

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617.736-007.17-092.18

Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МАКУЛЯРНЫЕ ДИСТРОФИИ. ЧАСТЬ 1. ДИСТРОФИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДИСФУНКЦИЕЙ КЛЕТОК РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Цель – ознакомить читателя с относительно редкой гетерогенной группой заболеваний – наследственными макулярными дистрофиями, ассоциированными с поражением клеток ретинального пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов. Представлен обзор литературы, основу которого составили публикации из базы научных медицинских статей Medline. Обзор включает описание клинической картины, рассмотрение вопросов диагностики и дифференциальной диагностики основных ювенильных макулярных дистрофий, проиллюстрирован собственными клиническими примерами.

Ключевые слова: макулярные дистрофии; дистрофия Штаргардта; дистрофия Беста; ретикулярный пигментный эпителий; липофусцин; обзор.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А. Наследственные макулярные дистрофии. Часть 1. Дистрофии, ассоциированные с дисфункцией клеток ретикулярного пигментного эпителия. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(2): 103-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-103-108>

Для корреспонденции: Осипова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения (детской хирургии) ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail: natashamma@mail.ru

Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A.

HEREDITARY MACULAR DYSTROPHIES. PART 1. DYSTROPHIES ASSOCIATED WITH DYSFUNCTION OF RETINAL PIGMENT EPITHELIAL CELLS

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of Russian Ministry of Health,
Moscow, 105062, Russian Federation

Purpose – to acquaint the reader with a relatively rare heterogeneous group of diseases - hereditary macular dystrophies associated with damage to cells of retinal pigment epithelium and external segments of photoreceptors. A review of the literature based on publications from the Medline scientific medical articles database is presented. The review includes a description of the clinical picture, consideration of diagnosis and differential diagnosis of the main juvenile macular dystrophies, illustrated by own clinical examples.

Keywords: macular dystrophy; Stargardt's dystrophy; Best's dystrophy; retinal pigment epithelium; lipofuscin; review.

For citation: Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A. Hereditary macular dystrophies. Part 1. Dystrophies associated with dysfunction of retinal pigment epithelial cells. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)*. 2018; 13(2): 103-108. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-103-108>

For correspondence: Natal'ya A. Osipova, ophthalmologist of ophthalmology department (pediatric surgery) of The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: natashamma@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 12 April 2018

Accepted 03 May 2018

Наследственные макулярные дистрофии – гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся типичными изменениями макулярной зоны сетчатки, имеющих прогрессирующий характер течения и приводящих к снижению и изменению качества центрального зрения. В данном сообщении приведено описание клинической картины, рассмотрены

современные подходы к диагностике и отражены вопросы дифференциальной диагностики дистрофии Штаргардта и болезни Беста, макулярных дистрофий, ассоциированных с поражением клеток ретикулярного пигментного эпителия (РПЭ) и наружных сегментов фоторецепторов.

Наиболее распространенной формой наследственных макулярных дистрофий является дис-

трофия Штаргардта, впервые описанная в 1909 году Карлом Штаргардтом [1]. Частота заболевания составляет 1 на 10 000 населения. Это двусторонняя прогрессирующая дегенерация макулярной зоны, проявляющаяся обычно на первом или втором десятилетии жизни [2]. Развитие аутосомно-рецессивной формы дистрофии Штаргардта, которая встречается в популяции наиболее часто, обусловлено мутациями в гене АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA4 (ранее ABCR), локализующегося в мембранах дисков наружных сегментов фоторецепторов [3–5].

Пациенты предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, в ряде случаев, на появление метаморфопсий. У детей младшего школьного возраста низкая острота зрения выявляется, как правило, «случайно» при диспансерном обследовании. Пациенты обычно предпочитают условия с пониженным освещением, вместе с тем, выраженная фотофобия нехарактерна.

