являются данные ЭФИ при отсутствии возможности оценки остроты зрения и состояния заднего сегмента глаза из-за возраста ребенка, когда нельзя визуализировать структуры заднего полюса.

На ранних стадиях **ПР** наблюдается снижение амплитуд *a*- и *b*-волн ЭРГ, т.е. регистрируется субнормальная ЭРГ, латентность может быть увеличенной или нормальной. У пациентов с терминальными стадиями ЭРГ не регистрируется [43-45].

При **БШ** снижается амплитуда *a*- и *b*-волн макулярной (локальной) ЭРГ и ретинальная плотность *P1* и амплитуда *N1* и *P1* компонентов мфЭРГ в центральном гексагоне и парацентральных кольцах. Снижается амплитуда компонента *P50* паттерн-ЭРГ. Общая (максимальная ЭРГ) у пациентов с БШ обычно выявляет сохраняющийся нормальный или субнормальный электроретинографический скотопический (палочковый) и фотопический (колбочковый) ответы, регистрирующиеся по стандартам международного общества клинической электрофизиологии зрения ISCEV. Однако пациенты с более распространенным заболеванием могут иметь заметно аномальные скотопические и фотопические ЭРГ [46,47].

ББ ЭОГ: изменена, имеет «плоский» вид, с коэффициентом Ардена ($Ka = (A_{\text{макс}} : A_{\text{мин}}) \times 100 \%$, где *A макс*- максимальная амплитуда постоянного потенциала во время световой адаптации, мкВ/град, *A мин*- минимальная амплитуда во время темновой адаптации) 1,5 или менее. ЭРГ: в норме [20].

Для **ВАЛ** характерна нерегистрируемая / угасающая ЭРГ, или сильно уменьшенная по амплитуде скотопическая и фотопическая электроретинограмма (ЭРГ). Нормальная ЭРГ исключает диагноз ВАЛ. Зрительные вызванные потенциалы переменны [48].

При **КД** регистрируются исключительно снижение фотопических компонентов ЭРГ (фотопическая и высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц). Палочковые ответы (скотопическая) ЭРГ снижается в меньшей степени при **КПД**. При **КД** и **КПД** снижается амплитуда *a*- и *b*-волн макулярной (локальной) ЭРГ и ретинальная плотность *P1* и амплитуда *N1* и *P1* компонентов мфЭРГ в центральном гексагоне и парацентральных кольцах. Снижается амплитуда компонента *P50* паттерн-ЭРГ [49].

- **Рекомендуется** оптическое исследование сетчатки с помощью компьютерного анализатора (оптическая когерентная томография, ОКТ) всем пациентам с НДС или с подозрением на его наличие в условиях медикаментозного мидриаза при наличии технических возможностей при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением [50-64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -3)

Комментарии:

Для **ПР** характерно истончение наружного, в меньшей степени, внутреннего слоя сетчатки [50,51]. На периферии скана выявляется дефект трехслойной наружной структуры сетчатки на периферии с потерей эллипсоида (линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов) [52-54]. Потеря или прерывистость эллипсоида характеризует переход от здоровой к пораженной сетчатке. ОКТ применяется для выявления кистозных макулярных изменений [55-58], эпиретинальной мембраны и синдрома витреомакулярной тракции, наблюдаемых у некоторых пациентов с ПР со сниженным центральным зрением [59]. При КМО, ассоциированным с пигментным ретинитом, на ОКТ выявляются многочисленные полиморфные кистозные полости на уровне внутреннего ядерного слоя [55-58].

ОКТ при **БШ** позволяет на ранней стадии выявить накопление липофуцина в РПЭ и дезорганизацию фоторецепторного слоя. В центре выявляется дефект трехслойной структуры наружной сетчатки с потерей эллипсоида (линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов). В сочетании с данными аутофлюоресценции ОКТ позволяет уточнить тяжесть заболевания. С помощью ОКТ выявляется истончение сетчатки в фовеолярной зоне, потеря ПЭС и фоторецепторов, усиление сигнала от хориоидеи [60].

