



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

# Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев)

С.В. Милаш<sup>1</sup> ✉, И.В. Зольникова<sup>1</sup>, В.В. Кадышев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

*В серии клинических случаев представлены примеры мультимодальной визуализации наследственных дистрофий сетчатки (НДС) на приборе Mirante (Nidek, Япония) и их сопоставление с результатами электрофизиологических методов диагностики. Обследовано 4 пациента с различными НДС: вителлиформной макулодистрофией взрослых, болезнью Штаргардта, в том числе с fundus flavimaculatus, и пигментным ретинитом. Мультимодальная визуализация включала цветную фундус-фотографию, аутофлуоресценцию глазного дна, ретрорежим и оптическую когерентную томографию. Электроретинографию выполняли на электроретинографе MBN (Россия), электроокулографию — на системе ReTISCAN Science (Roland Consult, Германия). С помощью неинвазивных методов визуализации сетчатки показаны специфические паттерны наследственных дистрофий, хорошо коррелировавшие с данными электрофизиологических исследований. Комбинация мультимодальной визуализации на платформе Mirante (Nidek, Япония) в сочетании с электрофизиологическими методами диагностики может быть успешно использована в комплексной диагностике, мониторинге прогрессирования и оценке результатов лечения НДС.*

**Ключевые слова:** вителлиформная макулодистрофия взрослых; болезнь Штаргардта; fundus flavimaculatus; пигментный ретинит; cSLO; FAF; ОКТ; ретрорежим

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Милаш С.В., Зольникова И.В., Кадышев В.В. Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 75-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

## Multimodal imaging of hereditary retinal dystrophies (a series of clinical cases)

Sergei V. Milash<sup>1</sup> ✉, Inna V. Zolnikova<sup>1</sup>, Vitaly V. Kadyshchev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup> Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia

[sergey\\_milash@yahoo.com](mailto:sergey_milash@yahoo.com)

*Multimodal visualization data of inherited retinal degeneration (IRD) on a Mirante platform (Nidek, Japan), used in a number of clinical cases, is compared with the data obtained by electrophysiological diagnostic methods. 4 patients with varying IRD were examined: adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, Stargardt disease, including those with fundus flavimaculatus, and retinitis pigmentosa. Multimodal imaging includes: colour fundus imaging, fundus autofluorescence, retro mode, and optical coherence tomography. Electrorretinography was performed using an MBN electrorretinograph (Russia), and electrooculography was performed using a RETIScan Science system (Roland Consult, Germany). Using non-invasive retinal imaging methods, specific patterns of inherited dystrophies were shown, which correlated well with the data of electrophysiological research methods. The combination of multimodal imaging on the Mirante platform (Nidek, Japan) in combination with electrophysiological diagnostic methods can be successfully used in complex diagnostics, monitoring of the progression, and evaluation of the results of IRD treatment.*

**Keywords:** adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy; Stargardt disease; *fundus flavimaculatus*; retinitis pigmentosa; cSLO; FAF; OCT; retro mode

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Milash S.V., Zolnikova I.V., Kadyshch V.V. Multimodal imaging of hereditary retinal dystrophies (a series of clinical cases). Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 75-82 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — большая группа наследственных заболеваний глаз. На сегодняшний день известно более 260 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями сетчатки [1]. НДС развиваются в результате мутаций, которые приводят к поражению фоторецепторных клеток, проявляются дисфункцией сетчатки и потерей зрения. НДС являются клинически гетерогенными, различаются по степени тяжести, возрасту возникновения, патогенезу, характеру прогрессирования заболевания и характеру наследования [1, 2]. За последнее десятилетие предпринято множество попыток охарактеризовать каждый вид дистрофии с помощью различных неинвазивных диагностических методов, включая аутофлуоресценцию глазного дна (FAF), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ретромодалную визуализацию [3–5]. Но, учитывая высокую фенотипическую вариабельность НДС, общепринятым является мультимодальный подход к визуализации сетчатки. Под термином «мультимодальная визуализация» в научной литературе понимают подход к диагностике одного заболевания путем комбинации различных методов визуализации. Технологии визуализации сетчатки *in vivo* вместе с электрофизиологическими исследованиями являются фундаментальными для диагностики, мониторинга прогрессирования и контроля результатов лечения НДС [1, 3].

В данной статье в серии клинических случаев мы приводим пример мультимодальной визуализации НДС на приборе Mirante (Nidek, Япония) и сопоставляем полученные данные с результатами электрофизиологических методов диагностики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 пациента с различными НДС: пигментным ретинитом (ПР), болезнью Штаргардта, в том числе с *fundus flavimaculatus* (FF) и вителлиформной макулодистрофией взрослых.

Всем пациентам проводили электрофизиологические исследования и обследование на приборе Mirante (Nidek, Япония).

Электроретинографию (ЭРГ) выполняли на электроретинографе фирмы MBN (Россия), электроокулографию (ЭОГ) — на системе RETIscan Science (Roland Consult, Германия).

Мультимодальная диагностическая система Mirante (Nidek, Япония) представляет собой комбинацию конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (cSLO) высокого разрешения (4К HD) и спектрального ОКТ. ОКТ Mirante захватывает 85 000 А-сканов в секунду. Максимальная длина скана — 16,5 мм. cSLO имеет 4 отдельных лазерных источника (синий лазер — 488 нм, зеленый лазер — 532 нм, красный лазер — 670 нм и инфракрасный лазер — 790 нм), способных проникать на разную глубину сетчатки, что позволяет их использовать в разных технологиях диагностики. В приведенных примерах использованы следующие методы визуализации сетчатки: цветная фундус-фотография cSLO (синий, зеленый и красный лазер), в том числе ультраширо-

кого поля 163°, FAF (синий и зеленый лазер) и ретрорежим (инфракрасный лазер).

FAF — неинвазивный метод визуализации флуорофоров природных молекул, которые поглощают и излучают свет определенной длины волны. Флуоресценция — это свойство определенных молекул излучать свет с большей длиной волны, чем длина волны возбуждающего излучения. Основным источником сигнала аутофлуоресценции сетчатки является возбуждение флуорофоров в липофусцине.

