

## ВИТЕЛЛИФОРМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

© Н.В. Мацко<sup>1,2</sup>, М.В. Гацу<sup>1,2</sup>, Н.Н. Григорьева<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр „Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова“» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Мацко Н.В., Гацу М.В., Григорьева Н.Н. Вителлиформные изменения макулярной области, встречающиеся у взрослых пациентов // Офтальмологические ведомости. — 2019. — Т. 12. — № 4. — С. 73–86. <https://doi.org/10.17816/OV18513>

Поступила: 16.10.2019

Одобрена: 07.11.2019

Принята: 17.12.2019

✧ **Введение.** Вителлиформные поражения центральной области сетчатки у взрослых пациентов представляют собой гетерогенную группу заболеваний. В статье описаны различные варианты вителлиформных изменений у взрослых по данным опубликованной литературы. **Материалы и методы.** Проанализированы и описаны различные варианты вителлиформных изменений сетчатки у взрослых по данным опубликованной литературы, приведены примеры из собственной клинической практики с использованием мультимодального подхода. **Обсуждение.** Вителлиформные изменения центральной области сетчатки могут дебютировать в разном возрасте, протекать моно- и мультифокально, иметь различные стадии дегенерации вителлиформного материала, маскируясь под другие поражения макулярной зоны и заднего полюса глаза. Многие из этих заболеваний появляются в связи с мутациями в отдельных генах, однако достаточно большая часть случаев расценивается как спорадическая. В настоящее время описаны характерные признаки различных вариантов заболеваний с наличием вителлиформного материала, однако дифференциальная диагностика с другими похожими заболеваниями (отдельными формами возрастной макулярной дегенерации и центральной серозной хориоретинопатией) весьма затруднительна и требует мультимодального офтальмологического подхода, а в ряде случаев — проведения генетических исследований. **Заключение.** Вителлиформные поражения центральной области сетчатки, которые встречаются у взрослых пациентов, — это группа заболеваний, которые сложно поддаются диагностике, маскируясь под другие заболевания центрального отдела сетчатки, что требует от врача определённых знаний, возможности проведения мультимодальной диагностики для постановки диагноза и назначения лечения при необходимости.

✧ **Ключевые слова:** паттерн-дистрофия; вителлиформная дистрофия взрослых; вителлиформная дистрофия Беста; оптическая когерентная томография; флюоресцентная ангиография; аутофлюоресценция; мультимодальная визуализация.

## VITELLIFORM CHANGES IN THE CENTRAL RETINA OCCURRING IN ADULTS

© N.V. Matcko<sup>1,2</sup>, M.V. Gatsu<sup>1,2</sup>, N.N. Grigoryeva<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg Branch, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City consultative diagnostic center No. 1”, Regional daibetical center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Matcko NV, Gatsu MV, Grigoryeva NN. Vitelliform changes in the central retina occurring in adults. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(4):73-86. <https://doi.org/10.17816/OV18513>

Received: 16.10.2019

Revised: 07.11.2019

Accepted: 17.12.2019

✧ **Introduction.** Vitelliform lesions of the central retinal area in adult patients represent a heterogeneous group of diseases. This article describes different variants of vitelliform changes in adults, based on the published literature data. **Materials and methods.** We have analyzed and described different variants of vitelliform changes in adults, based on literature data, examples from own clinical practice using multimodal approach are included. **Discussion.** Vitelliform lesions of the central retinal area can debut at various ages, occurring in mono- or multifocal way, have various stages of degradation of vitelliform material, masquerading as other lesions of the macular area and of the posterior pole. Many of these diseases appear due to mutations in determined genes, though, a fairly large proportion of cases is considered to be sporadic. Nowadays, characteristic signs of different diseases with the vitelliform material are described. But differential diagnosis with other similar diseases (some age-related macular degeneration forms and those of central serous chorioretinopathy) is fairly difficult and requires a multimodal ophthalmologic approach, and in some cases genetic studies. **Conclusions.** Vitelliform lesions of the central retinal area, occurring in adult patients are a group of diseases that are difficult to diagnose and masquerade themselves as other diseases of the central retina, which requires certain doctor's knowledge and ability to carry out a multimodal imaging and prescribe the appropriate treatment if needed.

✧ **Keywords:** pattern dystrophy; adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy; Best vitelliform macular dystrophy; optical coherence tomography; fluorescent angiography; fundus autofluorescence; multimodal imaging.

## ВВЕДЕНИЕ

Вителлиформные изменения макулярной области, встречающиеся у взрослых пациентов, охватывают целый спектр расстройств, которые трудно дифференцировать как между собой, так и с други-

ми заболеваниями макулы, такими как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСР) и возрастная макулярная дегенерация (ВМД). В основе появления этих изменений могут лежать генетические, токсические, иммунологические, дегенеративные и другие, пока еще неизвестные механизмы.

В настоящее время отсутствует общепринятая классификация вителлиформных изменений сетчатки. Выделяют паттерн-дистрофию, вителлиформную дистрофию Беста, аутомно-рецессивную бестрофинопатию, острую экссудативную полиморфную вителлиформную макулопатию и паранеопластическую вителлиформную ретинопатию, ассоциированные с онкологическими и воспалительными заболеваниями, а также вителлиформные поражения, связанные с приемом препаратов, таких как ингибиторы МЕК (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) и дефероксамина (рис. 1).

Нет единого мнения относительно терминологии заболевания. Например, следует ли использовать один термин для пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых с аутомно-доминантным типом наследования и при выявлении спорадических случаев. Термин «дистрофия» широко используется в офтальмологии для описания наследственных, моногенных, дегенеративных заболеваний сетчатки. I. Chowers et al. предлагают закрепить термин вителлиформная «дистрофия» для описания случаев с моногенной мутацией, а для спорадических случаев без идентифицируемой основной мутации использовать термин «дегенерация» [1].

Общим для всех вариантов подобного поражения центрального отдела сетчатки является отложение вителлиформного материала. Он накапли-

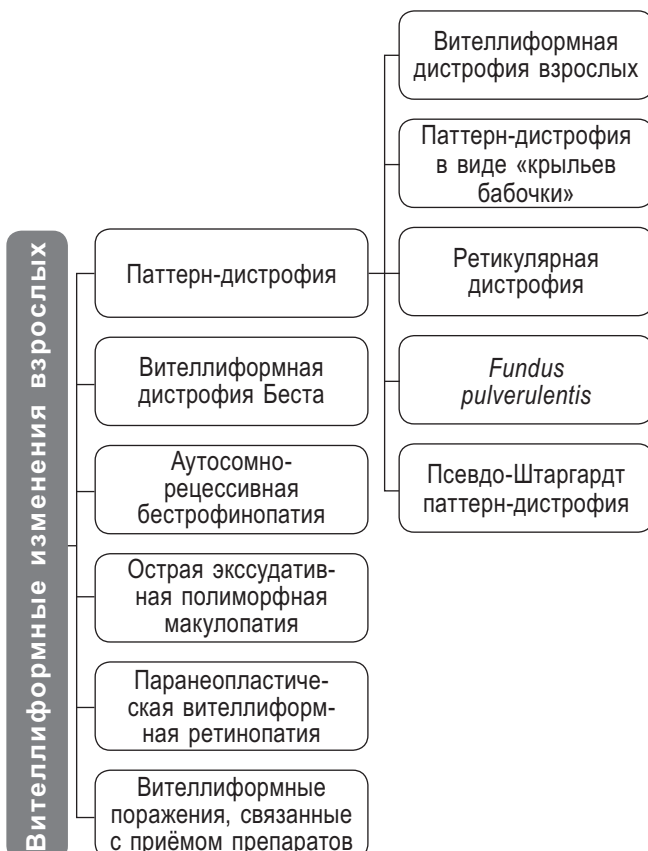


Рис. 1. Варианты вителлиформных изменений центральной области сетчатки, встречающиеся у взрослых пациентов

Fig. 1. Variants of vitelliform changes occurring in adult patients

вается в субретинальном пространстве и состоит в основном из депо наружных сегментов фоторецепторов, пигмента, макрофагов, насыщенных липофусцином, и клеток ретинального пигментного эпителия [2–6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