При **ББ** с помощью ОКТ оценивается локализация вителлиформного фокуса в субретинальном пространстве, визуализируется утолщение наружных сегментов колбочек. ОКТ может использоваться для оценки жидкости, ассоциированной с ХНВ. На вителлиформной стадии **ББ** на ОКТ выявляется наличие субфовеолярного куполообразного вителлиформного очага между ПЭС и мембраной Бруха - отслойка пигментного эпителия, заполненная гомогенным гиперрефлективным содержимым. На

стадии псевдогипопиона вителлиформный материал оседает в нижних отделах субретинального пространства, а в верхних отделах образуется оптически пустая зона, четко визуализируется горизонтальная граница раздела двух сред. Вертикальное ОКТ-сканирование показывает прозрачную жидкость сверху и четкую границу отложенного гиперрефлективного желточного материала. У пациентов с ББ выявляют прогрессирующую дезорганизацию и истончение субмакулярного ПЭС на ОСТ по сравнению с нормальным контролем, в. т.ч. на IV стадии заболевания. На атрофической стадии заболевания на ОКТ может наблюдаться истончение сетчатки, подобное географической атрофии при возрастной макулярной дегенерации: выявляются характерные структурные изменения в виде отсутствия наружного ядерного слоя, наружной пограничной мембраны, наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и ПЭС [61].

При ВАЛ на ОКТ - часто встречается атрофия сетчатки [62].

КД на ОКТ В фовеа выявляется дефект трехслойной структуры наружной сетчатки с потерей эллипсоида. При КПД дефект линии сочленения распространяется за пределы фовеа вплоть до полного отсутствия эллипсоида. Выявляется дезорганизация сетчатки на всем протяжении среза [63-64].

- **Рекомендуется** оптическое исследование сетчатки с помощью компьютерного анализатора в режиме ангиографии (ОКТ-А при наличии технических возможностей) пациентам с НДС с подозрением на ХНВ [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимость и частота ОКТ-А определяется врачом-офтальмологом в зависимости от особенностей течения заболевания.

- **Рекомендуется** исследование глазного дна на аутофлуоресценцию при наличии технической возможности пациентам с НДС с подозрением на поражение ПЭС при диагностике, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью выявления и мониторинга изменений ПЭС.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимость и частота аутофлуоресценции определяется врачом-офтальмологом в зависимости от особенностей течения заболевания.

При ПР визуализируются участки гипоаутофлуоресценции на периферии сетчатки вследствие дегенерации фоторецепторов и ПЭС. Парафовеально выявляется гипераутофлуоресцентное кольцо, известное как кольцо Робсона — Холдера, которое является границей между функционально нормальной сетчаткой и измененной сетчаткой. Сужение диаметра кольца может служить объективным критерием прогрессирования заболевания. [66-67].

Кистовидный макулярный отек при ПР визуализируется в виде мультифокальной гипер- или изофлуоресценции в центре макулы, по форме напоминающей «лепестки» [68].

При БШ патологическая аутофлуоресценция является ранним признаком формы, связанной с геном ABCA4 и хорошо коррелирует с тяжестью локальных изменений. Усиление аутофлуоресценции при всех других нормальных параметрах предполагает, что отложение липофусцина в ПЭС может быть первым ранним признаком при заболевании, связанном с ABCA4. Желтоватые пятна сразу после возникновения гипер-аутофлуоресцируют, в дальнейшем их флуоресценция уменьшается и при атрофии ПЭС они становятся гипоаутофлуоресцирующими. Имеются данные, что изменения длинноволновой (инфракрасной) АФ, обусловленной преимущественно флуоресценцией меланина, выявляются при БШ раньше, чем коротковолновой аутофлуоресценции. На терминальной стадии визуализируется центральная зона атрофии, которая может быть окружена полиморфными желтыми перифовеолярными пятнами.

ББ Аутофлуоресценция желточного материала обычно характеризуется гомогенным усилением флуоресценции (вителлиформный материал гипер-аутофлуоресцирует) и имеет круглую или овальную форму на желточной стадии. На стадии псевдогипоптиона усиленная аутофлуоресценция видна в нижней половине кисты, где откладывается вителлиформный материал. На стадии деградации желточного содержимого аутофлуоресценция становится пятнистой с участками гипоаутофлуоресценции. На стадии деградации – «болтуньи» и разрыва кисты ББ визуализируется пятнистая аутофлуоресценция. На атрофической стадии наблюдается сниженный аутофлуоресцентный сигнал. Периферическое кольцо / маленькие периферические фокусы гипер-аутофлуоресценции могут быть отмечены на стадии разрыва кисты [19]. На поздних стадиях обычно наблюдается центральная гипоаутофлуоресценция и периферическая гипер-аутофлуоресценция. [20]

ВАЛ Аутофлуоресценция зависит от подтипа.