Ретрорежим основан на использовании инфракрасного лазера 790 нм, центрального упора и эксцентричной апертуры для получения псевдо-3D-изображения. В стандартном режиме cSLO прямой отраженный свет воспринимается центральной апертурой, а рассеянный свет блокируется. В ретрорежиме все наоборот, прямой отраженный свет блокируется, а боковая апертура воспринимает только рассеянный свет с определенной стороны (в боковом направлении) [4]. Изображение появляется как тень от силуэтов ретинохориоидальных деталей и интратретиальных объектов. Выпуклый объект может визуализироваться как вогнутый или выпуклый в зависимости от выбранной апертуры.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Вителлиформная макулодистрофия взрослых.* Пациент Т., 55 лет, обратился в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца с жалобами на снижение зрения. Острота зрения OD — движение руки у лица OS 0,1.

Электрофизиологические исследования: ЭОГ — оценка постоянного потенциала глаза и функции пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). У пациента ЭОГ имеет нормальный вид с темновым спадом в темповую фазу и световым подъемом в световую. Коэффициент Ардена составляет 2,4 на OD и 2,5 на OS.

Данные мультимодальной визуализации у пациента с вителлиформной макулодистрофией взрослых представлены на рисунке 1, А–Д.

*Болезнь Штаргардта.* Пациент Т., 45 лет. Анамнез: двусторонняя прогрессирующая потеря центрального зрения, дефекты цветового зрения по таблицам Рабкина. Острота зрения с максимальной коррекцией составила OU 0,17. Длительность течения заболевания составляет более 15 лет.

Молекулярная генетика: у пациента обнаружены три наиболее часто встречающиеся мутации в гене *ABCA4*: p.L541P, p.A1038V и p.G1961E. Белок *ABCA4*, кодируемый одноименным геном (ОМИМ\* 601691), 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, участвующего в рециркуляции ретиналя, играющего важную роль в зрительном цикле. Учитывая комплексные данные ДНК-диагностики и инструментального обследования, у пациента верифицировали болезнь Штаргардта с аутосомно-рецессивным типом наследования, являющуюся наиболее

частой макулярной дистрофией. Пациенту и его родителям не проводили сегрегационно-молекулярный анализ ввиду недоступности родителей пробанда. Однако наличие трех ранее описанных патогенных мутаций с большой долей вероятности подтверждает диагноз.

Электрофизиологические исследования: максимальная ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ — в норме; макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная (амплитуда b-волны составила 60 % от нормы на обоих глазах).

Данные мультимодальной визуализации у пациента с болезнью Штаргардта представлены на рисунке 2, А–Д.

*Fundus flavimaculatus.* Пациент Л., 28 лет. Предъявляет жалобы на снижение зрения, нарушение цветоощущения и снижение зрения в темноте. Острота зрения с максимальной коррекцией составляет ОУ 0,7–0,8.

Электрофизиологические исследования: амплитуда b-волны максимальной ЭРГ умеренно снижена и составляет около 70 % от нижней границы нормы. Латентность a- и b-волн максимальной ЭРГ удлинена. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц снижена и составляет около 20 % от нормы. Амплитуда b-волны макулярной хроматической ЭРГ на красный стимул снижена до 40 % от нормы.

Данные мультимодальной визуализации пациента с FF представлены на рисунке 3, А–Д.

*Пигментный ретинит.* Пациент А., 67 лет. Диагноз ПР установлен в возрасте 29 лет. Никталопия (жалобы на отсутствие зрения в темноте). Острота зрения с коррекцией бинокулярно 0,4. Концентрическое сужение поля зрения до 5 град. от точки фиксации.

Молекулярная генетика: обнаружены ранее описанные патогенные мутации: миссенс-мутация p.Thr2465Ser, нонсенс-мутация p.Cys385\* и делеция p.Thr2883fs в гене EYS (ОМИМ 612424), который кодирует одноименный белок, экспрессирующийся в наружных сегментах фоторецепторов и значимый для поддержания морфологии фоторецепторов и зрительных функций, опосредованных ими. Все мутации установлены в гетерозиготном состоянии. Данные молекулярно-генетической диагностики позволили установить ПР 25-го типа с аутосомно-рецессивным наследованием. В данном случае пробанду и его родителям не проводили сегрегационно-молекулярный анализ ввиду недоступности родителей пробанда. Однако наличие трех ранее описанных патогенных мутаций с большой долей вероятности подтверждает диагноз.

Электрофизиологические исследования: скотопическая ЭРГ, максимальная ЭРГ, высокочастотная и ритмическая ЭРГ на 30 Гц — нерегистрируемые; макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная.

Данные мультимодальной визуализации пациента с ПР и кистозным макулярным отеком (КМО) представлены на рисунке 4, А–Д.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали серию клинических случаев НДС на основе мультимодальной визуализации при помощи платформы Mirante (Nidek, Япония) и электрофизиологических методов исследования.

*Вителлиформная макулодистрофия взрослых* — редкая наследственная макулопатия, впервые описанная Гассом в 1974 г., характеризуется поздним началом (40–60 лет), медленным прогрессированием и высокой вариабельностью морфологических и функциональных изменений [6]. Типичным проявлением на глазном дне являются билатеральные, асимметричные фовеолярные или перифовеолярные субретинальные

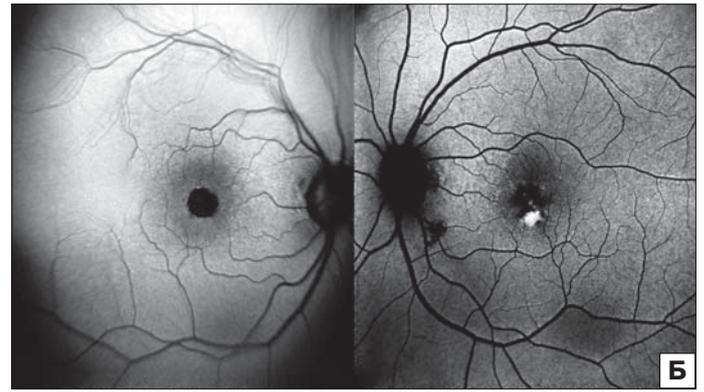
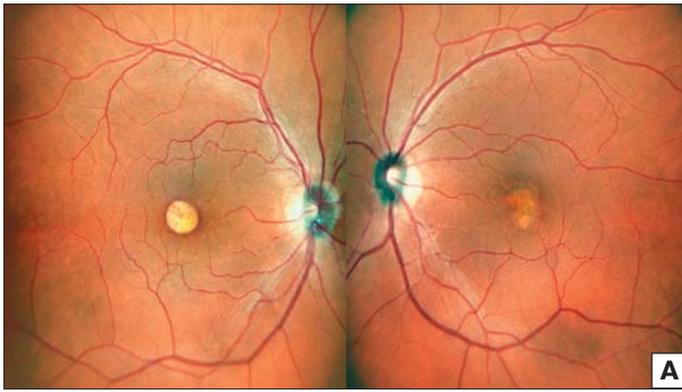
поражения округлой или овальной формы желтого цвета [5].

