

# Частота внутриглазных кровоизлияний при наследственных витреоретинальных дистрофиях

О.Ю. Яценко, О.С. Велибекова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России, Москва

*Наследственные витреоретинальные дистрофии (ВРД) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат дегенеративные изменения сетчатки и стекловидного тела. Внутриглазные кровоизлияния при наследственных ВРД встречаются с различной частотой. При одних заболеваниях (болезнь Вагнера, болезнь Йенсена, синдромы Книста, Марфана, Элерса — Данлоса, Альпорта, Блоха — Сульцберга, Уокера — Варбурга) внутриглазные кровоизлияния практически не встречаются, при других витреоретинопатиях (X-сцепленный врожденный ретиношизис, семейная экссудативная витреоретинопатия, болезнь Норри, синдром Стиклера) внутриглазные кровоизлияния встречаются значительно чаще. Описаны генетические аспекты заболеваний, их клиническая картина. Особенное внимание уделено частоте развития и клиническим проявлениям внутриглазных кровоизлияний при вышеуказанных витреоретинопатиях.*

**Ключевые слова:** наследственные заболевания, витреоретинальные дегенерации, X-сцепленный врожденный ретиношизис, семейная экссудативная витреоретинопатия, болезнь Норри, синдром Стиклера, внутриглазные кровоизлияния, гемофтальм.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 1: 104-110

Частота внутриглазных кровоизлияний колеблется, по данным литературы, от 4,6 до 18,7 % [1–4]. Наиболее частыми причинами этих состояний являются травмы глазного яблока, общие соматические заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз), ревматические заболевания, болезни крови [4–6]. Большую группу составляют гемофтальмы, развившиеся на фоне перенесенного тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС), внутриглазных васкулитов, дистрофий и разрывов сетчатки, внутриглазных новообразований [7–9].

Несмотря на схожесть клинической картины, патогенез кровоизлияний значительно различается. Так, при травмах глаза источником кровоизлияния может быть и непосредственное разрушение оболочек глаза с повреждением кровеносных сосудов в результате проникающего ранения и их поражение в результате контузии [2]. При сахарном диабете, посттромботической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации (ВМД), при опухолях сосудистой оболочки источником кровоизлияний зачастую являются новообразованные сосуды, а при разрыве

и отслойке сетчатки — собственные сосуды сетчатки [6–8]. Данное обстоятельство обуславливает, наряду с симптоматическим лечением внутриглазных кровоизлияний, необходимость применения и патогенетически направленной терапии.

Кроме вышеописанных состояний, протекающих с развитием внутриглазных кровоизлияний, встречаются врожденные и наследственные заболевания, сопровождающиеся геморрагическими проявлениями в глазу [10–13].

Наследственные витреоретинальные дегенерации (ВРД) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат дегенеративные изменения сетчатки и стекловидного тела у людей молодого возраста, связанных между собой кровным родством [14].

Общепринятой классификации наследственных витреоретинопатий в настоящее время нет. В зависимости от выраженности экстраокулярных отклонений ВРД подразделяют на две группы: ВРД без системных нарушений и ВРД с системными нарушениями.

Частота внутриглазных кровоизлияний при наследственных ВРД значительно варьирует. Так, для болезни Вагнера, болезни Йенсена, синдромов Книста, Марфана, Элерса — Данлоса, Альпорта, Блоха — Сульцберга, Уокера — Варбурга наличие внутриглазных кровоизлияний не характерно. При других витреоретинопатиях, таких как X-сцепленный врожденный ретиношизис, семейная экссудативная витреоретинопатия (болезнь Крисвика — Скепенса), болезнь Норри, синдром Стиклера, внутриглазные кровоизлияния встречаются значительно чаще [10, 12, 13, 15–20].

*X-сцепленный ювенильный ретиношизис (X-СЮР)* — врожденная двусторонняя витреоретинальная дегенерация. Встречается в популяции с частотой от 1:5000 до 1:30 000 [21, 22]. Впервые отдельные признаки этого заболевания были описаны еще в XIX в. В 1898 г. J. Naas описал «радиальную кистозную макулопатию» у 2 мужчин и предположил воспалительный характер этого заболевания [23]. Несмотря на то, что X-СЮР известен уже более 80 лет, он до сих пор вызывает значительные трудности в правильной постановке диагноза. Заболевание поражает в основном лиц мужского пола, женщины являются носителями патологического гена и, за редким исключением, клинически здоровы [24–26]. В литературе описано только несколько случаев развития этого заболевания у женщин, эти случаи касались родственных браков, где отец был болен X-СЮР, а мать была носителем патологической X-хромосомы [27].