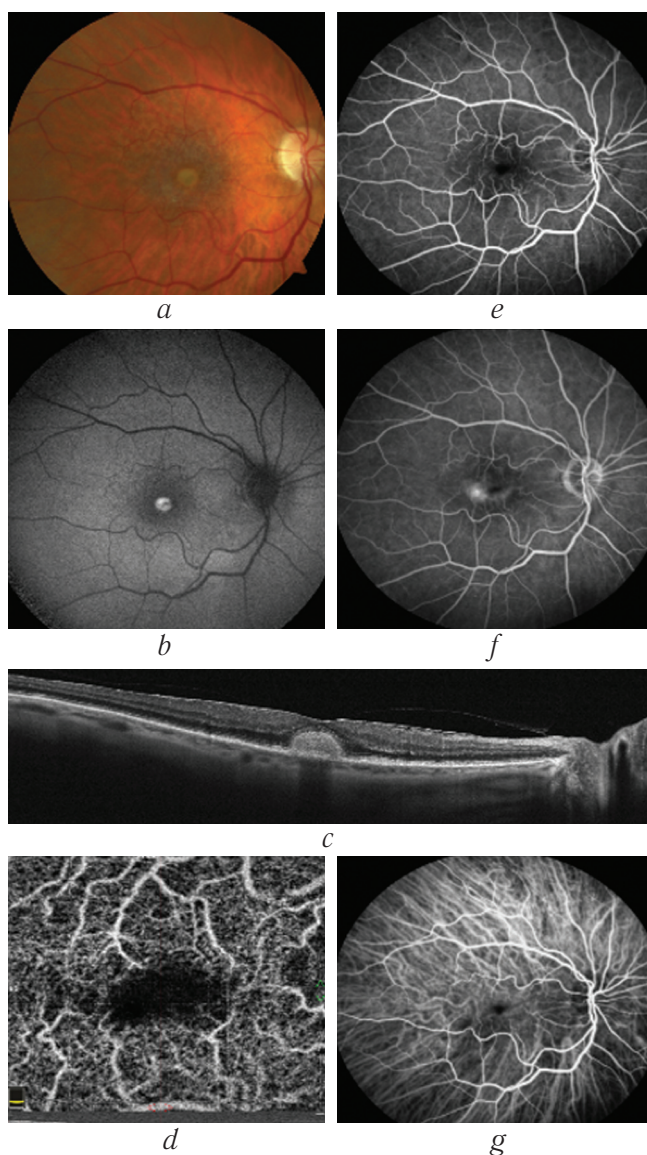
Проанализированы и описаны различные варианты вителлиформных изменений взрослых по данным опубликованной литературы, приведены примеры из собственной клинической практики с использованием мультимодального подхода.

### Варианты клинического течения вителлиформных поражений макулы

**Паттерн-дистрофия.** Термин «паттерн-дистрофия» был предложен М. Marmor и В. Hseih для описания дистрофий, непосредственно влияющих на ретинальный пигментный эпителий [7, 8]. К этой группе заболеваний кроме вителлиформной дистрофии взрослых относят также паттерн-дистрофию в виде «крыльев бабочки», псевдо-Штаргардт паттерн-дистрофию («fundus flavimaculatus»), ретикулярную дистрофию, «fundus pulverulentus» [9]. Мутации в гене *PRPH2* могут быть причиной развития первых трех из них [10, 11]. Ген *PRPH2* кодирует белок периферин 2, который играет важную структурную роль в сегментах фоторецепторов [10, 11]. Как правило, у пациентов с паттерн-дистрофиями наблюдаются различные варианты изменений ретинального пигментного эпителия, часто сопровождающиеся депонированием тёмно-жёлтого субретинального материала в макулярной области и заднем полюсе. Возраст дебюта паттерн-дистрофий сильно варьирует, обычно заболевание остаётся бессимптомным до пятого десятилетия или даже на протяжении всей жизни. Значительная потеря зрения наблюдается у 50 % пациентов старше 70 лет в результате хориоретинальной атрофии и/или развития хориоидальной неоваскуляризации [10, 12].

**Вителлиформная дистрофия взрослых** наиболее изученный и распространённый вариант поражения макулы с наличием вителлиформного материала среди пациентов старше 40 лет. Заболевание было впервые описано Гассом в 1974 г. [13], а в 1979 г. классифицировано как одна из форм паттерн-дистрофии.

Клинически вителлиформная дистрофия взрослых представляется двусторонними субфовеальными желтоватыми отложениями, размером примерно в одну треть площади диска зрительного нерва (рис. 2, *a*), часто с пигментацией в центре, которая



**Рис. 2.** Типичный случай вителлиформной дистрофии взрослых: *a* — цветное фото сетчатки (в фовеоле желтый округлый очаг диаметром около  $\frac{1}{3}$  диаметра диска зрительного нерва); *b* — исследование аутофлюоресценции (в фовеоле гипераутофлюоресцирующий очаг диаметром около  $\frac{1}{3}$  диаметра диска зрительного нерва); *c* — ОКТ высокого разрешения (гиперрефлективное вителлиформное вещество, заполняющее пространство под отслоенным нейроэпителием); *d* — ОКТ в ангиорежиме, слой хориокапилляров с наложенными собственными сосудами (отсутствуют признаки новообразованных сосудов); *e* — ФАГ (ранняя артериовенозная фаза исследования, гипофлюоресценция в фовеоле); *f* — ФАГ (поздняя артериовенозная фаза исследования, гиперфлюоресценция в зоне наличия вителлиформного вещества); *g* — ангиография с индоцианин-зелёным красителем (гипофлюоресцентное пятно в фовеоле в зоне наличия вителлиформного вещества)

**Fig. 2.** Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, typical case: *a* — fundus photo, *b* — fundus autofluorescence (AF); *c* — spectral optical coherence tomography (OCT); *d* — spectral OCT HD Angio Retina choriocapillaris; *e*, *f* — fluorescein angiography (FA); *g* — indocyanine green angiography (ICG)

со временем может стать более интенсивной, наряду с уменьшением жёлтого окрашивания и развитием атрофии ретинального пигментного эпителия. Диагностика заболевания включает в себя широкий спектр исследований, диагностическая ценность которых ещё требует уточнения. Результаты такого мультимодального исследования представлены на рис. 2.

Аутофлюоресценция выявляет яркое свечение, соответствующее отложению вителлиформного вещества (рис. 2, *b*). В литературе описано несколько вариантов гипераутофлюоресценции, однако их прогностическая ценность до конца не ясна [14–16]. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) в раннюю фазу исследования демонстрирует блок флюоресценции из-за наличия вителлиформного материала и пигмента в фовеа (рис. 2, *e*). Эта область может быть окружена кольцом гиперфлюоресценции, соответствующим зоне атрофированного пигментного эпителия. В фазе рециркуляции часто проявляется окрашивание вителлиформного материала красителем (рис. 2, *f*), при этом картина окрашивания может быть ошибочно расценена как хориоидальная неоваскуляризация [6, 13]. В связи с тем что вителлиформная дистрофия взрослых в редких случаях осложняется развитием хориоидальной неоваскуляризации, может потребоваться проведение дополнительных исследований, таких как ангиография с красителем индоцианином зелёным (рис. 2, *g*) или оптическая когерентная томография в ангиорежиме (ангио-ОКТ) (рис. 2, *d*).

По данным ОКТ вителлиформный материал определяется скоплением гетерогенного гиперрефлективного материала между пигментным эпителием и слоем фоторецепторов (рис. 2, *c*). На сканах визуализируются гипертражающие «глыбки» в наружных плексиформных и наружных ядерных слоях, представляющие собой мигрирующий пигмент, формирующийся в области вителлиформных отложений. Часто наблюдается изменённая линия эллипсоидной зоны, вытягивание фоторецепторов, их «эрозия», формирование зон атрофии пигментного эпителия. Исследование EDI-ОКТ выявляет субфовеальное хориоидальное утолщение по сравнению с обычными глазами и глазами пациентов с ВМД [17].

При электрофизиологическом исследовании в большинстве случаев определяется нормальная электроокулография, и только в ряде случаев выявляются её аномалии. Такие данные представил J. Gass в 1974 г., а также другие группы исследователей в более поздние периоды [14, 18].

При проведении генетических тестов моногенные мутации выявляют лишь у небольшой части пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых. При наличии наследования характер его обычно аутосомно-доминантный (мутации в генах *PRPH2* и *BEST1*), хотя описаны аутосомно-рецессивные случаи (мутации в генах *IMPG1* и *IMPG2*) [19].

Белок периферин, кодируемый геном *PRPH2*, является структурным элементом дисков наружных сегментов фоторецепторов. Мутации в этом гене связаны с широким спектром патологий сетчатки [20].