В представленном клиническом случае правый глаз соответствовал атрофической стадии вителлиформной макулодистрофии взрослых. На цветном изображении в фовеолярной области визуализировался округлый атрофический очаг с четкими границами (рис. 1, А), которому на FAF соответствовала зона гипоаутофлуоресценции (рис. 1, Б), а в ретрорежиме — гиперрефлективный фокус (рис. 1, В). ОКТ подтверждает атрофическую стадию заболевания, выявляя характерные структурные изменения в виде отсутствия наружного ядерного слоя, наружной пограничной мембраны, наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и ПЭС (рис. 1, Г).

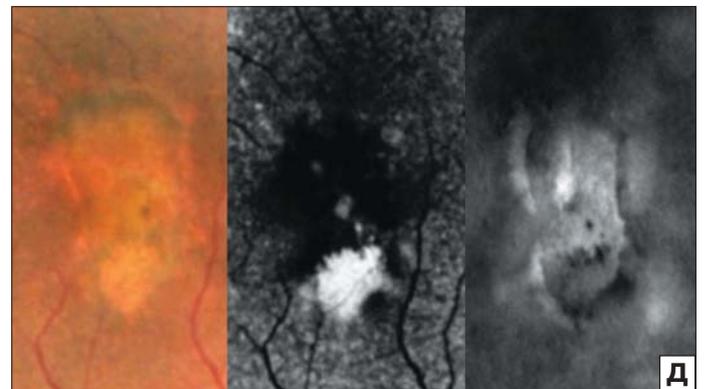
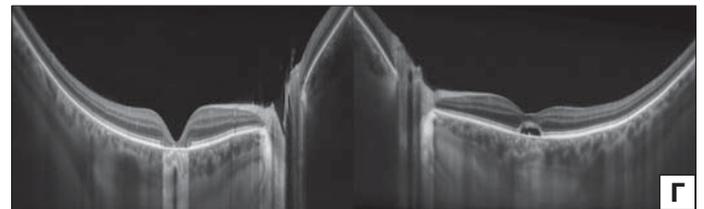
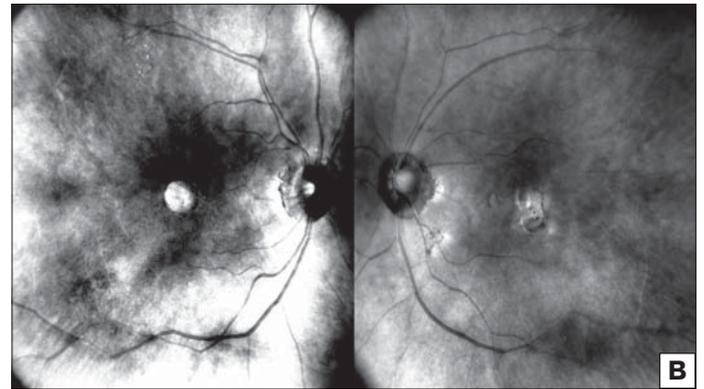
Левый глаз соответствовал стадии псевдогипопиона вителлиформной макулодистрофии взрослых. На цветном изображении хорошо виден приподнятый очаг в форме вертикального овала с небольшим желтоватым фокусом в нижней части (рис. 1, А). Ключом к определению стадии болезни явилось обнаружение горизонтального уровня жидкости с помощью сопоставления изображений вителлиформного очага, полученных с помощью цветной фундус-фотографии cSLO, FAF и ретромодалной визуализации (рис. 1, Д). На стадии псевдогипопиона вителлиформный материал оседает в нижних отделах субретинального пространства, а в верхних отделах образуется оптический пустая зона, четко визуализируется горизонтальная граница раздела двух сред. FAF обнаружила интенсивную гипераутофлуоресценцию в нижних отделах вителлиформного очага с хорошо видимой горизонтальной границей сверху, которой полностью соответствовала гипорефлективная область (тень), выявленная на псевдо-3D-изображении. Вителлиформный материал состоит из внеклеточных структур, включающих остатки наружных сегментов фоторецепторов с накопленным липофуцином, что и определяет интенсивность сигнала аутофлуоресценции. ОКТ верифицирует наличие субфовеолярного куполообразного вителлиформного очага между ПЭС и мембраной Бруха (см. рис. 1, Г).

Для оценки функции ПЭС выполнена ЭОГ. У пациента ЭОГ имеет нормальный вид с темновым спадом в темновую фазу и световым подъемом в световую. Коэффициент Ардена составляет 2,4 на правом глазу и 2,5 на левом при норме более 1,5. Нормальные показатели ЭОГ позволяют классифицировать изменения, выявленные клинически и с помощью ОКТ, FAF и ретроизображения, как вителлиформную макулодистрофию взрослых. Она возникает у взрослых, чем отличается от болезни Беста, при которой коэффициент Ардена снижен.