Офтальмоскопическая картина заболевания полиморфна [2, 6]. Существующая широкая генотипическая и фенотипическая гетерогенность при дистрофии Штаргардта зависит от пораженного гена, типа мутации в этом гене и степени поражения клеток, в которых экспрессируются гены-мутанты. Типичны изменения в макуле по типу «битого металла» или бронзы, развивающиеся за счет желтоватых вкраплений на уровне ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Первоначально могут отмечаться только расширение фовеального рефлекса, легкая зернистость РПЭ или определяться мелкие белые точки, дискретные нерегулярные желтые пятна, локализующиеся в непосредственной близости с фокальными областями атрофии РПЭ, которые могут иметь серую окраску при офтальмоскопии (рис. 1 – фотография глазного дна пациента, наблюдающегося авторами, см. вклейку). Эти пятна различаются по форме, размеру и распределению. Число их со временем увеличивается. Пораженные участки могут расширяться и сливаться с образованием более крупных областей хориоретинальной атрофии. Возможно появление картины «бычьего глаза» – темного центра, окруженного широким кольцом гипопигментации, за которым обычно следует кольцо гиперпигментации. Большие участки макулярной хориоретинальной атрофии могут сочетаться с декolorацией диска зрительного нерва, однако важно отметить, что монотонность диска зрительного нерва и уменьшение калибра сосудистой сети, характерные для колбочковых и палочко-колбочковых дистрофий, при дистрофии Штаргардта не наблюдаются. Одним из вариантов дистрофии Штаргардта является так называемое желтопятнистое глазное дно или *fundus flavimaculatus* (FF), при котором на-

блюдаются желто-беловатые пятна, локализующиеся по всему дну [7]. На тканевом уровне, видимые при офтальмоскопии желтые пятна представляют собой клетки РПЭ, которые насыщены гранулами флуоресцентного липофусцино-подобного материала, вызывающими увеличение их в размере [8].

На момент выявления дистрофии Штаргардта острота зрения может варьировать от 1,0 до 0,02. При изначально высокой остроте зрения наблюдается довольно быстрое ее снижение в подростковом возрасте, с итоговыми значениями 0,1–0,05 [9]. Следует отметить, что у пациентов с FF высокая острота зрения сохраняется относительно дольше [7]. Степень снижения остроты зрения зависит от расположения пораженных областей по отношению к фовеа и фовеоле.

При исследовании полей зрения выявляются центральная и парацентральные скотомы, при этом периферическое сужение поля зрения нехарактерно. Цветовосприятие, как правило, остается в норме, могут отмечаться изменения по типу дейтеранопии и красно-зеленой дисхромазии [2]. Никталопия редка, за исключением, в ряде случаев, поздних стадий болезни.

Амплитуда колбочкового фотопического сигнала общей электроретинограммы (ЭРГ), как правило, находится на нижней границе нормы или незначительно снижена при нормальных скотопических сигналах [10]. У пожилых людей, когда поражение макулы более выражено, затухание как фотопических, так и скотопических сигналов происходит пропорционально протяженности поражения макулы. Таким образом, общая ЭРГ имеет большое значение в плане дифференциальной диагностики с периферическими формами дегенерации сетчатки [11], однако малоинформативна для диагностики дистрофии Штаргардта, поскольку имеет тенденцию оставаться нормальной до поздней стадии болезни. При указанной дистрофии могут отмечаться отклонения в электроокулограмме (ЭОГ), что согласуется с патогенезом болезни, в который вовлечены клетки РПЭ.

К высокоинформативным неинвазивным методам диагностики и мониторинга дистрофии Штаргардта относятся коротковолновая и инфракрасная аутофлуоресценция и оптическая когерентная томография (ОКТ). При коротковолновой аутофлуоресценции выявляются зоны гипо- и гиперфлуоресценции в виде пятен и/или колец. На ОКТ зоны аномальной коротковолновой аутофлуоресценции совпадают с деструкцией так называемого эллипсоида (зоны сочленения внутренних/внешних сегментов фоторецепторов [IS/OS]) и потерей РПЭ, что также определяется с помощью инфракрасной аутофлуоресценции [12].