Значительно меньшая доля случаев вителлиформной дистрофии взрослых может быть связана с аутосомно-доминантными мутациями в гене *BEST1*. Мутации в гене *BEST1* сначала связывали исключительно с болезнью Беста [22]. F. Krämer et al. позже идентифицировали мутации гена *BEST1* у восьми из 32 (25 %) пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых, у которые не были найдены мутации в гене *PRPH2* [23]. Стоит отметить, что дебют болезни Беста может случиться во взрослом возрасте. A. Renner et al. [24] предположили, что площадь вителлиформных отложений больше при *BEST1*-ассоциированной макулопатии в случаях вителлиформной дистрофии взрослых. У этих пациентов чаще встречается семейный анамнез и более ранний возраст дебюта заболевания. По мнению G. Querques *BEST1*-ассоциированные макулопатии можно расценивать как форму болезни Беста, протекающую без значительных отклонений электроокулограммы [25]. Случаи вителлиформных поражений с выявленными мутациями в гене *BEST1*, дебютирующие во взрослом возрасте с различной степенью супрессии на электроокулограмме, могут соответствовать как вителлиформной дистрофии взрослых, так и болезни Беста, а в некоторых случаях обеим патологиям. Тем не менее, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, большинство таких случаев относят к позднему началу болезни Беста.

Гены *IMPG1* и *IMPG2* кодируют белки-компоненты межфоторецепторного матрикса [19]. I. Meunier et al. в своем докладе описали четыре семейства с вителлиформной дистрофией взрослых, включающих 13 пациентов с мутациями в генах *IMPG1* или *IMPG2* [26]. Фенотипы их схожи, средний возраст наступления заболевания составил 42 года.

J. Wells et al. предположили, что накопление субретинального вителлиформного материала является результатом нарушения взаимоотношений наружных сегментов фоторецепторов и пигментного

эпителия, что может быть связано с их физическим разъединением или с изменением работы комплекса фоторецептор — ретинальный пигментный эпителий [21]. Увеличение оборота сброса дисков наружных сегментов фоторецепторов может превышать способность пигментного эпителия их фагоцитировать. Этот дисбаланс может привести к накоплению материала в субретинальном пространстве. Такой механизм был предложен рядом авторов как следствие мутаций гена *PRPH2* [21, 27, 28], нарушение фагоцитоза клеток пигментного эпителия — как следствие мутаций гена *BEST1* [3, 28].

Основываясь на результатах мультимодальной визуализации, K. Freund et al. предположили, что после образования вителлиформного материала фоторецепторы дегенерируют и, соответственно, редуцируется депо их наружных сегментов [6]. Клетки пигментного эпителия атрофируются вблизи рассасывающихся вителлиформных отложений, при этом их потеря может происходить как одновременно, так и предшествовать потере фоторецепторов. Разрушение клеток пигментного эпителия может быть первичным (из-за врожденной недостаточности) или вторичным (из-за аккумуляции вителлиформного материала). Сформировавшийся субретинальный материал обрабатывается макрофагами и оставшимися клетками пигментного эпителия.

Долгосрочный прогноз в отношении остроты зрения у таких пациентов в значительной степени зависит от возраста дебюта и длительности заболевания. Острота зрения часто остается неизменной или снижается в незначительной мере, несмотря на наличие большого количества вителлиформного материала между пигментным эпителием и фоторецепторами. Исследования с длительным периодом наблюдения демонстрируют медленно прогрессирующую потерю остроты зрения в возрасте старше 70 лет из-за атрофических изменений в макулярной зоне и/или развития хориоретинальной неоваскуляризации [18, 24]. В некоторых случаях после абсорбции вителлиформного материала описано повышение остроты зрения [6, 29].

По данным многочисленных исследований, только незначительная доля случаев вителлиформной дистрофии взрослых связана с мутациями в генах *BEST1*, *PRPH2*, *IMPG1* или *IMPG2*, вероятность их выше у пациентов с семейной историей заболевания. Большую часть случаев определяют как спорадические. [14, 26, 30, 31].

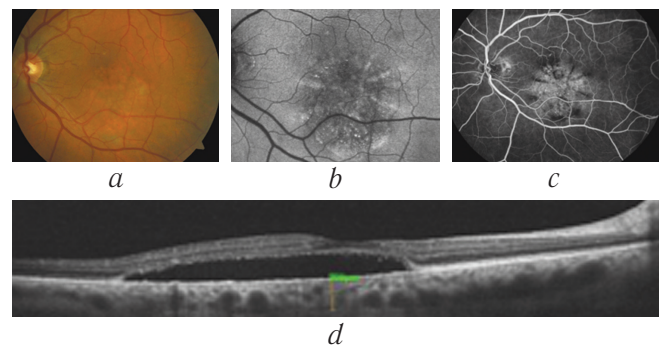
**Дистрофия в виде «крыльев бабочки»** впервые была описана A. Deutman et al. в большой голландской семье [32]. При этом виде паттерн-

дистрофии в макуле наблюдается спицеобразный пигментный рисунок, наиболее отчетливо заметный при аутофлюоресценции (рис. 3, *b*). Сочетание участков гипо- и гиперфлюоресценции часто напоминает цветок или бабочку. Типично обнаружение желтоватого цвета отложений в виде трех ветвей и более (рис. 3, *a*). При выполнении ФАГ пигментированные области поражения определяются как гипофлюоресцентные, тогда как окружающие депигментированные зоны и области хориоретинальной атрофии — гиперфлюоресцентными (рис. 3, *c*). На ОКТ визуализируется гиперрефлективный материал на поверхности зоны сочленения колбочек и пигментного эпителия (рис. 3, *d*).

При отсутствии глубокой хориоретинальной атрофии центральное поле зрения сохранено или выявляется небольшое снижение чувствительности. Периферическое поле зрения обычно неизменно. Электроретинография нормальная, электроокулография — от нормальной до субнормальной.

Хориоидальная неоваскуляризация развивается редко. Большинство пациентов с дистрофией в виде «крыльев бабочки» имеют достаточно высокую остроту зрения, по крайней мере, одного глаза в течение многих десятилетий. Потеря центрального зрения чаще развивается на седьмой декаде жизни в связи с прогрессированием атрофии фоторецепторов и пигментного эпителия в макуле.

Дистрофия в виде «крыльев бабочки» может быть вызвана мутациями в гене *PRPH2* [11, 20] с наследованием по аутосомно-доминантному



**Рис. 3.** Типичный случай дистрофии в виде «крыльев бабочки»: *a* — цветное фото сетчатки (в макуле округлый участок атрофии и гиперплазии пигментного эпителия); *b* — исследование аутофлюоресценции (гиперфлюоресцирующие «спицы», фигура бабочки, гипофлюоресценция между «спицами», свидетельствующая об атрофии пигментного эпителия); *c* — ФАГ (артериовенозная фаза исследования, зоны гипо- и гиперфлюоресценции формируют характерный рисунок); *d* — ОКТ высокого разрешения (оптически пустая отслойка нейроретина с остаточным количеством вителлиформного вещества)

**Fig. 3.** Butterfly-shaped pigment dystrophy, typical case: *a* — fundus photo; *b* — AF; *c* — FA; *d* — spectral OCT

типу. Отложения в форме бабочки могут развиваться из типичных вителлиформных поражений. В ряде случаев наблюдают дистрофию в виде «крыльев бабочки» на одном глазу, вителлиформную дистрофию взрослых — на другом. В основе обоих фенотипов могут лежать аналогичные генетические дефекты.

Ряд исследователей отмечают, что различные типы паттерн-дистрофии могут наблюдаться у членов одной семьи, имеющих одну мутацию в гене периферина [11, 33–35]. Возможно развитие разных подтипов паттерн-дистрофий на разных глазах у одного пациента, последовательная смена подтипов или развитие варианта, не соответствующего одному конкретному подтипу [11, 36]. Изменения макулярной области с возрастом имеют тенденцию к распространению с развитием атрофии пигментного эпителия и фоторецепторов [10, 11].

При *псевдо-Штаргардт паттерн-дистрофии («fundus flavimaculatus»)* формируются множественные мелкие желтоватые фокусы, затрагивающие весь задний полюс и простирающиеся за пределы сосудистых аркад [9, 11]. В макуле — желтоватые и сероватые фокусы с последующим формированием зон атрофии. При проведении ФАГ: очаговая мультифокальная гиперфлюоресценция с гипофлюоресцентным пятном в фовеа. У большинства пациентов наблюдается сужение периферического поля зрения [11, 33]. Электрофизиологические исследования: электроокулограмма обычно изменена [11], электроретинограмма изменяется с возрастном по мере прогрессирования заболевания [11]. Для «fundus flavimaculatus» в отличие от истинной болезни Штаргардта характерен аутосомно-доминантный тип наследования (мутации гена *PRPH2*), сравнительно поздний дебют заболевания (старше 50 лет), высокая и сравнительно стабильная острота зрения, отсутствие эффекта «темной хориоидеи» у большинства пациентов [11]. Изменения сетчатки при этом заболевании не сопровождаются наличием отслойки нейроэпителия и скоплением вителлиформного вещества в фовеа, что облегчает дифференциальную диагностику.