Ген RS1, ответственный за развитие X-СЮР, локализуется в дистальной части короткого плеча 22-й хромосомы [28]. Он состоит из 6 экзонов, кодирующих 224 аминокислоты белка-предшественника, играющего важную роль в фосфолипидном связывании и клеточной адгезии [29]. Этот комплекс плотно соединяет поверхности фоторецепторов и биполярных клеток, что поддерживает структуру сетчатки и обеспечивает функционирование синапсов фоторецептор — биполярная клетка [10, 29]. Мутации, вызывающие изменения структуры белка или его преждевременную деградацию, приводят к расщеплению нейросенсорной сетчатки. К 2016 г. идентифицировано 196 мутаций, ответственных за развитие X-СЮР [24, 30].

Основные клинические проявления заболевания возникают в заднем полюсе глаза. Для X-СЮР характерно отсутствие фовеолярного рефлекса, наличие в макулярной области интраретинальных кист, приводящих к образованию радиальных складок внутренней пограничной мембраны и формированию характерной фигуры — «спиц в колесе» [31]. Кроме того, по данным литературы, в 17,5–50 % случаев отмечается наличие периферического ретиношизиса в нижневисочной части, отложение белых точек в виде *albipunctatus* и неспецифические атрофические изменения в макулярной области [23, 31–33].

Встречаются также полиморфные атрофические хориоретинальные очаги и деструктивные изменения в стекловидном теле с образованием васкулярных и аваскулярных мембран [11, 15, 16, 34]. Помимо характерных изменений на глазном дне у пациентов часто диагностируют косоглазие, нистагм, гиперметропию, нарушение цветовосприятия, фовеолярную эктопию [32, 35].

Наиболее часто заболевание проявляется в возрасте 4–10 лет [18, 32]. После этого оно принимает либо стационарное течение, либо продолжает медленно прогрессировать. К признакам прогрессирования относятся: увеличение ретиношизиса по площади или по высоте, появление разрывов в стенке ретиношизиса, рецидивирующие кровоизлияния в сетчатку, полость ретиношизиса или в стекловидное тело, развитие отслойки сетчатки [25].

Сведения в литературе о характере внутриглазных кровоизлияний у пациентов с X-СЮР значительно отличаются. Наиболее часто описаны гемофтальмы, значительно реже — ретинальные кровоизлияния и кровоизлияния в шизис [16, 36]. Нет единого мнения и о встречаемости кровоизлияний — авторы приводят данные как о единичных случаях, так и об их значительной частоте [16, 26, 36]. Так, по данным R. Molday и соавт., кровоизлияния в стекловидное тело осложняют клиническое течение X-СЮР примерно в 5 % и наиболее часто встречаются в первое десятилетие жизни [25].

И.М. Мосин и соавт. приводят результаты длительного наблюдения и лечения 10 мальчиков (20 глаз) с X-СЮР. В 5 (25 %) глазах (у 4 больных) были диагностированы кровоизлияния в полость шизиса или в стекловидное тело [15].

Подобные результаты приводят и N-K. Wang и соавт. [17]. Они выявили в 4 из 23 обследуемых глаз кровоизлияния в стекловидное тело, что составило 17 % от всех наблюдений. Авторы особенно подчеркивают, что во всех случаях гемофтальм сопровождался наличием периферического ретиношизиса [17].

Еще большую частоту геморрагий описали N. George и соавт. [18], которые наблюдали 5 детей до 2 лет с нистагмом, косоглазием и высокопроминирующим буллезным ретиношизисом, вовлекающим макулу. Геморрагии в полость шизиса или в стекловидное тело авторы выявили у 4 из 5 больных [18].

В работах других авторов, наоборот, приводятся данные о редко встречающихся кровоизлияниях при X-СЮР. Так, В. Conway и R. Welch [10] упоминают только об одном мальчике с геморрагической кистой сетчатки, локализованной в нижневисочном квадранте. Подобного мнения придерживаются К. Kawano и соавт., описавшие 2 мальчиков, у которых в возрасте 3 мес появился нистагм и косоглазие, а в возрасте 11 и 20 мес были обнаружены двусторонние гигантские кисты сетчатки и гемор-

рагии в стекловидном теле [37]. Одного пациента с гемофтальмом наблюдали и С. Vijayasarathy и соавт. [34].

По мнению ряда авторов, развитие гемофтальма связано с разрывами стенок нефиксированных и колеблющихся при перемещениях стекловидного тела сосудов, а также с нарушениями проницаемости эндотелия сосудов в зонах неоваскуляризации [33].