● **Рекомендуется** флуоресцентная ангиография глаза (ФАГ) в условиях мидриаза пациентам с НДС в диагностически сложных случаях (при наличии технических возможностей) с при диагностике, динамическом наблюдении и контроле за лечением с целью дифференциальной диагностики, уточнения наличия ХНВ и выявления дополнительных критериев ее активности, принятия решения о тактике введения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимость и частота ФАГ определяется врачом-офтальмологом в зависимости от особенностей течения заболевания.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Этиопатогенетическая медикаментозная терапия.

Для НДС этиопатогенетическим методом лечения является генная терапия.

В настоящее время отсутствуют зарегистрированные генные препараты на территории РФ. Единственным препаратом, зарегистрированным в европейских странах и США для лечения амавроза Лебера 2 типа и пигментного ретинита 20 типа, обусловленных биаллельными мутациями в гене RPE65 является Voretigene parvovex [72,73].

Медицинское наблюдение

с НДС (ВАЛ) с использованием диагностической ЭРГ, ОКТ не реже 1 раза в 6 месяцев.

- **Рекомендуется** семьям и пациентам медико-генетическое консультирование с расчетами генетических рисков для отягощенных семей и планировании последующих беременностей.

Прогноз для пациентов при отсутствии патогенетической терапии с НДС неблагоприятный.

Лечение генотерапевтическими препаратами должно проводиться с использованием витреоретинальных хирургических методов лечения с последующим субретинальным введением препарата в специально оборудованной операционной под общей анестезией.

3.1 Консервативное лечение

Специальное консервативное лечение пациентам с НДС отсутствует.

Комментарии: необходимо устранение факторов риска прогрессирования заболевания: соблюдение диеты, богатой антиоксидантами (в частности, лютеином и зеаксантином), полиненасыщенными жирными кислотами, , использование солнцезащитных очков. Для снижения риска прогрессирования заболевания возможно назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих лютеин и зеаксантин [76-78], а также полиненасыщенных жирных кислот [79,80]. При **БШ** рекомендуется исключение витамина А, т.к в исследовании в поперечном срезе у пациентов с низким потреблением витамина А сообщалось о значительном улучшении зрительной функции [81-82]

- **Рекомендуется** назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих лютеин и зеаксантин, а также полиненасыщенных жирных кислот с целью снижения скорости прогрессирования НДС и стабилизации зрительных функций [76-80].

Уровень убедительности рекомендаций Б (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** коррекция аномалий рефракции всем пациентам с НДС и наличием предметного зрения с целью улучшения зрительных функций.

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств).

- **Рекомендуется** назначение очков со специальными фильтрами для защиты от ультрафиолетовой и синей части спектра.

Комментарии: при отсутствии у ребенка фотофобии, можно назначать очковую коррекцию с изначально прозрачными, но при этом с блокировкой синих световых лучей (L400) и фотохромными линзами.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2 Хирургическое лечение

● **Рекомендуется** соответствующее хирургическое лечение пациентам с НДС и выраженным помутнением хрусталика, ЭРМ, КМО, -МО тракционного генеза, макулярным разрывом, отслойкой сетчатки с целью улучшения или сохранения зрительных функций.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: следует максимально сократить время операции в связи с риском фототоксичности света операционного микроскопа.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

● **Рекомендуется** подбор средств оптической и электронной коррекции слабовидения [83]. Поскольку разные технические средства реабилитации (ТСР) предназначены для различных ситуаций - обеспечения возможности видеть удаленные крупные предметы, мелкие близкие, читать, писать, то больному желательно иметь несколько ТСР. Подобрать оптимальную комбинацию можно, приняв во внимание, для какой активности какие ТСР подходят:

- Чтение: очки, в том числе с дополнительным увеличением и встроенными монокулярами, ручные или стационарные лупы, электронные видеоувеличители (ручные, портативные, стационарные, носимые), технические средства распознавания текста с озвучиванием, в том числе носимые
- Письмо: очки, в том числе с дополнительным увеличением и встроенными монокулярами, электронные видеоувеличители стационарные или портативные (портативные особенно рекомендуются школьникам средних и старших классов), а также носимые
- Ориентация в окружающем пространстве: оптические средства (монокуляр или бинокль), носимые электронные средства (видеоувеличители и средства распознавания окружающей среды с озвучиванием)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

● **Рекомендуется** направить пациента к тифлопедагогу для развития зрительного восприятия

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации,

в том числе, основанных на применении природных и лечебных факторов

Санаторно-курортное лечение показано взрослому населению с наследственными ретинопатиями дистрофиями сетчатки (Н 35.5).