При *ретикулярной дистрофии* формируется картина множественных гиперфлюоресцирующих желтоватых фокусов, напоминающая рыболовную сеть. В макуле, по данным ОКТ, — отложение гиперрефлективного материала между комплексом пигментный эпителий/мембрана Бруха и наружными сегментами фоторецепторов. Электроокулограмма имеет пограничные значения или снижена, электроретинограмма обычно изменена [37].

При «*fundus pulverulentus*» описаны множественные мелкие пигментированные очаги в заднем полюсе глаза. При аутофлюоресценции — пятнистая картина участков гипо- и гиперфлюоресценции, по результатам ФАГ — множественные гиперфлюоресцирующие пятна в артериальной и венозной фазах, на ОКТ — отслойка нейроэпителия. Электроокулограмма обычно не изменена [38, 39].

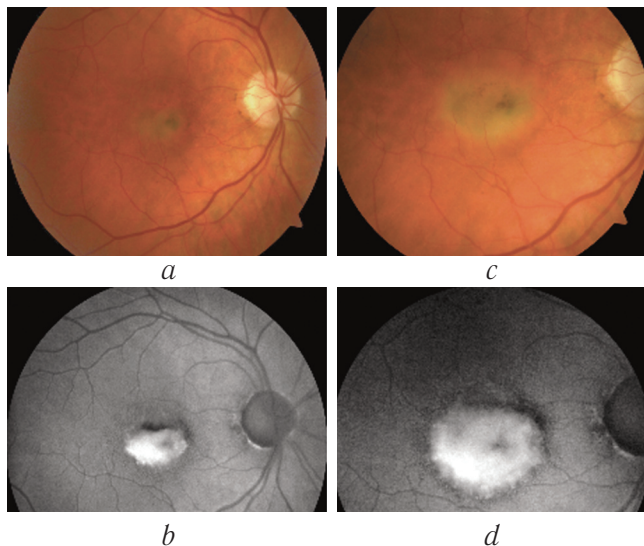
*Вителлиформная дистрофия Беста*, впервые описанная немецким офтальмологом Ф. Бестом в 1905 г., является наиболее распространенной формой аутосомно-доминантной макулярной дистрофии, вызванной мутациями в гене *BEST1* [28]. Заболевания, вызванные мутациями в гене *BEST1*, выделяют в отдельную группу «бестрофинопатий». К их числу, кроме болезни Беста, относят вителлиформную дистрофию взрослых, аутосомно-рецессивную бестрофинопатию, аутосомно-доминантную витреоретинохориоидопатию, пигментный ретинит.

Основные жалобы пациентов на снижение остроты зрения, появление фотофобий и метаморфопсий [24], по мере прогрессирования заболевания острота зрения снижается. Возраст начала заболевания варьирует от первой до шестой декады, средний возраст соответствует четвертой декаде жизни [24, 40]. Наиболее распространенной ассоциированной патологией является гиперметропия разных степеней [41].

Основываясь на офтальмоскопической картине, было предложено несколько классификаций болезни Беста по стадиям.

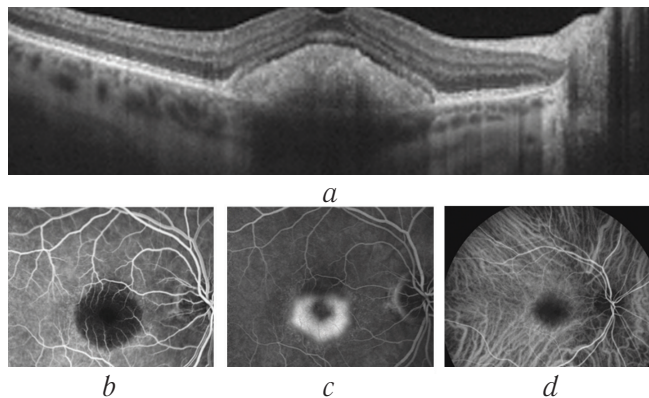
Предвителлиформная стадия: в фовеа нет изменений, но электроокулограмма уже не соответствует норме. Вителлиформная стадия: в фовеа отложения желтоватого материала, напоминающего яичный желток (рис. 4, *c, d*). Очаг вителлиформного материала обычно превышает по размеру диск зрительного нерва. Стадия «яичницы-болтуни»: ранее слитый желтообразный материал распадается (рис. 4, *a, b*). Псевдогипопион: горизонтальный уровень желтоватого материала виден в нижней части поражения, в верхней содержится относительно прозрачная жидкость. Картина аутофлюоресценции, ОКТ, ФАГ, ангиографии с красителем индоцианином зелёный ничем принципиально не отличается от вителлиформной дистрофии взрослых (рис. 5).

Атрофическая стадия: наличие хориоретинальной атрофии. Последующее рубцевание может быть связано с развитием новообразованных сосудов. В большинстве классификаций рубцовая, или неоваскулярная стадия, считается последней (рис. 6) [28].



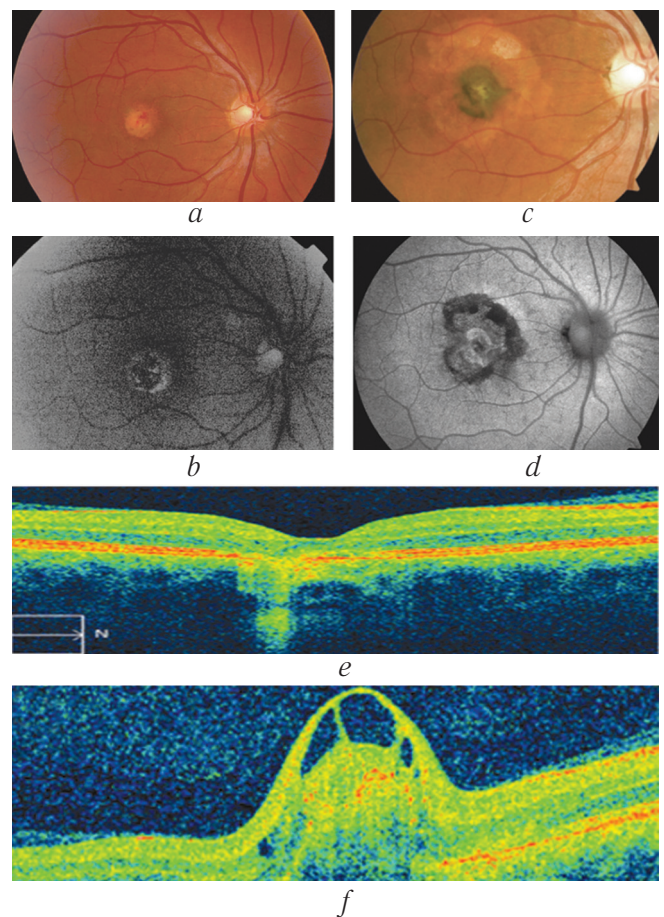
**Рис. 4.** Типичный случай болезни Беста, дебютирующей во взрослом возрасте: *a* — цветное фото 2014 г. (в макуле очаг овальной формы жёлтого цвета с отложением пигмента); *b* — исследование аутофлюоресценции 2014 г. (в макуле гиперавтофлюоресцирующий очаг овальной формы с гипофлюоресцирующей зоной над очагом); *c* — цветное фото 2016 г. (в макуле очаг овальной формы жёлтого цвета с отложением пигмента, который значительно увеличился в размере по сравнению с 2014 г.); *d* — исследование аутофлюоресценции 2016 г. (в макуле гиперавтофлюоресцирующий очаг овальной формы, гипофлюоресцирующая зона над очагом не видна из-за увеличения площади, занятой вителлиформным веществом).