Интересным представляется сообщение J. Lee и соавт. [26], наблюдавших 2 детей с гемофтальмом. У одного месячного ребенка, родившегося в 35 нед, авторы выявили двусторонний гемофтальм и отсутствие других изменений со стороны глаз. Во время проведения витрэктомии в обоих глазах был выявлен ретиношизис. Полость шизиса также была заполнена кровью. Данное наблюдение представляет определенный интерес, так как иллюстрирует возможность проявления гемофтальма как первого симптома при X-СЮР у детей первого года жизни [26]. Во втором случае у 3-месячного ребенка с отклонением глаза при осмотре было выявлено наличие двустороннего ретиношизиса с нижневисочной стороны и кровоизлияние в стекловидное тело. У данного ребенка на протяжении 3 лет наблюдались рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело и полость шизиса [26].

Нет также единого мнения о тактике и сроках лечения внутриглазных кровоизлияний при X-СЮР. Большинство авторов сходится во мнении, что кровоизлияния полностью рассасываются в течение нескольких месяцев [10, 15, 16].

Так, по наблюдению И.М. Мосина и соавт., 4 из 5 кровоизлияний рассосались в течение 3 мес и только у одного ребенка кровь резорбировалась в течение 8 мес. [15]. Подобные результаты приводят и В. Conway и К. Kawano и соавт.: у их пациента кровь внутри кисты полностью резорбировалась через 4 мес после выявления [10, 37].

Таким образом, по мнению большинства авторов, кровоизлияния в стекловидное тело, как правило, разрешаются самостоятельно [25, 26, 33]. Однако в литературе описаны случаи внутриглазных кровоизлияний, завершившихся образованием тракций с последующим витреоретинальным вмешательством [25, 26, 33].

*Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВРП)* — это наследственное заболевание, характеризующееся аномальным развитием сосудов сетчатки [38]. СЭВРП впервые описали V. Criswick и С. Schepens в 1969 г., обнаружив билатеральное поражение сетчатки и стекловидного тела у 6 пациентов из 2 семей [38]. Двумя годами позже J. Gow и G. Oliver, обследовав членов одной семьи, у которых имела место данная патология, пришли к выводу об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания [39]. Ими также была предложена первая классификация СЭВРП. В 1976 г. С. Sanny и G. Oliver, изучив ангиографические признаки при

СЭВРП, предположили, что первичным в патогенезе развития заболевания является прекращение периферического роста ретинальных сосудов [40]. Позже это было подтверждено и другими исследователями. В 1980 г. Н. Laqua значительно модифицировал классификацию J. Gow и G. Oliver, добавив в нее ангиографические признаки [41].

СЭВРП может передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типу наследования. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантный тип, связанный с мутацией гена, локализованного на длинном плече 11-й хромосомы, значительно реже — аутосомно-рецессивная и X-сцепленная форма СЭВРП (изменение генов в Xp21.3 или Xp11) [13, 42–44]. В последние 20 лет были выделены 5 генов, ответственных за развитие СЭВРП: NDP (X-сцепленная), LRP5 (доминантный и рецессивный), FZD4 (доминантный), TSPAN12 (доминантный и рецессивный) и ZNF408 (доминантный и рецессивный) [13, 44–46]. Предполагается, что первые четыре играют непосредственную роль в ретинальном ангиогенезе. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой [13, 47].

В настоящее время доказано, что в патогенезе СЭВРП основную роль играет преждевременная остановка нормального васкулогенеза на периферии сетчатки, что в дальнейшем приводит к неоваскуляризации сетчатки, развитию экстраретинальной фиброваскулярной ткани, появлению витреоретинальных тракций, экссудации и кровоизлияний в стекловидное тело, тракционной отслойке сетчатки [39, 43]. Задержка же развития периферической сосудистой сети, в свою очередь, обусловлена метаболическими расстройствами, индуцированными патологическими генами. С. Van Nouhuys обращает внимание на то, что нормальная сетчатка на 2–3-м месяце эмбрионального развития имеет маргинальную зону незрелой васкулярной ткани в форме буквы V, подобную той, что наблюдается у всех больных при СЭВРП [48].

Классификация, предложенная J. Gow и G. Oliver и дополненная Н. Laqua, сегодня во всем мире является наиболее распространенной [39, 41]. В ней выделяются 3 стадии заболевания:

— I: бессимптомное течение — наличие аваскулярных периферических зон сетчатки;

— II: экссудативные и пролиферативные изменения — расширенные и извитые сосуды с выраженной интра- и субретинальной экссудацией, наличие экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации и отслойки сетчатки, гетеротопия диска зрительного нерва и макулы;

— III: развитие осложнений — тотальная отслойка сетчатки, гемофтальм, вторичная глаукома, катаракта, помутнение роговицы.