Характерным для болезни Штаргардта является симптом «темной» или «молчащей» хориоидеи в раннюю фазу флюоресцентной ангиографии (ФАГ), когда происходит перфузия хориокапилляров. Данный симптом является следствием экранирования флуоресценции за счет скопления липофусциноподобного вещества в клетках РПЭ. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания на ангиограммах может определяться окончательные дефекты в макулярной зоне, формирующиеся вследствие развития атрофии хориокапилляров, при этом наблюдается перфузия подлежащих более крупных сосудистых стволов.

Существует целый ряд заболеваний сетчатки, как наследственных, так и ненаследственных, требующих проведения дифференциальной диагностики с дистрофией Штаргардта и FF.

Fundus albipunctatus (белоточечное глазное дно) - аутосомно-рецессивная ночная слепота с дискретными белыми точками на уровне РПЭ, обычно не затрагивающими макулярную зону и не сопровождающаяся пигментными нарушениями. Острота зрения, как правило, не снижается. Характерным признаком заболевания является стационарная никталопия. При ФАГ отсутствует симптом темной сосудистой оболочки.

Ретинит punctata albescens характеризуется точечными желто-белыми повреждениями на уровне РПЭ, распространенными по всему главному дну, включая макулу. При этом наблюдается значительное нарушение пигментации с пятнистыми отложениями, которые создают картину окончательных дефектов при ФАГ. Симптом «молчащей» хориоидеи отсутствует.

Доминантные семейные друзы – это заболевание с небольшими округлыми желтоватыми часто группирующимися депозитами на уровне РПЭ в области макулы. В плане дифференциальной диагностики важное значение имеет ФАГ – отмечается равномерная флюоресценция друз (в то время как пятна при болезни Штаргардта являются нерегулярными по форме и создают неравномерную флуоресценцию), кроме того, также отсутствует симптом темной хориоидеи.

Дистрофия Кандори является непрогрессирующим состоянием, характеризующимся нерегулярными, грязно-желтыми пятнами, которые не поражают область макулы и локализуются между макулой и экватором. Важным дифференциальным симптомом является ночная слепота. Отмечается замедленная темновая адаптация. Зоны поражения сопровождаются пигментными нарушениями и являются гиперфлуоресцирующими на ФАГ.

Колбочковая дистрофия - это прогрессирующая панретиальная дегенерация, которая приводит к

снижению остроты зрения, а также характеризуется приобретенным нистагмом, глубоким нарушением цветного зрения, светобоязнью, а также выраженной и прогрессирующей потерей фотопических сигналов ЭРГ. Характерным является восковая височная бледность диска зрительного нерва в сочетании с сужением сосудов. Обычно в макуле отмечается имеется крапчатый пигментный рисунок с потерей или притуплением фoveального рефлекса и редкими периферическими пигментными изменениями (где плотность колбочек значительно ниже). Симптом «молчащей» хориоидеи на ФАГ отсутствует. При исследовании полей зрения определяются центральные или кольцевые скотомы.

При палочко-колбочковой дистрофии фотофобия может сочетаться с никталопией, наблюдаются изменения и фотопических, и скотопических сигналов ЭРГ, диагностируется сужение полей зрения, при офтальмоскопии определяются периферические пигментные изменения сетчатки. При ФАГ отсутствует симптом темной хориоидеи.

Еще одной относительно распространенной формой наследственной макулярной дистрофии с первичным поражением РПЭ является болезнь Беста (ББ). Частота ее составляет 1 на 25 000 населения. Заболевание впервые описал F.Best [13] в начале XX века как наследственную двустороннюю ювенильную макулярную дегенерацию с характерной кистой в макулярной зоне, напоминающей яичный желток.

Патогенетической основой развития заболевания является дисфункция клеток РПЭ, обусловленная мутацией в гене BEST1, кодирующем белок бестрофин, локализованный в базолатеральной мембране указанных клеток. Данные многочисленных исследований *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что бестрофин оказывает влияние на трансэпителиальный электрический потенциал клеток РПЭ, а также регулирует внутриклеточный уровень Ca^{2+} [14]. Следствием дисфункции бестрофина является патологическое накопление липофусциноподобного вещества в клетках РПЭ, а также между ним и слоем фоторецепторов.