**Fig. 4.** Best macular dystrophy, a typical case, fundus photo and autofluorescence: *a* — fundus photo, 2014; *b* — FA, 2014; *c* — fundus photo, 2016; *d* — FA, 2016



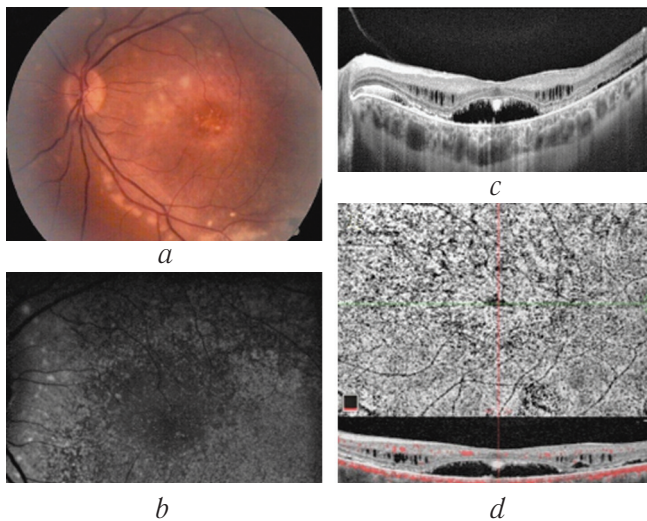
**Рис. 5.** Типичный случай болезни Беста, дополнительные исследования: *a* — ОКТ высокого разрешения (гиперрефлективное вителлиформное вещество, заполняющее пространство под отслоенным нейроэпителием); *b* — ФАГ (ранняя артериовенозная фаза исследования, округлый гипофлюоресцирующий очаг в макуле); *c* — ФАГ (поздняя артериовенозная фаза исследования, гиперфлюоресценция в зоне наличия вителлиформного вещества в виде «кольца»); *d* — ангиография с индоцианин-зеленым красителем (гипофлюоресцентное пятно в фовеоле в зоне наличия вителлиформного вещества)

**Fig. 5.** Best macular dystrophy, a typical case: *a* — spectral OCT; *b*, *c* — FA (early, late); *d* — ICG



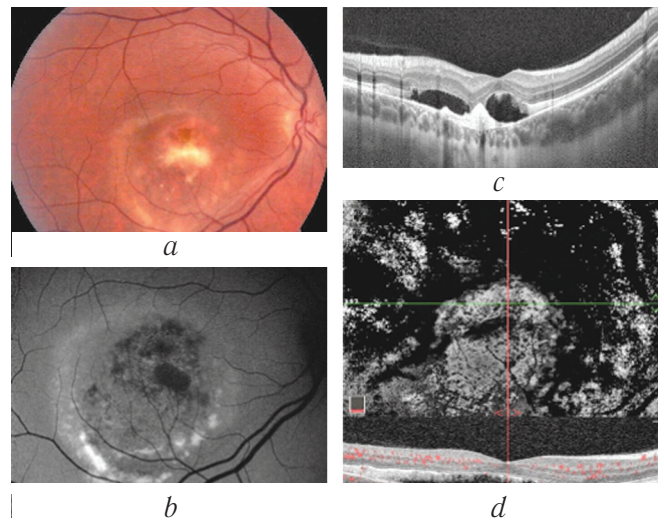
**Рис. 6.** Случай болезни Беста, осложнённой формированием хориоидальной неоваскуляризации в процессе наблюдения за пациентом: *a* — цветное фото сетчатки при первом визите (в макуле округлый очаг с признаками атрофии и гиперплазии пигментного эпителия); *b* — исследование аутофлюоресценции при первом визите (гиперавтофлюоресцирующие мелкие очаги по краю зоны атрофии пигментного эпителия, в центре — участки гипоавтофлюоресценции, соответствующие зонам атрофии ретинального пигментного эпителия); *c* — цветное фото сетчатки через год после первого визита (значительное увеличение площади участка атрофии пигментного эпителия, признаки рубцевания в центре); *d* — исследование аутофлюоресценции через год (гипоавтофлюоресцирующее кольцо атрофии пигментного эпителия, гиперавтофлюоресцирующий участок, соответствующий хориоидальной неоваскуляризации с признаками рубцевания в центре); *e* — ОКТ при первом визите (отслойка нейроэпителия прилежит, зоны разрушения фоторецепторов, признаки атрофии ретинального пигментного эпителия); *f* — ОКТ через год после первого визита (пигментный эпителий утолщен, пигментный эпителий и нейроэпителий приподняты гиперэкзогенным субстратом, соответствующим хориоидальной неоваскуляризации, кисты в слоях нейросенсорной ретины)

**Fig. 6.** Best macular dystrophy, outcome with CNV: *a* — fundus photo at the first visit; *b* — FA at the first visit; *c* — fundus photo one year after the first visit; *d* — FA one year after the first visit; *e* — OCT at the first visit; *f* — OCT one year after the first visit



**Рис. 7.** Семейный случай аутосомно-рецессивной бестрофинопатии (отец семейства): *a* — фото сетчатки (в макуле участок атрофии и гиперплазии пигментного эпителия с желтыми включениями, множественные желтые очаги вдоль сосудистых аркад); *b* — исследование аутофлюоресценции (гипераутофлюоресцирующие мелкие очаги вдоль сосудистых аркад, с височной стороны от диска зрительного нерва, в макуле мелкоочечная гипер- и гипоаутофлюоресценция); *c* — ОКТ высокого разрешения (отслойка нейроэпителия с остаточным количеством вителлиформного вещества со стороны диска зрительного нерва, «вытягивание» фоторецепторов, зоны их разрушения, кистозные изменения нейроэпителия, признаки атрофии ретинального пигментного эпителия); *d* — ОКТ в ангиорежиме, слой хориокапилляров (отсутствуют признаки наличия новообразованных сосудов)

**Fig. 7.** Best macular dystrophy, outcome with CNV: *a* — fundus photo at the first visit; *b* — FA at the first visit; *c* — OCT at the first visit; *d* — fundus photo one year after the first visit; *e* — FA one year after the first visit; *f* — OCT one year after the first visit



**Рис. 8.** Семейный случай аутосомно-рецессивной бестрофинопатии (сын пациента, представленного на рис. 7). Вариант течения с формированием хориоретинального рубца в исходе заболевания: *a* — цветное фото сетчатки (в макуле округлый очаг с признаками атрофии и гиперплазии пигментного эпителия с желтыми включениями по краю очага); *b* — исследование аутофлюоресценции (гипераутофлюоресцирующие мелкие очаги по нижнему краю очага в виде «бус», в центре очага — участки гипоаутофлюоресценции, свидетельствующие о наличии атрофии ретинального пигментного эпителия и рубцовых изменений); *c* — ОКТ высокого разрешения (отслойка нейроэпителия с остаточным количеством вителлиформного вещества, «вытягивание» фоторецепторов, обширные зоны их разрушения, признаки атрофии ретинального пигментного эпителия, рубцовые изменения в центре очага); *d* — ОКТ в ангиорежиме, слой хориокапилляров (отсутствуют признаки наличия новообразованных сосудов)

**Fig. 8.** Best macular dystrophy, outcome with CNV: *a* — fundus photo at the first visit; *b* — FA at the first visit; *c* — OCT at the first visit; *d* — fundus photo one year after the first visit; *e* — FA one year after the first visit; *f* — OCT one year after the first visit

Наиболее упоминаемыми являются классификации J. Gass [9] и A. Deutman [41]. J. Gass определил последовательность, при которой стадия псевдогипопиона следует перед стадией «яичницы-болтуны». Исследование R. Clemett показало, что эта последовательность может быть нарушена, более того, возможно движение по стадиям вперед и назад в течение нескольких лет [40] (см. рис. 4). Возможны проявления разных стадий на парных глазах [40] или сочетания разных стадий на одном глазу [28].

**Аутосомно-рецессивная бестрофинопатия.** Рecessивные мутации гена *BEST1* вызывают развитие аутосомно-рецессивной бестрофинопатии, впервые описанной R. Burgess et al. в 2008 г. [42]. Заболевание обычно проявляется на второй декаде жизни, но возможен более поздний дебют на четвертой-пятой декадах [43, 44]. Протека-

ет как ретинальная дистрофия с отложением гипераутофлюоресцирующего вителлиформного вещества в заднем полюсе глаза в виде единичного очага или множественных фокусов (рис. 7, 8). Наиболее часто сопутствует амблиопия, малая аксиальная длина глаза, гиперметропия, закрытоугольная глаукома. Возможны дисфункции на электроретинограмме, при этом электроокулограмма долго остаётся в пределах нормы [45]. При наличии центрального поражения в макулярной области определяется отслойка нейроэпителия, частично или полностью заполненная вителлиформным веществом. При оценке его количества и степени резорбции используют классификацию, предложенную при болезни Беста. В отличие от болезни Беста при аутосомно-рецессивной бестрофинопатии часто выявляется кистозный отёк нейроэпителия (см. рис. 7), что