СЭВРП, как правило, носит билатеральный характер, однако степень выраженности процесса на

обоих глазах может быть асимметричной. Основным и обязательным клиническим признаком СЭВРП является наличие периферических аваскулярных зон сетчатки. Обычно аваскулярная зона ограничивается темпоральным квадрантом, но возможно поражение и на 360°. По данным Н. Miyakubo и соавт., в 81 % случаев аваскулярная зона напоминает форму буквы V [49]. У края аваскулярной зоны имеются расширенные ретинальные сосуды и характерно формирование артериовенозных шунтов. Присутствует также изменение сосудов в заднем полюсе глаза. Авторы отмечают, что даже при легких формах заболевания, при отсутствии витреальных тракций сосуды могут иметь нетипичный темпоральный изгиб [49].

Ф. Nijhuis и соавт. [50] и С. Wilkinson [51] выделили 4 основных ангиографических признака у пациентов с СЭВРП: «подтягивание» перимакулярных капилляров к периферии, дилатация перимакулярных капилляров с незначительным ликеджем, периферические артериовенозные шунты с периодическим ликеджем проксимальнее аваскулярной зоны, внезапное прерывание капилляров.

Во многих работах, посвященных изучению СЭВРП, среди осложнений упоминается возможность развития внутриглазных кровоизлияний [12, 43, 50–52]. Так, есть сообщения, что у 8–32 % пациентов в поздней стадии СЭВРП возникает регма-тогенная отслойка сетчатки с рецидивирующими витреальными геморрагиями [50, 52]. Однако при детальном изучении литературы оказалось, что случаи внутриглазных кровоизлияний описаны очень редко.

Заслуживает внимание случай, описанный S. Leow и M-L. Bastion [12]. Они наблюдали 14-летнего ребенка с гемофтальмом и отслойкой сетчатки. Из анамнеза было известно, что ребенок имеет высокую близорукость и 9 мес назад, после небольшой травмы, отметил снижение зрения. Первоначально ситуация была расценена как травматическая отслойка сетчатки, и только после проведения флюоресцентной ангиографии (ФАГ) парного глаза (выявлены обширные периферические аваскулярные зоны во всех квадрантах с большим количеством сильно ветвящихся сосудов и наличием их анастомозов, а также выход флюоресцина из новообразованных сосудов) был установлен правильный диагноз — СЭВРП [12]. Появление кровоизлияния в стекловидное тело у 3-летней девочки в сочетании с катарактой и наличием периферических аваскулярных зон, выявленных на ФАГ, наблюдали P. Fei и соавт. [13].

*Синдром Стиклера (наследственная артроф-тальмопатия)* — наследственное заболевание соединительной ткани (коллагена) с преобладающим поражением глаз, костно-мышечной системы, изменениями лица, полости рта, сердечно-сосудистой системы и слуха [53, 54]. В стекловидном теле человека преобладает коллаген II типа, в меньшем количестве представлен коллаген IX и XI типов [55, 56]. Все

молекулы коллагена имеют тример из 3α-пептидных цепей. Они могут быть одинаковыми — коллаген II типа или разными — коллаген IX и XI типов [55].

Первоначально считали, что синдром Стиклера (СС) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлен мутациями в генах COL2A1 (локализуется в сегменте 12q13 и кодирует коллаген II типа), COL11A1 (в хромосоме 6p22-p21.3, кодирует α1-цепь коллагена XI типа), COL2A2 [53], однако открытие мутаций в гене COL9A1, расположенном на 6-й хромосоме, установило возможность и аутосомно-рецессивного типа наследования СС [53, 57].

Данный синдром впервые описан американским врачом G. Stickler и соавт. в 1965 г. [58]. Авторы выделили новую болезнь, основными симптомами которой были: прогрессирующая миопия, проявляющаяся в первой декаде жизни и заканчивающаяся отслойкой сетчатки, а также преждевременные дегенеративные изменения в различных суставах, их повышенная мобильность и расширение эпифизов по данным рентгенографии [58].

В зависимости от преобладания клинических проявлений выделяют несколько типов СС [55]. Поражение глаз в основном встречается при I типе СС и реже — при II [55]. Среди поражений глаз наиболее часто описана высокая миопия, деструкция стекловидного тела, дистрофия сетчатки, изменение угла передней камеры, эктопия хрусталика, катаракта, глаукома, отслойка сетчатки [14, 53, 57]. Во многих работах отмечено, что изменения в отдельных генах приводят к специфическим изменениям в стекловидном теле. Так, мутации в гене COL2A1 приводят к мембраноподобным изменениям в стекловидном теле. В свою очередь изменение COL11A1 сопровождается появлением бисероподобной деструкции стекловидного тела [56, 59]. Таким образом, по мнению P. Rishi и соавт. [60], изменение стекловидного тела у детей (наличие мембраноподобных или бисероподобных деструкций) является диагностическим критерием, позволяющим заподозрить СС, и является основанием для проведения молекулярно-генетического анализа.