*Болезнь Штаргардта* — это, как правило, аутосомно-рецессивная макулярная дистрофия, связанная с мутацией в гене *ABCA4* [7, 8]. В описываемом клиническом случае имеются типичные изменения, связанные с поздней стадией болезни Штаргардта: билатеральная потеря центрального зрения при нормальной функциональной активности периферической сетчатки, атрофические очаги в макуле, окруженные разнообразными по форме пятнами. Центральной зоне атрофии на цветном изображении глазного дна (рис. 2, А, Б) соответствовал гипоаутофлуоресцентный сигнал FAF с четкими границами, отражающий потерю ПЭС (рис. 2, В). Вокруг зоны атрофии на FAF присутствовало гало гипераутофлуоресценции (рис. 2, В), связанной с нарушением метаболизма на уровне комплекса «ПЭС/фоторецепторы» с накоплением липофусцина (пятна). FAF, кроме возможности определения границ области атрофии, позволяет отслеживать прогрессирование болезни Штаргардта. Показано, что скорость роста макулярной атрофии зависит от исходной



**Рис. 1.** Пациент с вителлиформной макулодистрофией взрослых. А — цветная фундус-фотография cSLO. Двустороннее асимметричное фовеолярное поражение. OD — атрофическая стадия. Округлый очаг атрофии в фовеа с четкими границами. OS — стадия псевдогипопиона. Приподнятый очаг в фовеа в форме вертикального овала с желтоватым фокусом (в нижней части), соответствующий субретинальному скоплению материала. Б — FAF. OD — очаг гипоавтофлуоресценции с четкими границами, соответствует зоне атрофии пигментного эпителия сетчатки. OS — фокус гиперавтофлуоресценции в фовеолярной зоне, соответствует субретинальному скоплению вителлиформного материала. В — ретрорежим. OD — гиперрефлективный фокус округлой формы с четкими границами. OS — область с четкими границами в форме выпуклого вертикального овала с гипорефлективным уровнем жидкости (темная тень). Г — ОКТ. OD — атрофия пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и наружных слоев сетчатки, усиленная рефлективность хориоидеи. OS — субфовеолярный куполообразный гипорефлективный субретинальный вителлиформный очаг между ПЭС и мембраной Бруха. Д — OS — детекция уровня жидкости с помощью сопоставления изображений вителлиформного очага по данным цветной фундус-фотографии cSLO, FAF и ретрорежима



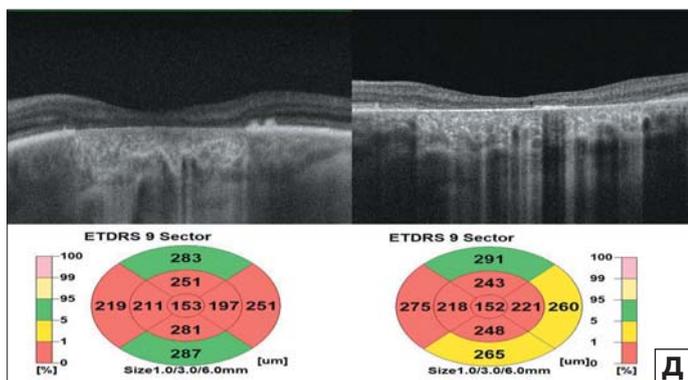
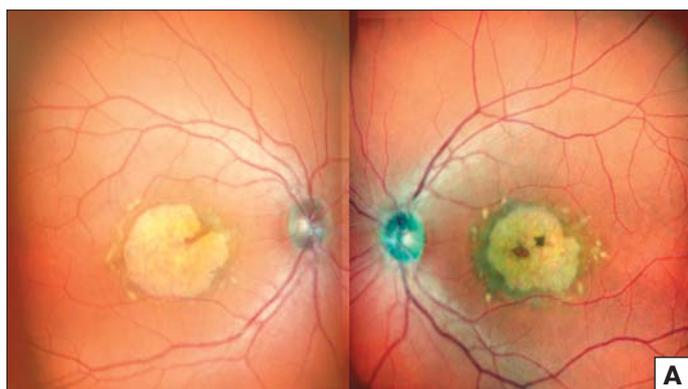
**Fig. 1.** Patient with vitelliform adult-onset foveomacular dystrophy. A — color fundus image cSLO. Bilateral asymmetric foveolar lesion. OD atrophic stage. Rounded focus of atrophy in the fovea with clear boundaries. OS stage of pseudohypopyon. Elevated focus in the fovea in the form of a vertical oval with a yellowish focus (in the lower part), corresponding to a subretinal accumulation of material. Б — FAF. OD focus of hypo-autofluorescence with clear boundaries, corresponds to the zone of retinal pigment epithelium atrophy. OS focus of hyper-autofluorescence in the foveolar zone, corresponding to subretinal accumulation of vitelliform material. В — retro mode. OD hyperreflective focus of a rounded shape with clear boundaries. OS area with clear boundaries in the form of a convex vertical oval with a hyporeflexive fluid level (dark shadow). Г — OCT. OD atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) and outer layers of the retina, increased choroid reflexivity. OS subfoveal dome-shaped hyporeflexive subretinal vitelliform focus between RPE and Bruch's membrane. Д — OS liquid level detection using image matching of vitelliform lesion from, color fundus imaging cSLO, FAF and retro-mode

площади гипоавтофлуоресценции ( $\text{мм}^2$ ), более крупные поражения прогрессировали быстрее, чем более мелкие [8]. Псевдотрехмерная картина детально визуализирует зону атрофии и примыкающие к ней иррегулярные по форме пятна, коррелируя с картиной FAF (рис. 2, Г). С учетом этой корреляции можно по аналогии использовать ретрорежим для оценки прогрессирования заболевания. Ретрорежим использует инфракрасную длину волны и является более комфортным для пациентов, чем FAF. Однако в литературе нам не встретилось продольных исследований с использованием ретромодалной визуализации при болезни Штаргардта. ОКТ объективно подтверждает структурные изменения, связанные с атрофией ПЭС и фоторецепторов (рис. 2, Д).

Максимальная ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ были в норме, что характеризует соответственно функ-

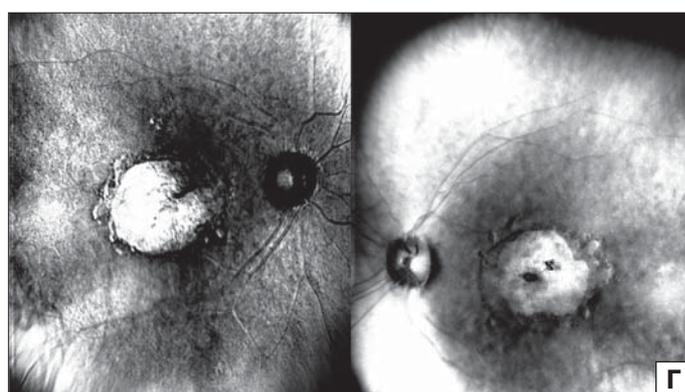
цию периферической сетчатки и колбочковой системы сетчатки как нормальную. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная (амплитуда b-волны составила 60 % от нормы на обоих глазах), что свидетельствует о нарушении функции и коррелирует с данными цветной фундус-фотографии, ОКТ, ретрорежима и FAF.