В качестве бальнеотерапии показано применение йодобромных и углекислых ванн. [85](УДД - 4, УУР - С).

Курорты климатические и бальнеологические: Ессентуки, Пятигорск, Железноводск, Краснодарский край (Геленджик)](УДД - 5, УУР - С).

5.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика. Поскольку НДС являются генетическими заболеваниями, необходимо медико-генетическое консультирование, проводимое врачом-генетиком, возможно применение протоколов пренатальной диагностики.

Проведение лечения проводится врачом-офтальмологом в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, или в условиях круглосуточного стационара.

При наличии у больного подозрения на наличие НДС или подтвержденного диагноза НДС участковые врачи-педиатры, врачи общей практики (семейные врачи) направляют пациентов на консультацию к врачу-офтальмологу и врачу-генетику. Врач-офтальмолог оценивает состояние глаза, проводит обследование, включающее методы инструментальных исследований для уточнения клинического диагноза. При необходимости проведения диагностических процедур с применением анестезии дети направляются в детское офтальмологическое отделение. Врач-генетик проводит комплексный прием семьи с пробандом в соответствии с протоколом обследования, определяет спектр необходимых молекулярно-генетических обследований, по результатам которых проводит повторное медико-генетическое консультирование с установлением клинико-генетического диагноза.

Прогноз

Прогноз для пациентов при отсутствии патогенетической терапии с НДС неблагоприятный. Однако отмечаются особенности при отдельных нозологических единицах, в частности пациенты с болезнью Беста, часто имеют высокие показатели остроты зрения или почти нормальное зрение в течение многих десятилетий. Напротив, болезнь Штаргардта часто приводит к слабовидению с остротой зрения 0,1 и ниже.

Комментарии: *Некоторые исследования предполагают, что скорость прогрессирования, возраст начала и возможная потеря зрения связаны с типом наследования ПР. Аутосомно-доминантный ПР имеет лучший прогноз: у большинства пациентов младше 30 лет острота зрения составляет 0,6 или выше. X-сцепленная форма - наиболее тяжелая форма с заметным снижением остроты центрального зрения до 0,1 или менее к пятому десятилетию жизни. Аутосомно-рецессивные и спорадические случаи промежуточные по степени тяжести [84,85].*

6.Организация оказания медицинской помощи

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-офтальмологом в поликлиническом отделении медицинской организации. Проведение лечения (лазерного вмешательства, препятствующего новообразованию сосудов, медикаментозного консервативного или физиотерапевтического лечения) проводится врачом-офтальмологом в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара или в условиях круглосуточного стационара.

Показание для плановой госпитализации в медицинскую организацию: лазерного лечения и/или медикаментозного лечения и/или физиотерапевтического лечения при невозможности проведения лечения в амбулаторных условиях.

Показание для неотложной госпитализации в медицинскую организацию: разрыв или отслойка сетчатки вследствие НДС.

Показание к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) завершение лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию.

7.Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В целом, при отсутствии патогенетической терапии НДС, исход для зрения – неблагоприятный.

Факторами, влияющими на исход заболевания, являются:

- Поздняя диагностика НДС в клинической практике врача-офтальмолога
- Не полное функционально-инструментальное обследование пациента с подозрением на НДС, включая обязательное проведение ОКТ, АФ, ЭФИ и других высокотехнологичных методов;
- Отсутствие медико-генетического консультирования пациента и семьи с установлением клинико-генетического диагноза;

- Отсутствие обязательного молекулярно-генетического обследования пациента и направления на генетическую диагностику;
- Отсутствие междисциплинарного взаимодействия – координации усилий врачей-офтальмологов и врачей-генетиков на региональном и федеральном уровнях, в работе с пациентами с НДС.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения	
1.	Выполнена визометрия	Да/Нет	
2.	Выполнено исследование цветового зрения	Да/Нет	
3.	Выполнена биомикроскопия глаза	Да/Нет	
4.	Выполнена биомикроскопия глазного дна и/или офтальмоскопия в условиях мидриаза	Да/Нет	
5.	Выполнена электроретинография	Да/Нет	
6.	Выполнена ОКТ	Да/Нет	
7.	Выполнена периметрия	Да/Нет	
8.	Выполнена консультация врача-генетика	Да/Нет	