В литературе нет четких данных о частоте внутриглазных кровоизлияний при СС. Одни авторы, наблюдая большое количество пациентов, не обнаружили кровоизлияний ни разу [57]. В других работах описаны ретинальные кровоизлияния, гемофтальм, гефема [20, 61]. С. Gerth-Kahler и соавт. наблюдали 4-недельного мальчика с СС и внутриглазным кровоизлиянием [61]. У младенца были выявлены изменения суставов и лицевого скелета, а также двусторонние преретинальные и витреальные кровоизлияния. На фоне проводимого консервативного лечения к 3 мес. кровоизлияние практически рассосалось. Генетический анализ установил мутации в гене COL2A1. Данное наблюдение представляется особенно ценным, так как описанный двусторонний

геофтальм у новорожденных представляет крайне редкий случай [61].

N. Young и соавт. наблюдали 32-летнюю женщину с гифемой и неоваскулярной глаукомой, развившейся на фоне СС [20].

*Болезнь Норри (окулоцереброакустический синдром)* — редко встречающаяся X-сцепленная форма ретиальной дисплазии, характеризующаяся развитием двусторонней слепоты в раннем возрасте, вследствие пролиферации недифференцированных клеток сетчатки и стекловидного тела с формированием ретролентальных масс, часто сочетающаяся с прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью и когнитивными нарушениями [14, 62].

Заболевание впервые описано в 1927 г. G. Norrie. Он описал семью, в которой у нескольких мальчиков были выявлены ретролентальные фиброваскулярные массы. Позже M. Warburg сообщил о 59 пациентах с врожденной двусторонней слепотой и ретролентальными фиброваскулярными массами [63].

Болезнь Норри (БН) обусловлена мутациями в гене NDP, расположенном на хромосоме Xp11 [64]. Описано уже более 75 мутаций в этом гене, приводящих к развитию болезни [65]. Ген NDP отвечает за выработку белка норрина, принадлежащего к факторам роста. Предполагают, что функция последнего заключается в активации ряда генов, выделяющихся в раннем эмбриогенезе, которые отвечают за дифференцировку клеток сетчатки и обеспечивают кровообращение глаза [66, 67]. При гистологическом исследовании сетчатки при БН определяют незрелость ее клеток и наличие соединительной ткани [66].

Офтальмологическими проявлениями БН являются двусторонние ретролентальные массы, состоящие из патологических сосудов и глиальной ткани, отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, помутнение роговицы, врожденная катаракта, микрофтальм, гипоплазия радужки. Возможно развитие глаукомы, атрофии глаза [63, 68]. Учитывая, что БН — очень редкая наследственная патология, частота осложнений в виде гемофтальма описана только у небольшого количества пациентов [68]. Есть сообщения о проведении витрэктомии, показанием к которой явился гемофтальм при БН [69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость встречаемости внутриглазных кровоизлияний на фоне наследственных витреоретинопатий, особенно со стертой клинической картиной и отсутствием данных семейного анамнеза, может приводить к ошибочной постановке диагноза и, соответственно, неправильной тактике наблюдения за больными.

Наличие внутриглазных кровоизлияний, особенно у молодых людей, должно вызывать настороженность в отношении имеющегося у них наследственного заболевания и сопровождаться тщательным осмотром парного глаза, включая крайнюю периферию.

Пациенты с врожденными заболеваниями должны пожизненно оставаться под наблюдением окулиста, так как прогрессирование болезни и появление осложнений может наступить в любом возрасте.