*Fundus flavimaculatus (FF)* — фенотипическое проявление болезни Штаргардта, описанное Franceschetti, характеризуется поздним началом и медленным прогрессированием [9]. Типичным проявлением заболевания являются множественные пятна, выявляемые при офтальмоскопии. Пятна возникают в результате накопления липофусцина на уровне ПЭС, имеют различную форму и размеры. В приведенном клиническом случае чаще всего встречались пятна вытянутой формы (что отличает пятна



от друз), соприкасающиеся друг с другом под разными углами, они могли формировать х-образную, у-образную или форму, напоминающую рыбий хвост (рис. 3, А, Б). Пятна диффузно распределялись от фoveа до средней периферии сетчатки. Глазное дно приобрело характерный сотовидный узор (рис. 3, А, Б). FAF выявила как гипо- так и гиперавтофлуоресценцию пятен, что отражает изменение состава липофусцина в ПЭС и время появления пятен (рис. 3, В). Продольные исследования пятен с помощью FAF показали изменение характера флуоресцентного сигнала с течением времени: от постепенного увеличения гиперавтофлуоресценции с последующим постепенным снижением до гипоавтофлуоресценции. В работе М. Voigt и соавт. [10] была обнаружена корреляция интенсивности автофлуоресценции пятен и степени проникновения гиперрефлективного материала через слои сетчатки по данным ОКТ с максимальным сигналом FAF при наличии депозитов на уровне наружного ядерного слоя сетчатки. В рассматриваемом клиническом случае гиперрефлективные фокусы депозитов (рис. 3, Д), соответствующие пятнам, в основном располагались на уровне внутренней части ПЭС (тип I по данным ОКТ-классификации пятен G. Querques и соавт. [11]).

Одной из особенностей болезни Штаргардта и FF, хорошо видимой на цветных изображениях и FAF, яв-

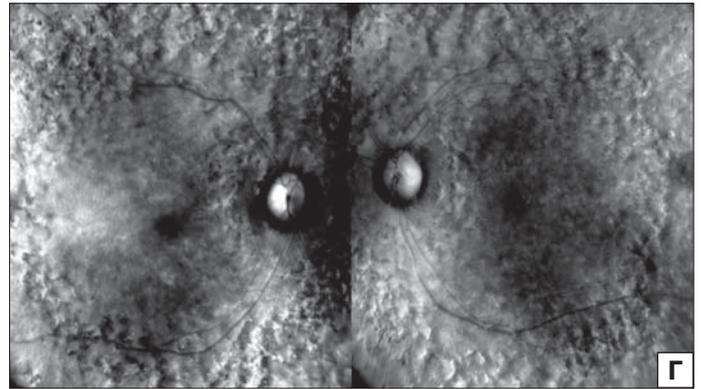
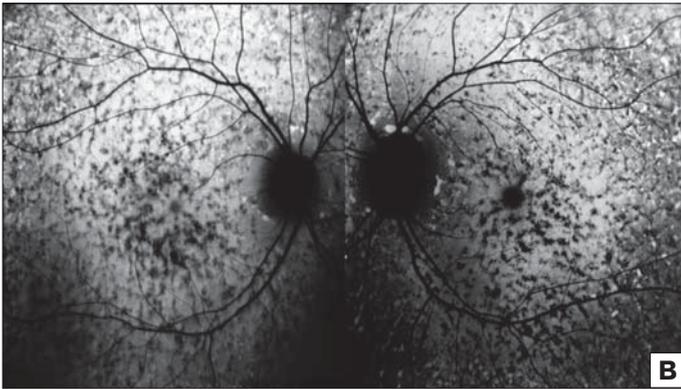
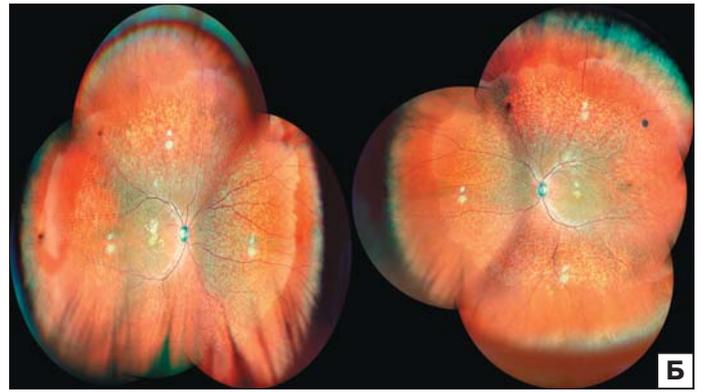
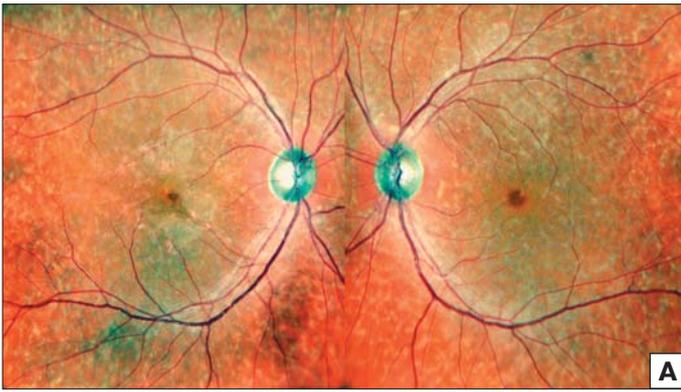


**Рис. 2.** Пациент с болезнью Штаргардта. А — цветная фундус-фотография cSLO. OU — визуализируется центральная зона атрофии, окруженная полиморфными желтыми перифовеолярными пятнами. Б — цветная фундус-фотография cSLO ультраширокого поля. В — FAF. OU — гипоавтофлуоресцентная область в макуле с четкими границами, окруженная гиперавтофлуоресцентными пятнами (гало). Г — изображение в ретрорежиме. OU — гиперрефлективный очаг с четкими границами, вокруг которого визуализируются иррегулярные по форме образования, соответствующие пятнам на цветном изображении. Д — ОКТ у пациента с болезнью Штаргардта. OU — истончение сетчатки в фовеолярной зоне. OU — потеря ПЭС и фоторецепторов, усиление сигнала от хориоидеи