9.	Выполнена молекулярно- генетическая диагностика	Да/Нет	
----	--	--------	--

Список литературы

1. Jacque L. Duncan J.L . et al. and the Foundation Fighting Blindness Scientific Advisory Board; Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. / Trans. Vis. Sci. Tech. – 2018. –Vol.7. №4.-P.6.
2. Офтальмология: руководство Наследственные дистрофии сетчатки, пигментного эпителия и хориоидеи. / Нероев В.В., Шамшинова А.М.. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.548—565.
3. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations. – 2016. Available at: <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>. [Электронный источник].
4. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярно-генетические основы патогенеза наследственных дистрофий сетчатки. / Медицинская генетика.- 2004. - С.160-169.
5. Daiger S.P. et al. RetNet, the Retinal Information Network. – 2021.
6. Verbakel SK. et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. / ProgRetin Eye Res. – 2018 Sep; 66:157-186.
7. Berger W. et al. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases./ ProgRetin Eye Res.- 2010 Sep; 29(5):335-75.
8. Cremers, F.P.M. et al. Special Issue Introduction: Inherited Retinal Disease: Novel Candidate Genes, Genotype–Phenotype Correlations, and Inheritance Models. / Genes. – 2018. – Vol. 9. – P. 215.
9. Allikmets R. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. / NatGenet. – 1997. – 15:236–46 .
10. Schulz, H. L. et al Mutation Spectrum of the ABCA4 Gene in 335 Stargardt Disease Patients From a Multicenter German Cohort-Impact of Selected Deep Intronic Variants and Common SNPs. / Investigativeophthalmology&visualscience – 2017. – Vol. 8. № 1. – P. 394-403.
11. Johnson, A. A. et al. Bestrophin 1 and retinal disease. / Progress in retinal and eye research. – 2017 . – Vol. 58. – P. 45–69.
12. den Hollander AI. et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. / ProgRetin Eye Res. – 2008. – Vol. 27 № 4. – P. 391–419.
13. Leroy BP et al. Leber congenital amaurosis due to CEP290 mutations-severe vision impairment with a high unmet medical need: A Review. / Retina. – 2021 May 1. – Vol. 41 № 5. – P. 898-907.
14. Hamel C. P. Cone rod dystrophies. / Orphanet journal of rare diseases. – 2007. – Vol. 2 № 7.
15. ААО. Retinitis pigmentosa.https://eyewiki.org/Retinitis_Pigmentosa. [Электронный источник]. Дата доступа: 8.11.2021.
16. ААО. Stargardt_ disease/Fundus flavimaculatus.[https://eyewiki.aao.org/Stargardt_disease/Fundus flavimaculatus](https://eyewiki.aao.org/Stargardt_disease/Fundus_flavimaculatus)) [Электронный источник]. Дата доступа: 8.11.2021.
17. ААО. Best Disease and Bestrophinopathies. [https://eyewiki.aao.org/Best Disease and Bestrophinopathies](https://eyewiki.aao.org/Best_Disease_and_Bestrophinopathies)- [Электронный источник]. Дата доступа: 8.11.2021