## Литература/References

1. Lindgren G., Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. Current Opinion in Ophthalmology. 1996; 7 (3): 13–9.
2. Сомов Е.Е., Кутуков А.Ю. Тупые травмы органа зрения. Москва: МЕД прессинформ; 2009.  
Somov E.E., Kutukov A.Y. Blunt ocular trauma. Moscow: MEDpressinform; 2009 (in Russian).
3. Кански Дж., Милевски С., Дамато Б., Тэннер В. Заболевания глазного дна. Москва: МЕД прессинформ; 2009.  
Kanski J., Milewski S., Damato B., Tanner B. Ocular fundus diseases. Moscow: MED pressinform; 2009 (in Russian).
4. Al Harkan D.H., Kahtani E.S., Gikandi P.W., El-Asrar A.M.A. Vitreous hemorrhage in pediatric age group. Journal of Ophthalmology. 2014; Article ID 497083: 12, doi: 10.1155/2014/497083.
5. Анджелова Д.В. Гемофтальм у больных гипертонической болезнью. Вестник офтальмологии. 2005; 4: 28–30.  
Andzhelova D.V. Hemophthalmus in patients with hypertension. Vestnik oftal'mologii. 2005; 4: 28–30 (in Russian).
6. Воробьева И.В. Гемофтальм у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической ретинопатией. Технологии живых систем. 2012; 9 (5): 46–52.  
Vorob'eva I.V. Hemophthalmus in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. Technology of living systems. 2012; 9 (5): 46–52 (in Russian).
7. Шамбра С.В., Король А.Р. Рецидивирующий гемофтальм при клапанном разрыве сетчатки на фоне сенильного ретиношизиса. Офтальмологический журнал. 2014; 5: 84–6.  
Shambra S.V., Korol A.R. Recurrent hemophthalmus with retinal break valve in senile retinoschisis. Oftalmologicheskij zhurnal. 2014; 5: 84–6 (in Russian).
8. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; 2010.  
Tultseva S.N., Astakhov Y.S. Retinal vein occlusion (etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment). St. Petersburg: N-L; 2010 (in Russian).
9. Бровкина А.Ф., ред. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002.  
Brovkina A.F., ed. Ophthalmooncology. Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).
10. Conway B.P., Welch R.B. X-chromosome-linked juvenile retinoschisis with hemorrhagic retinal cyst. Am. J. Ophthalmol. 1997; 83 (6): 853–5.
11. George N.D., Yates J.R., Moore A.T. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 274–80.
12. Leow S. N., Bastion M-L. C. Familial exudative vitreoretinopathy presenting with unilateral rhegmatogenous retinal detachment in a Malay teenager. BMJ Case Rep. Published online. 2013; May. 5. doi: 10.1136/2013/009664.
13. Fei P., Zhu X., Jiang Z., et al. Identification and functional analysis of novel FZD4 mutations in Han Chinese with familial exudative vitreoretinopathy. Sci Rep. Published online. 2015; 4(Nov.). doi: 10.1038/srep16120.
14. Мосин И.М. Наследственные витреоретинопатии. В кн.: Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С., ред. Руководство по клинической офтальмологии. Москва: МИА; 2014: 375–410.  
Mosin I.M. Hereditary vitreoretinopathy. In: Brovkina A.F., Astakhov Yu.S., ed. Clinical Manual for ophthalmologists. Moscow: MIA; 2014: 375–410 (in Russian).
15. Мосин И.М., Неудахина Е.А., Славинская Н.В., Балаян И.Г., Корх Н.Л. Полиморфизм клинических проявлений X-сцепленного врожденного ретиношизиса. Офтальмохирургия. 2009; 2: 20–4.