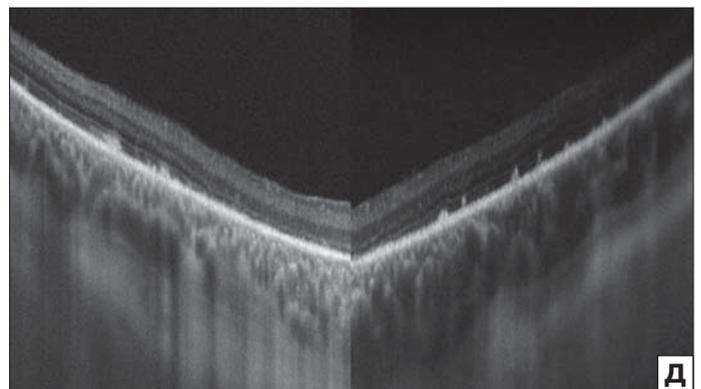
**Fig. 2.** Patient with Stargardt's disease. А — the central zone of atrophy is visualized, surrounded by polymorphic yellow juxtafoveal flecks. Б — ultra-wide field cSLO color fundus image. В — FAF. OU a hypo-autofluorescent area in the macula with clear boundaries surrounded by hyper-autofluorescent flecks (halos). Г — retro-mode image of a patient with Stargardt's disease. OU a hyperreflective focus with clear boundaries, around which formations of irregular shape are visualized, corresponding to retinal flecks on a color image. Д — OCT in a patient with Stargardt's disease. OU thinning of the retina in the foveolar zone. OU loss of RPE and photoreceptors, increased signal from the choroid

ляется относительная перипапиллярная сохранность, характеризующаяся отсутствием пятен и атрофии ПЭС в перипапиллярной области сетчатки (рис. 3, А–В). Точные причины относительной сохранности области сетчатки вокруг диска зрительного нерва при наличии распространенного заболевания остаются неясными. Предполагают, что в данной области сетчатки более благоприятное соотношение «фоторецептор / клетка ПЭС», а также меньшее фотоокислительное повреждение и накопление липофусцина на уровне комплекса «фоторецептор / ПЭС» вследствие более толстого вышележащего перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки [12].

Псевдо-3D-изображение демонстрирует иррегулярную топографию поверхности пятен на уровне наружной сетчатки и ПЭС в виде уникальной картины, напоминающей лунную поверхность или поверхность листа железа после чеканки (рис. 3, Г). Большинство патологических участков соот-



**Рис. 3.** Пациент с *Fundus flavimaculatus*. А — цветная фундус-фотография сSLO. OU — диффузное распределение желто-белых пятен от фовеа до средней периферии сетчатки. Перипапиллярная зона (зона вокруг ДЗН) интактна от пятен. Б — панорамное изображение (комбинация ультрашироких изображений). В — FAF. OU — множественные фокальные участки гипер- и гипоаутофлуоресценции, соответствующие пятнам, выявленным на цветном изображении глазного дна. Г — изображение в ретрорежиме. OU — псевдо-3D-визуализация накопления липофусцина (пятен) на уровне ПЭС, в виде вытянутых возвышений с разной формой и размерами, напоминающих лунную поверхность или поверхность листа железа после чеканки. Д — ОКТ в проекции пятен. Г — гиперрефлективные фокусы депозитов на уровне ПЭС



ветствуют пятнам, выявленным на цветном изображении, но некоторые более мелкие изменения были видны только в ретрорежиме.

Амплитуда в-волны максимальной ЭРГ, отражающей функцию фоторецепторов и биполярных клеток периферической сетчатки, умеренно снижена и составляет около 70 % от нижней границы нормы. Латентность а- и в-волн максимальной ЭРГ удлинена. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц снижена и составляет около 20 % от нормы, что характеризует снижение биоэлектрической активности колбочковой системы сетчатки как более выраженное. Амплитуда в-волны макулярной хроматической ЭРГ на красный стимул снижена до 40 % от нормы, что свидетельствует об относительной сохранности функции фовеа. Из данных ЭРГ следует, что у пациента в большей степени скомпрометирована колбочковая система сетчатки, в наименьшей степени затронута фовеа, что коррелирует с острой зрения, картиной

глазного дна, FAF, ОКТ и ретрорежимом.

*Пигментный ретинит* представляет собой гетерогенную группу наследственных дистрофий сетчатки, характеризующихся нарушением сумеречного зрения, прогрессирующими дефектами поля зрения от периферии к центру и в конечном итоге, на поздних стадиях заболевания, слепотой. Прогрессирование заболевания сопровождается снижением биоэлектрической активности сетчатки, морфоструктурными изменениями на уровне наружной и внутренней сетчатки и сосудистой оболочки [13, 14]. Потеря зрения при ПР является результатом гибели фоторецепторов и клеток ПЭС.