При рождении глазное дно выглядит нормальным. Начальные изменения макулярной зоны могут быть диагностированы уже в возрасте 3-х лет как случайная находка при диспансерном осмотре. Заболевание может быть выявлено также при целенаправленном обследовании детей с отягощенным по ББ семейным анамнезом. У детей школьного возраста может отмечаться снижение остроты зрения или появление метаморфопсий, что является поводом для обращения к офтальмологу. С момента постановки диагноза, в среднем,

острота зрения снижается на две строчки в течение 5 лет, однако у многих пациентов она остается высокой, несмотря на наличие выраженных макулярных изменений.

Характерной особенностью ББ является стабильность изменений глазного дна. На превителлиформной стадии (I стадия) может наблюдаться сглаженность фовеального рефлекса или негрубые пигментные и желтоватые изменения на уровне РПЭ. Вителлиформная стадия (II стадия) развивается обычно в конце первого десятилетия жизни и офтальмоскопически определяется как округлый желтоватый очаг, напоминающий яичный желток, в макулярной области, обычно располагающийся строго симметрично относительно центра фовеа (рис. 2 – фотография глазного дна пациента, наблюдающегося авторами, см. вклейку). Размер очага варьирует от 0,5 до 2 ДД. Заболевание обычно носит двусторонний характер, но может протекать асимметрично. В редких случаях могут отмечаться дополнительные вителлиформные поражения на периферии глазного дна (многоочаговая форма ББ), что чаще наблюдается при вителлиформной макулярной дистрофии взрослых, в основе которой также лежит мутация гена *BEST1*.

На стадии псевдогипопиона (III стадия) желтоватое содержимое кисты вследствие законов гравитации «прорывается» через РПЭ в субретинальное пространство и опускается в нижнюю половину. На последующих стадиях резорбции вителлиформной кисты отмечается неоднородность офтальмоскопической картины и развитие стадии так называемой картины «яичницы-болтуньи» (IV стадия) (рис.3 – фотография глазного дна пациента, наблюдающегося авторами, см. вклейку). Окончательная резорбция указанного вещества сопровождается атрофией РПЭ и хориокапиллярного слоя и развитием последней, атрофической, стадии, характеризующейся рубцовыми изменениями макулярной зоны.

Как уже отмечалось, острота зрения при ББ может варьировать, но обычно сохраняется на высоком уровне вплоть до поздних стадий. Патогномичным признаком ББ являются изменения ЭОГ в виде снижения коэффициента Ардена, что является отражением изменения светового поверхностного мембранного потенциала клеток РПЭ. ЭОГ может использоваться для доклинической диагностики заболевания или выявления носителей патологического гена, поскольку электрофизиологические изменения предшествуют клинически значимому анатомическому повреждению. Показатели общей ЭРГ находятся в пределах нормы [15]. Цветовое зрение не изменено, возможно развитие протанопии. Периферические поля зрения

находятся в пределах нормы, однако возможно появление относительной центральной скотомы на ранних стадиях заболевания, или абсолютной центральной скотомы на последней, атрофической, стадии. На ФАГ вителлиформные скопления могут блокировать флуоресценцию фовеа. Последующая резорбция липофусциноподобного вещества и развивающаяся атрофия РПЭ приводит к появлению окончатых дефектов на ангиограммах. ББ может осложняться формированием хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНМ), что, согласно последним исследованиям, в ряде случаев отмечается уже на стадии псевдогипопиона [16]. Истинная частота ХНМ и тактика ведения таких пациентов не определены. При развитии ХНМ возможна ее визуализация с помощью ФАГ или ОСТ-ангиографии, которая в ряде случаев является более информативной [16].

Дифференциальная диагностика ББ проводится с целым рядом заболеваний, поражающих макулярную зону сетчатки.

Вителлиформная макулярная дистрофия взрослых развивается на 4–5-м десятилетии жизни и протекает благоприятно, с более медленными темпами прогрессирования, может сопровождаться небольшим снижением остроты зрения и метаморфопсиями. Размер вителлиформной кисты, как правило, меньше, чем при ББ (1/4–1/3 ДД), с гиперпигментацией в центре, окруженной областью атрофии. На ФАГ в центре зоны поражения отмечается блокада флуоресценции, а по краю – окончатые дефекты. Цветовое зрение и общая ЭРГ соответствуют возрастной норме.