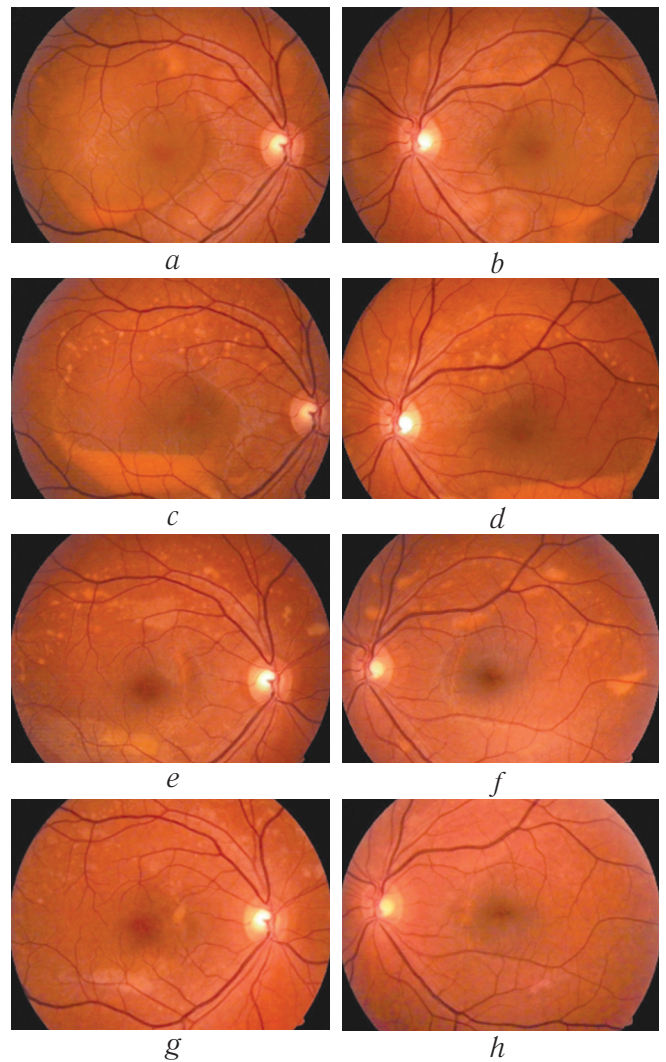
С. Voop et al. считают важным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с доминантными формами заболевания.

Также частым симптомом является появление хориоретинального рубца в макуле без развития хориоидальной неоваскуляризации после частичной резорбции вителлиформного вещества на фоне естественного течения заболевания (см. рис. 8) [45].

**Острая эксудативная полиморфная вителлиформная макулопатия** — достаточно редкое заболевание, впервые описанное J. Gass у двоих пациентов в 1988 г., а затем и у третьего — в 1997 г. У всех пациентов болезнь дебютировала остро с головных болей с последующим снижением остроты зрения. На глазном дне выявлялись множественные округлые и овальные желтовато-белесоватые очаги в виде сот на уровне пигментного эпителия сетчатки в макулярной области и вокруг диска зрительного нерва, а также серозные отслойки. Субретинальные очаги постепенно сливались и формировали фигуру в виде мениска под макулой, имитируя болезнь Беста [46], как и в представленном нами клиническом случае (рис. 9). В последующем вителлиформное вещество практически полностью резорбировалось, центральная отслойка нейроретинепителия прилегла, острота зрения полностью восстановилась.

У пациентов не выявляются мутации в генах бестрофина и периферина, заболевание развивается билатерально, электроокулография в половине случаев остается неизменной [47]. В ряде исследований описаны случаи, когда триггером для развития острой эксудативной полиморфной макулопатии становятся паранеопластические процессы [48].

**Паранеопластическая вителлиформная ретинопатия** — редкое заболевание, связанное с развитием аутоиммунного процесса, ассоциированного с раком и меланомой. Ретинопатию, ассоциированную с раком, обычно наблюдают у пациентов с мелкоклеточной карциномой легкого, опухолями молочной железы. Аутоиммунный ответ включает выработку антител, вызывающих апоптоз фоторецепторов, что приводит к достаточно серьезной дегенерации сетчатки, затрагивающей колбочки и палочки. Меланома-ассоциированная ретинопатия развивается у пациентов со злокачественной кожной или увеальной меланомой, при этом мишенью аутоантител являются биполярные клетки сетчатки. По своей клинической офтальмологической картине забо-



**Рис. 9.** Случай острой эксудативной полиморфной вителлиформной макулопатии, мужчина, 40 лет: *a, b* — сетчатка обоих глаз при первом посещении (обширные множественные отслойки нейроретинепителия на обоих глазах, заполненные вителлиформным веществом); *c, d* — сетчатка обоих глаз через 6 мес. (определяется изменение локализации вителлиформного вещества, формирование отчетливого псевдогипопиона); *e, f* — сетчатка обоих глаз через 21 мес. (полное прилегание отслоек нейроретинепителия с частичным рассасыванием вителлиформного вещества); *g, h* — сетчатка обоих глаз через 6 лет от начала заболевания (полное прилегание отслоек нейроретинепителия, остаточное количество вителлиформного вещества)

**Fig. 9.** Acute exudative polymorphic vitelliform maculopathy, fundus photo: *a, b* — at the time of the first visit; *c, d* — after 6 months; *e, f* — after 21 months; *g, h* — after 6 years from the onset of the disease

левание мало отличается от острой эксудативной полиморфной макулопатии. Впервые такой случай с вителлиформными проявлениями был описан М. Sotoden et al. в 2005 г., а затем группой во главе с Т. J. P. Nieuwendijk, а в 2007 г. — С.В. Саакян и др. в ходе комплексной диагностики меланома-ассоциированной вителлиформной

ретинопатии описали характерные признаки. Клинически в заднем полюсе определялись круглые или овальные серо-жёлтые разнокалиберные фокусы. По данным ФАГ: гипофлюоресценция в ранних фазах, переходящая в изофлюоресценцию в поздних. По данным ОКТ: локальное утолщение и гиперрефлективность наружных слоёв сетчатки, отслойка нейроэпителия, округлые мелкие гиперрефлективные фокусы на уровне наружных ретинальных слоёв [49]. В 2008 г. появилось сообщение о случае вителлиформного поражения на парном глазу пациента с хориоидальной меланомой. Вителлиформные отложения были схожи с подобными при болезни Беста и соответствовали стадии псевдогипопиона. У пациента не было семейного анамнеза, также не было выявлено мутаций в гене *BEST1* [50]. M. Agonov et al. впервые описали гистологическую картину при паранеопластической вителлиформной ретинопатии, они выявили повреждение наружного ядерного и плексиформного слоёв, внутреннего ядерного слоя, что, по их мнению, является признаком аутоиммунного процесса [51].

**Токсическая ретинопатия, связанная с применением ингибиторов MEK.** Протеины подсемейства MEK и, в частности, MEK  $1/2$  являются одними из ключевых в карциногенезе. Ингибиторы MEK в качестве монотерапии продемонстрировали свою эффективность при различной онкопатологии. В литературе описываются клинические случаи ретинопатии, ассоциированной с селективным ингибитором MEK биниметинибом. Клиническая картина двухсторонней ретинопатии с очаговыми серо-жёлтыми, биомикроскопически слабо заметными поражениями на средней периферии вдоль височных сосудистых аркад и большим фовеальным очагом. У всех пациентов наблюдалась выраженная светобоязнь. Размер и количество очагов в макуле легче определялись в инфракрасном свете, некоторые поражения имели диаметр более 1 диаметра диска зрительного нерва. По данным оптической когерентной томографии были выявлены множественные серозные отслойки нейроэпителия, утолщение наружных слоёв сетчатки [52].

**Токсическая ретинопатия, связанная с приемом дефероксамина.** В литературе описаны случаи токсического действия дефероксамина. Один из них выявлен при длительном применении прерапата большой талассемией на фоне частых переливаний крови. У пациентки наблюдалась клиническая картина, схожая с паттерн-дистрофиями. На одном глазу — вителлиформное

монофокусное поражение в фовеа, на другом — перераспределение пигмента с формированием зон гипер- и гипопигментации [53].

#### Лечение вителлиформных поражений макулы

В настоящее время не существует утверждённой терапии для предотвращения развития или облегчения резорбции вителлиформных отложений, направленной на сохранение или улучшение зрительных функций пациента.

Применение фотодинамической терапии у пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых в работах E. Ergan привело к значительному снижению остроты зрения [54].