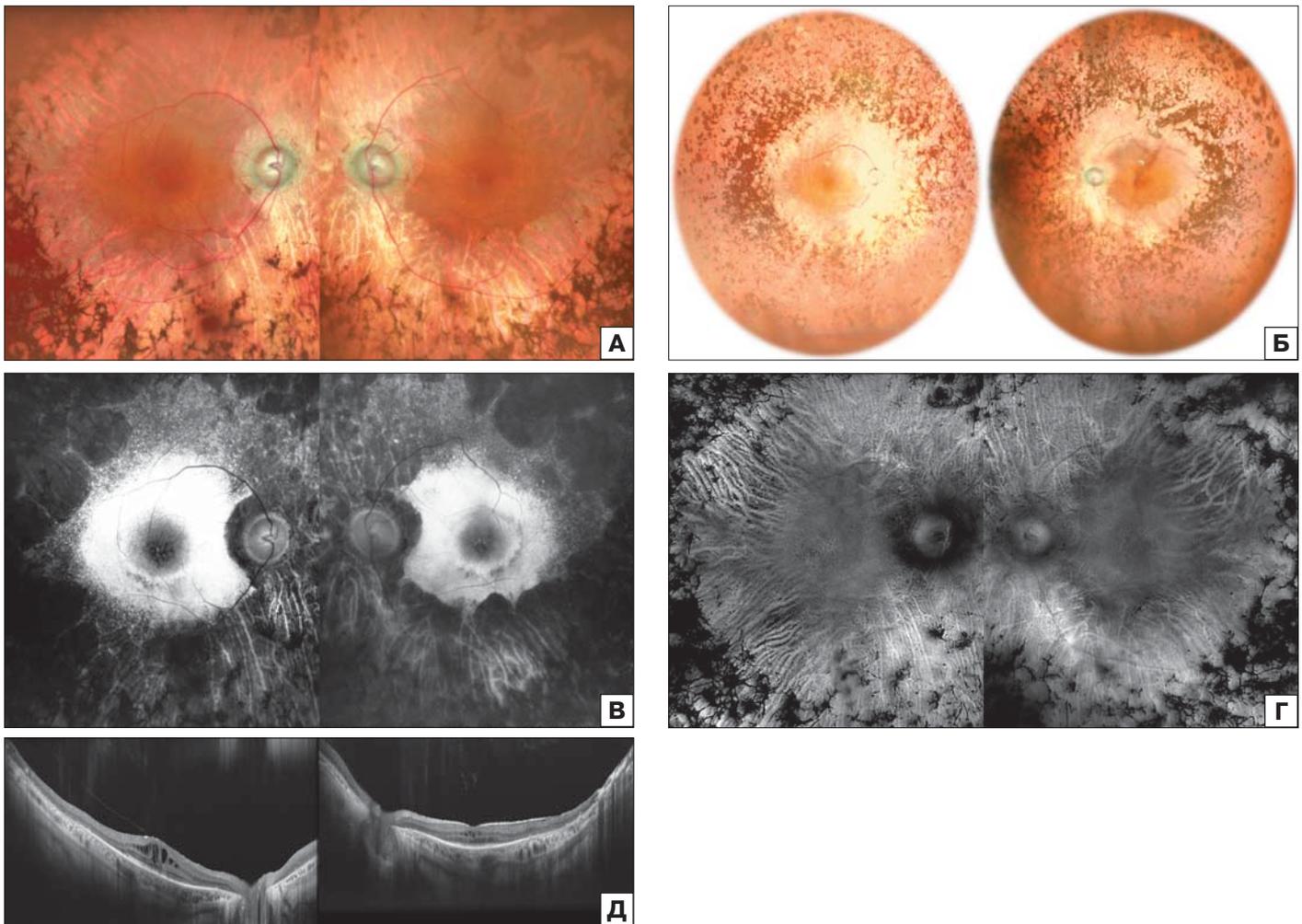
Мы описали клинический случай ПР с КМО. Наиболее характерными признаками, видимыми на цветном изображении глазного дна у пациента на поздних стадиях ПР, являются: отложение пигмента в виде «костных телц» на периферии сетчатки, сужение и уменьшение количества ретинальных сосудов, «восковидная бледность» диска зрительного нерва (рис. 4, А, Б). «Костные телца» представляют собой меланинсодержащие клетки ПЭС на уровне внутренней сетчатки, они хорошо видны на цветном изображении (рис. 4, А, Б) и в ретрорежиме (рис. 4, Г). На FAF отчетливо видны участки гипоаутофлуоресценции на периферии сетчатки вследствие дегенерации фоторецепторов и ПЭС (рис. 4, В). Обращает на себя внимание хорошо

видимая сосудистая сеть хориоидеи на периферии псевдо-3D-изображения, коррелирующая с участками атрофии по данным FAF. Парафовеально выявляется гиперавтофлуоресцентное кольцо, известное как кольцо Робсона — Холдера, которое отражает границу между функционально нормальной сетчаткой и сетчаткой с отсутствием функциональной активности. Предполагают, что гиперавтофлуоресценция кольца связана с локальным накоплением липофусцина из-за интенсивного фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов ПЭС [15]. Сужение диаметра кольца может служить объективным критерием прогрессирования заболевания.

КМО при ПГ, по данным литературы, встречается у 10–50 % пациентов [16]. Точный патогенез образования КМО при ПР неизвестен, предполагают несколько возможных механизмов или их комбинацию: нарушение гематоретинального барьера, дисфункция насосной функции ПЭС, дисфункция клеток Мюллера,

витреоретинальная тракция и антиретиальные антитела [16]. На FAF КМО визуализировался как слегка приподнятые мультифокальные участки гиперавтофлуоресценции в виде лепестков или лучей (OD > OS) (рис. 4, В). Гиперавтофлуоресценция при КМО может быть обусловлена наличием флуорофоров в кистах, а также смещением макулярных пигментов (лютеин, зеаксантин), что дает возможность визуализировать естественную аутофлуоресценцию ПЭС. FAF не дает информацию о структуре и площади отека. Ретрорежим позволяет более детально идентифицировать каждое из многочисленных кистозных пространств и оценить площадь отека (рис. 4, Г). На ОКТ в поперечном сечении хорошо видны многочисленные кистозные пространства на уровне внутреннего ядерного слоя (рис. 4, Д).

Выявленные с помощью мультимодальной системы Mirante структурные изменения хорошо коррелировали с данными ЭРГ. Скотопическая ЭРГ была нерегистрируемая, что свидетельствует об



**Рис. 4.** Пациент с пигментным ретинитом. А — цветная фундус-фотография сSLO. OU — отложение пигмента по типу «костных телец» за пределами сосудистых аркад, ДЗН имеет восковидную бледность, сужение и уменьшение количества ретинальных сосудов. Б — цветная фундус-фотография сSLO ультраширокого поля. В — FAF. OU — участки гипоавтофлуоресценции вследствие дегенерации фоторецепторов и ПЭС. Парафовеолярное кольцо гиперавтофлуоресценции (кольцо Робсона — Холдера). Визуализируется кистозный макулярный отек OD > OS в виде мультифокальной гипер- или изофлуоресценции в центре макулы, по форме напоминающей «лепестки». Г — изображение в ретрорежиме. Псевдо-3D-визуализация многочисленных полигональных кистозных пространств, более крупных на OD, чем на OS. На периферии изображения хорошо видны «костные тельца» и сосуды хориоидеи. Д — ОКТ пациента с кистозным макулярным отеком, ассоциированным с пигментным ретинитом. Многочисленные полиморфные кистозные пространства OD > OS на уровне внутреннего ядерного слоя