18. Fujiwara K. et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. / *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017 May 1. – Vol. 58 № 5. – P. 2534-2537. doi: 10.1167/iovs.17-21612. PMID: 28492871.
19. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение. / *Клиницист.* – 2010. – № 1. – С. 29-33.
20. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Орловская Л.С., Пономарева Е.Н. Мультифокальная, макулярная и паттерн-ЭРГ при вителлиформноймакулодистрофии Беста / *Офтальмология.* – 2006. – Т.3. №.2. – С. 29-36.
21. Chowers I. et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. / *Prog Retin Eye Res.* – 2015 Jul. – Vol. 47. – P. 64-85. <https://retinagene.ru/files/Брошюра.pdf>
22. McMahon Timothy T.; et al. *CRBI* Gene Mutations Are Associated with Keratoconus in Patients with Leber Congenital Amaurosis. / *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* - 2009 July. – Vol.50. - P. 3185-3187.
23. Bittner A. K. et al. Characteristics and Possible Visual Consequences of Photopsias as Vision Measures Are Reduced in Retinitis Pigmentosa. / *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. № 9. – P. 6370-6376. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7195>).
24. Saihan Z. et al. Update on Usher syndrome. / *Curr Opin Neurol.* – 2009. – Vol. 22. № 1. – P. 19-27.
25. Metzker M. Sequencing technologies — the next generation. (англ.) / *Nature Reviews Genetics.* — 2010. — No. 11. — P. 31—46.
26. Weiss G. J. et al. A Pilot Study Using Next-Generation Sequencing in Advanced Cancers: Feasibility and Challenges. (англ.) / *PLoS ONE.* — 2013. — 30 October. – Vol. 8. № 10. — doi:10.1371/journal.pone.0076438
27. Grover S, et al. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. / *Ophthalmology.* – 1996 Oct. – Vol. 103. № 10. – P. 1593-600.
28. Rotenstreich Y. et al. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. / *Ophthalmology.* – 2003 Jun. – Vol. 110. №6. – P. 1151-8.
29. Fishman GA et al. Visual acuity in patients with best vitelliform macular dystrophy. / *Ophthalmology.* – 1993 Nov. – Vol. 100. № 11. – P. 1665-70.
30. Walia S. et al. Visual acuity in patients with Leber's congenital amaurosis and early childhood-onset retinitis pigmentosa. / *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117. № 6. – P. 1190-8.
31. Hamel C. P. Cone rod dystrophies. / *Orphanet journal of rare diseases.* – 2007. – 2, P.7.
32. Sieving, P. A., & Fishman, G. A. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. / *The British journal of ophthalmology.* - 1978. – Vol. 62. № 3. – P. 163–167.
33. Hendriks M. et al. CCW. Development of Refractive Errors-What Can We Learn From Inherited Retinal Dystrophies? / *Am J Ophthalmol.* – 2017 Oct. – Vol. 182. – P. 81-89.
34. Hong Y. et al. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. / *J Ophthalmol.* – 2020 Dec 21. – 2020:6699103.
35. Liew G. et al. Prevalence of cystoid macular oedema, epiretinal membrane and cataract in retinitis pigmentosa. / *British Journal of Ophthalmology.* – 2019. – Vol. 103. № 8. – P. 1163–1166.

36. K. Fujiwara et al. Risk factors for posterior subcapsular cataract in retinitis pigmentosa. / *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2017. – Vol. 58. № 5. – P. 2534–2537.
37. Strong S. et al. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. / *Br. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101. №1. – P. 31–7.
38. Зольникова И.В. Современные электрофизиологические и психофизические методы диагностики при дистрофиях сетчатки (обзор литературы). / *Офтальмохирургия и терапия*. – 2004. – Т. 2. – С. 30–40
39. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Color vision in Stargardt's disease. / *Int Ophthalmol.* – 1992 Nov. – Vol. 16. № 6. – P. 423-8.
40. Xu, M., Zhai, Y., & MacDonald, I. M. Visual Field Progression in Retinitis Pigmentosa. / *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2020. – Vol. 61. №6. – P. 56.
41. Abalem, M. F. et al. Peripheral Visual Fields in ABCA4 Stargardt Disease and Correlation With Disease Extent on Ultra-widefield Fundus Autofluorescence. / *American journal of ophthalmology*. – 2017. – Vol. 184. – P. 181–188.
42. Birch D.G. et al. Rod ERGs in retinitis pigmentosa and cone-rod degeneration. / *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1987. PMID: 3804644
43. Зольникова И.В. Мультифокальная и хроматическая макулярная электроретинограмма в диагностике пигментного ретинита. / *Вестник новых медицинских технологий*. – 2009. – Т. 16. № 3. – С. 171-174.
44. Seeliger M. et al. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. / *Am J Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 125. – P. 214.
45. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта. / *Вестник офтальмологии*. – 2009. – Т. 125. № 1. – С. 41-6.
46. Lachapelle P. et al. The electroretinogram in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. / *Doc Ophthalmol.* – 1989 Dec. – Vol. 73. № 4. – P. 395-404.
47. Brecelj J, Stirn-Kranjc B. ERG and VEP follow-up study in children with Leber's congenital amaurosis. / *Eye (Lond)*. – 1999. – Vol. 13 (Pt 1). – P. 47-54.
48. Langwińska-Wośko E. et al. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. / *Doc Ophthalmol.* – 2015 Apr. – Vol. 130. № 2. – P. 103-9.
49. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б., Левина Д.В., Егорова И.В., Рогатина Е.В., Еремеева Е.А., Рогова С.Ю. Толщина фоторецепторных слоев сетчатки, хориоидеи и биоэлектрическая активность макулярной области при пигментном ретините. / *Вестник офтальмологии*. – 2019. – С. 39-45.
50. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б., Левина Д.В., Егорова И.В., Рогатина Е.В., Еремеева Е.А., Рогова С.Ю. Постфоторецепторные слои сетчатки и макулярная электроретинограмма при пигментном ретините. / *Офтальмология*. – 2020. – Т. 17. № 1. – С. 81-87.
51. Liu G. et al. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. / *Ophthalmic Res*. – 2016. – Vol. 56. – P. 111-122.
52. Oh J.K. et al. Optical coherence tomography in the evaluation of retinitis pigmentosa. / *Ophthalmic Genet*. – 2020 Oct. – Vol. 41. № 5. – P. 413-419.
53. Poornachandra B. et al. Quantifying microstructural changes in retinitis pigmentosa using spectral domain – optical coherence tomography. / *Eye and Vis*. – 2019. – Vol. 6. – P. 13.