Распространённость хориоидальной неоваскуляризации при вителлиформных поражениях документирована недостаточно хорошо. В случае её выявления проводят лечение с использованием анти-VEGF-терапии в соответствии с протоколами лечения ВМД. G. Mitoum et al. сообщили, что лечение ранибизумабом стабилизировало остроту зрения и уменьшило толщину сетчатки в макуле в 24 случаях хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых [55]. Пациенты получали три ежемесячных интравитреальных инъекций ранибизумаба, а затем дополнительные процедуры по мере необходимости в течение 12 мес. L. Tiosano et al. ретроспективно оценивали 11 глаз с вителлиформной дистрофией взрослых и 60 глаз с ВМД (обе группы с хориоидальной неоваскуляризацией). Острота зрения до и после лечения, а также среднее количество требуемых инъекций были одинаковыми у пациентов с ВМД и вителлиформной дистрофией взрослых [56].

В совокупности эти данные свидетельствуют, что анти-VEGF-терапия, используемая в лечении вителлиформной дистрофии взрослых, осложнённой хориоидальной неоваскуляризацией, способствует стабилизации остроты зрения, обратному развитию новообразованных сосудов. Применение анти-VEGF для лечения вителлиформной дистрофии взрослых при отсутствии субретинальной неоваскулярной мембраны в настоящее время представляется неоправданным. Использование фотодинамической терапии для лечения субретинальных неоваскулярных мембран, осложняющих вителлиформную дистрофию взрослых, может привести к атрофии пигментного эпителия и снижению остроты зрения, поэтому ее следует избегать.

Наиболее перспективным считается развитие генной терапии, которую планируют применять

для лечения моногенных форм вителлиформной дистрофии взрослых [57].

### Дифференциальная диагностика вителлиформных поражений макулы

Вителлиформные поражения макулы требуют проведения дифференциальной диагностики с влажной формой ВМД и хронической ЦСР. Все заболевания имеют средний возраст дебюта на пятой-шестой декаде жизни, могут протекать с наличием отслойки нейроэпителия, изменениями пигментного эпителия, имеют повышенный риск развития субретинальной неоваскуляризации, не исключают наличие друз. Если обследование пациента с макулярной патологией включает в себя только проведение ОКТ, то различить эти заболевания в большинстве случаев не представляется возможным.

В отличие от типичной ВМД, при которой депозиты на базальной мембране являются ранней находкой, именно фоторецепторы являются первыми клетками, страдающими при вителлиформных поражениях. Фоторецепторы могут быть разрушены по краю вителлиформных отложений, при этом наиболее сильно страдают их сегменты в центре поражения. Депозиты на базальной мембране также выявляют в глазах с вителлиформной дистрофией взрослых, однако предполагается, что их присутствие может быть связано с преклонным возрастом пациентов и не обязательно ассоциированы с наличием ВМД.

J. Arnold et al. наблюдали более низкую степень воспалительной инфильтрации в хориоиде глаз с вителлиформной дистрофией взрослых по сравнению с глазами с ВМД. Они предположили, что это различие может быть связано с разницей в локализации субстрата: вителлиформных отложений под нейроэпителием при вителлиформной дистрофии взрослых и друз под пигментным эпителием при ВМД. Поскольку воспаление играет важную роль в патогенезе ВМД, меньшая степень воспалительных реакций при вителлиформной дистрофии взрослых может отражать существенную разницу в патогенезе двух этих фенотипов. Исследователи предположили, что вителлиформный материал не образуется при ВМД лишь потому, что пигментный эпителий и фоторецепторы погибают слишком быстро [3]. Однако на сегодняшний день недостаточно данных для утверждения, что атрофия протекает быстрее при ВМД, чем при вителлиформной дистрофии взрослых. Возможно, изменение фагоцитоза является основным дефектом

при вителлиформной дистрофии взрослых, при этом в патогенезе ВМД могут доминировать другие изменения пигментного эпителия.

Друзы и друзоподобные отложения были неоднократно описаны у пациентов с вителлиформной дистрофией взрослых с мутациями в генах *BEST1*, *IMPG1* или *IMPG2*. Тем не менее, различия между ВМД с вителлиформными отложениями и вителлиформной дистрофией взрослых с друзами не до конца ясны. В опубликованной литературе нет единого мнения, к какой патологии следует относить случаи со множественными друзами (независимо от их типа и размера) и вителлиформным материалом: к ВМД, к вителлиформной дистрофии или к сочетанию этих двух заболеваний. Очевидно, отсутствие единых диагностических критериев для вителлиформной дистрофии взрослых привело к исследованиям гетерогенных популяций, затрудняя сравнение между исследованиями и группами пациентов [29].

Одной из причин гетерогенности может быть возраст постановки диагноза. Пациентам с далекозашедшей и вовремя не выявленной вителлиформной дистрофией взрослых может быть диагностирована центральная географическая атрофия как проявление ВМД.

Перспективным в дифференциальной диагностике двух этих заболеваний является детальная клиническая оценка с использованием мультимодальной визуализации, в частности сравнение данных пациентов с вителлиформными поражениями взрослых без моногенных мутаций, ассоциированных с этим фенотипом, с данными и генетическими находками пациентов с ВМД.

Вителлиформную дистрофию при выраженной дегградации вителлиформного материала трудно отличить от хронической ЦСР, обеим характерна относительная сохранность зрительных функций и нейроэпителия. Вероятно, при этих патологиях фоторецепторы функционируют достаточно хорошо, несмотря на физическое отделение их от пигментного эпителия, а важные метаболиты могут диффундировать между фоторецепторами и пигментным эпителием через вителлиформный материал. Макрофаги, присутствующие в вителлиформных отложениях, могут в некоторой степени выполнять функции пигментного эпителия, например осуществлять фагоцитоз отходов жизнедеятельности фоторецепторов [58]. Для проведения дифференциальной диагностики наряду с тщательным сбором анамнеза требуется применение мультимодального подхода. Для ЦСР характерна связь с приёмом кортикостероидов и различными стрессовыми ситуациями. По данным

ОКТ определяется утолщение хориоидеи, наличие гравитационных дорожек, по данным ФАГ — типичные точки просачивания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенным препятствием в исследовании вителлиформных поражений является отсутствие в настоящее время четкого консенсуса в отношении клинических признаков, необходимых для постановки диагноза. Возраст наступления заболевания, наличие эпиретинальной мембраны и витреомакулярных тракций, а также двусторонний характер поражения являются причиной научных споров.

Вителлиформные изменения у взрослых могут быть следствием ряда заболеваний, в числе которых паттерн-дистрофия, вителлиформная дистрофия Беста, аутомно-рецессивная бестрофинопатия, острая экссудативная полиморфная вителлиформная макулопатия и паранеопластическая вителлиформная ретинопатия, ассоциированные с онкологическими и воспалительными заболеваниями, а также вителлиформные поражения, связанные с приемом препаратов.

Заболевания могут дебютировать в разном возрасте, протекать моно- и мультифокально, иметь различные стадии дегенерации вителлиформного материала, формировать отслойки нейросенсорной сетчатки, кисты нейроэпителия, хориоретинальные рубцы, зоны атрофии, маскируясь под другие поражения макулярной зоны и заднего полюса глаза, что достаточно часто приводит к необоснованной и небезопасной терапии. В дифференциальной диагностике целесообразен мультимодальный подход, включающий широкий спектр исследований, в том числе, электрофизиологических и генетических.

## ЛИТЕРАТУРА

- Chowers I, Tiosano L, Audo I, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a fresh perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2015;47:64-85. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.02.001>.
- Dubovy S, Hairston R, Schatz H, et al. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: clinicopathologic correlation of three cases. *Retina.* 2000;20(6):638-649. <https://doi.org/10.1097/00006982-200006000-00010>.
- Arnold J, Sarks J, Killingsworth M, et al. Adult vitelliform macular degeneration: a clinicopathological study. *Eye.* 2003;17(6):717-726. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700460>.
- Benhamou N, Souied E, Zolf R, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a study by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):362-367. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01946-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01946-3).
- Querques G, Bux A, Prato R, et al. Correlation of visual function impairment and optical coherence tomography findings in patients with adult-onset foveomacular vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(1):135-142. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.02.017>.
- Freund K, Laud K, Lima L, et al. Acquired vitelliform lesions. *Retina.* 2011;31(1):13-25. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181ea48ba>.
- Marmor M, Byers B. Pattern dystrophy of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1977;84(1):32-44. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90320-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90320-8).
- Hsieh R, Fine B, Lyons J. Patterned dystrophies of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol.* 1977;95(3):429-435. <https://doi.org/10.1001/archoph.1977.04450030071006>.
- Gass JD. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4<sup>th</sup> ed. Mosby-Year Book Inc., St Louis; 1997.
- Francis P. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(9):1115-1119. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.062695>.
- Boon C, van Schooneveld M, den Hollander A, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(11):1504-1511. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.115659>.
- Yang Z, Lin W, Moshfeghi D, et al. A novel mutation in the RDS/Peripherin gene causes adult-onset foveomacular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(2):213-218. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01815-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01815-9).
- Gass J. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974;72:139-156.
- Renner A, Tillack H, Kraus H, et al. Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2004;24(6):929-39. <https://doi.org/10.1097/00006982-200412000-00014>.
- Furino C, Boscia F, Cardascia N, et al. Fundus autofluorescence, optical coherence tomography and visual acuity in adult-onset foveomacular dystrophy. *Ophthalmologica.* 2008;222(4):240-244. <https://doi.org/10.1159/000130427>.
- Parodi M, Iacono P, Pidio M, et al. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina.* 2008;28(6):801-807. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31816f859d>.
- Coscas F, Puche N, Coscas G, et al. Comparison of macular chorioidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):64-69. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12931>.
- Burgess D, Olk R, Uniat L. Macular disease resembling adult foveomacular vitelliform dystrophy in older adults. *Ophthalmology.* 1987;94(4):362-6. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(87\)33438-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(87)33438-4).
- Bandah-Rozenfeld D, Collin R, Banin E, et al. Mutations in IMPG2, encoding interphotoreceptor matrix proteoglycan 2, cause autosomal-recessive retinitis pigmentosa. *Am J Hum Gen.* 2010;87(2):199-208. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.004>.
- Boon C, den Hollander A, Hoyng C, et al. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog*