**Fig. 4.** Patient with retinitis pigmentosa. А — color fundus photograph of a cSLO. OU pigment deposition by the type of “bone spicules” outside the vascular arcades, the optic disc has “waxy pallor”, narrowing and a decrease in the number of retinal vessels. Б — ultra-wide field cSLO color fundus photograph. В — FAF. OU areas of hypo-autofluorescence due to degeneration of photoreceptors and RPE. Parafoveolar hyper-autofluorescence ring (Robson — Holder ring). Cystic macular edema OD > OS is visualized as multifocal hyper- or iso fluorescence in the center of the macula, shaped like “petals”. Г — retro-mode image. Pseudo-3D visualisation of numerous polygonal cystic spaces, larger on OD than on OS. On the periphery of the image, “bone spicules” and vessels of the choroid are clearly visible. Д — OCT in a patient with cystic macular edema associated with retinitis pigmentosa. Numerous polymorphic cystic spaces OD > OS at the level of the inner nuclear layer

отсутствии функции палочковой системы сетчатки, максимальная — также нерегистрируемая, что отражает отсутствие функции фоторецепторов и биполярных клеток периферической сетчатки. Высокочастотная и ритмическая ЭРГ на 30 Гц — нерегистрируемые, что говорит об отсутствии функции колбочковой системы. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная, что свидетельствует о снижении функции фоторецепторов и биполярных клеток макулярной области сетчатки и в то же время об остаточной функции колбочковой системы в пределах кольца Робсона — Холдера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цветная фундус-фотография сSLO, FAF, ретрорежим и ОКТ, выполненные на единой платформе Mirante, предоставляют важную информацию как для клинических, так и для фундаментальных исследований НДС. С помощью неинвазивных методов визуализации сетчатки показаны специфические морфоструктурные паттерны заболеваний, хорошо коррелировавшие с данными функциональных методов диагностики. Комбинация мультимодальной визуализации на платформе Mirante (Nidek, Япония) в сочетании с электрофизиологическими методами исследований может быть успешно использована в комплексной диагностике, мониторинге прогрессирования и оценке результатов лечения НДС.

### Литература/References

1. Duncan J.L., Pierce E.A., Laster A.M., et al. Inherited retinal degenerations: current landscape and knowledge gaps. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; 7 (4): 6. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.4.6>
2. Ellingford J.M., Barton S., Bhaskar S., et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J. Med. Genet.* 2016; 53 (11): 761–7. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837>
3. Pichi F., Morara M., Veronese C., Nucci P., Ciardella A.P. Multimodal imaging in hereditary

- retinal diseases. *J. Ophthalmol.* 2013; 2013: 63435. <https://doi.org/10.1155/2013/634351>
4. Maurizio B.P., Pierluigi I., Stelios K., et al. Retro-mode imaging and fundus autofluorescence with scanning laser ophthalmoscope of retinal dystrophies. *BMC Ophthalmol.* 2012; 12:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-12-8>
5. Grob S., Yonekawa Y., Elliott D. Multimodal imaging of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014; 28 (2): 104–10. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.02.001>
6. Gass J.D. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1974; 72: 139–56.
7. Tanna P., Strauss R.W., Fujinami K., Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101: 25–30. <https://dx.doi.org/10.1167%2Ftvst.8.2.16>
8. Strauss R.W., Kong X., Ho A., et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 12-month period. *ProgStar Report No. 11. JAMA Ophthalmol.* 2019; 137 (10): 1134–45. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.2885>
9. Franceschetti A., François J. Fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol. Rev. Gen. Ophthalmol.* 1965; 25 (6): 505–30.
10. Voigt M., Querques G., Atmani K., et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 330–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.001>
11. Querques G., Levezuel N., Benhamou N., et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (9): 1157–62. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094136>
12. Cideciyan A.V., Swider M., Aleman T.S., et al. ABCA4-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (12): 4739–46. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0805>
13. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б. и др. Постфоторецепторные слои сетчатки и макулярная электроретинограмма при пигментном ретините. *Офтальмология.* 2020; 17 (1): 81–7. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-81-87> [Zol'nikova I.V., Milash S.V., Chernyak A.B., et al. Retinal postphotoreceptor layers and macular electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Oftal'mologiya.* 2020; 17 (1): 81–7 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-81-87>]
14. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б. и др. Толщина фоторецепторных слоев сетчатки, хориоидеи и биоэлектрическая активность макулярной области при пигментном ретините. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (3): 39–45. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139> [Zol'nikova I.V., Milash S.V., Chernyak A.B., et al. Thickness of the retinal photoreceptor layers and the choroid, and bioelectrical activity of the macula in retinitis pigmentosa. *Vestnik oftal'mologii.* 2019; 135 (3): 39–45 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139>]
15. Lima L.H., Cella W., Greenstein V.C., et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 2009; 29 (7): 1025–31. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181ac2418>
16. Strong S., Liew G., Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (1): 31–7. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309376>

**Вклад авторов в работу:** С.В. Милаш — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; И.В. Зольникова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; В.В. Кадышев — написание текста.

**Authors' contribution:** S.V. Milash — conceptualisation and design of the research, data collection and analysis, writing the article, editing; I.V. Zolnikova — conceptualisation and design of the research, data collection and analysis, writing the article, editing; V.V. Kadyshev — writing the article.

Поступила: 24.08.2020

Переработана: 13.09.2020

Принята к печати: 14.09.2020

Originally received: 24.08.2020

Final revision: 13.09.2020

Accepted: 14.09.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Сергей Викторович Милаш** — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

**Инна Владимировна Зольникова** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, <https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

**Виталий Викторович Кадышев** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

**Для контактов:** Сергей Викторович Милаш, [sergey\\_milash@yahoo.com](mailto:sergey_milash@yahoo.com)

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Sergei V. Milash** — researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Inna V. Zolnikova** — Dr. of Med. Sci., senior research, Kravkov laboratory of clinical electrophysiology of vision  
*Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia*

**Vitaliy V. Kadyshev** — Cand. of Med. Sci., senior research associate of the laboratory of clinical epidemiology

**Contact information:** Sergei V. Milash, [sergey\\_milash@yahoo.com](mailto:sergey_milash@yahoo.com)