- Mosin I.M., Neudakhina E.A., Slavinskaya N.V., Balayan I.G., Korkh N.L. Polymorphism of the clinical manifestations of X-linked congenital retinoschisis. *Oftal'mokhirurgija*. 2009; 2: 20–4 (in Russian).
16. Мосин И.М., Мошетова Л.К., Мишустин В.В., Летнева И.А. Буллезная форма X-сцепленного врожденного ретиношизиса у детей раннего возраста. *Вестник офтальмологии*. 2001; 1: 40–3. Mosin I.M., Moshetova L.K., Mishustin V.V., Letneva I.A. Bullous form of X-linked congenital retinoschisis in early aged children. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 1: 40–3 (in Russian).
  17. Wang N.-K., Liu L., Chen H.-M., et al. Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis. *Mol. Vis.* 2008; 14: 2321–32.
  18. George N.D., Yates J.R., Moore A.T. X linked retinoschisis. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79: 697–702.
  19. Gerth-Kahlert C., Grisanti S., Berger E., et al. Bilateral vitreous hemorrhage in a newborn with Stickler syndrome associated with a novel COL2A1 mutation. *J AAPOS*. 2011; 15 (3): 311–3.
  20. Young N.J., Hicings R.A., Sehim K., Bird A.C. Stickler's syndrome and neovascular glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1979; 63 (12): 826–31.
  21. Mooy C.M., Van Den Born L.I., Baarsma S., et al. Hereditary X-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Müller cells. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 979–84.
  22. Huopaniemi L., Rantala A., Tahvanainen E., et al. Linkage disequilibrium and physical mapping of X-linked juvenile retinoschisis. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 1139–49.
  23. Haas J. Ueber das Zusammenkommen von Veraenderungen der Retina und Choroidea. *Arch. Augenheilkd.* 1898; 39: 343–8.
  24. Xiao Y., Liu X., Tang L., et al. X-linked Retinoschisis: Phenotypic Variability in a Chinese Family. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20118.
  25. Molday R.S., Kellner U., Weber B.H.F. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31(3): 195–212.
  26. Lee J.J., Kim J.H., Kim S.Y., Park S.S., Yu Y.S. Infantile vitreous hemorrhage as the initial presentation of X-linked juvenile retinoschisis. *Korean. J. Ophthalmol.* 2009; 23 (2): 118–20.
  27. Ali A., Foreze A.H., Rizvi Z.H., Rehman T.U. Consanguineous marriage resulting in homozygous occurrence of X-linked retinoschisis in girls. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (4): 767–9.
  28. Sauer C.G., Gehrig A., Warneke-Wittstock R., et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat. Genet.* 1997; 17: 164–70.
  29. Molday L.L., Hicks D., Sauer C.G., Weber B.H., Molday R.S. Expression of X-linked retinoschisis protein rs1 in photoreceptor and bipolar cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 816–25.
  30. Ma X., Li X., Wang L. Novel xlrsl gene mutations cause X-linked juvenile retinoschisis in chinese families. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2008; 52: 48–51.
  31. Lesch B., Szabo V., Kanya M., et al. Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis. *Mol. Vis.* 2008; 14: 2321–32.
  32. Tantri A., Vrabec T.R., Cu-Unjieng A., et al. X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49: 214–30.
  33. Sikkink S.K., Biswas S., Parry N.R.A., Stanga P.E., Trump D. X-linked retinoschisis: an update. *J. Med. Genet.* 2007; 44 (4): 225–32.
  34. Vijayarathy C., Sui R., Zeng Y., et al. Molecular mechanisms leading to null-protein product from retinoschisin (RS1) signal-sequence mutants in X-linked retinoschisis (XLRs) disease. *Hum Mutat.* 2010; 31 (11): 1251–60.
  35. Mc Kibbin M., Booth A.P., George N.D.L. Foveal ectopia in X-linked retinoschisis. *Retina.* 2001; 21: 361–6.
  36. Kim J.E., Ruttum M.S., Koeberl M.J., Hassemmer E.L., Sidjanin D.J. Genetic and clinical evaluation of juvenile retinoschisis. *J AAPOS*. 2009; 13 (2): 215–7.
  37. Kawano K., Tanaka K., Murakami F., Ohba N. Congenital hereditary retinoschisis: evolution at the initial stage. *Albrecht. v. Graefes Arch. Ophthalmol.* 1981; 217 (4): 315–23.
  38. Criswick V.G., Schepens C.L. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 68: 578–94.
  39. Gow J., Oliver G.L. Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 86: 150–5.
  40. Canny C.L., Oliver G.L. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1976; 94: 1114–20.
  41. Laqua H. Familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Clin. Exp. Ophthalmol.* 1980; 213 (2): 121–33.
  42. Yang H., Li S., Xiao X., et al. Identification of FZD4 and LRP5 mutations in 11 of 49 families with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol. Vis.* 2012; 18: 2438–46.
  43. Yang H., Xiao X., Li S., Mai G., Zhang Q. Novel TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and their associated phenotypes. *Mol. Vis.* 2011; 17: 1128–35.
  44. Poulter J.A., Ali M., Gilmour D.F., et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (2): 248–53.
  45. Toomes C., Bottomley H.M., Jackson R.M., et al. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 721–30.
  46. Kondo H., Kusaka S., Yoshinaga A., et al. Mutations in the TSPAN12 gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 151: 1095–100.
  47. Gilmour D.F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015; 29 (1): 1–14.
  48. Van Nouhuys C.E. Signs, complications, and platelet aggregation in familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 111: 34–41.
  49. Miyakubo H., Hashimoto K., Miyakubo S. Retinal vascular in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 1984; 91: 1524–30.
  50. Nijhuis F.A., Deuntman A.F., Aan de Kerk A.L. Fluorescein angiography in mild stager of dominant exudative vitreoretinopathy. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 1979; 20: 107–14.
  51. Wilkinson C.P. Evidence-based analysis of prophylactic treatment of asymptomatic retinal and lattice degeneration. *Ophthalmology.* 2000; 107 (1): 12–5.
  52. Van Nouhuys C.E. Dominant exudative vitreoretinopathy and other vascular developmental disorders of the peripheral retina. *Doc. Ophthalmol.* 1982; 54 (1–4): 1–414.
  53. Camp G.V., Snoeckx R.L., Hilgert N., et al. A New Autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79 (3): 449–57.
  54. Карельян В.И., Тимолянова Е.К., Байбикова Г.Ш. Системный подход в диагностике заболеваний сетчатки (2 случая синдрома Стиклера). *Современные технологии в офтальмологии*. 2014; 1: 58–9. Karelyan V.I., Timolyanova E.K., Baybikova G.S. Systematic approach for the diagnostics of retinopathy (2 cases of Stickler syndrome). *Modern technologies in ophthalmology*. 2014; 1: 58–9 (in Russian).
  55. Snead M.P., McNinch A.M., Poulson A.V., et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond)*. 2011; 25 (11): 1389–400.
  56. Richards A.J., Martin S., Yates J.R.W. et al. COL2 A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84: 364–71.
  57. Alshahrani S.T., Ghazi N. G., Al-Rashaed S. Rhegmatogenous retinal detachments associated to Stickler syndrome in a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1–6.
  58. Stickler G.B., Belau P.G., Farrell F.J., et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin. Proc.* 1965; 40: 433–55.
  59. Richards A.J., Baguley D.M., Yates J.W., et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. Published online. 2000; Sep. 25. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62938-3.
  60. Rishi P., Maheshwari A., Rishi E. Stickler syndrome Indian. *J. Ophthalmol.* 2015; 63 (7): 614–5.
  61. Gerth-Kahlert C., Grisanti S., Berger E., et al. Bilateral vitreous hemorrhage in a newborn with Stickler syndrome associated with a novel COL2A1 mutation. *JAAPOS*. 2011; 15 (3): 311–13.