54. Hirakawa H. et al. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. / *Am J Ophthalmol.* – 1999 – Vol. 128. № 2. – P. 185-91.
55. Apushkin M.A. et al. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. / *Ophthalmology.* – 2004. 1111899-1904.
56. Hajali M. et al.. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. / *Br J Ophthalmol.*-2008.-Vol.92.-P.1065–8.
57. Makiyama Y. et al. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography./ *Retina.* – 2014. – Vol.34.-№5. – P.981-8.
58. Ikeda Y. et al. Long-term Surgical Outcomes of Epiretinal Membrane in Patients with Retinitis Pigmentosa. / *Sci Rep.* – 2015. Vol. 5.-P.13078.
59. Tanna P. et al Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options / *Br J Ophthalmol.* -2017. –Vol.101. –P.25-30.
60. Battaglia P. et al. Spectral domain optical coherence tomography features in different stages of best vitelliform macular dystrophy./ *Retina.*-2018. –Vol.38. - №5. – P.1041-1046.
61. Kumaran N. et al.. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. / *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol.101. -№9.- P.:1147-1154.
62. Birtel J. et al.. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. / *Sci Rep.* -2018. Vol. 8.-P.4824.
63. Thiadens A. A. et al. Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. / *Ophthalmology.*-2012- Vol.119.- P. 819–826.
64. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Арестова Н.Н., Круглова Т.Б., Осипова Н.А., Новикова О.В. ОКТ-ангиография в диагностике и мониторинге болезни Беста. / *Офтальмология.* – 2019. – Vol.16. -,№1S. P.79–84.
65. Lima L.H. et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. / *Retina.* 2009. – Vol. 29. №7.- P: 1025–31.
66. Popovic P. et al. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa./ *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*- 2005. - Vol 243.- P. 1018-1027.
67. Милаш С.В., Зольникова И.В., Кадышев В.В. Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев). *Российский офтальмологический журнал.*/ 2020. – Vol.13. -№4. – P.75-82.
68. Tsang S.H., Sharma T. Leber Congenital Amaurosis. / *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol.1085. –P.131-137.
69. Querques G. et al.. High definition optical coherence tomography features in vitelliform macular dystrophy./ *Am J Ophthalmol.* -2008. – Vol.146. P.501–7.
70. Park E.A. et al.. Peripheral Leakage on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography in Patients With Inherited Retinal Degeneration. // *Journal of VitreoRetinal Diseases.* -2021. – Vol.5. - №2.- P.147-156.
71. Russell S. et al. Efficacy and safety of voretigeneparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. / *Lancet.* 2017. – Vol.390 - 10097. P.849-860.