При токсоплазмозе очаг в макулярной зоне глазного дна имеет неправильную форму с размытыми границами в активную фазу заболевания. При этом отмечается резкое и значительное снижение остроты зрения, которое является поводом обращения к офтальмологу. На стадии ремиссии воспалительного процесса границы его становятся четко очерченными с выраженным отложением пигмента. Важное значение в обследовании пациентов занимает иммунологическое исследование, а также ЭОГ.

Дифференциальный диагноз с колбочковой дистрофией проводится на основании офтальмоскопической картины, а также выявления нормальных показателей общей ЭРГ при ББ, патологических изменений колбочковой (макулярной) ЭРГ при колбочковой дистрофии, а также нормальной ЭОГ при последней. У пациентов с ББ нет выраженного нарушения цветового зрения, характерного для колбочковых дистрофий, а также отсутствует светобоязнь.

Следует отметить, что у пациентов с дистрофией Штаргардта с относительно большим по

площади поражением макулярной зоны может быть ошибочно диагностирована ББ. На последней, атрофической стадии, офтальмоскопическая картина заболеваний довольно схожа. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеет ЭОГ.

Еще одним состоянием, требующим проведения дифференциальной диагностики с ББ, является макулярная дистрофия в форме бабочки. При данной форме макулярной дистрофии отмечаются фовеальные пигментные изменения, отличающиеся от ББ. Тем не менее, как и при ББ, общая ЭРГ не изменена, а ЭОГ снижена. Тип наследования заболевания, как и ББ, аутомно-доминантный, болезнь сопровождается характерными изменениями макулярной зоны в форме бабочки, которые могут быть выявлены и у других членов семьи.

Плотные скопления базальных ламинарных друз в сочетании с мягкими экссудативными друзами при возрастной макулярной дегенерации могут создавать картину вителлиформной кисты, псевдогипопиона и атрофических изменений. Здесь также основным дифференциальным признаком являются нормальные показатели ЭОГ.

Макулярная дистрофия Sorsby – это так называемая псевдовоспалительная макулярная дистрофия, представляющая собой экссудативную дисковидную дегенерацию макулы, которая, как правило, развивается на 4–5-м десятилетии жизни. При данной патологии отсутствует характерная стадийность течения. Показатели ЭОГ находятся в пределах нормы.

Для макулярной дистрофии Северной Каролины характерны атрофические пятна в макулярной зоне, которые могут напоминать картину на IV стадии ББ. Основным дифференциальным признаком также является патологическая ЭОГ.

В заключение следует отметить, что в настоящее время эффективного лечения наследственных макулярных дистрофий не существует. Пациентам проводятся курсы поддерживающей ретинотрофической терапии. Будущее, очевидно, принадлежит генной терапии.

Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stargardt K. Uber familiare, progressive degenerationin der makulagegend des auges. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1909; 71: 534–50.
2. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. М.: Медицина, 2001.
3. Allikmets R., Singh N., Sun H., Shroyer N.F., Hutchinson A. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 1997; 15: 236–46.

4. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярно-генетические основы патогенеза наследственных дистрофий сетчатки. *Медицинская генетика.* 2004; 4: 160–9.
5. Zolnikova I.V., Rogatina E.V., Egorova I.V., Levina D.V., Demenkova O.N., Strelnikov V.V., Tanas A.S., Skvortsova N.A., Barh D., Prikaziuk E.G., Ivanova M.E. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian federation cohort. *European Journal of Medical Genetics.* 2017; 60(2): 140–7.
6. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, патогенез, лечение. *Клиницист.* 2010; 1: 29–33.
7. Franceschetti A., Francois J. Fundus flavimaculatus. *Arch. d'Ophthalmol.* 1965; 25: 505–30.
8. Delori F.C., Staurenghi G., Arend O., Dorey K., Goger D.G., Weiter J.J. In vivo measurements of lipofuscin in Stargardt's disease - fundus flavimaculatus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36: 2327–31.
9. Fishman G.A., Farber M., et al. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology.* 1987; 94: 809–14.
10. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта. *Вестн. офтальмол.* 2009; 1(125): 41–6.
11. Berson E.L. Retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34(5): 1659–76.
12. Greenstein V.C., Nunez J., Lee W., Schuerch K. et al. A comparison of en face optical coherence tomography and fundus autofluorescence in Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (12): 5227–36.
13. Best F. Ueber eine hereditare maculaaffektion. *Z. Augenhkld.* 1905; 13: 199–212.
14. Marmorstein A.D., Kinnick T.R., Stanton J.B., Johnson A.A., Lynch R.M., Marmorstein L.Y. Bestrophin-1 influences transepithelial electrical properties and Ca²⁺ signaling in human retinal pigment epithelium. *Molecular Vision.* 2015; 21: 347–59.
15. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Орловская Л.С., Пономарева Е.Н. Мультифокальная, макулярная и паттерн-ЭРГ при вителлиформной макулодистрофии Беста. *Офтальмология.* 2006; 3(2): 29–36.
16. Katargina L., Denisova E., Kogoleva L., Novikova O., Osipova N. Choroidal neovascularization secondary to best vitelliform macular dystrophy: is it rare? *Eur. J. Ophthalmol.* 2017; 27 (5): Abstracts from the 43 EPOS Annual Meeting, 31 August–2 September 2017. – Oxford, UK. – P. e157.

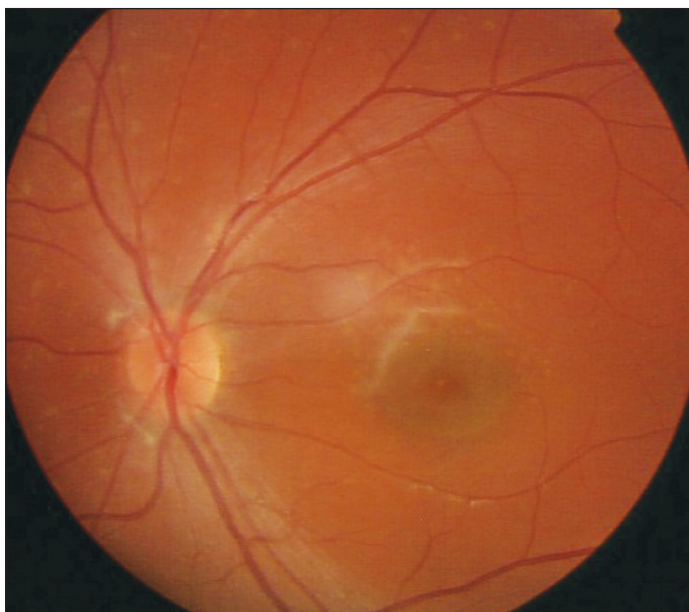
REFERENCES

1. Stargardt K. Uber familiare, progressive degenerationin der makulagegend des auges. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1909; 71: 534–50.
2. Shamshinova A.M. Hereditary and congenital diseases of retina and optic nerve. M.: Medicine, 2001. (in Russian)
3. Allikmets R., Singh N., Sun H., Shroyer N.F., Hutchinson A. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat. Genet.* 1997; 15: 236–46.
4. Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Molecular genetic basis of pathogenesis of hereditary retinal dystrophy. *Medical genetics.* 2004; 4: 160–9 (in Russian)
5. Zolnikova I.V., Rogatina E.V., Egorova I.V., Levina D.V., Demenkova O.N., Strelnikov V.V., Tanas A.S., Skvortsova N.A., Barh D., Prikaziuk E.G., Ivanova M.E. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian federation cohort. *European Journal of Medical Genetics.* 2017; 60(2): 140–7.
6. Zolnikova I.V., Rogatina E.V. Stargardt's dystrophy: clinic, diagnosis, pathogenesis, treatment. *Clinician.* 2010; 1: 29–33. (in Russian)
7. Franceschetti A., Francois J. Fundus flavimaculatus. *Arch. d'Ophthalmol.* 1965; 25: 505–30.
8. Delori F.C., Staurenghi G., Arend O., Dorey K., Goger D.G., Weiter J.J. In vivo measurements of lipofuscin in Stargardt's disease- fundus flavimaculatus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36: 2327–31.