62. *Smith S.E., Muller T.E., Graham D., Sims K.B., Rehm H.L.* Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am. J. Med. Genet A.* 2012; 158A (8): 1909–17.
63. *Warburg M.* Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta. Ophthalmol. (Copenh).* 1966; 89: 1–47.
64. *Liu D., Hu Z., Peng Y., et al.* A novel nonsense mutation in the NDP gene in a Chinese family with Norrie disease. *Mol Vis.* 2010; 16: 2653–8.
65. *Aponte E.P., Pulido J.S., Ellison J.W., Quiram P.A., Mohny B.G.* A novel NDP mutation in an infant with unilateral persistent fetal vasculature and retinal vasculopathy. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30: 99–102.
66. *Хлебникова О.В., Дадали Е.Л.* Наследственная патология органа зрения. Москва: Авторская академия; 2014.
- Khlebnikova O.V., Dadali E.L.* Hereditary pathology of the eye. Moscow: Avtorskaja akademija; 2014 (in Russian).
67. *Xu Q., Wang Y., Dabdoub A., et al.* Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell.* 2004; 116: 883–95.
68. *Michaelides M., Luthert P.J., Moore A.T., Cooling R., Firth H.* Norrie disease and peripheral venous insufficiency. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (11): 1475.
69. *Hatsukawa Y., Nakao T., Yamagishi T., Okamoto N., Isashiki Y.* Novel nonsense mutation (Tyr44stop) of the Norrie disease gene in a Japanese family. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (12): 1452–3.

---

## The frequency of intraocular hemorrhage in hereditary vitreoretinal dystrophies

O.Yu. Yatsenko, O.S. Velibekova

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia*  
 olegyatsenko@rambler.ru

*Hereditary vitreoretinal degenerations are a heterogeneous group of diseases, which are based on the degenerative changes of the retina and the vitreous. The occurrence of intrahemorrhages is different for different hereditary vitreoretinal degenerations. In some diseases (Wagner's disease, Jensen syndrome, Kniest dysplasia, Marfan's, Ehlers — Danlos syndrome, Alport, Bloch — Sulzberger, Walker — Warburg) intraocular hemorrhages almost never occur. In other vitreoretinopathies (X-linked congenital retinoschisis, familial exudative vitreoretinopathy, Norrie disease, Stickler syndrome), intraocular hemorrhages occur more often. The review describes the genetic aspects of the diseases and their clinical pictures. Special attention is given to the incidence and clinical manifestations of intraocular hemorrhage in the above mentioned vitreoretinopathies.*

**Keywords:** hereditary diseases, vitreoretinal degenerations, X-linked congenital retinoschisis, familial exudative vitreoretinopathy, Norrie disease, Stickler syndrome, intraocular hemorrhages, hemophthalmus.

doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-104-110

*Russian Ophthalmological Journal, 2017; 1: 104–110*

---

Адрес для корреспонденции: 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России  
 olegyatsenko@rambler.ru