- Retin Eye Res.* 2008;27(2):213-235. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.01.002>.
21. Wells J, Wroblewski J, Keen J, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet.* 1993;3(3):213-218. <https://doi.org/10.1038/ng0393-213>.
  22. Petrukhin K, Koisti M, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet.* 1998;19(3):241-247. <https://doi.org/10.1038/915>.
  23. Krämer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the *VMD2* gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Gen.* 2000;8(4):286-292. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200447>.
  24. Renner A, Tillack H, Kraus H, et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with *VMD2* gene mutations. *Ophthalmology.* 2005;112(4):586-592.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.10.041>.
  25. Querques G, Zerbib J, Santacroce R, et al. Functional and clinical data of Best vitelliform macular dystrophy patients with mutations in the *BEST1* gen. *Mol Vis.* 2009;15:2960-2972.
  26. Meunier I, Manes G, Bocquet B, et al. Frequency and clinical pattern of vitelliform macular dystrophy caused by mutations of interphotoreceptor matrix *IMPG1* and *IMPG2* genes. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2406-2414. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.028>.
  27. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina.* 2008;28(1):5-35. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318158eca4>.
  28. Boon CJ, Kleverin 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. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.04.002>.
  29. Querques G, Forte R, Querques L, et al. Natural course of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:304-313. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.047>.
  30. Barbazetto IA, Yannuzzi NA, Klais CM, et al. Pseudo-vitelliform macular detachment and cuticular drusen: exclusion of 6 candidate genes. *Ophthalmic Genet.* 2007;28(4):192-197. <https://doi.org/10.1080/13816810701538596>.
  31. Jaouni T, Averbukh E, Burstyn-Cohen T, et al. Association of pattern dystrophy with an *HTRA1* singlenucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):987-991. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2012.1483>.
  32. Deutman AF, van Blommestein JD, Henkes HE, et al. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Arch Ophthalmol.* 1970;83(5):558-569. <https://doi.org/10.1001/archophth.1970.00990030558006>.
  33. Weleber RG, Carr RE, Murphey WH, et al. Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(11):1531-1542. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090110097033>.
  34. Apfelstedt-Sylla E, Theischen M, Ruther K, et al. Extensive intra-familial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutations in the human RDS/peripherin gene. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(1):28-34. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.1.28>.
  35. Gorin MB, Jackson KE, Ferrell RE, et al. A peripherin/retinal degeneration slow mutation (Pro-210-Arg) associated with macular and peripheral retinal degeneration. *Ophthalmology.* 1995;102(2):246-255. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)31029-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)31029-9).
  36. Yang Z, Li Y, Jiang L, et al. A novel RDS/peripherin gene mutation associated with diverse macular phenotypes. *Ophthalmic Genet.* 2004;25(2):133-145. <https://doi.org/10.1080/13816810490514388>.
  37. Hannan SR, de Salvo G, Stinghe A, et al. Common spectral domain OCT and electrophysiological findings in different pattern dystrophies. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):605-610. <https://doi.org/10.1136/bjophthol-2011-301257>.
  38. Slezak H, Hommer K. [Fundus pulverulentus. (In German)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1969;178(2):176-182. <https://doi.org/10.1007/bf00414383>.
  39. Roy R, Saurabh K, Shah D. Multimodal imaging in a case of fundus pulverulentus. *Retina.* 2018;38(7): e55-e58. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002213>.
  40. Clemett R. Vitelliform dystrophy: long-term observations on New Zealand pedigrees. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1991;19(3):221-227. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1991.tb00665.x>.
  41. Deutman AF. The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. *Br J Ophthalmol.* 1971;55:788. <https://doi.org/10.1136/bjo.55.11.788>.
  42. Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of *BEST1* causes a distinct retinopathy in humans. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):19-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.08.004>.
  43. Borman AD, Davidson AE, O'Sullivan J, et al. Childhood-onset autosomal recessive bestrophinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(8):1088-1093. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2011.197>.
  44. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Héon E. Detailed analysis of retinal function and morphology in a patient with autosomal recessive bestrophinopathy (ARB). *Doc Ophthalmol.* 2009;118(3):239-246. <https://doi.org/10.1007/s10633-008-9154-5>.
  45. Boon CJ, van den Born LI, Visser L, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology.* 2013;120(4):809-820. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.057>.
  46. Gass J, Chuang E, Granek H. Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1988;86:354-366.
  47. Barbazetto I, Dansingani K, Dolz-Marco R, et al. Idiopathic acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Ophthalmology.* 2018;125(1):75-88. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.020>.
  48. Koreen L, He SX, Johnson MW, et al. Anti-retinal pigment epithelium antibodies in acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(1):23-29. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2010.316>.
  49. Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Меланома-ассоциированная вителлиформная ретинопатия (клиническое наблюдение) // Вестник

- офтальмологии. — 2018. — Т. 134. — № 4. — С. 61-67. [Saakyan SV, Myakoshina EB. Melanoma-associated vitelliform retinopathy (a clinical case study). *Annals of ophthalmology*. 2018;134(4): 61-67. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404161>.
50. Eksandh L, Adamus G, Mosgrove L, Andréasson S. Autoantibodies against bestrophin in a patient with vitelliform paraneoplastic retinopathy and a metastatic choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(3):432-435. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.3.432>.
  51. Aronow M, Adamus G, Abu-Asab M, et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(6):558-564. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.02.004>.
  52. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1437-1441. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu169>.
  53. Genead M, Fishman G, Anastasakis A, et al. Macular vitelliform lesion in desferrioxamine-related retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2010;121(2):161-166. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9236-z>.
  54. Ergun E, Tittl M, Stur M. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):37-41. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.1.37>.
  55. Mimoun G, Caillaux V, Querques G, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2013;33(3):513-521. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3182753adb>.
  56. Tiosano L, Jaouni T, Averbukh E, et al. Bevacizumab treatment for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(6):890-896. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000486>.
  57. Conley S, Naash M. Gene therapy for PRPH2-associated ocular disease: challenges and prospects. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(11): a017376-a017376. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017376>.
  58. Tang P, Kono M, Koutalos Y, et al. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:48-63. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.09.002>.

#### Сведения об авторах

**Наталья Валентиновна Матско** — врач-офтальмолог, 5-е офтальмологическое отделение, ФГАУ «НМИЦ „МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург; аспирант, кафедра офтальмологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. E-mail: matsko.natalia@mail.ru.

**Марина Васильевна Гату** — д-р мед. наук, заместитель директора по организационно-клинической работе, ФГАУ «НМИЦ „МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург; доцент, кафедра офтальмологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. E-mail: m-gatsu@yandex.ru.

**Нюргюяна Николаевна Григорьева** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», Территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург; ассистент, кафедра отоларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: grinur@mail.ru.

#### Information about the authors

**Nataliia V. Matcko** — Ophthalmologist, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg Branch, Saint Petersburg, Russia; PhD Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: matsko.natalia@mail.ru.

**Marina V. Gatsu** — Dr. Med. Sci., Deputy Director of Clinical Services, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg Branch, Saint Petersburg, Russia; Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: m-gatsu@yandex.ru.

**Nyurguyana N. Grigoryeva** — Ophthalmologist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Consultative Diagnostic Center No. 1”, Regional Daibetical Center, Saint Petersburg, Russia; PhD, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: grinur@mail.ru.