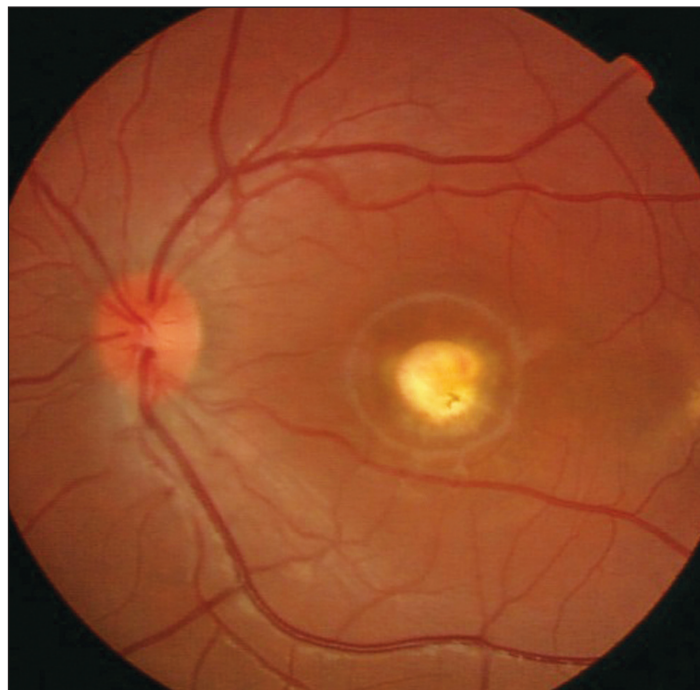
9. Fishman G.A., Farber M., et al. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology*. 1987; 94: 809–14.
10. Zolnikova I.V., Karlova I.Z., Rogatina E.V. Macular and multifocal electroretinography in the diagnosis of Stargardt's dystrophy. *Vest. oftal'mol.* 2009; 1 (125): 41-6 (in Russian)
11. Berson E.L. Retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34(5): 1659–76.
12. Greenstein V.C., Nunez J., Lee W., Schuerch K. et al. A comparison of en face optical coherence tomography and fundus autofluorescence in Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (12): 5227-36.
13. Best F. Ueber eine hereditäre maculaaffektion. *Z. Augenheilkd.* 1905; 13: 199–212.
14. Marmorstein A.D., Kinnick T.R., Stanton J.B., Johnson A.A., Lynch R.M., Marmorstein L.Y. Bestrophin-1 influences transepithelial electrical properties and Ca²⁺ signaling in human retinal pigment epithelium. *Molecular Vision*. 2015; 21: 347-59.
15. Zolnikova IV, Rogatina EV, Orlovskaya LS, Ponomareva E.N. Multifocal, macular and pattern-ERG with Vitelliform makulodystrophy Besta. *Ophthalmology*. 2006; 3 (2): 29-36. (in Russian)
16. Katargina L., Denisova E., Kogoleva L., Novikova O., Osipova N. Choroidal neovascularization secondary to best vitelliform macular dystrophy: is it rare? *Eur. J. Ophthalmol.* 2017; 27 (5): Abstracts from the 43 EPOS Annual Meeting, 31 August-2 September 2017. – Oxford, UK. – P. e157.

Поступила 12.04.18

Принята к печати 03.05.18



◀ Рис. 1. Глазное дно ребенка Л. 9 лет с дистрофией Штаргардта.
Парамакулярные локальные зоны атрофии РПЭ.



▶ Рис. 2. Глазное дно ребенка С. 6 лет с болезнью Беста на вителлиформной стадии.
В макулярной зоне определяется проминирующий округлый желтоватый очаг.



◀ Рис. 3. Глазное дно ребенка М. 12 лет с болезнью Беста на стадии резорбции вителлиформной кисты.
Картина «яичницы-болтуньи».