72. Tuohy G.P., Megaw, R. A. Systematic Review and Meta-Analyses of Interventional Clinical Trial Studies for Gene Therapies for the Inherited Retinal Degenerations (IRDs)./ *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11.- P.760.
73. Chung D.C. et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. / *Am J Ophthalmol*. – 2019. Vol.199.- P.58-70.
74. Kumaran N. et al. Retinal Structure in RPE65-Associated Retinal Dystrophy. / *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol.61. - №4. P.47.
75. Cicinelli M.V. et al. Monitoring and Management of the Patient with Stargardt Disease./ *ClinOptom (Auckl)*.- 2019. Vol. 11. P.151-165.
76. Waugh N. et al.. Treatments for dry age-related macular degeneration and Stargardt disease: a systematic review. / *Health Technol Assess*. -2018. -Vol.27. - P.1-168.
77. Berson, E. L., et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. /- *Archives of ophthalmology*. 2010. – Vol. 128. - №4. – P.403–411.
78. Berson E.L. et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. / *Arch Ophthalmol*. – 2004. Vol.122.- P.1297-1305.
79. Schwartz S.G. et al. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. / *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020.- Vol. 18. №6. :CD008428.
80. Federspiel C.A. et al. (2018) Vitamin A in Stargardt disease—an evidence-based update / *Ophthalmic Genetics*,- 2018. –Vol.39. №:5. P. 555-559,
81. Berson E.L. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. / *JAMA Ophthalmol*. – 2018. Vol.136. №5. -P:490-495.
82. Weiss N.J. Low vision management of retinitis pigmentosa. / *J Am Optom Assoc*.- 1991 Vol.62. №1. P.42-52.
83. Fishman G.A. Retinitis pigmentosa. Visual loss. / *Arch Ophthalmol*. 1978. – Vol.96. - №7. P.1185-1188.
84. Fishman G.A., et al.. X-linked retinitis pigmentosa. Profile of clinical findings. / *Arch Ophthalmol*. -1988. Vol106. №3.- P.:369-375.
85. Основы курортологии. Частная курортотерапия. Под редакцией В.А.Александрова. Санаторно-курортное лечение глазных заболеваний.С.И. Тальковский. Москва.Медгиз., 1958г.- с.327-344.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Катаргина Людмила Анатольевна** - руководитель группы, главный внештатный специалист детский офтальмолог Министерства здравоохранения РФ, Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им Гельмгольца» Минздрава РФ профессор, д.м.н., Москва; член президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», член президиума Общества офтальмологов России, главный внештатный специалист детский офтальмолог МЗ РФ, председатель профильной комиссии по детской офтальмологии МЗ РФ, заместитель председателя профильной комиссии по офтальмологии МЗ РФ, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки, Москва;
- 2. Куцев Сергей Иванович** - доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук (РАН), директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России, Москва.
- 3. Кадышев Виталий Викторович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВидПО, врач-генетик-офтальмолог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), куратор по наследственным глазным болезням РФ. член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», член Ассоциации медицинских генетиков России, член "Российского общества медицинских генетиков", член Европейского общества ретинологов (Euretina), Москва.
- 4. Зинченко Рена Абульфазовна** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующий лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков, заслуженный деятель науки, Москва.
- 5. Зольникова Инна Владимировна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С. В. Кравкова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России), профессор кафедры офтальмогенетики Института ВидПО ФГБНУ "МГНЦ", член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Москва

- 6. Коголева Людмила Викторовна** – доктор медицинских наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, главный внештатный детский офтальмолог Центрального федерального округа РФ, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Москва.
- 7. Шерemet Наталия Леонидовна** – доктор медицинских наук, эксперт РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней» (ФГБНУ «НИИГБ»), Москва;
- 8. Поздеева Надежда Александровна** - доктор медицинских наук, доцент, директор Чебоксарского филиала, ФГАУ "НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С. Н. Федорова" Минздрава России, член «Общества Офтальмологов России», Чебоксары
- 9. Сайдашева Эльвира Ирековна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, главный детский офтальмолог МЗ РФ в Северо-Западном ФО, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Санкт-Петербург;
- 10. Бржеский Владимир Всеволодович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург;
- 11. Кониcова Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург;
- 12. Денисова Екатерина Валерьевна** -кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им Гельмгольца» Минздрава РФ член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Москва.
- 13. Рябина Марина Владимировна** - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им Гельмгольца» Минздрава РФ член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», Москва
- 14. Фесюн Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, и.о директора ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и

курортологии» Минздрава РФ, Президент национальной ассоциации экспертов по санаторно-курортному лечению, Москва

15. Юрова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Национальная ассоциация экспертов по санаторно-курортному лечению, Москва

16. Никитин Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по санаторно-курортному лечению, директор санаторно-курортного комплекса «Вулан» научно-клинического филиала ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Национальная ассоциация экспертов по санаторно-курортному лечению, Москва

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме глаукомы в России и за рубежом, обобщение практического опыта российских и иностранных коллег.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые прокомментировали доступность интерпретации доказательств, лежащих в основе рекомендаций, для практических врачей и пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизированы и обсуждены председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсужден и внесены соответствующие изменениям рекомендации.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-офтальмологи
2. Врачи-генетики
3. Врачи-педиатры
4. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая

5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
---	--

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих документов:

1. «Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты», утвержденного приказом МЗ РФ № 442н от 25.10.2012 г.
2. Международная **классификация** болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) 1994.
3. **Номенклатура** медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации) 2011.
4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323 ФЗ.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 сентября 2020 г. N 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения